



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mutterschafts- Richtlinien

Stand: 24. November 2020

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	4
A-1	Rechtsgrundlage	4
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	4
A-2.1	Medizinische Grundlagen	5
A-2.2	Beschreibung der Methode	6
A-2.3	Bewertung der Testgüte von NIPT-RhD	6
A-2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	6
A-2.4.1	Festlegung einer Mindesttestgüte	8
A-2.5	Durchführungsbestimmungen	9
A-2.5.1	Beratung und Aufklärung	10
A-2.6	Weitere Änderungen	11
A-3	Würdigung der Stellungnahmen	12
A-4	Bürokratiekostenermittlung	12
A-5	Verfahrensablauf	12
A-6	Beschluss zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien	14
A-7	Anhang	19
A-7.1	Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin	19
A-7.2	Bewertung der Rechtsabteilung der Geschäftsstelle des G-BA zur Einordnung der nicht-invasiven pränatalen Rhesusfaktorbestimmung bezüglich GenDG und Beteiligung der Gendiagnostikkommission	27
A-7.3	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	39
A-7.3.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	39
A-7.3.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus- Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“	40
A-7.3.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	42
A-7.3.4	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes	65
A-7.4	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus- Sensibilisierung	69
A-7.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	70

B	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA	71
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	71
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	71
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	71
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	72
	B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	72
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	76
	B-5.1 Beschlussentwurf, Versicherteninformation, Servicedokument, Tragende Gründe, Fließtext Mu-RL im Änderungsmodus	77
	B-5.1.1 Beschlussentwurf	77
	B-5.1.2 Versicherteninformation	81
	B-5.1.3 Servicedokument.....	83
	B-5.1.4 Tragende Gründe	87
	B-5.1.5 Fließtext Mu-RL im Änderungsmodus.....	98
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	139
	B-6.1 Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B- 4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen.....	139
B-7	Mündliche Stellungnahmen	177
	B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	177
	B-7.2 Gedächtnisprotokoll der mündlichen Anhörung.....	179
	B-7.3 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen	185
C	Anlagenverzeichnis	187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
BAnz	Bundesanzeiger
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LL	Leitlinie
Mu-RL	Mutterschafts-Richtlinien
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation), Genf

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 24c bis § 24f SGB V bzw. § 8 Absatz 1 des Gesetzes über die Krankenversicherung der Landwirte (KVLG 1989) beschlossenen Richtlinien dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen (§§ 2 Absatz 1, 12 Absatz 1, 28 Absatz 1, 70 Absatz 1 und 73 Absatz 2 SGB V).

Soweit im Kontext dieser Regelungen erforderlich überprüft der G-BA gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Die Beratungen der Methode eines nicht-invasiven Pränataltests zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung im Rahmen der Mu-RL nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurden aufgenommen, nachdem der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) des G-BA auf Basis einer orientierenden Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin (Abt. FBMed) Hinweisen aus der Versorgung nachgegangen ist und geprüft hat, ob die Notwendigkeit einer Überprüfung der Mu-RL besteht. Dazu hat die Abt. FBMed die mitgelieferten Dokumente des Hinweisgebers und die im G-BA vorliegenden internationalen Leitlinien zur Mutterschaftsvorsorge genutzt.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 28. Juli 2016 mit dem Ergebnis der orientierenden Recherche der Abt. FBMed und der daraus abgeleiteten Empfehlung zu prüfen, ob neuere Tests Auswirkungen auf die therapeutische Versorgung von bestimmten Risikogruppen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge haben, auseinandergesetzt. Auf dieser Grundlage hat er dem Plenum empfohlen, das Beratungsverfahren einzuleiten und gleichzeitig einen Delegationsbeschluss für die Beauftragung des Instituts für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer entsprechenden Nutzenbewertung sowie für die Bekanntmachung des Beratungsthemas durch den UA MB zu fassen. Das Plenum ist am 18. August 2016 diesen Empfehlungen gefolgt und hat einen entsprechenden Beschluss gefasst.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat festgestellt, dass die internationalen Leitlinien bislang überwiegend die lückenlose Vornahme der pränatalen bzw. postpartalen Rhesusprophylaxe empfehlen. Tatsache ist aber, dass (aufgrund der statistischen Verteilung der Blutgruppen) etwa ein Drittel der verabreichten pränatalen Rhesusprophylaxen nicht notwendig sind, sofern der Nachwuchs eine rhesusnegative Blutgruppe hat. Ziel der Überprüfung der Mu-RL war es daher festzustellen, ob mittels eines nichtinvasiven Testverfahrens zur Bestimmung des Rhesusfaktors des ungeborenen Kindes eine unnötige Anwendung von humanem Anti-D-Globulin vermieden werden kann.

A-2.1 Medizinische Grundlagen¹

Von den Mädchen und Frauen in Deutschland sind 83 % Rhesus-D-positiv (RhD-positiv) und 17 % Rhesus-D-negativ (RhD-negativ). Von den RhD-negativen Schwangeren tragen ca. 60 % einen RhD-positiven Feten aus².

RhD-negative Schwangere können bei Übertritt von fetalen Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf Anti-D-Antikörper bilden, wenn der Fetus RhD-positiv ist. Diesen Vorgang bezeichnet man als Sensibilisierung und diese führt zu einer Inkompatibilität zwischen mütterlichen Antikörpern und fetalen Erythrozyten. Sie wird in der Regel manifest in einer Folgeschwangerschaft mit einem abermals RhD-positiven Kind und kann aufgrund des plazentaren Transports mütterlicher Anti-D-Antikörper in die fetale Zirkulation zu einem Abbau der fetalen Erythrozyten und in dessen Folge zu schwerwiegenden Erkrankungen des Fetus führen wie Anämie, Hydrops und Fruchttod (Morbus hämolyticus neonatorum). In 25 bis 35 % der Fälle von RhD-Inkompatibilität kommt es bei der Geburt zu einer Anämie des Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie, die ohne Therapie zum Kernikterus und damit zu Hirnschäden führen kann. Eine neonatale Hyperbilirubinämie wird mittels Fototherapie und gegebenenfalls mittels eines Blutaustauschs behandelt. Weitere 20 bis 25 % der Feten bei Rhesusinkompatibilität entwickeln bereits im Mutterleib eine hämolytische Anämie, die zu einem Hydrops fetalis mit Herzinsuffizienz und Fruchttod führen kann. Die fetale Anämie kann je nach Gestationsalter und Ausprägung der Anämie durch eine oder mehrere Bluttransfusionen in die Nabelschnurvene behandelt werden.

Laut Mu-RL ist bislang folgendes Vorgehen vorgesehen: zu einem möglichst frühen Zeitpunkt werden aus einer Blutprobe der Schwangeren die mütterliche Blutgruppe und der mütterliche Rhesusfaktor bestimmt sowie ein Antikörper-Suchtest durchgeführt. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren in der 23+0 bis 26+6 Schwangerschaftswoche (SSW) vorgesehen. Sind bei RhD-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, erhalten diese prophylaktisch in der 27+0 bis 29+6 SSW als „ungezielte präpartale Anti-D-Prophylaxe“ eine Standarddosis (in Deutschland 300 µg) Anti-D-Immunglobulin, um eventuell vom fetalen in den mütterlichen Kreislauf übertretende Erythrozyten im Zeitraum bis zur Geburt abzufangen und damit eine Sensibilisierung zu verhindern. Diese Anti-D-Immunprophylaxe hat in der Regel eine Schutzwirkung für 12 Wochen.

Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter, bei der keine Anti-D-Antikörper nachweisbar sind, ist unmittelbar nach der Geburt der Rhesusfaktor aus der Plazenta – oder dem Nabelschnurblut des Kindes zu bestimmen. Bei RhD-positivem Kind ist der Mutter innerhalb von 72 Stunden post partum eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin zu applizieren. Durch diese Prophylaxe soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen RhD-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Anti-D-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern.

Eine Anti-D-Immunprophylaxe soll bei RhD-negativen Frauen gemäß Abschnitt D. Nummer 2. der Mu-RL auch nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch erfolgen.

Darüber hinaus erfolgt die Anti-D-Prophylaxe bei weiteren potentiell sensibilisierenden Ereignissen in der Schwangerschaft (z. B. vaginale Blutungen, Amniozentese, Bauchtrauma, Wendung).

Dabei handelt es sich um humanes Anti-D-Immunglobulin, das von sensibilisierten Spendern gewonnen wird. Als Nebenwirkungen der Präparate werden z. B. allergische Überempfindlich-

¹ In Anlehnung an den Bericht des **Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung; Abschlussbericht; Auftrag D16-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 289). URL: https://www.iqwig.de/download/D16-01_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor_Abschlussbericht_V1-0.pdf.

² **Wagner FF, Kasulke D, Kerowgan M, Fiegel WA**. Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D category VI, Kell, and of clinically relevant high-frequency antigens in south-western Germany. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995;22(5):285-290.

keitsreaktionen (selten) und Hautreaktionen (gelegentlich) genannt. Die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln kann nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe A-2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit).

A-2.2 Beschreibung der Methode³

Bei der NIPT-RhD im Sinne dieses Beschlusses handelt es sich um ein Testverfahren, bei dem durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (Cell-free fetal; cff DNA) aus dem mütterlichen Blut-Plasma der Rhesusfaktor des Ungeborenen bestimmt wird.

Die phänotypische Ausprägung des Antigens D an der Membran von Erythrozyten wird durch die Expression des *RHD*-Gens gesteuert. Die nicht invasive Bestimmung des embryonalen oder fetalen *RHD*-Status durch Nachweis eines oder mehrerer Exons des *RHD*-Gens in zellfreiem mütterlichen Plasma ist immer nur eine Vorhersage des fetalen Phänotyps anhand des Genotyps. Der fetale Phänotyp wird nicht direkt ermittelt.

A-2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT-RhD

Gemäß IQWiG Abschlussbericht D16-01 liegen für den NIPT-RhD-Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors eine sehr hohe Sensitivität von 99,9 % (95 % – KI [99,5 %; 100 %]) und eine sehr hohe Spezifität von 99,1 % (95 % – KI [98,4 %; 99,5 %]) vor. Die pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels NIPT-RhD und die postnatale Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors aus der Nabelschnur oder Plazenta sind als gleichwertig zu betrachten.

A-2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Bei der derzeit praktizierten ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe erhalten ca. 17 %^{4,5} der Schwangeren ein aus menschlichem Blut hergestelltes Immunglobulin. Die Kenntnis des fetalen *RHD*-Status ermöglicht eine gezielte Anti-D-Gabe allein an Schwangere mit *RHD*-positivem Fetus, denn nur bei diesen besteht das Risiko einer Sensibilisierung. Mit der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen *RHD*-Status können ca. 40 % an unnötigen antepartalen Anti-D-Gaben vermieden werden.

Gemäß des IQWiG Abschlussberichtes D16-01 liegen in der gepoolten Schätzung der diagnostischen Güte eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität vor.

Die hohe Sensitivität der Tests zur Bestimmung des fetalen *RHD*-Status erlaubt es, bei *RHD*-negativem Ergebnis auf die präpartale Anti-D-Immunglobulingabe zu verzichten.

Die hohe Spezifität zeigt, dass nur mit sehr wenigen falsch-positiven Testergebnissen zu rechnen ist.

³ In Anlehnung an den Bericht des **Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung; Abschlussbericht; Auftrag D16-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 289). URL: https://www.iqwig.de/download/D16-01_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor_Abschlussbericht_V1-0.pdf.

⁴ Anhand einer groben Schätzung auf der Grundlage der Anzahl der Lebendgeborenen der Geburtenstatistik von 2017 von Destatis (siehe Fußnote 5) sind unter der Annahme, dass die Anzahl der RhD-negativen Frauen normal verteilt ist, von ca. 780.000 Schwangeren im Jahr 2017, 132.600 RhD-negative Schwangere, von denen hätten 53.040 intrapartale Gaben von Anti-D-Immunglobulin eingespart werden können.

⁵ **Statistisches Bundesamt (Destatis)**. Statistik der Geburten [online]. Wiesbaden (GER): Statistisches Bundesamt. [Zugriff: 29.07.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&code=12612>.

Im Allgemeinen gibt die Spezifität den Anteil der richtig negativen Testergebnisse unter allen „Gesunden“ wieder. Es wird also eine Aussage getätigt über die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, im Test auch als gesund erkannt werden.

Im Falle des fetalen Rhesusfaktors-D sind die Feten egal ob *RHD*-positiv oder *RHD*-negativ prinzipiell gesund. Für die Betrachtung der Spezifität gilt der *RHD*-negative Fetus einer RhD-negativen Mutter als „gesund“, da dieser Fetus nicht sensibilisiert werden kann. Als falsch-positives Testergebnis ist somit der *RHD*-negative Fetus zu werten, der fälschlicherweise als *RHD*-positiv getestet wurde. Dieses falsch-positive Testergebnis, hätte zur Folge, dass die Schwangere antepartal eine nicht erforderliche Anti-D-Prophylaxe erhält, was in einem solchen Fall mit dem derzeitigen allgemeinen Vorgehen einer ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe identisch wäre. Die Vorgabe, wonach die Grenze für die Spezifität des Tests 98 % betragen soll, entspricht dem gerundeten unteren Konfidenzintervall der metaanalytischen Auswertung der Studien im IQWiG Abschlussbericht. Für Validierungsstudien von Testverfahren zu NIPT-RhD gilt, dass das untere Konfidenzintervall der Spezifität 96 % nicht unterschreiten darf. Dieser Wert entspricht dem unteren Konfidenzintervall der vom IQWiG bewerteten Einzelstudien zur Testgüte.

Für die „Herstellung Anti-D-Immunglobulin“⁶ ist eine kontrollierte Immunisierung von Spenderinnen oder Spendern unverzichtbar. Dazu müssen RhD-negative Spenderinnen oder Spender mit menschlichen RhD-positiven Erythrozyten gespritzt werden. Für die Spenderinnen oder Spender hat dies zur Folge, dass sie bei einer erforderlichen Bluttransfusion (z. B. bei Operation oder Unfall) ausschließlich mit RhD-negativem Blut transfundiert werden können. Die Option RhD-positives Blut zu transfundieren, wenn kein RhD-negatives Blut zur Verfügung steht, entfällt. Dies setzt die Spenderinnen oder Spender einem relevanten Risiko aus. In Deutschland wird seit dem Jahr 2000 kein Anti-D-Immunglobulin mehr hergestellt. Es wird aus Übersee (beispielsweise den USA) nach Deutschland importiert. Ein monoklonal hergestelltes Präparat steht nicht zur Verfügung.

Schwere allergische Reaktionen nach Anti-D-Gabe sind selten. Da es sich bei diesem Medikament um Immunglobuline von menschlichen Spenderinnen oder Spendern handelt, kann trotz umfassender Auswahl und Testung der Spenderinnen oder Spendern, sowie der im Rahmen der Medikamentenherstellung stattfindenden Inaktivierung oder Eliminierung von Viren, die Übertragung von Erregern oder pathogenen Keimen nicht vollständig ausgeschlossen werden.^{7,8}

Ein Vorteil der gezielten Anti-D-Immunglobulingabe für die Schwangere ist ungeachtet der Seltenheit daraus folgender Infektionen auch deren Vermeidung.

Der Nutzen für die Schwangere und ihr Ungeborenes sowie Ungeborene in folgenden Schwangerschaften durch Verhinderung einer Sensibilisierung und gegebenenfalls nachfolgender schwerwiegender Erkrankungen des Fetus wie Anämie, Hydrops und Fruchttod bei der Konstellation RhD-negative Mutter und *RHD*-positivem Fetus (siehe A-2.1. Medizinische Grundlagen), sollte den, wenn auch geringen Nebenwirkungen des Blutproduktes bei nicht-indizierter präpartaler Gabe von Anti-D-Immunglobulin gegenübergestellt werden.

Die postnatale Kontrolle des Neugeborenen entsprechend Abschnitt D.1. der Mu-RL wird fortgeführt, um zu gewährleisten, dass auch bei falsch negativen Befunden der antenatalen Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors eine postpartale Anti-D-Gabe erfolgt und Sensibilisierung

⁶ **Robert Koch-Institut (RKI)**. Hyperimmunplasma (Plasma für besondere Zwecke) zur Herstellung von Hyperimmunoglobulinen (speziellen Immunglobulinen); V 11 (10.1995); Votum des AK Blut [online]. Berlin (GER): RKI; 01.12.1995. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Voten/Uebersicht/V_11/V11_Hyperimmunplasma.html.

⁷ MMI Pharmindex Plus Version 2019.3 abgerufen am 29.07.2019: CSL Behring Rhophylac 300: Fachinformation Stand: 01.2018

⁸ MMI Pharmindex Plus Version 2019.3 abgerufen am 29.07.2019: Octapharma. Rhesonativ: Fachinformation Stand: 01.2019

gen vermieden werden. Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter ist somit weiterhin unmittelbar nach der Geburt der RhD-Faktor unter Beachtung der Ergebnisse des direkten Coombs-tests zu bestimmen.

A-2.4.1 Festlegung einer Mindesttestgüte

Die hohe Testgüte der NIPT-RhD zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ist gemäß IQWiG Abschlussbericht D16-01 bei Einlingsschwangerschaften nachgewiesen.

Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften ist die Datenlage aktuell gering, sodass alle Aussagen einer NIPT-Untersuchung bezüglich des fetalen Rhesusfaktors ausschließlich für Einlinge gelten.

Daher wird die Anwendung der Tests auf Einlingsschwangerschaften begrenzt.

Die Anforderungen an die Testgüte wurden aus dem IQWiG Abschlussbericht D16-01 abgeleitet.

Es dürfen nur Tests verwendet werden, die für die Testung des fetalen RhD-Merkmals eine Sensitivität von mindestens 99 % und eine Spezifität von mindestens 98 % aufweisen. Die Grenzen stellen das gerundete untere Konfidenzintervall der metaanalytischen Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes D16-01 dar. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Sensitivität muss größer bzw. gleich 99 % sein. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Spezifität muss größer bzw. gleich 96 % sein, da dies der unteren 95 %-Konfidenzintervall-Grenze für die Spezifität der im IQWiG Abschlussbericht D16-01 berücksichtigten Einzelstudien entspricht. Die Studienergebnisse zur Testgüte müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein (z. B. gemäß „Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies“⁹). Es ist sicherzustellen, dass die Studienergebnisse zur Testgüte für den in der Versorgung angewendeten Testungszeitraum (SSW 11+0 p.m.) gelten. Gemäß wissenschaftlicher Standards¹⁰ hat die Studienplanung prospektiv zu erfolgen. Die Studiendurchführung erlaubt auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign.

Die Qualitätssicherung obliegt damit dem Anbieter des Testverfahrens. Dieser muss durch ein geeignetes Verfahren nachweisen, dass die ärztliche Fragestellung hinsichtlich der Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors, so wie in der Mu-RL vorgegeben, beantwortet wird.

Bei der Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sollte die DIN ISO 15189 Berücksichtigung finden. So sind auch Maßnahmen zu treffen, die eine ausreichende Qualität der zu analysierenden Probe sicherstellen. Die Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 4 Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG¹¹)¹² ist zu beachten.

⁹ **Enhancing the Quality and Transparency of Health Research Network (Equator Network)**. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies [online]. Oxford (GBR): Equator Network; 10.2015. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/03/STARD-2015-checklist.pdf>.

¹⁰ **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Allgemeine Methoden; Vers. 5.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 29.07.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

¹¹ **Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV)**. Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist [online]. Berlin (GER): BMJV. [Zugriff: 29.07.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/BJNR252900009.html>.

¹² Bundesgesundheitsblatt 2013 56:163–168 DOI 10.1007/s00103-012-1574-4 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A-2.5 Durchführungsbestimmungen

Die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors D mittels NIPT-RhD erfolgt mit der Fragestellung, ob bei der RhD-negativen Schwangeren eine gezielte intrapartale Anti-D-Prophylaxe erfolgen kann.

Um den NIPT-RhD gemäß Herstellerangaben durchführen zu können, ist die sonografische Bestimmung des Gestationsalters und die Bestimmung der Anzahl der Embryonen oder Feten erforderlich.

Eine valide Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels NIPT-RhD ist bei Schwangeren mit Einlingsschwangerschaft ab der 12. SSW (11+0 SSW p.m.) möglich.

Ist das Ungeborene *RHD*-positiv und die RhD-negative Mutter noch nicht sensibilisiert, sollte eine Anti-D-Prophylaxe zwischen der 27+0 und 29+6 SSW empfohlen werden.

Ein geringer Prozentsatz an Proben kann mittels NIPT-RhD nicht ausgewertet werden (no call results). Liegt bis 29+6 SSW kein Ergebnis des NIPT-RhD vor, soll die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden.

Aufgrund der aktuell geringen Datenlage zu Mehrlingsschwangerschaften, soll bei diesen Schwangeren weiterhin die ungezielte Anti-D-Prophylaxe ohne NIPT-RhD zwischen der 27+0 und 29+6 SSW empfohlen werden.

Dem IQWiG Abschlussbericht D16-01 ist zu entnehmen, dass bei den vorliegenden Subgruppenanalysen in 2 von 3 Studien der NIPT-RhD vor der vollendeten 8. bzw. vollendeter 11. Schwangerschaftswoche bei der Testdurchführung eine deutlich geringere Sensitivität aufwies. Eine schwedische Forschergruppe¹³ konnte in einer Untersuchung bei 4.118 Schwangerschaften zeigen, dass Proben vor der 10. SSW gehäuft falsch negative Testergebnisse zur Folge haben. Dies konnte auch in der englischen Studie von Chitty et al¹⁴ gezeigt werden. Bei deren Analysen ergaben sich folgende Sensitivität

- <11+0. SSW 96.85 % (95 % – KI [94.95 % to 98.05 %]),
- 11+0 – 13+0. SSW 99.83 % (95 % – KI [99.06 % to 99.97 %]),
- 14+0 – 17+0. SSW 99.67 % (95 % – KI [98.17 % to 99.94 %]),
- 18+0 – 23+0. SSW 99.82 % (95 % – KI [98.96 % to 99.97 %]) und
- >23+0+26+0. SSW 100 % (95 % – KI [99.59 % to 100 %]).

Die NIPT-RhD Bestimmung am Ende des 1. Trimenons mit einer anschließenden gezielten Anti-D-Prophylaxe erfolgt auch in den nationalen Programmen von Großbritannien (ab 11+0

¹³ Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):227-234.

¹⁴ Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014;349: g5243.

SSW)¹⁵, Kanada (ab 10+0 SSW)¹⁶, Schweden (ab 9+0 SSW)¹⁷ sowie den regionalen Programmen in Frankreich (ab 11+0 SSW)¹⁸ und Österreich (ab 11+0 SSW)¹⁹.

Der Vorteil einer frühen Testung ist die frühe gezielte Anti-D-Prophylaxe zur Verhinderung einer maternalen Alloimmunisierung bei potentiell sensibilisierenden Ereignissen im ersten bzw. zweiten Trimenon (z. B. vaginale Blutungen, Amniozentese, Bauchtrauma, Wendung) unter Vermeidung unnötiger Anti-D-Gaben bei RHD-negativem Fetus.

Die *Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer*²⁰ fordert bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter unmittelbar nach der Geburt das Merkmal RhD, vorzugsweise aus Nabelschnurblut, zu bestimmen, um das Risiko eines Morbus Haemolyticus neonatorum bei einer Folgeschwangerschaft zu minimieren.

A-2.5.1 Beratung und Aufklärung

Der Rhesusfaktor stellt ein sogenanntes „Normalmerkmal“ ohne Krankheitswert für die betroffene Person dar. Gleichwohl handelt es sich um eine erlaubte genetische Untersuchung auf genetische Eigenschaften beim Ungeborenen, die den Vorgaben des GenDG für vorgeburtliche genetische Untersuchungen unterliegen.

Die Gendiagnostikkommission²¹ hat bei der Einordnung für die nicht-invasive Pränataldiagnostik an fetaler DNA aus mütterlichem Blut (NIPT) und der diesbezüglichen Berufsqualifikation wie folgt Stellung genommen: „Es handelt sich um eine genetische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung, da sie an genetischem Material erfolgt. Die genetische Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen hat gemäß § 15 Abs. 3 entsprechend § 10 Abs. 2 und 3 GenDG zu erfolgen. Die Voraussetzung zur Durchführung der fachgebundenen genetischen Beratung durch Gynäkologinnen und Gynäkologen bei NIPT ist die Qualifikation, deren essentielle Grundlagen sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen (Richtlinie Genetische Beratung²², Abschnitt VII.3.4.)“ Hiervon unberührt bleiben die bereits vorhandenen Beratungsqualifikationen von Fachärztinnen oder Fachärzten für Humangenetik bzw. Ärztinnen und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, sowie von Frauenärzten,

¹⁵ **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negativ [online]. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 27.07.2020]. (NICE technology appraisal guidance; Band 156). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156/resources/routine-antenatal-antid-prophylaxis-for-women-who-are-rhesus-d-negative-pdf-82598318102725>.

¹⁶ **Johnson JA, MacDonald K, Clarke G, Skoll A**. No. 343: Routine non-invasive prenatal prediction of fetal RHD genotype in Canada: the time is here. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(5):366-373.

¹⁷ **Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A, et al**. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation--outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013;8(8):e70984.

¹⁸ **Darlington M, Carbonne B, Mailloux A, Brossard Y, Levy-Mozziconacci A, Cortey A, et al**. Effectiveness and costs of non-invasive foetal RHD genotyping in rhesus-D negative mothers: a French multicentric two-arm study of 850 women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):496.

¹⁹ **Deutinger J, Dorner G, Hobel C, Husslein P, Jungbauer C, Mayr WR, et al**. Pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors – klinische Konsequenzen an der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde Wien. *Speculum* 2009;27(1):24-26.

²⁰ Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut Gesamtnovelle 2017; Dtsch Ärztebl. 2019; 116 (29-30): A-1396 / B-1152 / C-1136

²¹ **Gendiagnostik-Kommission (GEKO)**. 8. Mitteilung der GEKO zur Einordnung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) und der diesbezüglichen Beratungsqualifikation [online]. Berlin (GER): Robert Koch-Institut (RKI); 12.03.2014. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_08.html.

²² Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission am Robert Koch-Institut; Richtlinie der Gendiagnostik Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG In der Fassung vom 01.07.2011, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011 Bundesgesundheitsbl. 2011 · 54:1248–1256 DOI 10.1007/s00103-011-1357-3 © Springer-Verlag 2011

die ihre Bescheinigung „fachgebundene genetische Beratung“ im Rahmen der Übergangsregelung bis zum 10. Juli 2016 erworben haben. Nach Ablauf der Übergangsregelung wird der direkte Zugang zur Wissenskontrolle für die fachgebundene genetische Beratung nur noch solchen Ärztinnen und Ärzten ermöglicht, die mindestens 5 Berufsjahre nach Anerkennung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt nachweisen können.²²

Die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung im Kontext vorgeburtlicher Risikoabklärung ist für NIPT nicht ausreichend.

Die die Aufklärung und genetische Beratung durchführenden Ärztinnen und Ärzte haben die entsprechenden Verpflichtungen, die insbesondere bereits im GenDG vorgegeben sind, zu beachten.

Insbesondere hat die verantwortliche ärztliche Person vor Einholung der Einwilligung die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der betroffenen Person ist nach der Aufklärung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen.

Wenn die RhD-negative Schwangere ohne Anti-D-Antikörper keine NIPT-RhD durchführen lassen möchte, ist ihr die ungezielte Anti-D-Prophylaxe zu empfehlen, die zwischen der 27+0 SSW und 29+6 SSW erfolgen sollte.

Neben den in die Mu-RL aufgenommenen Regelungen zur Qualitätssicherung gelten unverändert die Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

Zur Unterstützung des ärztlichen Aufklärungsgesprächs hat der G-BA eine Versicherteninformation erstellt, welche die wesentlichen Informationen enthält, die der Schwangeren eine informierte Entscheidung zum Angebot des NIPT-RhD ermöglichen soll (vgl. Mu-RL Anlage 7).

A-2.6 Weitere Änderungen

Gegenstand des aktuellen Beschlussvorhabens ist die Anwendung der NIPT-RhD, welche insbesondere mit der Ergänzung von 2) in Teil C und mit der Einfügung der neuen Nummer 2 in Teil D umgesetzt wird. Im Zuge dieser Ergänzung der Mu-RL leiten sich darüber hinaus folgende sprachliche Anpassungen ab:

- Im Abschnitt „Allgemeines“ wurde die Überschrift der Nummer 7 Buchstabe c) von „Serologische Untersuchung auf Infektionen“ in „Serologische Untersuchung“ verändert, da unter diesem Punkt nicht nur serologische Untersuchungen auf Infektionen aufgeführt sind. Die Spiegelstriche, in denen die serologische Untersuchung auf Infektionen aufgeführt werden, wurden entsprechend zugeordnet. Mit Blick auf die unterschiedlichen Beratungsanforderungen und die höhere Beratungsintensität für Untersuchungen, die dem GenDG unterfallen, wird ein fünfter Spiegelstrich eingeführt für „die nicht-invasive Untersuchung des fetalen Rhesusfaktors D bei RhD-negativen Schwangeren“. In Teil C. sind die Stellen, bei denen es um die Bestimmung der mütterlichen Serologie geht, entsprechend gekennzeichnet. Für die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels eines NIPT-RhD wurde unter Teil C.2 ein eigener Absatz eingefügt.
- In Teil C.3 wurden - wie schon beim Ultraschallscreening und dem Screening auf GDM - Angaben angepasst und die Schwangerschaftswochen in exakter Zählweise angegeben.

In Teil D. wurde in D.2 der erste Teilsatz ergänzt um „RhD-negativen Frauen ohne Anti-D-Antikörper mit unbekanntem fetalen Rhesusfaktor ...“, weil im Falle eines bekannten fetalen Rhesusfaktors der Vorteil der frühen gezielten Rhesus-Prophylaxe zur Verhinderung einer maternalen Alloimmunisierung nach Abort, Schwangerschaftsabbruch, Extrauterin gravidität genutzt werden kann. Aufgrund einer notwendigen Anti-D-Prophylaxe innerhalb von 72 Std. nach

der Beendigung einer Schwangerschaft oder bei ektoper Schwangerschaft sollte bei unbekanntem fetalen Rhesusstatus aufgrund der länger als 72 Std. dauernden Bestimmung des NIPT-RhD die ungezielte Anti-D-Prophylaxe empfohlen werden.

A-3 Würdigung der Stellungnahmen

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Mutterschafts-Richtlinien hat der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 26. März 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und Abs. 5a sowie § 92 Abs. 7d Satz 1 1. Halbsatz und 2. Halbsatz SGB V beschlossen. Am 24. April 2020 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 26. Mai 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 25. Juni 2020 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht unter Abschnitt B ausführlich dokumentiert.

A-4 Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Absatz 10 SGB V ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Nach dem vorliegenden Beschlussentwurf soll die Dokumentation der Testergebnisse zum RHD-Faktor des Ungeborenen in der Anlage 3 der Mu-RL (Mutterpass) erfolgen. Da eine gleichförmige Dokumentation bezüglich der Bestimmung des RhD-Merkmals der Mutter angeraten scheint, sollen die erforderlichen Änderungen des Mutterpasses in einer gesonderten Beschlussfassung geregelt werden. Für den vorgelegten Beschlussentwurf war deshalb festzustellen, dass keine zusätzlichen Bürokratiekosten infolge des aktuellen Beschlussentwurfs für die Leistungserbringer entstehen.

Durch die Einführung der neuen Leistung entstehender zusätzlicher Aufwand für die Ärztinnen und Ärzte, z.B. für die Archivierung von unterschriebenen Aufklärungsbögen, wird an dieser Stelle nicht quantifiziert, da er aus den Vorgaben des GenDG resultiert und inhaltliche Pflichten und Veränderungen, die von einem neuen Gesetz oder einer Verordnung verursacht werden nicht unter die "reinen Bürokratiekosten" fallen.

A-5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
18.08.2016	G-BA	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“
22.09.2016	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit Nutzenbewertung
20.03.2018		Übermittlung des IQWiG-Abschlussberichtes D16-01 „Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhessensibilisierung“ an den G-BA
26.03.2020	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
		Absatz 7d SGB V vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 i.V.m. § 8 Absatz 2 Satz 2 VerfO)
25.06.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none">• Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen• Anhörung
23.07.2020	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
20.08.2020	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss
26.10.2020		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
23.11.2020		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
24.11.2020		Inkrafttreten des Beschlusses

A-6 Beschluss zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien

Veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz) AT am 23. November 2020 B3

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. Nr. 60a vom 27. März 1986), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I. Der Abschnitt „Allgemeines“ wird wie folgt geändert:

1. Nummer 7 Buchstabe c wird wie folgt geändert:

- a) In dem Satzteil vor dem ersten Spiegelstrich werden die Wörter „auf Infektionen“ gestrichen.
- b) Der erste Spiegelstrich wird wie folgt gefasst:
„ – auf Infektionen, z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B,“
- c) Im dritten Spiegelstrich wird das Wort „Ausschluß“ durch das Wort „Ausschluss“ ersetzt und am Ende das Wort „sowie“ durch ein Komma ersetzt.
- d) Im vierten Spiegelstrich werden nach dem Wort „Untersuchungen“ die Wörter „an der Schwangeren“ eingefügt und am Ende das Wort „sowie“ eingefügt.
- e) Der folgende Spiegelstrich wird angefügt:
„ – die nichtinvasive Untersuchung des fetalen Rhesusfaktors D bei RhD-negativen Schwangeren (siehe Abschnitt C.)“

2. Folgende Nummer 8 wird angefügt:

„8. Sofern in dieser Richtlinie Angaben zum Gestationsalter gemacht werden, gilt für diese die Zählweise post menstruationem (p.m.).“

II. Der Abschnitt „C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

1. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

- a) In Buchstabe c werden nach den Wörtern „Rh-Faktors D“ die Wörter „der Mutter“ eingefügt.
- b) Der Unterabschnitt „Zu c)“ wird wie folgt geändert:
 - aa) In Satz 1 werden die Wörter „Rh-Merkmals D“ ersetzt durch die Wörter „Merkmals RhD“.
 - bb) In Satz 3 werden die Wörter „Rh negativ“ durch die Wörter „RhD-negativ“ ersetzt.

cc) In Satz 4 werden die Wörter „Rh positiv“ durch die Wörter „RhD-positiv“ ersetzt.

dd) In Satz 6 werden die Wörter „so ist die Schwangere Rh positiv (D^{weak} positiv)“ durch die Wörter „so ist die Schwangere RhD-positiv (z. B. weak RhD)“ ersetzt.

ee) In Satz 7 wird das Wort „Rh-Faktors“ ersetzt durch die Wörter „Merkmals RhD der Mutter“.

2. Nach Nummer 1 wird folgende Nummer 2 eingefügt:

„2. Jeder RhD-negativen Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft soll die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut angeboten werden. Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist frühestens ab der 11+0 Schwangerschaftswoche möglich, sofern der verwendete Test die in Buchstabe a geforderten Testkriterien erfüllt. Für diese genetische vorgeburtliche Untersuchung gelten die Vorgaben des GenDG. Als Hilfestellung für die Information der Schwangeren zu dieser Untersuchung ist die Versicherteninformation mit dem Titel: „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“ (Anlage 7) zur Verfügung zu stellen.

- a) Für die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut dürfen nur NIPT-RhD-Verfahren verwendet werden, für die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung abgesichert ist. Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen. Die Studienergebnisse zur Testgüte müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.
- b) Die verantwortliche ärztliche Person, die die Schwangere vor und nach Durchführung des NIPT-RhD genetisch berät, muss über eine Qualifikation für diese Beratung gemäß GenDG und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen. Die Aufklärungs- und Beratungsverpflichtungen müssen erfüllt sein.
- c) Die Ergebnismitteilung muss eine Angabe enthalten, ob beim Fetus ein *RHD*-negatives oder *RHD*-positives Ergebnis vorliegt, sofern die Probe auswertbar war. Das Ergebnis ist im Mutterpass zu dokumentieren, wenn die Einwilligung hierfür sowie die Einwilligung in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ebenfalls vorliegt und nicht widerrufen wurde.“

3. Die bisherige Nummer 2 wird Nummer 3 und wie folgt geändert:

a) In Satz 1 werden die Wörter „(Rh-positiven und Rh-negativen)“ durch die Wörter „(RhD-positiven und RhD-negativen)“ und die Angabe „24-27“ durch die Angabe „23+0 bis 26+6“ ersetzt.

b) In Satz 2 werden die Wörter „Rh-negativen“ durch die Wörter „RhD-negativen“ und die Angabe „28-30“ durch die Angabe „27+0 bis 29+6“ ersetzt.

c) Folgende Sätze werden angefügt:

„Liegt bis 29+6 SSW kein Ergebnis des NIPT-RhD vor, soll die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden.“

Eine Anti-D-Prophylaxe bei der RhD-negativen Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem Verfahren gemäß Nummer 2 *RHD*-negativ bestimmt wurde oder wenn die RhD-negative Schwangere mit *RHD*-positivem Feten bereits Antikörper entwickelt hat.“

4. Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.

III. Abschnitt „D. Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe“ wird wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 werden ersetzt:

- aa) die Wörter „Rh-negativen Mutter“ jeweils durch die Wörter „RhD-negativen Mutter“,
- bb) die Wörter „der Rh-Faktor D“ durch die Wörter „das Merkmal RhD“,
- cc) die Wörter „Rh-Faktor positiv (D⁺)“ durch die Wörter „RhD-Faktor positiv“,
- dd) die Angabe „D^{-weak}“ durch „eine schwach ausgeprägte RhD-Variante (z. B. weak RhD)“,
- ee) das Wort „Rh-positivem Kind“ durch die Wörter „RhD-positivem Kind“,
- ff) das Wort „Rh-Antikörper“ durch das Wort „Anti-D-Antikörper“,
- gg) die Wörter „Rh-positiven Erythrozyten“ durch die Wörter „RhD-positiven Erythrozyten“ und
- hh) das Wort „Rh-Antikörpern“ durch das Wort „Anti-D-Antikörpern“.

2. Nummer 2 wird wie folgt gefasst:

„2. RhD-negativen Frauen mit fehlenden Anti-D-Antikörpern und unbekanntem fetalen Rhesusfaktor oder bekannt *RHD*-positivem Fetus sollte so bald wie möglich nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch, jedoch innerhalb 72 Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden.“

IV. Nach der Anlage 6 wird Anlage 7 eingefügt:

„Anlage 7

Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?

Ein Bluttest kann den Rhesusfaktor eines Kindes bereits während der Schwangerschaft bestimmen. Dies hilft zu erkennen, ob eine Anti-D-Prophylaxe für Rhesus-negative Frauen sinnvoll ist. Nachteile dieses vorgeburtlichen Tests sind nicht zu erwarten.

Der Rhesusfaktor RhD ist ein wichtiges Blutgruppenmerkmal. Er zeigt an, ob sich das Blut zweier Menschen verträgt, wenn es vermischt wird – wie zum Beispiel das Blut von Mutter und Kind bei der Geburt. Haben sie verschiedene Blutgruppenmerkmale, kann dies zu Problemen führen.

Ob sich das Blut von Mutter und Kind verträgt, hängt vom Blutgruppenmerkmal RhD ab, einem bestimmten Eiweißstoff auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen. Er wird auch Antigen D genannt und findet sich bei den meisten Menschen; sie sind „rhesus-positiv“. Einigen Menschen fehlt er; sie sind „rhesus-negativ“. In Europa betrifft dies etwa 15 % der Bevölkerung.

Schwangerschaft bei negativem Rhesusfaktor D

Etwa 30 bis 40 % der Schwangeren mit negativem Rhesusfaktor erwartet ein rhesus-negatives Kind. Dann sind keine Probleme zu erwarten: Das Blut von Mutter und Kind verträgt sich.

Erwartet eine rhesus-negative Frau aber ein rhesus-positives Kind, kann das mütterliche Blut Abwehrstoffe (Anti-D-Antikörper) gegen den Rhesusfaktor des Kindes bilden. Das kann passieren, wenn sich das kindliche Blut mit dem der Mutter mischt – zum Beispiel bei der Geburt durch kleine Verletzungen des Mutterkuchens (Plazenta) oder der Nabelschnur. Auch während der Schwangerschaft kann es zu einer Vermischung kommen, entweder ohne äußere Einwirkung oder durch Eingriffe wie etwa eine Fruchtwasseruntersuchung.

Anti-D-Antikörper schaden dem Kind normalerweise nicht, wenn eine Frau zum ersten Mal schwanger ist. Wird sie aber erneut schwanger und erwartet wieder ein rhesus-positives Kind, können die Antikörper dessen Entwicklung beeinträchtigen. Die sogenannte Anti-D-Prophylaxe soll dies vermeiden: Dabei bekommen rhesus-negative Schwangere eine Spritze mit Anti-D-Immunglobulinen. Sie können meistens verhindern, dass Abwehrstoffe gebildet werden. **Die Anti-D-Immunglobuline werden aus menschlichem Spenderblut gewonnen. Das Übertragungsrisiko für Infektionen ist sehr gering, aber nicht vollständig ausgeschlossen.**

Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland

In den Mutterschafts-Richtlinien ist die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt festgelegt. Zu den Vorsorgeuntersuchungen für schwangere Frauen gehört beispielsweise eine Blutuntersuchung, um ihren Rhesusfaktor zu bestimmen. Stellt sich heraus, dass eine schwangere Frau rhesus-negatives Blut hat, erhält sie eine Anti-D-Prophylaxe. Ob das Kind aber rhesus-positives oder rhesus-negatives Blut hat, ist zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht bekannt. **Ob sich die Blutgruppen von Kind und Mutter vertragen, weiß man ohne den Einsatz des hier beschriebenen Tests aus mütterlichem Blut erst nach der Geburt. Denn die Blutgruppe des Kindes wird bislang erst nach der Geburt aus dem Nabelschnurblut bestimmt.** Dann verfährt man derzeit so: Ist das Kind rhesus-positiv, erhält die Mutter innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt eine weitere Spritze mit Anti-D-Immunglobulinen. Diese zweite Dosis soll bereits übergetretene Blutkörperchen des Kindes im Blut der Mutter rasch abbauen und so die Bildung von Antikörpern verhindern. Bei dem bisherigen Vorgehen erhalten etwa 30 bis 40 % aller rhesus-negativen Schwangeren eine unnötige Anti-D-Prophylaxe. Denn nur, wenn sie ein rhesus-positives Kind erwarten, bildet ihr Blut Antikörper – und nur dann kann eine Anti-D-Prophylaxe überhaupt Vorteile haben.

Anti-D-Prophylaxe mit Pränataltest

Seit einigen Jahren ist ein nichtinvasiver Pränataltest verfügbar, der den Rhesusfaktor des Kindes bereits vor der Geburt bestimmt. Der Pränataltest soll vermeiden, dass rhesus-negative Frauen eine unnötige Anti-D-Gabe während der Schwangerschaft erhalten: Sie bekommen die Spritze nur dann, wenn der Test ergibt, dass das Kind rhesus-positives Blut hat. Für den Pränataltest wird eine Blutprobe der schwangeren Frau benötigt. Das mütterliche Blut enthält Erbmaterial des Kindes, das sich zur Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors eignet.

Zuverlässigkeit des Tests

Nach aktuellen Erkenntnissen kann der Test den Rhesusfaktor des ungeborenen Kindes zuverlässig bestimmen. Bei Mehrlingsschwangerschaften hat sich der Test noch nicht als ausreichend zuverlässig erwiesen, sodass er in dieser Situation nicht empfohlen werden kann.

Unmittelbar nach der Geburt wird der Rhesusfaktor jedes Kindes einer Mutter mit Rhesus-negativem Blut bestimmt, um bei einem seltenen falsch negativen Testergebnis eine Anti-D-Prophylaxe nach der Geburt sicherzustellen.

Vor- und Nachteile des Tests

Die aktuellen Erkenntnisse sprechen dafür, dass der Test weder für Schwangere noch für ihre Kinder erkennbare Nachteile hat. Das Ergebnis des Tests kann Schwangeren mit rhesus-negativem Blut, die ein rhesus-negatives Kind erwarten, eine Anti-D-Prophylaxe ersparen.

Beratung und Aufklärung

Da es sich um eine Untersuchung am Erbmaterial Ihres Kindes handelt, wird Ihre Ärztin oder Ihr Arzt Sie nach den gesetzlichen Vorschriften beraten und aufklären. Ihre schriftliche Einwilligung zur Untersuchung und zur Dokumentation des Testergebnisses im Mutterpass ist erforderlich.

Quellen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung: Abschlussbericht; Auftrag D16-01. 20. März 2018. (IQWiG-Berichte; Band 607). https://www.iqwig.de/download/D16-01_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor_Abschlussbericht_V1-0.pdf."

- V. Die Änderungen der Richtlinien treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Nichtinvasive molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors

Auftrag / Anfrage von: MVL
bearbeitet von: FB Med
Datum: 04.07.16
Dateiname: 160701_STN_Rhesusfaktor

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Sachverhalt.....	3
2. Hintergrund.....	3
2.1 Indikation.....	3
2.2 Methode.....	3
2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	4
3. Methodisches Vorgehen.....	4
3.1 Konkretisierung der Fragestellung.....	4
3.2 Auswahl der Fundstellen.....	4
3.3 Bewertung der Fundstellen.....	5
4. Ergebnisse.....	5
4.1 Informationssammlung zum Umgang mit Rhesusunverträglichkeit.....	5
4.2 Einblick in den Stand der Technik.....	6
5. Diskussion.....	7
6. Fazit.....	7
Literatur.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Anti-D	humanes Anti-D-Immunglobulin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusses
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HTA	Health Technology Assessment
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
NIPT	Nichtinvasiver pränataler Test
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
Rh	Rhesus
SR	Systematischer Review
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies

1. Sachverhalt

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat die Arbeitsgruppe (AG) Familienplanung mit der Überprüfung des Themas „Vermeidung einer Rhesus-Sensibilisierung bei Rhesus-negativen Frauen (Rh-Prophylaxe)“ auf Basis einer orientierenden Recherche der Fachberatung Medizin beauftragt.

2. Hintergrund

Gegenwärtig wird in den Mutterschafts-Richtlinien folgendes Früherkennungsverfahren zur Rh-Prophylaxe vorgegeben:

C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft

2. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren (Rh-positiven und Rh-negativen) in der 24.-27. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Sind bei Rh-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, so soll in der 28.-30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (um 300 µg) Anti-D-Immunglobulin injiziert werden, um möglichst bis zur Geburt eine Sensibilisierung der Schwangeren zu verhindern. Das Datum der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist im Mutterpaß zu vermerken.

Am 15. Dezember 2015 ging folgende Anfrage beim G-BA ein:

Die prophylaktische Behandlung mit Anti-D ist überflüssig wenn eine Rh-negative Schwangere ein Rh-negatives Kind erwartet. Durch die Bestimmung der fetalen Rh-Blutgruppe aus dem Blutplasma der Mutter kann ab der zwölften Schwangerschaftswoche die Rh-Blutgruppe des heranwachsenden Kindes festgestellt werden.

2.1 Indikation

Die Untersuchungsmethode betrifft alle Rhesus-D-negativen Schwangeren. Durch die Bestimmung der fetalen Rh-Blutgruppe aus dem Blutplasma der schwangeren Frau beschränkt sich die Indikation für die Anti-D-Prophylaxe auf die Fälle mit Rhesus-D-positiven Kindern.

2.2 Methode

An den bisherigen Antikörper-Suchtest schließt sich bei Rhesus-negativen schwangeren Frauen ein nichtinvasiver pränataler Test (NIPT) an. Dieser dient der molekulargenetischen Untersuchung fetaler Blutgruppenmerkmale. Ausgangsmaterial ist zellfreie fetale DNA im mütterlichen Plasma. Das Verfahren basiert auf der Polymerase-Kettenreaktion (englisch: polymerase chain reaction, PCR). Anschließend erhalten nur Rhesus-negative schwangere Frauen mit Rhesus-D-positiven Kindern die prophylaktische Behandlung mit Anti-D.

Anmerkung: NIPT-Verfahren gehören nach § 3 Nr. 1a GenDG zu den vorgeburtlichen genetischen Analysen zur Feststellung genetischer Eigenschaften. Dazu hat gemäß § 15 Abs. 3 entsprechend § 10 Abs. 2 und 3 GenDG die genetische Beratung zu erfolgen. Die Voraussetzung zur Durchführung als fachgebundene genetische Beratung durch Gynäkologinnen und Gynäkologen bei NIPT ist die Qualifikation, deren essentielle Grundlagen sich in 72

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen [5].

2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Die Relevanz folgender Endpunkte ist zu diskutieren:

Mortalität

- Tod des Kindes, Tod der Mutter

Morbidität

- Rhesus-Inkompatibilität für Folgeschwangerschaften,
- ICD-10-P55: Hämolytische Krankheit bei Feten und Neugeborenen,
- ICD-10-P56: Hydrops fetalis durch hämolytische Krankheit,
- Missbildungen des Kindes,
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Lebensqualität

3. Methodisches Vorgehen

Die orientierende Recherche erfolgte in zwei Schritten.

Zuerst erfolgte eine Informationssammlung zur Frage „Welches ist der gegenwärtige Stand der medizinischen Erkenntnisse zum Umgang mit Rhesusunverträglichkeit?“. Dazu dienten ausgewählte methodisch adäquate internationale Leitlinien zum Thema Schwangerenversorgung.

Anschließend erfolgte die Sichtung ausgewählter Literatur zum NIPT-Verfahren, die dem G-BA im Rahmen der Anfrage (siehe oben) übermittelt wurden. Ziele dabei waren ein orientierender Einblick in den Stand der Technik und die Identifikation geeigneter Studien zur Beantwortung der im Folgenden konkretisierten Fragestellung.

3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Hat die Erweiterung des bisherigen Früherkennungsverfahrens um die nichtinvasive molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei Rh-negativen schwangeren Frauen im Vergleich zum derzeitigen Vorgehen einen ergänzenden Wert in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität?

Bevor das Testverfahren zum klinischen Einsatz kommt, ist dessen Zuverlässigkeit zu belegen.

3.2 Auswahl der Fundstellen

Die Auswahl erfolgte in zwei Schritten nach unterschiedlichen Kriterien.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Für den ersten Schritt wurden Leitlinien aus Europa, Nordamerika oder Australien berücksichtigt wenn die Systematik der Suche und Bewertung der Literatur sowie die Ableitung der Empfehlungen im Erstellungsprozess transparent dargestellt waren. Zusätzlich waren Angaben zur Aktualität der Inhalte notwendig.

Die Literatur, die dem G-BA im Rahmen der Anfrage (siehe oben) übermittelt wurde, wurde in einem Zwischrittverfahren gesichtet.

1. Sichtung randomisiert kontrollierter Studien zum Vergleich des herkömmlichen mit dem erweiterten Früherkennungsverfahren und anschließender Prophylaxe oder systematische Übersichtsarbeiten aus solchen?
2. Sichtung von Studien zur diagnostischen Güte des Tests im Vergleich zum Referenzstandard oder systematische Übersichtsarbeiten aus solchen?

3.3 Bewertung der Fundstellen

Eine formale methodische Bewertung der Literaturstellen fand nicht statt. Diese erfolgt im Rahmen des Auftrages an das IQWiG.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in zwei Abschnitten dargestellt.

4.1 Informationssammlung zum Umgang mit Rhesusunverträglichkeit

Die Empfehlungen aus sechs Leitlinien wurden berücksichtigt (alphabetisch aufgelistet):

- Australian Health Ministers' Advisory Council. Clinical Practice Guidelines: Antenatal care - Module 1. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2012 [2]
- British Columbia Perinatal Health Program. MATERNITY CARE PATHWAY. Stand: Februar 2010. Vancouver: 2010 [3]
- Department of Veteran Affairs DoD. VA/DoD clinical practice guideline for management of pregnancy. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense, 2009 [6]
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Routine prenatal care. Bloomington (MN), 2012 [1]
- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. Transfusion Medicine. 2013 [9]
- National Institute of Clinical und Health Excellence (NICE). Antenatal care for uncomplicated pregnancies (2008) und National Institute of Clinical und Health Excellence (NICE). Antenatal care - Evidence Update May 2013 [7,8]

In allen Leitlinien wird ein Früherkennungsverfahren mit Anti-D-Prophylaxe entsprechend den Vorgaben der Mutterschafts-Richtlinien empfohlen. Zusätzlich wird in der Leitlinie aus British Columbia auf die notwendige Einverständniserklärung der schwangeren Frau hingewiesen, da es sich bei der Anti-D-Prophylaxe um ein Blutprodukt handelt. In der Leitlinie des

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

NICE werden verschiedenen Situationen skizziert in welchen auf eine Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden kann: 1. wenn der biologische Vater ebenfalls Rhesus-negativ ist, 2. wenn die Frau eine Sterilisation nach der Entbindung plant oder 3. sicher ist, dass sie keine weiteren Kinder bekommen wird. In der Leitlinie des BCSH sind detaillierte Empfehlungen zum Früherkennungs- und Prophylaxeverfahren ergänzend zur NICE 2008 formuliert. Der Suchzeitraum für die systematische Recherche dieser Leitlinie ist der aktuellste im Vergleich zu den anderen und endete im März 2013. Der NIPT zur fetalen Rhesusfaktorbestimmung ist in keiner der Leitlinien thematisiert. Ebenso fehlen Hinweise auf das Schadenspotential der Anti-D-Prophylaxe.

4.2 Einblick in den Stand der Technik

Mit der oben dargestellten Anfrage wurden dem G-BA 55 Dokumente übermittelt. Keines eignet sich zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung (siehe 3.1). In Tabelle 1 sind die Gründe als Gruppen aufgelistet. Die acht Studien zur diagnostischen Güte haben ein unkontrolliertes Design.

Tabelle 1: Gründe und Anzahl der nicht berücksichtigten Artikel

Ausschlussgrund	Anzahl
Fragestellung	19*
narrative Übersichtsarbeit	15
Publikationstyp (wie Zusammenfassungen, Poster, Kommentare)	10**
Studiendesign	8***
Dublette	2
PDF beschädigt	1
Gesamt	55

* hier Freeman et al., 2009 enthalten

** hier Leitlinie der BCSH enthalten

*** hier Tiblad et al., 2013 enthalten

Relevante Hintergrundinformation lieferten drei Publikationen.

Ergänzend zu den oben genannten Leitlinien war im Material eine aktuelle und methodisch adäquate Leitlinie des BCSH (siehe oben).

Weiterhin hervorzuheben ist die systematische Übersichtsarbeit von Freeman et al., 2009 [4]. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Fragestellung der Berichtsqualität von Studien zur diagnostischen Güte von NIPT zur Bestimmung des Rhesusfaktors. Durch eine systematische Suche und Auswahl konnten 27 Studien identifiziert werden. In der Bilanz der Arbeitsgruppe war bereits das Finden der relevanten Treffer schwierig und die Berichtsqualität orientiert an internationalen Standards (STARD Checkliste) mangelhaft. Die Testverfahren in den Studien basierten auf unterschiedlichen Testprotokollen bei kleinen Studienpopulationen. Die Arbeitsgruppe diskutiert die Notwendigkeit eines standardisierten Testprotokolls und verweist auf diesbezügliche Aktivitäten auf Europäischer Ebene. Ausschlüsse unklarer Ergebnisse durch ungenügende fetale DNA oder Varianten mütterlicher Gene waren häufig. Zur Überprüfung der Sensitivität wird das Fehlen geeigneter interner Kontrollen diskutiert. Die Auswahl der eingeschlossenen Frauen wird ebenfalls kritisch diskutiert. Insgesamt liegen Schätzungen zur Güte der Tests aus Metaanalysen zwischen 91 und 99 Prozent. Insgesamt ist zum Zeitpunkt der Publikation eine einheitliche Aussage zur Güte des NIPT nicht möglich.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Die Arbeitsgruppe Tiblad et al., 2013 schätzte aus Daten einer prospektiven Kohortenstudie unter Berücksichtigung historischer Kontrollen die Inzidenz der Rhesus-Sensibilisierung nach Einführung des NIPT als Maßnahme zur Planung der Anti-D-Prophylaxe in der schwedischen Region Stockholm [10].

5. Diskussion

Die hier erfolgte erste Bewertung ausgewählter Materialien zur Überprüfung des Themas Rh-Prophylaxe in der Schwangerschaft dient der Orientierung des G-BA zur Vorbereitung einer Beauftragung des IQWiG. Sie ersetzt die systematische Suche und Bewertung relevanter Literatur zur Fragestellung nicht.

6. Fazit

Das gegenwärtig in den Mutterschafts-Richtlinien vorgegebene Früherkennungsverfahren zur Vermeidung einer Rhesus-Sensibilisierung bei Rhesus-negativen schwangeren Frauen entspricht, gemäß der hier berücksichtigten Leitlinien, dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Zur Nutzenbewertung eines erweiterten Früherkennungsverfahrens wünschenswerte RCTs wurden im vorliegenden Material nicht identifiziert. Vor dem Hintergrund eines bereits etablierten Früherkennungs- und Prophylaxeverfahrens ist die Möglichkeit der Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette zu diskutieren. Die hier gesichteten Studien zur diagnostischen Güte des NIPT sind vielfältig hinsichtlich der Anzahl aber auch der Studiencharakteristika und der Ergebnisse. Allen fehlt eine Kontrollgruppe. Daten zum Schadenspotential der Anti-D-Prophylaxe sind in den vorliegenden Dokumenten nicht enthalten. Informationen dazu können insbesondere für die Bewertung der überflüssigen Fälle relevant sein. Eine Kosten-Nutzen-Analyse kann die Entscheidung unterstützen.

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Fachberatung Medizin

Literatur

1. **Akkerman D, Cleland L, Croft G, Eskuchen K, Heim C, Levine A, et al.** Routine prenatal care [online]. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement; 2012. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <https://www.icsi.org/asset/13n9y4/Prenatal.pdf>.
2. **Australian Health Ministers' Advisory Council.** Clinical Practice Guidelines: Antenatal Care - Module 1 [online]. Canberra (AUS): Australian Government Department of Health and Ageing; 2012. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/phd-antenatal-care-index/\\$File/ANC_Guidelines_Mod1_v32.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/phd-antenatal-care-index/$File/ANC_Guidelines_Mod1_v32.pdf).
3. **B.C. Perinatal Health Program (BCPHP).** Maternity care pathway [online]. Vancouver (CAN): BCPHP; 2010. [Zugriff: 17.05.2016]. (BCPHP Obstetric Guideline; Band 19). URL: <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/MaternityCarePathway.pdf>.
4. **Freeman K, Szczepura A, Osipenko L.** Non-invasive fetal RHD genotyping tests: a systematic review of the quality of reporting of diagnostic accuracy in published studies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;142(2):91-98.
5. **Gendiagnostik-Kommission (GEKO).** Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO): Zweiter Bericht gemäß § 23 Abs. 4 Gendiagnostikgesetz (GenDG) für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2015 [online]. Berlin (GER): Robert Koch-Institut; 2016. [Zugriff: 18.05.2016]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_02.pdf?blob=publicationFile.
6. **Group TPMW.** VA/DoD Clinical Practice Guideline for Pregnancy Management [online]. Vers 2.0. Washington (USA): Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD); 2009. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/mpg_v2_1_full.pdf.
7. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Antenatal care for uncomplicated pregnancies [online]. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 17.05.2016]. (Clinical guideline; Band 62). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/antenatal-care-for-uncomplicated-pregnancies-975564597445>.
8. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Antenatal care: Evidence Update May 2013. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 62 "Antenatal care" (2008) [online]. Manchester (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 17.05.2016]. (Evidence Update; Band 41). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/antenatal-care-for-uncomplicated-pregnancies-975564597445>.
9. **Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al.** BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. Transfusion Medicine 2013;24(1):8-20.
10. **Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A, et al.** Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation--outcome of a new antenatal screening and prevention program. PLoS One 2013;8(8):e70984.

A-7.2 Bewertung der Rechtsabteilung der Geschäftsstelle des G-BA zur Einordnung der nicht-invasiven pränatalen Rhesusfaktorbestimmung bezüglich GenDG und Beteiligung der Gendiagnostikkommission

Mitteilung



Von: [REDACTED]
An: AG Familienplanung [REDACTED]
Kopie: [REDACTED]
Datum: 24. Mai 2018
Betreff Aufnahme der nicht-invasiven pränatalen Rhesusfaktorbestimmung in die Mu-RL

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie haben über die Geschäftsführung folgende Fragen an uns adressiert:

1. Die fetale cfDNA basierte RhD-Bestimmung zur gezielten Anti-D-Prophylaxe RhD-negativer Schwangerer und Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung ist bekanntlich eine vorgeburtliche genetische Untersuchung im Sinne des § 15 GenDG. Welche Anforderungen sind zusätzlich in der Mu-RL zu beschreiben, wenn die Leistung im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge zum Einsatz kommen soll? Mit „zusätzlich“ ist gemeint: Welche Regelungen sind in der Mu-RL vorzusehen, wenn die cfDNA basierte RhD-Bestimmung die derzeitige Vorsorgeuntersuchung und Anti-D-Prophylaxe ersetzen soll?
2. Handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung gemäß § 16 GenDG mit der nur begonnen werden darf, wenn die Gendiagnostik-Kommission die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat?
3. Ist zu dieser Untersuchung eine fachgebundene genetische Beratung erforderlich, obwohl es sich bei der RhD-Bestimmung um die Feststellung eines sog. „Normalmerkmals“ handelt?
4. Setzt sich die Mu-RL in Widerspruch zu der BÄK-Richtlinie zur Hämotherapie, wenn das cfDNA basierte Verfahren bei RhD-negativen Schwangeren Anwendung finden soll?

1.) Anforderungen an die Mutterschafts-Richtlinie (Mu-RL), wenn die nicht-invasive pränatale Rhesusfaktorbestimmung zum Einsatz kommen soll

I. Anwendungsbereich des GenDG

Spezielle Anforderungen an die Untersuchung ergeben sich aus dem Gendiagnostikgesetz (GenDG), sofern dessen Anwendungsbereich eröffnet ist.

Die nicht-invasive molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ist im Ergebnis eine vorgeburtliche genetische Untersuchung zur Feststellung genetischer Eigenschaften im Sinne von § 15 Absatz 1 GenDG. Bei dem NIPT-Verfahren zur pränatalen Bestimmung des

Gemeinsamer Bundesausschuss – Mitteilung



Rhesusfaktors handelt es sich um eine genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften i. S. d. § 3 Nr. 1 lit. a), 2 lit. b), Nr. 4 GenDG, weil pränatal durch molekulargenetische Analyse genetische Eigenschaften des Fötus (rhD-Faktor) bestimmt werden, die dieser geerbt hat. Die Analyse erfolgt anhand genetischen Materials (fetaler DNA), das aus dem Blut der Mutter isoliert wird.

a. Genetische Untersuchung i. S. d GenDG

Nach § 3 Nr. 1 GenDG ist eine genetische Untersuchung i. S. d. GenDG eine auf den Untersuchungszweck gerichtete genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften (§ 3 Nr. 1 lit. a) GenDG) oder eine vorgeburtliche Risikoabklärung (§ 3 Nr. 1 lit. b) GenDG) einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse.

Eine genetische Analyse ist nach § 3 Nr. 2 GenDG

„(...) eine auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse

- a) der Zahl und der Struktur der Chromosomen (zytogenetische Analyse),*
- b) der molekularen Struktur der Desoxyribonukleinsäure oder der Ribonukleinsäure (molekulargenetische Analyse) oder*
- c) der Produkte der Nukleinsäuren (Genproduktanalyse).“*

Genetische Eigenschaften sind nach § 3 Nr. 4 GenDG ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen.

Eine genetische Analyse liegt in Abgrenzung zur vorgeburtlichen Risikoabklärung (§ 3 Nr. 1 lit. b) GenDG) deshalb vor, weil aus dem Blut rhD-negativer Schwangerer fetale DNA molekulargenetisch zur Feststellung des rhD-Faktors des Fötus untersucht wird.

Im Gegensatz dazu, ist die vorgeburtliche Risikoabklärung (§ 3 Nr. 1 lit. b) GenDG) gerade nicht auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtet, sondern ermöglicht nur ein Wahrscheinlichkeitsurteil im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung des Embryos oder Fötus (z. B. Ultraschallbestimmung der Nackenfalte des Ungeborenen, aus der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines kindlichen Down-Syndroms abgeleitet werden kann), § 3 Nr. 3 GenDG.

[vgl. Gesetzentwurf der Bundesregierung zum GenDG, BT-Drucks.
16/10532, S. 21]

b. Vorgeburtliche genetische Untersuchungen nach § 15 Absatz 1 GenDG

Für vorgeburtliche genetische Untersuchungen trifft § 15 GenDG spezielle Regelungen.



§ 15 Absatz 1 GenDG normiert:

„Eine genetische Untersuchung darf vorgeburtlich nur zu medizinischen Zwecken und nur vorgenommen werden, soweit die Untersuchung auf bestimmte genetische Eigenschaften des Embryos oder Fötus abzielt, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik seine Gesundheit während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigen, oder wenn eine Behandlung des Embryos oder Fötus mit einem Arzneimittel vorgesehen ist, dessen Wirkung durch bestimmte genetische Eigenschaften beeinflusst wird und die Schwangere nach § 9 aufgeklärt worden ist und diese nach § 8 Abs. 1 eingewilligt hat. Wird anlässlich einer Untersuchung nach Satz 1 oder einer sonstigen vorgeburtlichen Untersuchung das Geschlecht eines Embryos oder Fötus festgestellt, kann dies der Schwangeren mit ihrer Einwilligung nach Ablauf der zwölften Schwangerschaftswoche mitgeteilt werden.“

Nach der Gesetzesbegründung des Regierungsentwurfes zählen zu den vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen i. S. v. § 15 Absatz 1 GenDG alle invasiven genetischen Untersuchungsmethoden wie z. B. die Fruchtwasseruntersuchung und nicht-invasive Methoden wie die Ultraschallbestimmung der Nackenfalte, die der pränatalen Risikoabklärung (mittels Wahrscheinlichkeitsangabe) dienen,

[vgl. Gesetzentwurf der Bundesregierung zum GenDG, BT-Drs. 16/10532, S. 32.]

Die Richtlinie der Gendiagnostikkommission (GEKO) „über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Absatz 2 Nr. 21 und § 23 Absatz 2 Nr. 3 GenDG“ nennt im Kontext der vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen die vorgeburtliche Risikoabklärung (insbesondere Serum- und gezielte Ultraschalluntersuchungen) sowie alle invasiven vorgeburtlichen Untersuchungsmethoden (wie Fruchtwasserentnahme, Chorionzottenbiopsie und Herz- bzw. Nabelschnurpunktion, deren Ziel die Abklärung genetischer Eigenschaften des Fetus aus Amnionzellen, Chorionzotten oder Blut ist) als zu den vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen zugehörig.

[Vgl. Richtlinie der Gendiagnostikkommission über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Absatz 2 Nr. 2a und § 23 Absatz 2 Nr. 3 GenDG, IV.3.]

Die molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ist eine Analyse genetischen Materials (fetaler DNA), die als solche für den Fötus nicht-invasiv ist und auch nicht unter die pränatale Risikoabklärung fällt, sodass sich die Frage stellt, ob es sich bei der Untersuchungsmethode trotzdem um eine vorgeburtliche genetische Untersuchung zur Bestimmung genetischer Eigenschaften i. S. v. § 15 Absatz 1 GenDG handelt.

Dafür, dass es sich bei der NIPT zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors um eine vorgeburtliche genetische Untersuchung i. S. v. § 15 Absatz 1 GenDG handelt spricht, dass sowohl § 3 Nr. 1 lit. a) als auch § 15 Absatz 1 GenDG ihrem Wortlaut nach nicht zwischen invasiven und nicht-invasiven genetischen Untersuchungsmethoden zur Feststellung genetischer Eigenschaften differenzieren. Nach dem Gesetzeswortlaut können somit sowohl invasive als auch nicht-invasive Methoden Teil einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung i. S. d. GenDG sein. Sowohl der Wortlaut der o. g. Richtlinie der GEKO als auch der Wortlaut der Gesetzesbegründung zum GenDG, schließen nicht-invasive molekulargenetische Untersuchungsmethoden im Zusammenhang mit § 15 Absatz 1 GenDG (vorgeburtliche genetische Untersuchungen) auch nicht explizit aus.

Auch der Gesetzgeber ist davon ausgegangen, dass die Untersuchung des Rhesusfaktors als vorgeburtliche genetische Untersuchung i. S. v. § 15 GenDG zu verstehen sein muss, weil er in der Gesetzesbegründung ausdrücklich darauf Bezug nimmt:

„Unabhängig davon, ob genetische Eigenschaften für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen ursächlich oder mitursächlich sind, gibt es genetische Eigenschaften für sogenannte Normalmerkmale, die den Fötus oder Embryo gesundheitlich beeinträchtigen können. Hier ist in erster Linie die Rhesus-Unverträglichkeit zu nennen, bei der eine genetische Eigenschaft untersucht wird, die die Gesundheit des Fötus durch das Zusammenwirken mit den genetischen Eigenschaften der Mutter beeinträchtigen. In Fällen der Rhesus-Unverträglichkeit besteht schon pränatal die Notwendigkeit einer Therapie.“

[Gesetzentwurf der Bundesregierung zum GenDG, BT-Drucks. 16/10532, S. 32]

Die nicht-invasive molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ist daher im Ergebnis als eine vorgeburtliche genetische Untersuchung zur Feststellung genetischer Eigenschaften i. S. d. § 15 Absatz 1, § 3 Nr. 1 lit. a), 2 lit. b), 4 GenDG einzuordnen.

c. Zwischenergebnis

Beim NIPT-Verfahren handelt es sich um eine vorgeburtliche genetische Untersuchung zur Feststellung genetischer Eigenschaften (§ 15 Absatz 1, § 3 Nr. 1 lit. a) GenDG). Der Anwendungsbereich des GenDG ist somit nach § 2 Absatz 1 GenDG eröffnet.

Das Gendiagnostikgesetz findet daher auf das NIPT-Verfahren zur pränatalen Rhesusfaktorbestimmung des Fötus Anwendung und ist vom G-BA im Rahmen des Verfahrens und bei den inhaltlichen Regelungen der Mutterschafts-Richtlinie (Mu-RL) zu berücksichtigen.

II. Anforderungen des GenDG

Aus dem GenDG, insbesondere aus § 15 GenDG, ergeben sich daher folgende Anforderungen an die Durchführung einer solchen Untersuchung:

a. Besondere Anforderungen an die ärztliche Aufklärung, § 9 GenDG

§ 9 GenDG benennt besondere inhaltliche Anforderungen an die ärztliche Aufklärung, die vor einer genetischen Untersuchung durchzuführen ist. Die Betroffene ist über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären (§ 9 Absatz 1 GenDG).

Den genauen Umfang der Aufklärung regelt § 9 Absatz 2 Nr. 1 GenDG. Hiernach umfasst die ärztliche Aufklärung insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung. Nach der Aufklärung ist der Betroffenen eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung in die genetische Untersuchung einzuräumen.

Die verantwortliche ärztliche Person hat den Inhalt der Aufklärung vor der genetischen Untersuchung zu dokumentieren (§ 9 Absatz 3 GenDG).

Die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken werden durch die GEKO in einer Richtlinie festgelegt (§ 23 Absatz 2 Nr. 3 GenDG), siehe:

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Absatz 2 Nr. 3 GenDG revidierte Fassung vom 28. April 2017, veröffentlicht und in Kraft getreten am 17. Mai 2017, Bundesgesundheitsblatt 2017, 60, S. 923–927.

b. Arztvorbehalt, § 7 Absatz 1 GenDG

Alle genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken unterliegen dem Arztvorbehalt des § 7 GenDG.

c. Schriftliche Einwilligung, § 8 GenDG

Eine genetische Untersuchung oder Analyse darf nach § 8 Absatz 1 GenDG nur vorgenommen und eine dafür erforderliche genetische Probe nur gewonnen werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person eingewilligt hat.

Die Einwilligung umfasst dabei sowohl die Entscheidung über den Umfang der genetischen Untersuchung als auch die Entscheidung, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur

Kenntnis zu geben oder zu vernichten ist. Eine genetische Analyse darf nur vorgenommen werden, wenn der Nachweis der Einwilligung vorliegt.

Die betroffene Person kann ihre Einwilligung nach § 8 Absatz 2 S. 1 GenDG jederzeit mit Wirkung für die Zukunft schriftlich oder mündlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person widerrufen.

d. Besondere Anforderungen an Labore, § 5 Absatz 2 GenDG

Genetische Analysen zu medizinischen Zwecken dürfen nach § 5 Absatz 2 nur von Einrichtungen oder Personen vorgenommen werden, die die Anforderungen des § 5 Absatz 1 S. 2 Nr. 1-4 GenDG erfüllen, d. h. sie müssen u. a. die erfolgreiche Teilnahme an geeigneten externen QS-Maßnahmen nachweisen.

e. Genetische Beratung nach § 15 Absatz 3 i. V. m. § 10 Absatz 2 und 3 GenDG

Die Schwangere ist nach § 15 Absatz 3 GenDG entsprechend § 10 Absatz 2 und 3 GenDG vor der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses genetisch zu beraten, sofern die Schwangere nicht im Einzelfall nach vorheriger schriftlicher Information über die Beratungsinhalte auf die genetische Beratung schriftlich verzichtet hat (§ 10 Absatz 2 S. 1 GenDG). Zusätzlich ist die Schwangere auf ihren Beratungsanspruch nach § 2 Schwangerschaftskonfliktgesetz hinzuweisen.

Die genetische Beratung darf nach § 15 Absatz 3 GenDG entsprechend § 10 Absatz 2 GenDG nur durch einen Arzt erfolgen, der die Voraussetzungen des § 7 Absatz 1 und 3 GenDG erfüllt. Nach § 7 Absatz 3 GenDG dürfen Ärztinnen und Ärzte eine genetische Beratung im Zusammenhang mit einer genetischen Untersuchung nur durchführen, wenn sie sich dafür qualifiziert haben. Die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung werden durch die GEKO in Richtlinien festgelegt (§ 23 Absatz 2 Nr. 2a; Nr. 3 GenDG).

Die Richtlinie der GEKO „über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung“ differenziert zwischen der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung im Rahmen diagnostischer oder prädikativer Untersuchungen (VII. 3.4.) und der Qualifikation zur Beratung im Rahmen einer vorgeburtlichen Risikoabklärung (VII. 4.3.).

Bei der Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors handelt es sich nicht um eine vorgeburtliche Risikoabklärung. Daraus folgt, dass sich Anforderungen an die Qualifizierungsmaßnahmen zur fachgebundenen genetischen Beratung nach Abschnitt VII. 3.4. der Richtlinie der GEKO zu den Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung richten. Hiernach kann die fachgenetische Beratung anlässlich vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen im Kontext vorgeburtlicher genetischer Analysen nur durchgeführt werden, wenn eine Qualifizierungsmaßnahme absolviert wurde, die 72 Stunden Theorie sowie einen praktisch-kommunikativen Teil umfasst.

Die genetische Beratung hat grundsätzlich allgemein, ergebnisoffen und in verständlicher Form zu erfolgen (§ 10 Absatz 3 S. 1 GenDG).

Die Beratung soll insbesondere umfassen (§ 10 Absatz 3 S. 2 GenDG):

„(...) die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen im Zusammenhang mit einer Vornahme oder Nichtvornahme der genetischen Untersuchung und ihren vorliegenden oder möglichen Untersuchungsergebnissen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen der betroffenen Person durch die Untersuchung und ihr Ergebnis. Mit Zustimmung der betroffenen Person kann eine weitere sachverständige Person mitberatend hinzugezogen werden.“

Der Inhalt der Beratung ist vom verantwortlichen Arzt zu dokumentieren (§ 10 Absatz 4 GenDG).

2.) Beteiligung der Gendiagnostikkommission (GEKO) nach § 16 GenDG

Die nicht-invasive molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors soll zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung bei rhD-negativen Frauen in die Mutterschaftsvorsorge aufgenommen werden. Sofern es sich dabei um eine Reihenuntersuchung i. S. d. § 16 Absatz 1 GenDG handelt, muss die GEKO die Untersuchung vorab in einer schriftlichen Stellungnahme nach § 16 Absatz 2 GenDG bewerten.

Außerdem darf eine genetische Reihenuntersuchung nach § 16 Absatz 1 GenDG grundsätzlich nur dann vorgenommen werden, wenn mit der Untersuchung geklärt werden soll, ob die betroffenen Personen genetische Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann.

I. Rechtsgrundlage

In § 3 Nr. 9 GenDG wird eine genetische Reihenuntersuchung wie folgt definiert:

„Eine genetische Reihenuntersuchung ist eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken, die systematisch der gesamten Bevölkerung oder bestimmten Personengruppen in der gesamten Bevölkerung angeboten wird, ohne dass bei der jeweiligen Person notwendigerweise Grund zur Annahme besteht, sie habe die genetische Eigenschaft deren Vorhandensein mit der Untersuchung geklärt werden soll.“

II. Bestimmte Personengruppe ohne notwendigen Grund zur Annahme des Vorliegens der genetischen Eigenschaft

Die nicht-invasive molekulargenetische Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors soll während der Mutterschaftsvorsorge bei RhD-negativen Schwangeren zum Einsatz kommen. Bei ihnen soll zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft festgestellt werden, ob sie ein RhD-negatives oder RhD-positives Kind erwarten.

Erhält eine RhD-negative Schwangere ein negatives Testergebnis, d. h. es handelt sich um ein RhD-negatives Kind, könnte auf die Gabe von nicht-indiziertem Anti-D-Immunglobulin verzichtet werden.

Die Untersuchung bezieht sich auf eine bestimmte Personengruppe in der gesamten Bevölkerung i. S. d. oben genannten Legaldefinition: RhD-negative Schwangere.

Sofern man annimmt, dass es sich bei der „betroffenen Person“ i. S. v. § 16 Absatz 1 GenDG wegen der besonderen Konstellation der vorgeburtlichen Untersuchung nach § 15 GenDG nicht um die Mutter, sondern das Kind handeln muss, so erfüllt auch der Fötus das Merkmal der „Personengruppe“ nach § 3 Nr. 9 GenDG, denn es besteht bei ihm kein Grund zu der Annahme, er habe die genetische Eigenschaft, deren Vorhandensein mit der Untersuchung geklärt werden soll. Mit der Untersuchung soll gerade bestimmt werden, welchen Rhesusfaktor der Fötus/Embryo aufweist, um dann eine gezielte Anti-D-Prophylaxe durchzuführen.

III. Keine Beschränkung auf postnatale genetische Untersuchung

Entgegen einer in der Literatur vertretenen Auffassung, kann gegen die vorstehend dargelegte Einschlägigkeit des Tatbestandes des § 3 Nr. 9 GenDG nicht mit Erfolg eingewandt werden, dieser sei beschränkt auf die postnatale Datenerhebung,

[vgl. so *Hahn/Schwarz*, in: Kern, GenDG-Kommentar, 1. Aufl., 2012, § 3 Rn. 50, unter Verweis auf *Stocker*, in: Prütting, Medizinrecht, 2010, § 3 GenDG, Rn. 27.]

So wird nämlich zum einen von *Hahn/Schwarz* selbst eingeräumt, dass § 3 Nr. 9 GenDG eine solche Einschränkung dem Wortlaut nach nicht enthalte. Zum anderen trägt die von *Hahn/Schwarz* zitierte Fundstelle die Beschränkung auf den postnatalen Datenerhebungszeitpunkt nicht. Am angegebenen Ort findet sich allein die Aussage,

„Nach Nr. 3 erfasst der Begriff der vorgeburtlichen Risikoabklärung nur Untersuchungen des Embryos oder Fötus, also Untersuchungen vor der Geburt. Alle Untersuchungen unmittelbar nach der Geburt, etwa das Neugeborenencreening, fallen daher nicht unter diesen Begriff.“

Diese Aussage ist mit Blick auf das Tatbestandsmerkmal „vorgeburtlich“ unmittelbar nachvollziehbar. Aus der Tatsache, dass § 3 Nr. 3 GenDG dem Wortlaut nach auf den Zeitraum vor der Geburt beschränkt ist, folgt allerdings keineswegs ohne Weiteres, dass andersherum die übrigen Begriffsbestimmungen des § 3 GenDG auf den Zeitraum nach der Geburt beschränkt wären. Eine dahingehende Aussage lässt sich der zum Beleg

angegebenen Fundstelle auch weder allgemein noch speziell mit Blick auf § 3 Nr. 9 GenDG entnehmen.

Angesichts der fehlenden Einschränkung des Wortlauts und dem nicht im Ansatz tragfähigen Verweis auf eine dahingehende Literaturmeinung trägt auch das Argument nicht, die einschränkende Auslegung diene der Abgrenzung zur vorgeburtlichen Risikoabklärung nach § 3 Nr. 3 GenDG. Die Notwendigkeit einer solchen Abgrenzung ist dem Gesetzeswortlaut nämlich nicht zu entnehmen. Es gibt auch keinen Anhaltspunkt im Gesetz dafür, dass vor der Geburt ein geringeres Schutzniveau gelten sollte als danach. Im Gegenteil spricht § 15 GenDG dafür, dass vor der Geburt ein besonderer Schutz gelten soll. Nichts anderes ergibt sich aus der Betrachtung der Vorgaben der §§ 15 und 16 GenDG. Weder lässt sich daraus ein Verhältnis der Spezialität des § 15 GenDG ggü. dem § 16 GenDG ablesen, noch sind die Vorgaben miteinander inkompatibel, also etwa widersprüchlich oder auch nur bei kumulativer Anwendung partiell überflüssig oder gar sachwidrig. Allein aus der Tatsache, dass die genetische Untersuchung vorgeburtlich erfolgt, folgt dem Gesetz zufolge nicht bereits, dass es sich nicht zugleich um eine genetische Reihenuntersuchung nach § 3 Nr. 9 GenDG handeln kann. Auch inhaltlich ist nicht erkennbar, weshalb eine Stellungnahme der Gendiagnostikkommission bei einer systematisch angebotenen genetischen Untersuchung allein deshalb entbehrlich sein sollte, weil sie vorgeburtlich durchgeführt werden soll. Soweit sich im Übrigen aus der Gesetzesbegründung ergibt, dass auch eine Untersuchung des Embryos oder Fötus mittels bildgebender Verfahren (z. B. Ultraschallbestimmung der Nackenfalte) von § 3 Nr. 3 GenDG erfasst sein soll,

vgl. Gesetzentwurf der Bundesregierung zum GenDG, BT-Drs.
16/10532, S. 21,

spricht dies nicht dagegen, dass bei Vorliegen der Tatbestandsmerkmale des § 3 Nr. 9 GenDG parallel auch diese Vorschrift einschlägig sein soll. Es fehlt auch an dieser Stelle bereits an einer entsprechenden Aussage zur gewünschten Spezialität dieser Begriffsbestimmung.

IV. Indikation für die genetische Untersuchung

Die Regelung in § 16 Absatz 1 GenDG lautet:

„Eine genetische Reihenuntersuchung darf nur vorgenommen werden, wenn mit der Untersuchung geklärt werden soll, ob die betroffenen Personen genetische Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann.“

Nach der Gesetzesbegründung ist z. B. ein Screening im Hinblick auf Anlageträger für rezessive Erkrankungen (z. B. zystische Fibrose) nicht zulässig,

[vgl. Gesetzentwurf der Bundesregierung zum GenDG, BT Drs.
16/10532, S. 33.]

D. h. Reihenuntersuchungen sollen zu medizinischen Zwecken erfolgen und zu präventiven Maßnahmen oder Heilbehandlungen führen können. Sie sollen in diesem Sinne mit einem potentiellen Nutzen für den Betroffenen verbunden sein.

Kern/Reuter in: Kern, GenDG-Kommentar, 1. Aufl., 2012, § 16 Rn. 4

In der Mutterschaftsvorsorge wird die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in erster Linie vorgenommen, um eine sog. Sensibilisierung zu vermeiden. Die Sensibilisierung der Mutter führt zu einer Inkompatibilität zwischen mütterlichen Antikörpern und fetalen Erythrozyten. Sie wird in der Regel manifest in einer Folgeschwangerschaft mit einem abermals RhD-positiven Kind und kann zu einem Abbau der fetalen Erythrozyten und in dessen Folge zu schwerwiegenden Erkrankungen des Fetus wie Anämie, Hydrops und Fruchttod führen.

Auch für die vorliegende Schwangerschaft kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass es zu Komplikationen in der Schwangerschaft kommt, wenn RhD-positive Erythrozyten des Kindes in den mütterlichen Blutkreislauf übertreten. Regelmäßig (nach Mu-RL) erfolgt schon in der Schwangerschaft zwischen der 28. und 30. Schwangerschaftswoche eine Anti-D-Prophylaxe (sowie innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt).

Von der Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors profitieren also sowohl die Mutter als auch das Kind. Das „erste“ RhD-positive Kind zieht einen potentiellen Nutzen aus der Tatsache, dass die Mutter bei einer weiteren Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Kind nicht der Gesundheitsgefährdung durch eine Sensibilisierung unterliegt.

V. Ergebnis

Die vorgeburtliche Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors durch die fetale cfDNA stellt eine genetische Reihenuntersuchung i. S. v § 16 GenDG dar. Demgemäß ist auch § 16 Absatz 2 GenDG einschlägig, sodass mit der Untersuchung erst nach Vorliegen einer diesbezüglichen Bewertung der GEKO begonnen werden darf.

3.) Fachgebundene genetische Beratung trotz Bestimmung eines sog. „Normalmerkmals“

Die genetische Beratung nach § 10 Absatz 2 und 3 GenDG muss trotz Bestimmung des Rhesusfaktors als sog. „Normalmerkmal“ durchgeführt werden. Das ergibt sich aus § 15 Absatz 3 GenDG.

Nach § 15 Absatz 1 GenDG ist eine vorgeburtliche genetische Untersuchung eines Fötus nur zu medizinischen Zwecken zulässig und darf nur dann vorgenommen werden, wenn die Untersuchung darauf gerichtet ist, genetische Eigenschaften festzustellen, die die Gesundheit des Fötus vor oder nach der Geburt beeinträchtigen (§ 15 Absatz 1 S. 1 GenDG).

Der Gesetzgeber hat in den Gesetzesmaterialien zu § 15 GenDG ausdrücklich erwähnt, dass sich der Anwendungsbereich von § 15 GenDG auf solche Untersuchungen erstrecken soll, die genetische Eigenschaften für sogenannte Normalmerkmale feststellen, welche den Fötus oder Embryo gesundheitlich beeinträchtigen können. Dazu soll in erster Linie die Rhesus-Unverträglichkeit zählen. In diesen Konstellationen bestehe schon pränatal die Notwendigkeit einer Therapie,

vgl. Gesetzentwurf der Bundesregierung, BT-Drucks. 16/10532, S. 32.

Auch die Richtlinie der GEKO für die „Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Absatz 1 S. 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt“ nennt Beispiele dafür, mit welchem Ziel vorgeburtliche genetische Untersuchungen zulässig bzw. unzulässig sind.

Als zulässig wird in dieser Richtlinie der GEKO die Abklärung genetischer Eigenschaften für sog. Normalmerkmale erachtet, die den Gesundheitszustand des Fötus beeinträchtigen können. Beispielhaft wird die Blutgruppenunverträglichkeit genannt. Eine Abklärung genetischer Eigenschaften wäre nach der o. g. GEKO-RL als eine diagnostische genetische Untersuchung i. S. v. § 3 Nr. 7 lit. b) GenDG einzuordnen. Ziel dieser Untersuchung ist die Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen können.

Eine Rhesus-Unverträglichkeit ist dazu geeignet, die Gesundheit des Fötus durch das Zusammenwirken mit den genetischen Eigenschaften der Mutter zu beeinträchtigen, sodass schon pränatal eine Therapie indiziert ist. Die vorgeburtliche genetische Untersuchung zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors erfolgt demnach zu medizinischen Zwecken.

Deshalb ist die Schwangere wie oben unter 1. II. e) beschrieben, nach § 15 Absatz 3 GenDG entsprechend § 10 Absatz 2 und 3 GenDG vor der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses genetisch zu beraten.

4.) Kein Widerspruch der Mu-RL zur BÄK-Richtlinie zur Hämotherapie

Soweit eine entsprechende Implementierung dieses Tests in die Mu-RL erfolgt, würde sich die vorgesehene Untersuchung und Therapie nicht in Widerspruch setzen zur BÄK-Richtlinie zur Hämotherapie im Hinblick auf die Folgen einer nicht stattfindenden Anti-D-Prophylaxe.

Die Hämotherapie-Richtlinie der BÄK regelt in 4.12.1.5 (Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen):

„Eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde.“

Gemeinsamer Bundesausschuss – Mitteilung



Die gezielte Anti-D-Prophylaxe ist das erklärte Ziel der Aufnahme der Untersuchung in die Mu-RL. Eine unnötige Gabe von Anti-D-Immunglobulin soll bei RhD-negativen Schwangeren, welche ein RhD-negatives Kind zur Welt bringen, gerade vermieden werden.

Bislang muss bei jeder RhD-negativen Schwangeren zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mittels einer Blutprobe, neben der Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe und des Rhesusfaktors, auch ein Antikörper-Suchtest durchgeführt werden. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren in der 24. bis 27. Schwangerschaftswoche vorgesehen.

Sind bei RhD-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, erhalten diese bislang prophylaktisch in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (300 µg) Anti-D-Immunglobulin, um eventuell vom fetalen in den mütterlichen Kreislauf übertretende Erythrozyten im Zeitraum bis zur Geburt abzufangen und damit eine Sensibilisierung zu verhindern. Diese Prophylaxe könnte fortan wegfallen und damit auch die Nebenwirkungen der Präparate, z. B. allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) und Hautreaktionen (gelegentlich) sowie die nicht ganz auszuschließende Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln.

Für Rückfragen stehen wir gern zur Verfügung

gez.:



A-7.3 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-7.3.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 5. September 2016

BAnz AT 05.09.2016 B3

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors
zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung
im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen
gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)**

Vom 18. August 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. August 2016 wird das folgende Thema beraten:

„Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors
zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung
im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen
gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden: mu-rl@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2671>

Berlin, den 18. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

A-7.3.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Vorbemerkung:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Es soll sich um ein relevantes Gesundheitsproblem handeln.

1. Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht der Umstand, dass allen Rhesus-D negativen Müttern (bei ca. 715.000 Geburten /15 % ca. 107.250 Schwangeren) eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden muss, auf die in Fällen verzichtet werden könnte, in denen das ungeborene Kind selbst Rhesus-D negativ ist und somit weder eine Abwehrreaktion bei der Mutter verursacht noch einer Gefahr durch mütterliche Anti-Rhesus-D Antikörper ausgesetzt wird?
2. Ist das gegenwärtig gemäß den geltenden Mu-RL praktizierte Vorgehen mittels Anti-D-Prophylaxe, aus Ihrer Sicht angemessen?
3. Welcher Test (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist aus Ihrer Sicht geeignet, um den Rhesus-D-Faktor des Ungeborenen sicher zu bestimmen und zu welchem Zeitpunkt soll dieser Test durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Test möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit bei Mehrlingsschwangerschaften an.
4. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?
5. Wie hoch ist der Anteil der Tests, die zu keinem aussagekräftigen Befund führen und welche Gründe haben dazu geführt?
6. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für die Zielgruppe gegenüber dem derzeit verwendeten Verfahren und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?
7. Welche negativen Folgen sind durch den Test zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch-negative Befunde)?
8. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um den Test durchzuführen?
9. Welche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für die Bestimmung des Anti-D-Faktors beim Ungeborenen für erforderlich?
10. Zu welchem Zeitpunkt sollte der Test durchgeführt werden?

Einschätzung der Wirtschaftlichkeit

11. Wie beurteilen Sie die Wirtschaftlichkeit des von Ihnen empfohlenen Tests im Vergleich zur derzeit praktizierten Anti-D-Prophylaxe bei allen Rhesus-D negativen Frauen?
12. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Tests pro Untersuchung?
13. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Testung aller Rhesus-D-negativen Schwangeren?

Sonstige Aspekte

14. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

A-7.3.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Aufgrund der Veröffentlichung im BAnz (AT 05.09.2016 B3) vom 5. September 2016 sind drei fristgerechte Einschätzungen eingegangen:



Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Stand: 12. Oktober 2016

Inhalt

I	Eingegangene Einschätzungen.....	3
II	Antworten zum Fragebogen	4
1.	Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht der Umstand, dass allen Rhesus-D negativen Müttern (bei ca. 715.000 Geburten /15 % ca. 107.250 Schwangeren) eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden muss, auf die in Fällen verzichtet werden könnte, in denen das ungeborene Kind selbst Rhesus-D negativ ist und somit weder eine Abwehrreaktion bei der Mutter verursacht noch einer Gefahr durch mütterliche Anti-Rhesus-D Antikörper ausgesetzt wird?.....	4
2.	Ist das gegenwärtig gemäß den geltenden Mu-RL praktizierte Vorgehen mittels Anti-D-Prophylaxe, aus Ihrer Sicht angemessen?	5
3.	Welcher Test (oder welche Kombi-nation mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist aus Ihrer Sicht geeignet, um den Rhesus-D-Faktor des Ungeborenen sicher zu bestimmen und zu welchem Zeitpunkt soll dieser Test durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Test möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit bei Mehrlingsschwangerschaften an.....	6
4.	Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?.....	7
5.	Wie hoch ist der Anteil der Tests, die zu keinem aussagekräftigen Befund führen und welche Gründe haben dazu geführt?	8
6.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für die Zielgruppe gegenüber dem derzeit verwendeten Verfahren und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?.....	9
7.	Welche negativen Folgen sind durch den Test zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch-negative Befunde)?	10
8.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um den Test durchzuführen?	11

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

9. Welche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für die Bestimmung des Anti-D-Faktors beim Ungeborenen für erforderlich?	12
10. Zu welchem Zeitpunkt sollte der Test durchgeführt werden?	14
11. Wie beurteilen Sie die Wirtschaftlichkeit des von Ihnen empfohlenen Tests im Vergleich zur derzeit praktizierten Anti-D-Prophylaxe bei allen Rhesus-D negativen Frauen?	15
12. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Tests pro Untersuchung?.....	16
13. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Testung aller Rhesus-D-negativen Schwangeren?.....	17
14. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?.....	17
III Literaturlisten	18
a. Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik.....	18
b. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	19
c. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	22

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) Lochhamer Str. 29 82152 Martinsried Funktion: Leistungserbringer	16.09.2016	ja	Ja (5 Dokumente)
2	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)		ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)		ja	nein

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

II Antworten zum Fragebogen

- 1. Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht der Umstand, dass allen Rhesus-D negativen Müttern (bei ca. 715.000 Geburten /15 % ca. 107.250 Schwangeren) eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden muss, auf die in Fällen verzichtet werden könnte, in denen das ungeborene Kind selbst Rhesus-D negativ ist und somit weder eine Abwehrreaktion bei der Mutter verursacht noch einer Gefahr durch mütterliche Anti-Rhesus-D Antikörper ausgesetzt wird?**

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>„38-40% der RhD-negativen Frauen bringen ein RhD-negatives Kind zur Welt (Clausen et al. 2014, Daniels et al. 2010), womit sie in der Schwangerschaft eine unnötige Rhesusprophylaxe erhalten. Neben der mit intramuskulärer Injektion verbundenen Risiken - Überempfindlichkeitsreaktionen, Hämatombildung, Verletzung der Nerven, Infektionen, Schmerzen etc. - wird ein potentiell infektiöses Blutprodukt verabreicht. Rhesus-Immunglobulin wird aus menschlichem Plasma hergestellt. Bei einer Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellt werden, können Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern, auch bislang unbekannter Natur, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Hinzu kommen Kosten für das Präparat.</p> <p>Da die Herstellung des Rhesus-Immunglobulins von menschlicher Herkunft ist, ist noch der ethische Aspekt zu beachten, daß für die Herstellung Blutspender absichtlich immunisiert worden sind und ihr Blut zum Teil unnötig gespendet haben.“</p>
DGTI	<p>„Humanes Anti-D-Immunglobulin zur Anti-D-Prophylaxe wird zu 100% aus Ländern importiert, die nicht dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) angehören [1]. Derzeit wird dieses Blutprodukt lediglich von den Arzneimittelherstellern CSL Behring (Rhophylac 300) und Octapharma GmbH (Rhesonativ) angeboten [2]. In einer Risikoanalyse der Versorgungssicherheit für Deutschland müssen höhere Risiken im Vergleich zu Blutprodukten mit einer Herstellungsstätte in Deutschland oder Europa festgehalten werden. Der in §3 des Transfusionsgesetzes festgelegte Versorgungsauftrag wird für humanes Anti-D-Immunglobulin nicht erfüllt [3]. Es handelt sich somit bei diesem Blutprodukt um eine wertvolle, knappe Ressource, deren Herstellungsbedingungen von der Gewinnung des Hyperimmunplasmas von zuvor immunisierten Spendern bis zum Vertrieb der Fertigarzneimittel nicht vollständig von nationalen oder europäischen Aufsichtsbehörden überwacht werden können. Ein verschwenderischer Umgang mit diesem Blutprodukt ist daher ethisch nicht vertretbar.</p> <p>Humanes Anti-D-Immunglobulin führt selten (Häufigkeit <1/1.000 und ≥1/10.000) zu Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktischem Schock, Tachykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie sowie an der Injektionsstelle zu einer Schwellung, Schmerz, Erythem, Verhärtung, Wärme, Pruritus, Hautausschlag. Gelegentlich (Häufigkeit <1/100 und ≥1/1.000) tritt Kopfschmerz, eine Hautreaktion, Erythem, Pruritus, Fieber, Unwohlsein und Schüttelfrost auf [4-5].</p> <p>Der Anteil der Frauen, die von einer gezielten Anti-D-Prophylaxe profitieren würden weil sie mit einem Rhesus-negativen Kind schwanger sind ist erheblich: In der größten nationalen Studie bei Rh-negativen Schwangeren waren dies 35,2% [6], in der größten internationalen Studie 37,1% [7]. Bezogen auf die in der Frage 1 angegebenen 107.250 Schwangeren handelt es sich daher mit jährlich 37752 – 39790 (Mittelwert 38.771) verabreichten Anti-D-Prophylaxe Dosen ohne medizinischen</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	Nutzen aber mit bedeutenden Nebenwirkungen in seltenen Fällen um ein relevantes Gesundheitsproblem.“
DGGG	„1998 erschien die erste Publikation ¹ , die davon berichtete, dass bei Schwangeren mittels molekular-genetischer Untersuchung die fetalen Blutgruppen-merkmale im Rhesussystem bestimmt werden können. Seitdem haben in Europa zahlreiche Länder national ²⁻⁵ als auch regional ^{6, 7} dieses Verfahren etabliert, um die pränatale Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Frauen gezielt durchzuführen. Es spricht einiges dafür, auch in Deutschland diesen innovativen, pränatalen, nicht-invasiven Test (NIPT) des fetalen Rhesusstatus aus mütterlichem Blut einzuführen.“

2. Ist das gegenwärtig gemäß den geltenden Mu-RL praktizierte Vorgehen mittels Anti-D-Prophylaxe, aus Ihrer Sicht angemessen?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Nein. Da die Bestimmung des fetalen Rhesusmerkmals aus dem mütterlich Blut mittlerweile technisch möglich ist, sollte eine Rhesusprophylaxe nur dann durchgeführt werden, wenn der Fetus RhD-positiv ist.“
DGTI	„Ein angemessenes Vorgehen bei Rh negativen Schwangeren wird gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) festgelegt und in regelmäßigen Abständen entsprechend dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik aktualisiert [3, 8]. Der nicht publizierte Entwurf zur nächsten Aktualisierung der Richtlinien vom 31.03.2016 beschreibt aus Sicht der DGTI ein angemessenes Vorgehen in Kapitel 4.12.1.5: „Wird bei Rh negativen (D negativen) Schwangeren mit 24 - 27 Schwangerschaftswochen kein für eine Sensibilisierung beweisendes Anti-D nachgewiesen, soll mit 28 - 30 Schwangerschaftswochen eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin (300 µg) injiziert werden, um bis zur Geburt eine Sensibilisierung der Schwangeren möglichst zu verhindern. Das Datum der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist im Mutterpass einzutragen. Eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren Rh negativ (D negativ) bestimmt wurde.“ Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass aus Sicht der DGTI das gegenwärtig gemäß den geltenden Mutterschaftsrichtlinien praktizierte Vorgehen mittels Anti-D-Prophylaxe nicht mehr angemessen ist.“
DGGG	„Einige internationale Studien haben zeigen können, dass bereits im 1. Trimenon valide der fetale Rhesusfaktor aus maternalem Blut bestimmt werden kann ^{7, 8} . Rhesus-negative Frauen ohne Alloimmunisierung sollten die Option bekommen, eine gezielte Anti-D-Prophylaxe in der Schwangerschaft durchführen zu lassen. Vom ethischen Standpunkt kann argumentiert werden, dass geeignete nicht-invasive Testverfahren etabliert wurden, die es ermöglichen, den fetalen Rhesusfaktor si-

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>cher zu bestimmen und daher nichtindizierte Applikationen von humanen Immunglobulinen zu verhindern.⁹</p> <p>Aus Sicht des Autors ist eine Änderung der Mutterschaftsrichtlinie diesbezüglich in Deutschland wünschenswert. Die Vorteile sind in der Frage 6) beantwortet."</p>

- 3. Welcher Test (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist aus Ihrer Sicht geeignet, um den Rhesus-D-Faktor des Ungeborenen sicher zu bestimmen und zu welchem Zeitpunkt soll dieser Test durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Test möglichst genaue Angaben zu Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit bei Mehrlingsschwangerschaften an.**

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>„Verschiedene Möglichkeiten stehen zur Verfügung. Ausgangsmaterial ist ca. 9ml EDTA Blut der Mutter (Transportzeit <48 Stunden). DNA-Extraktion aus 1ml Blutplasma mit dafür geeigneten Verfahren (z. B. DNA Blood Mini Kit, Qiagen). Für die weitere Bearbeitung stehen mehrere Alternativen zur Verfügung: 1) real-time PCR (z. B. LightCycler 480, Roche); 2) digital PCR (z. B. QX200 Droplet Digital PCR System, Bio-Rad); 3) Next Generation Sequencing, (z. B. MiSeq oder NextSeq, Illumina).</p> <p>Für die Methode 1: Sensitivität 99,9%, Spezifität 99,1% (Clausen et al. 2014).</p> <p>Es gibt keine Hinweise darauf, daß die Anwendbarkeit bei Mehrlingsschwangerschaften eingeschränkt wäre."</p>
DGTI	<p>„Ein kommerzieller Test „Free DNA Fetal Kit RhD“ zur Bestimmung des Rhesus-D-Faktor des Ungeborenen wird derzeit in Europa nur von einem Lizenzinhaber des Patents WO 1998039474 A1 (US 6258540 B1, EP 0994963 B2 [9]) Institut de Biotechnologies Jacques Boy angeboten. Der Test sollte ab der 22. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Es handelt sich um ein Protokoll zur Durchführung einer real-time PCR zum Nachweis des Rhesus D Gens RHD Exon 5, 7 und 10 mit einem handelsüblichen real-time PCR Gerät (DX Real System BioRad, [10]). Die Nukleinsäureextraktion erfolgt automatisiert mit Magna Pure Compact (Roche) oder EasyMag (Biomérieux) [10]. Die Sensitivität des Testverfahrens wurde mit 100% ermittelt (n=229), die Spezifität mit 97,5% (n=81). Der positive prädiktive Wert lag bei 99,1%, der negative prädiktive Wert bei 100% [11].</p> <p>Die umfangreichsten Angaben zu den diagnostischen Leistungsmerkmalen einer vergleichbaren real-time PCR für RHD, sind aus den nationalen Untersuchungsprogrammen der Niederlande und Dänemarks zu entnehmen [7, 12-14]. Die aus Kostengründen als nicht-kommerzielle Verfahren unabhängig vom Lizenzinhaber in 5 Laboratorien Dänemarks etablierten Methoden wurden in 12.668 Fällen mit den Ergebnissen der serologischen Blutgruppenbestimmung nach Entbindung verglichen. Dieser Vergleich ergab je nach Labor eine Sensitivität von 99,7-99,97% und eine Spezifität von 97,6-99,5%. Der positive prädiktive Wert lag im Mittel bei 99,47%, der negative prädiktive Wert bei 99,77% [7].</p> <p>In der größten nationalen Studie zur Bestimmung des fetalen Rhesus D Status aus mütterlichem Blut wurden 13 Zwillingsschwangerschaften untersucht [6]. Davon waren in 10 Fällen beide Feten Rh-positiv, in 2 Fällen Rh-negativ und in einem Fall</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	war ein Fetus Rh-positiv und einer Rh-negativ. In allen 13 Fällen ergab die Untersuchung fetaler Nukleinsäure ein richtiges Testergebnis zur Notwendigkeit einer Rh-Prophylaxe. Es wird in der Literatur auch keine theoretische Überlegung diskutiert, warum in Mehrlingsschwangerschaften der Test weniger aussagekräftig als in Einlingsschwangerschaften sein sollte."
DGGG	<p>„Das Rhesus-Blutgruppensystem ist komplex, und es wurden mehr als 200 Genvarianten beschrieben. Der Nachweis von spezifischen Polymorphismen im RHD-Gen erfolgt molekulargenetisch mittels Real-Time-PCR in Kombination mit geeigneten Nachweisverfahren. Im Folgenden werden einige Literaturstellen aufgelistet, die die entsprechenden Kenn-größen der Testverfahren beschrieben:</p> <p>-Banch Clausen et al.⁴: 2-Jahres-Follow-up (n=12.668) nach Einführung eines nationalen nicht-invasiven Tests für Rhesus-negative Schwangere in Dänemark (25 SSW). Sensitivität: 99,86%, Spezifität: 99,14%, Falsch positive: 0,32%, Falsch negative: 0,08%.</p> <p>-Müller et al.¹⁰: Feasibility-Studie aus Göttingen. Bei initial 1.022 Schwangeren in der 6.-32. SSW durch-geführt. Sensitivität: 99,7%, Spezifität: 98,1-99,2%, Positiver Vorhersagewert: 99,0-99,5%, Negativer Vorhersagewert: 99,4-99,7%</p> <p>-Mackie et al.¹¹, aktuelle Metaanalyse von 2016. 13 Studien mit 10.290 Tests. Sensitivität: 99,3% (Real time quantitative PCR), Spezifität: 98,4%.</p> <p>Mehrlingsschwangerschaften: Hierzu sind die Daten sehr limitiert. Minon et al.¹² beschrieben 18 Zwillingschwangere, bei denen die pränatale nicht-invasive Rhesusbestimmung in allen Fällen korrekt war. Die NIPT ergab einen positiven Test, sobald mindestens ein Zwilling Rhesus-positiv war (bei dichorialen Zwillingen sind unterschiedliche Rhesus-Blutgruppen möglich).“</p>

4. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>„Routine-Screeningprogramme in Dänemark und Holland. Weitere Pilotstudien in Großbritannien, Kanada, USA.</p> <p>Als Standard-Verfahren gilt real-time PCR. Es gibt weitere alternative neue Methoden wie digital PCR oder Next Gen Sequencing, die verwendet werden können.“</p>
DGTI	<p>„Eine wesentliche Aufgabe des von der Europäischen Kommission von 2004-2009 geförderten internationalen Exzellenznetzwerks „Special Non-Invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation Network of Excellence“ (SAFE) bestand darin, Vereinbarungen über Qualitätsstandards für die Pränataldiagnostik aus mütterlichem Blut im europäischen Raum zu treffen [15]. Für die Validierung eines Nukleinsäureextraktionsverfahrens wurde festgehalten, dass die Ausbeute fetaler DNA der Ausbeute des QIAamp DSP Virus Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) entsprechen oder höher sein muss [16-17]. Die automatisierte Nukleinsäureextraktion gefolgt von einer real-time PCR gilt derzeit als Goldstandard, da hierfür die meisten Studienergebnisse vorliegen.</p> <p>Andere Methoden müssen zunächst mit einer größeren Probenzahl validiert wer-</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>den, bevor sie diagnostisch eingesetzt werden können. Die unter Frage 3 genannten Leistungsdaten sind nur zu erreichen, wenn mindestens 2 Sequenzen aus unterschiedlichen <i>RHD</i> Exons getestet werden und wenn für diese Bestimmung eine Mehrfachbestimmung durchgeführt wird [6, 11, 18-21]. Auf Grund der Heterogenität des <i>RHD</i> Gens bei <i>RHD</i> Varianten wird die Beschränkung auf ein <i>RHD</i> Exon für eine aus mehreren Ethnien bestehende Patientenpopulation nicht empfohlen [17-19, 22].</p> <p>Für die Bewertung neuer Methoden wird weiterhin die serologische Bestimmung von RhD bei Neugeborenen als Goldstandard herangezogen. Gegen dieses Vorgehen ist nichts einzuwenden, solange Diskrepanzen über die Untersuchung aus einer 2. Blutprobe oder Zellprobe (z.B. aus Wangenabstrich) näher analysiert werden, denn bei der serologischen RhD Bestimmung wurden Fehler beschrieben [6].“</p>
DGGG	<p>„Die Göttinger Arbeitsgruppe¹⁰ verwendete ein vom SAFE (Special Non-invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation Network) publiziertes Protokoll.</p> <p>Bis dato existiert kein einheitliches Protokoll zur Durchführung der fetalen RHD-Genotypisierung aus maternalem Plasma. Es werden sowohl in-house bzw. national / international etablierte Protokolle (siehe z.B. das von PD Dr. Bamberg zitierte Protokoll, Literatur Nr. 10) als auch kommerzielle Kits (z.B. Free DNA Fetal Kit® RhD) verwendet.“</p>

5. Wie hoch ist der Anteil der Tests, die zu keinem aussagekräftigen Befund führen und welche Gründe haben dazu geführt?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>„Mit der Weiterentwicklung der Testverfahren ist dieser Anteil kontinuierlich gesunken, zuletzt 2,2% (Clausen et al. 2014) mit dem Potential zur weiteren Reduktion. Ursachen: technische Probleme, RhD-Varianten (weak D etc.), niedriger Anteil fetaler DNA.“</p>
DGTI	<p>„Bei 0,1 – 3,2% der Untersuchungen kann kein aussagekräftiger Befund erstellt werden. In ca. 50% dieser Fälle wird durch die pränatale Rhesus Genotypisierung festgestellt, dass bei der Mutter eine schwache oder nicht exprimierte <i>RHD</i> Variante vorliegt [7]. Die Häufigkeit dieser Varianten ist niedrig in der kaukasischen Bevölkerung, jedoch häufig bei Personen afrikanischer oder asiatischer Abstammung. Wird durch eine Genotypisierung mütterlicher DNA (die aus Leukozyten der gleichen Blutprobe gewonnen werden kann) eine der Varianten weak D Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 festgestellt, so wird zukünftig keine pränatale Anti-D-Prophylaxe empfohlen (Richtlinien Hämotherapie, Entwurf vom 31.03.2016). Bei anderen Varianten wird man eine generelle pränatale Prophylaxe empfehlen.</p> <p>Manche Untersucher geben kein Ergebnis an, wenn eine hohe Konzentration mütterlicher DNA in der Blutprobe festgestellt wurde, dies ist nach den Erfahrungen aus Dänemark jedoch nicht erforderlich [12].</p> <p>Bei ca. 0,1-1,5% der Proben lassen technische Probleme einschließlich schwacher Analysenergebnisse keine eindeutige Bestimmung zu. Dieser Anteil variiert sehr</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	stark von Labor zu Labor [7]. Die Wiederholung der Analyse würde zu höheren Kosten führen. In der Regel ist auch die Schwangerschaft so weit fortgeschritten, dass man bei diesen Fällen eine generelle Anti-D-Prophylaxe empfehlen sollte.
DGGG	„In 2,2-12% muss mit einem nicht aussagekräftigen Testergebnis gerechnet werden“ ⁶ . In der Literatur werden diese als Rhesus-positiv gewertet und eine antenatale Rhesus-Prophylaxe durchgeführt.“

6. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für die Zielgruppe gegenüber dem derzeit verwendeten Verfahren und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Eine Rhesusprophylaxe kann bei ca. 43.000 Schwangeren (40% von 107.250) vermieden werden. Zusätzliche Arztbesuche und Kontrollen (Antikörpersuchtest, Ultraschall) können vermieden werden, wenn eine Risikokonstellation ausgeschlossen wird.“
DGTI	<p>„1. Bei ca. 38.771 Frauen jährlich wird die Applikation von Anti-D-Immunglobulin mit den damit verbundenen Nebenwirkungen vermieden.</p> <p>2. Durch die Reduktion des Verbrauchs von Anti-D-Immunglobulin wird erreicht, dass bei einer zu erwartenden Verknappung dieses Blutprodukts ausreichend Anti-D-Immunglobulin für die ca. 68.479 RhD-negativen Schwangeren mit RhD positiven Feten jährlich zur Verfügung steht.</p> <p>3. Ca. 68.479 Schwangere jährlich mit einem positiven Testergebnis für RhD während der 24.-27. Schwangerschaftswoche können unmittelbar nach der Entbindung eine postnatale Anti-D-Prophylaxe erhalten. Im klinischen Alltag entfällt für diese Gruppe die Wartezeit nach der Entbindung bis das Ergebnis der RhD Bestimmung des Neugeborenen vorliegt.</p> <p>4. Der Nutzen der pränatalen RhD Bestimmung ist vergleichbar mit dem Nutzen der postnatalen serologischen RhD Bestimmung beim Neugeborenen, die bereits seit Jahren in den Mutterschaftsrichtlinien verankert ist und klinisch umgesetzt wird.“</p>
DGGG	<p>„In Deutschland erhalten jährlich ca. 40.000 Rhesus-negative Schwangere unnötig eine präpartale Anti-D-Prophylaxe.</p> <p>-Arzneimittel Kostenersparnis: 40.000 x 91,39 Euro (Rhophylac®, Rote Liste 2016)=3.655.600 Euro</p> <p>-Potenzielle Infektionsvermeidung: Bei der Anti-D-Prophylaxe handelt es sich um Immunglobuline von Spendern, daher können Infektionserkrankungen durch die Übertragung von Erregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Es wurden Fälle von Hepatitis C¹³ und Creutzfeld Jakob beschrieben.</p> <p>-Verhinderung von allergoiden/anaphylaktischen Reaktionen auf die Anti-D-Prophylaxe</p> <p>-Verkürzung des stationären Klinikaufenthaltes, da Rhesus-negative Wöchnerinnen bei einem positiven pränatalen Test unmittelbar nach der Geburt die Anti-D-Prophylaxe erhalten können.</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	-Humanes Anti-D Immunglobulin wird von immunisierten Spendern gewonnen und importiert. Ein monoklonal hergestelltes Präparat steht derzeit noch nicht zur Verfügung“

7. Welche negativen Folgen sind durch den Test zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch-negative Befunde)?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Anteil falsch-negativer Befunde ist sehr gering, 0,03-0,087% (de Haas et al. 2014, Clausen et al. 2014). Auch bei serologischer Bestimmung der Rhesus-merkmale bei den Schwangeren können diese fälschlicherweise als Rh-positiv bestimmt werden, womit potentiell zum Immunisierungsereignis kommt. Ausserdem kann trotz Rhesusprophylaxe nicht immer (0,2%) eine Immunisierung vermieden werden (de Haas et al. 2014) Falsch-positive Ergebnisse sind weniger kritisch, da „nur“ eine unnötige Rhesusprophylaxe in diesen Fällen durchgeführt wird.“
DGTI	„Falsch negative Befunde für die nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors sind in Deutschland in ca. 60 Fällen jährlich zu erwarten. Das hat zur Folge, dass in Deutschland mit bis zu einer zusätzlichen Immunisierung pro Jahr zu rechnen ist [21]. Durch den Einschluss einer Kontrollreaktion für fetale DNA, die einen Hinweis für eine außergewöhnlich niedrige Konzentration fetaler DNA gibt, lässt sich die Zahl der Fälle falsch negativer Testergebnisse um nur ca. 20-50% reduzieren [7]. Jedoch muss auch bei der serologischen RhD Bestimmung in ca. 0,5% der Fälle mit falsch negativen Testergebnissen auf Grund von Probenverwechslungen oder schwachen D-Varianten gerechnet werden [6]. Das entspricht jährlich in Deutschland bei 68.479 Müttern mit D-positiven Neugeborenen ca. 342 Fällen. Durch diese Fehlbestimmungen kommt es ebenfalls zu Immunisierungen, die sich durch den pränatalen RhD Test vermeiden ließen, wenn das pränatale Testergebnis auch dazu verwendet wird, die Indikation für eine postpartale Rh-Prophylaxe zu stellen. Falsch positive Befunde und Befunde ohne Aussagekraft führen mit einer Häufigkeit von ca. 1,0% zur Anwendung einer Anti-D-Prophylaxe ohne medizinische Indikation [7]. Bei jährlich 107.250 RhD-negativen Schwangeren bleibt daher das derzeit bestehende Risiko einer nicht notwendigen Anti-D-Prophylaxe für ca. 1073 Frauen erhalten. Eine weitere negative Folge der Einführung der nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors könnte das Risiko einer Blutentnahme sein (Kreislaufstörung, Hämatom, Nervenverletzung etc.). Dieser Aspekt kann dann unberücksichtigt bleiben, wenn die Untersuchung im Rahmen einer ohnehin vorgesehenen Blutentnahme erfolgt, z.B. zusammen mit der Blutentnahme für den Antikörpersuchtest in der Schwangerschaftswoche 24 – 27.“
DGGG	„Eine Limitation der fetalen molekulargenetischen Bestimmung des Rhesusfaktors stellen falsch-negative Befunde (0,03-0,08%) ^{4, 5} dar. Hierbei würde keine Anti-D-Prophylaxe appliziert und eine Rhesusimmunisierung (0,007/100.000 Geburten)

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>könnte die Folge sein.</p> <p>Ursachen falsch-negativer Befunde sind:</p> <p>-Zu geringe Konzentration von zellfreier fetaler DNA im maternalen Blut. Die Durchführung von Kontrollreaktionen, die die Konzentration fetaler DNA in der Blutprobe quantifiziert, wäre ein Ansatz. Alternativ eine zweite Analyse in einer höheren Schwangerschaftswoche¹⁴.</p> <p>Bei falsch-positiven Befunden würde eine Rhesus-negative Schwangere unnötig die pränatale Anti-D-Prophylaxe erhalten.</p> <p>Insgesamt kann durch die Automatisierung der Probenanalyse die Rate an Kontamination und Proben-verwechslung reduziert werden.“</p>

8. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um den Test durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Ja“
DGTI	<p>„Die Technologie zur Bestimmung des fetalen <i>RHD</i> aus mütterlichem Blut ähnelt der Technologie, wie sie in vielen Laboratorien in Deutschland für die Untersuchung viraler Nukleinsäure, einer pränatal zu bestimmenden Chromosomenanomalie des Feten oder zellfreier Tumor-DNA aus Blut in zahlreichen Einrichtungen unter Aufsicht von Laborärzten, Transfusionsmedizinern, Mikrobiologen und Humangenetikern durchgeführt wird. Die Etablierung eines kommerziell erhältlichen IVD wie dem <i>Free DNA Fetal Kit RhD</i> von Jacques Boy ist aus Frankreich bekannt, Schwierigkeiten in der Umsetzung sind daher nicht zu erwarten.“</p>
DGGG	<p>„Das ist schwierig einzuschätzen. Voraussetzung ist, dass die Bundesärztekammer in den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten bei der Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Frauen die Regelung verändern würde, sodass generell eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren nicht notwendig ist, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren Rhesus-negativ getestet wurde. Somit wäre die rechtliche Grundlage aus Sicht der Transfusionsmedizin geschaffen.“</p> <p>Im aktuellen (2016) Entwurf der „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) ist folgende Formulierung unter 4.12.1.5 vorgesehen „Eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren Rh negativ (D negativ) bestimmt wurde“.</p> <p>Nach unserer Kenntnis und Einschätzung, wird die <i>RHD</i>-Genotypisierung von zellfreier fetaler DNA aus mütterlichem Plasma bisher in Deutschland nur an einigen wenigen, ausgewählten Zentren durchgeführt. Diese Labore sollten auch primär involviert werden.</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Bei einer bundesweiten Einführung in Deutschland müssten pro Jahr ca. 107.000 Rhesus-negative Schwangere untersucht werden. In Dänemark wurden 5 Laboratorien mit 9.500 Proben pro Jahr etabliert⁴. Die Niederländer verfolgen einen zentralistischen Ansatz, wo nur ein Labor jährlich 23.000 Blutproben analysiert⁵.</p> <p>Alternativ kann in einer Übergangsphase der nicht-invasive, pränatale Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors den entsprechenden Frauen angeboten werden, die dann zwischen der NIPT oder dem konventionellen Management mit einer generellen Anti-D-Prophylaxe zwischen 28-30 SSW wählen.</p> <p>Soothill und Kollegen⁶ haben 2014 berichtet, dass in einer Pilotstudie in drei Regionen Südwest-Englands die nicht-invasive Bestimmung des fetalen Rhesus-faktors aus maternalen Blut (nicht immunisierte Rhesus-negative Schwangere) angeboten wurde. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass ohne weitere Investitionen die Testung möglich war, und sie empfahlen die nationale Einführung dieses Verfahrens im NHS.</p> <p>Aus logistischer Sicht können die Blutproben nach der Abnahme 5-8 Tage bei Raumtemperatur gelagert bzw. transportiert werden.</p> <p>Um eine Degradierung zellfreier DNA und daraus resultierend eine mögliche falsch-negative Bestimmung zu vermeiden, müssen die Proben möglichst umgehend, jedoch spätestens innerhalb von 48 h nach Abnahme im Labor sein.“</p>

9. Welche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für die Bestimmung des Anti-D-Faktors beim Ungeborenen für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>„1) Laboreinrichtungen und das Verfahren zur fetalen RhD-Bestimmung sollen DAkks akkreditiert sein; 2) Teilnahme an den externen Ringversuchen (stehen zur Verfügung). Somit kann sichergestellt werden, daß alle in der Frage genannten Anforderungen erfüllt werden.“</p>
DGTI	<p>„Die Indikation zur Durchführung einer pränatalen Bestimmung des fetalen RhD-Status ist Ärzten vorbehalten. Nach §7 Gendiagnostikgesetz (GenDG) wird zusätzlich gefordert, das Ärztinnen und Ärzte sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben müssen [23]. Rein fachlich ist kaum zu begründen, warum diese zusätzliche Forderung für die pränatale RhD-Bestimmung gilt, nicht aber für die postnatale serologische RhD-Bestimmung.</p> <p>Für die Untersuchungseinrichtungen müssen die Anforderungen des §5 GenDG erfüllt sein. Es muss sich um Einrichtungen handeln, die eine Akkreditierung für die Durchführung der genetischen Analysen durch eine hierfür allgemein anerkannte Stelle erhalten haben. Für eine Akkreditierung muss die Einrichtung insbesondere</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>die genetische Rhesus-Bestimmung aus mütterlichem Blut nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchführen und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung einrichten. Dies bedeutet die Verwendung der real-time PCR oder einer Methode, die sich als vergleichbar sensitiv und spezifisch erwiesen hat; die Verwendung einer automatisierten Extraktionsmethode, verknüpft mit einer Dokumentation im Labor-EDV-System und einer EDV-Vernetzung mit einem Analysenautomaten. Anerkannt ist die Analyse des <i>RHD</i> Exons 7 und mindestens eines weiteren <i>RHD</i> Exons [17, 21, 24-25].</p> <p>Als Ausgangsmaterial sollte mindestens 1 ml Plasma eingesetzt werden [17-18, 21]. In jedem Testlauf müssen Proben von Schwangeren mit RhD positiven Feten (Positivkontrolle) und RhD negative Proben (Kontrollpersonen oder Schwangere) mitgeführt werden. Die Effizienz der Nukleinsäureextraktion sollte durch das Mitführen und der Detektion einer heterologen Extraktionskontrolle überprüft werden. Die Durchführung erfordert für diese Tätigkeit entsprechend qualifiziertes und geschultes MTLA-Personal.</p> <p>Die Auswertung der Testergebnisse muss automatisiert anhand fester Algorithmen erfolgen. Die Bewertung der Ergebnisqualität kann entweder automatisiert oder durch erfahrenes Personal im 4-Augen Prinzip erfolgen. Der Prozess muss von Ärzten mit einer Facharztanerkennung in Laboratoriumsmedizin, Transfusionsmedizin oder Humangenetik etabliert und überwacht werden. Zur Bewertung der Ergebnisqualität ist von jeder Einrichtung nach Etablierung der Vergleich mit der RhD Bestimmung nach der Entbindung von ca. 3000 Fällen im Sinne einer Anwendungsbeobachtung zu fordern, es sei denn, es kann nachvollziehbar belegt werden, das es sich um eine Methode handelt, die in gleicher Weise an anderer Stelle genau so durchgeführt wird und entsprechend umfangreich evaluiert wurde.</p> <p>Die Anforderungen an die Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse der genetischen Analysen nach § 12 GenDG sowie an die Verwendung und Vernichtung genetischer Proben nach § 13 GenDG müssen eingehalten und hierfür die erforderlichen organisatorischen und technischen Maßnahmen getroffen werden [23].</p> <p>Untersuchungseinrichtungen müssen geeignete externe Qualitätssicherungsmaßnahmen nachweisen, d.h. ein nationaler Ringversuch für die Bestimmung des fetalen RhD aus dem Blut von Schwangeren muss etabliert werden. Hierfür kann die DGTI geeignete Ringversuchsleiter benennen."</p>
DGGG	<p>„Grundsätzlich sollte die Bestimmung des fetalen RHD-Genotyps spezialisierten Laboratorien vorbehalten bleiben, die über Personal mit ausreichender Erfahrung auf diesem Gebiet verfügen</p> <p>mögliche Qualitätsvorgaben könnten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung von mind. 2 RHD-Exonen - Wiederholung der RHD-Genotypisierung mit einer neuen Blutprobe bei negativem Ergebnis oder falls die Erstbestimmung aus einer Probe vor der 18. SSW erfolgte* - Mitführen interner Positiv- und Negativkontrollen sowie Extraktions- und PCR- (Blank-) Kontrollen bei jeder Bestimmung - Regelmäßige Teilnahme an externen Qualitätskontrollen (z.B. WHO-Referenz Qualitätskontrolle)

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	* alternativ bzw. ergänzend wäre zu fordern, dass eine gleichzeitige Bestimmung einer zuverlässigen Positivkontrolle für das Vorhandensein fetaler DNA erfolgt; diese ist jedoch aktuell weder etabliert noch allg. verfügbar.

10. Zu welchem Zeitpunkt sollte der Test durchgeführt werden?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Vor 28. SSW. Anteil fetaler DNA muss ausreichend hoch sein. In der Regel ist bereits ab 11. SSW mit hoher Sicherheit ausreichend fetaler DNA im mütterlichen Blut vorhanden (Chitty et al. 2014).“
DGTI	„Die Blutentnahme sollte nicht vor der 22. Schwangerschaftswoche erfolgen, da in früheren Schwangerschaftswochen vermehrt Proben mit niedriger Konzentration fetaler DNA beschrieben wurden [26-27].“
DGGG	„In der Literatur werden unterschiedliche Gestationsalter für den Test beschrieben. Sowohl in Studien als auch in etablierten Screeningprogrammen wurde ab der 8. SSW bis zur 40. SSW der Test durchgeführt. Da die Konzentration der zellfreien fetalen DNA im maternalen Blut vom Gestationsalter abhängig ist, wird empfohlen, die Blutprobe nach der 12. SSW zu gewinnen. Die aktuelle Publikation von Chitty et al. ⁸ zeigte, dass in der 11.–13. SSW die Sensitivität für den Nachweis von rhesuspositiven Feten bei 99,83% lag. Bei einer Testung in der 12. SSW könnte bei einem negativen Ergebnis und folgenden Ereignissen auf eine Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden ¹⁶ : <ul style="list-style-type: none"> – Invasive, pränatale, diagnostische Verfahren (Chorionzottenbiopsien, Amniozentesen, Chordozentese) – andere intrauterine Eingriffe (Shuntanlage, Embryoreduktion, Fetoskopien) – vaginale Blutungen – Äußerer Wendungsversuch – Stumpfes Bauchtrauma Auch auf die empfohlene Wiederholung der Rhesusprophylaxe 12 Wochen nach der ersten Applikation kann bei einem negativen NIPT verzichtet werden. Insgesamt erscheint eine Analyse zwischen der 12. und 22. SSW sinnvoll, beispielsweise, wenn das Ultraschall Erst- oder Zweittrimester Screening durchgeführt wurde. Bezüglich der Wirtschaftlichkeit des Tests wird das 1. Trimenon empfohlen (siehe Frage 11).“

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

11. Wie beurteilen Sie die Wirtschaftlichkeit des von Ihnen empfohlenen Tests im Vergleich zur derzeit praktizierten Anti-D-Prophylaxe bei allen Rhesus-D negativen Frauen?

Einschätzende(r)	Antwort																																
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>„Ca. 43.000 Dosen Anti-D-Immunglobulin können jährlich in Deutschland eingespart werden, ca. 3 Mio €. Unter Berücksichtigung weiterer Kosten für die Applikation, für Behandlung von Nebenwirkungen, für zusätzliche Arztbesuche und Kontrollen bei vermeintlichen Risikoschwangerschaften kann die nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors wahrscheinlich insgesamt kostenneutral eingeführt werden.“</p>																																
DGTI	<p>„Die Testkosten werden höher liegen als in den mit staatlichen Mitteln unterstützten Screening Programmen in Dänemark oder den Niederlanden. Der Marktpreis kann Webseiten der Laboratorien in Frankreich entnommen werden und liegt bei ca. 54 EUR [28]. Jährlich können ca. 38.771 Dosen Anti-D-Immunglobulin à 91,39 EUR eingespart werden [2]. Die Bestimmung des RhD Status beim Neugeborenen ist in ca. 68.479 Fällen mit pränatal RhD positivem Testergebnis nicht mehr nötig, eine Untersuchung wird laut EBM mit 6,90 € berechnet [21, 29]. In diesen Fällen kann die Anti-D-Applikation unmittelbar im Rahmen der Entbindung erfolgen, eine zusätzliche Konsultation einer Hebamme oder eines Arztes entfällt (Konsultationspauschale 1,88 € [29]). Eine Abschätzung der Wirtschaftlichkeit ergibt sich aus der Gegenüberstellung der zu erwartenden Testkosten und Einsparungen (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Jährliche Kosten und Einsparungen bei Einführung der nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesus-Faktors in Deutschland</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Position</th> <th>Kosten</th> <th>Anzahl Patientengruppe</th> <th>Summen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Testkosten</td> <td>54,00 €</td> <td>107.250 RhD negative Schwangere</td> <td>5.791.500 €</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Einsparungen</td> </tr> <tr> <td>Anti-D-Immunglobulin</td> <td>91,39 €</td> <td>38.771 RhD negative Schwangere mit RhD negativem Testergebnis</td> <td>3.543.282 €</td> </tr> <tr> <td>RhD beim Neugeborenen</td> <td>6,90 €</td> <td>68.479 RhD negative Schwangere mit RhD positivem Testergebnis</td> <td>472.505 €</td> </tr> <tr> <td>Konsultationspauschale</td> <td>1,88 €</td> <td>68.479 RhD negative Schwangere mit RhD positivem Testergebnis</td> <td>128.741 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Summe der Einsparungen</td> <td>4.144.527 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Bilanz Differenz aus Testkosten und Einsparungen</td> <td>1.646.973 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Kosten der Arztpraxis für die Injektion in 38.771 Fällen gehen nicht zu Lasten der Versicherten, da sie in der Grundpauschale enthalten sind, stellen aber dennoch Einsparungen bei den Sach- und Personalkosten der Arztpraxen dar, die die Wirtschaftlichkeit weiter erhöhen. Weitere, in Tabelle 1 nicht aufgeführten Einsparungen ergeben sich aus den nicht erforderlichen Fahrtkosten für Patientinnen bzw. Hebammen in einem großen Teil der 68.479 Fälle bzw. Verkürzung der stationären Liegezeiten weil für die Gabe der postpartalen Anti-D-Prophylaxe nicht auf das Ergebnis der RhD-Bestimmung mit Blut des Neugeborenen gewartet werden muss.</p> <p>38.771 eingesparte Anti-D Applikationen führen zu einer deutlichen Reduktion der Behandlungskosten für Anti-D-Immunglobulin assoziierte Nebenwirkungen.</p> <p>Da durch eine gezielte postnatale Prophylaxe auf Grundlage eines positiven Testergebnisses im pränatalen Rhesus Test wenige Anti-D Immunisierungen jährlich verhindert werden sollten (s. Frage 7), wird hierdurch die Wirtschaftlichkeit der Maßnahme weiter erhöht. Zusammengefasst sollte durch Einführung der pränatalen Rhesus-Bestimmung für weniger als 2,30 € Mehrkosten pro Schwangerschaft</p>	Position	Kosten	Anzahl Patientengruppe	Summen	Testkosten	54,00 €	107.250 RhD negative Schwangere	5.791.500 €	Einsparungen				Anti-D-Immunglobulin	91,39 €	38.771 RhD negative Schwangere mit RhD negativem Testergebnis	3.543.282 €	RhD beim Neugeborenen	6,90 €	68.479 RhD negative Schwangere mit RhD positivem Testergebnis	472.505 €	Konsultationspauschale	1,88 €	68.479 RhD negative Schwangere mit RhD positivem Testergebnis	128.741 €			Summe der Einsparungen	4.144.527 €			Bilanz Differenz aus Testkosten und Einsparungen	1.646.973 €
Position	Kosten	Anzahl Patientengruppe	Summen																														
Testkosten	54,00 €	107.250 RhD negative Schwangere	5.791.500 €																														
Einsparungen																																	
Anti-D-Immunglobulin	91,39 €	38.771 RhD negative Schwangere mit RhD negativem Testergebnis	3.543.282 €																														
RhD beim Neugeborenen	6,90 €	68.479 RhD negative Schwangere mit RhD positivem Testergebnis	472.505 €																														
Konsultationspauschale	1,88 €	68.479 RhD negative Schwangere mit RhD positivem Testergebnis	128.741 €																														
		Summe der Einsparungen	4.144.527 €																														
		Bilanz Differenz aus Testkosten und Einsparungen	1.646.973 €																														

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Einschätzende(r)	Antwort
	ein relevantes Gesundheitsproblem gelöst werden.*
DGGG	<p>„Hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Relation sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gestationsalter des Screenings: Eine französische Pilotstudie¹⁶ zeigte, dass die Kosten im 1. Trimenon geringer waren als im 3. Trimenon. -Anzahl der untersuchten Genpolymorphismen im Rhesus Gen: RHD Exon 4, RHD Exon 5 +7, RHD Exon 5 +10, RHD Exon 7 +10 -Simultane Kontrollreaktion zur Bestimmung der zellfreien, fetalen DNA-Konzentration im maternalen Blut -Fortsetzung oder Beenden der Rhesusbestimmung aus Nabelschnurblut bei Rhesus-negativen Frauen <p>Eine aktuelle theoretische Analyse aus Kanada kommt zu dem Schluss, dass die Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Schwangeren Kosten reduzieren und die ungewollte Immunisierungsrate nicht erhöhen würde¹⁷.“</p>

12. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Tests pro Untersuchung?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Je nach Methode, Probendurchsatz und Qualitäts-anforderungen 40-60 € (Teitelbaum et al. 2015).“
DGTI	„Die in der Literatur angegebenen Kosten schwanken zwischen 20 und 150 EUR [21, 30-32]. Die Kosten werden in etwa dem Markpreis in Frankreich in Höhe von 54,00 EUR entsprechen ([28], s. Frage 11) und sich nicht an den niedrigen Preisen staatlich geförderter Untersuchungsprogramme in den Niederlanden und Dänemark orientieren.“
DGGG	<p>„Hierzu gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen. Die Kosten pro Analyse werden in einem Screeningprogramm zwischen 20 und 150 Euro betitelt¹⁴. Dabei ist der internationale Vergleich erschwert, da Laborkosten etc. erheblich variieren können. Es ist aber davon auszugehen, dass die Testverfahren kostengünstiger werden.</p> <p>Weiterhin nehmen die Lizenzgebühren durch den internationalen Patentschutz einen großen Anteil ein.</p> <p>Wir haben kürzlich eine Kalkulation der Kosten für eine pränatale nichtinvasive Diagnostik des fetalen RHD-Genotyps durchgeführt. Wir ermittelten dabei in Europa mittlere Kosten von 200 € (Spannbreite 149 – 279 €). Die Gesamtkosten für das (einmalige) Screening aller Rh-negativen Schwangeren (lt. Stat. Bundesamt gab es 714.927 Geburten im Jahre 2014, davon sind ca. 15%, also 107.239 Frauen Rh-negativ) würden damit 15,9 bis 29,9 Mio Euro / Jahr betragen.“</p>

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

13. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Testung aller Rhesus-D-negativen Schwangeren?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„4,3-6,4 Mio. €“
DGTI	„Die Kosten liegen bei ca. 5.791.500 €, die Einsparungen bei ca. 4.144.527 €, die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland belaufen sich dabei auf weniger als 1.646.973 € (s. Frage 11)“
DGGG	„Siehe Frage 12.“

14. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	„Die Methode zur Bestimmung des fetalen Rhesus-faktors kann mit geringem technischen und finanziellen Aufwand auf den Nachweis weiterer klinisch relevanter Marker erweitert werden, um Risiko-schwangerschaften rechtzeitig zu identifizieren: andere Blutgruppenantigene Kell, Rhesusformel (Morbus haemolyticus neonatorum), fetale Plättchenantigene (Neonatale Alloimmunthrombozytopenie).“
DGTI	„Ein Wettbewerb mit qualitativ hochwertigen IVD ohne Kostensteigerungen durch weitere Anbieter wäre wünschenswert. Dies wird jedoch erst nach Auslaufen des Patents WO 1998039474 A1 (US 6258540 B1, EP 0994963 B2) Anfang 2018 zu erwarten sein [9]. Der Lizenzinhaber Sequenom hat bisher keinen RHD Test auf den europäischen Markt gebracht und diesbezügliche Entwicklungsarbeiten der Diagnostika Industrie werden erst Anfang 2018 zu neuen IVD Produkten führen. Vor diesem Hintergrund sieht der aktuelle Entwurf der Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer eine Formulierung vor, nach der die Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors nicht verpflichtend ab einem bestimmten Stichtag von Ärztinnen/Ärzten in der Schwangerschaftsvorsorge angeboten werden muss. Dieses Vorgehen der Bundesärztekammer erlaubt, dass die DGTI oder die AWMF eine Empfehlung zur gezielten Rhesus-Prophylaxe für alle Rhesus-negativen Frauen herausgeben kann, wenn in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um einen entsprechenden Test durchzuführen. Die Richtlinien der Bundesärztekammer und die Mutterschaftsrichtlinien könnten dann anschließend bei einer periodisch anstehenden Aktualisierung diesbezüglich geändert werden.“
DGGG	

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

III Literaturlisten

a. Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik

Chitty et al.: Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study, *BMJ* 2014;349:g5243 doi: 10.1136/bmj.g5243, (als PDF vorliegend)

Clausen et al.: Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women—2 years of screening experience from Denmark, *Prenatal Diagnosis* 2014, 34, 1000–1005, (als PDF vorliegend)

M. de Haas et al.: Anti-D prophylaxis: past, present and future, *Transfusion Medicine*, 2014 British Blood Transfusion Society, doi: 10.1111/tme.12099, (als PDF vorliegend)

Teitelbaum et al.: Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 84–88, DOI: 10.1002/uog.14723, (als PDF vorliegend)

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

b. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Literatur

1. Henseler O, Heiden M, Haschberger B, Hesse J, Seitz R (2013): Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2010 und 2011. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56: 1352-1367.
2. Rote Liste 2015. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main 2015
3. Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S. 2169), das durch Artikel 12 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist.
4. CSL Behring GmbH. Gebrauchsinformation und Fachinformation für Rhophylac 300. <http://www.cslbehring.de/docs/394/661/Rhophylac.pdf>
5. Octapharma GmbH. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender, Rhesonativ. http://www.octapharma.de/fileadmin/user_upload/octapharma.de/Produkte/Immunologie/Dokumente/GI_Rhesonativ_09.15.pdf
6. Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M, Legler TJ. The determination of the fetal RhD status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. Transfusion 2008;48:2292-301.
7. Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR, Krog GR, Madsen RD, Nielsen KR, Rieneck K, Sprogøe U, Homburg KM, Bæech J, Dziegiel MH, Grunnet N. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark. Prenat Diagn 2014;34:1000-5
8. Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut: Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutsbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln 2010.
9. Lo YMD, Wainscoat JS. Non-invasive prenatal diagnosis. Patent WO 1998039474 A1. <http://www.google.com/patents/WO1998039474A1?cl=en>
10. Institut de Biotechnologies Jacques Boy. Free DNA Fetal Kit® RhD (exons 5 ,7 et 10) https://www.biotechjboy.com/index.php?option=com_content&view=article&id=16&Itemid=158&lang=en
11. Rouillac-Le Sciellour C, Serazin V, Brossard Y, Oudin O, Le Van Kim C, Colin Y, Guidicelli Y, Menu M, Cartron JP: Noninvasive fetal RhD genotyping from maternal plasma. Use of a new developed free DNA fetal kit RhD. Transfus Clin Biol 2007;14:572-577
12. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. Transfusion. 2012;52:752-8
13. Dziegiel MH. Noninvasive prenatal screening for RHD: the 1st national antenatal directed anti-D prophylaxis program – the Danish model or a guide to robust prediction of need of anti-D. ISBT Sci Ser 2012; 7: 160-163

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

14. De Haas M, van der Ploeg CPB, Veldhuisen B, et al. Fetal RHD typing can be safely used to target both antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *Vox Sang* 2013;105 (Suppl. 1):13
15. Chitty LS, van der Schoot CE, Hahn S, Avent ND. SAFE--the Special Non-invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation Network: aims and achievements. *Prenat Diagn* 2008; 28: 83-88
16. Legler TJ, Liu Z, Mavrou A, Finning K, Hromadnikova I, Galbiati S, Meaney C, Hultén MA, Crea F, Olsson ML, Maddocks DG, Huang D, Armstrong Fisher S, Sprenger-Hausseis M, Ait Soussan A, van der Schoot CE. Workshop report on the extraction of fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2007;27:824-9. IF 1.319
17. van der Schoot CE, Hahn S, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis and determination of fetal Rh status. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:63-8.
18. Avent ND. RHD genotyping from maternal plasma: guidelines and technical challenges. *Methods Mol Biol.* 2008; 444: 185-201
19. Clausen FB. Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care. *Prenat Diagn* 2014;34:409-15
20. Legler TJ, Müller SP, Haverkamp A, Grill S, Hahn S. Prenatal RhD testing: A review of studies published from 2006 to 2008. *Transfus Med Hemother* 2009;36:189-198.
21. Legler TJ. Fetale molekulargenetische Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Plasma. *Transfusionsmedizin* 2014;4:73-78
22. Daniels G, Finning K, Martin P, Massey E. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenat Diagn* 2009; 29: 101-107
23. Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 4 Absatz 17 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist.
24. Grootkerk-Tax MG, Soussan AA, de Haas M, Maaskant-van Wijk PA, van der Schoot CE: Evaluation of prenatal RhD typing strategies on cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Transfusion* 2006; 46: 2142-2148
25. Wagner FF, Frohmajer A, Flegel WA. RHD positive haplotypes in D negative Europeans. *BMC Genet* 2001; 2: 10
26. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 227-234
27. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, Daniels G, Massey E. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g5243
28. Le Laboratoire CBM25. Référentiel des analyses: Genotypage Rhesus Foetal. http://www.cbm25.fr/dictionnaires-des-analyses-genotypage-rhesus-foetal-cnrhp-hop-st-antoine_968
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2016. http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_1_Quartal_2016.pdf
30. Benachi A, Delahaye S, Leticée N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 28-32
31. Macher HC, Noguerol P, Medrano-Campillo P, et al. Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: results in clinical benefits and cost saving. Clin Chim Acta 2012; 413: 490-494

32. Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:84-8

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

c. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, Poon PM, Redman CW, Wainscoat JS
	TI:	Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma
	SO:	N Engl J Med 1998, 339:1734-1738
2	AU:	Clausen FB
	TI:	Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care
	SO:	Prenat Diagn 2014, 34:409-415
3	AU:	Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, Madsen RD, Jensen K, Krog GR, Rieneck K, Sprogøe U, Homburg KM, Grønnet N, Dziegiel MH
	TI:	Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis
	SO:	Transfusion 2012, 52:752-758
4	AU:	Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR, Krog GR, Madsen RD, Nielsen KR, Rieneck K, Sprogøe U, Homburg KM, Bæch J, Dziegiel MH, Grønnet N
	TI:	Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark
	SO:	Prenat Diagn 2014, 34:1000-1005
5	AU:	de Haas M, van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F, van der Schoot CE
	TI:	A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D
	SO:	ISBT Science Series 2012, 7:164-167
6	AU:	Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G
	TI:	Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative
	SO:	implementation in the NHS, BJOG 2014, 122:1682-1686
7	AU:	Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M
	TI:	Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy
	SO:	Obstet Gynecol 2012, 120:227-234
8	AU:	Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, Daniels G, Massey E
	TI:	Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation
	SO:	population based cohort study, BMJ 2014, 349:g5243

Einschätzungen zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

9	AU:	Kent J, Farrell AM, Soothill P
	TI:	Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice
	SO:	BMC Pregnancy Childbirth 2014, 14:87
10	AU:	Muller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Kohler M, Legler TJ
	TI:	The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible
	SO:	Transfusion 2008, 48:2292-2301
11	AU:	Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD
	TI:	The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis
	SO:	BJOG 2016
12	AU:	Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM
	TI:	Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium
	SO:	Transfusion 2008, 48:373- 381
13	AU:	Kenny-Walsh E
	TI:	Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti- D immune globulin. Irish Hepatology Research Group
	SO:	N Engl J Med 1999, 340:1228-1233
14	AU:	Legler t
	TI:	Fetale molekulargenetische Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Plasma
	SO:	Transfusionsmedizin 2014, 4:73-78
15	AU:	Bettelheim D, Deutinger J, Högy B
	TI:	Die Rhesusprophylaxe
	SO:	Die gelben Hefte 2001, 41:53-59
16	AU:	Benachi A, Delahaye S, Leticée N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM
	TI:	Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study
	SO:	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012, 162:28-32
17	AU:	Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM
	TI:	Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination
	SO:	Ultrasound Obstet Gynecol 2015, 45:84-88

A-7.3.4 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

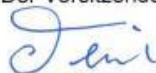
Vom 22. September 2016

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 22. September 2016 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 18. August 2016 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur „Nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“ durchführen.

Berlin, den 22. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Der Vorsitzende



Deisler



**Konkretisierung des
Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:**

**Nutzenbewertung einer nichtinvasiven Bestimmung des fetalen
Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-
Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß
Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)**

Vom 22. September 2016

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 22. September 2016 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 18. August 2016 beschlossen, beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung einer nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V beauftragt werden mit der:

„Nutzenbewertung einer nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL).“

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Abs. 2 VerfO zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Voraussetzungen zur Anpassung des gegenwärtig in den Mutterschafts-Richtlinien vorgehenden Verfahrens zur Vermeidung einer Rhesus-Sensibilisierung bei Rhesus-negativen Frauen unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse und der geltenden Kriterien der § 2 Abs. 1, § 12 Abs. 1 und § 28 Abs. 1 SGB V gegeben sind.

Bei der Formulierung der Fragestellung soll insbesondere auf die folgenden Aspekte eingegangen werden:

- Zielpopulation:
 - schwangere, rhD-negative Frauen ohne Sensibilisierung gegen rhD-Antigen
- Intervention:
 - nicht-invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des rhD-Faktors des Fötus und regelhaftes Unterlassen der pränatalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen rhD-negativen Fötus anzeigt
- Vergleichsintervention:

- keine pränatale Bestimmung des rhD-Faktors des Fötus und regelhafte pränatale Anti-D-Prophylaxe
- Einflussfaktoren:
 - Prüfung und Berücksichtigung des möglichen Einflusses der Faktoren Gestationsalter (bei Testdurchführung) und Mehrlingsschwangerschaft
- Werden vergleichende Screening-Interventionsstudien nicht identifiziert, sollen die folgenden beiden Teilfragen bearbeitet werden:
 - Effekte in der Population mit Testergebnis *rhD-negativer Fötus* oder in der Population mit Testergebnis *rhD-positiver Fötus*.
 - Diagnostische Güte der fetalen rhD-Faktor-Bestimmung im Vergleich zu einem Referenzstandard

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

IV. Quartal 2017

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- I. Quartal 2017 (Januar 2017) Berichtsplan
- III. Quartal 2017 (Juli 2017) Vorbericht.

IV. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:


- Fragenkatalog
- Erste Einschätzungen – werden mit Ablauf der Frist 04.10.2016 nachgereicht

- orientierende Quellenauswertung der Abt. FBMed der Geschäftsstelle des G-BA
„Leitlinienempfehlungen“


A-7.4 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung (Auftrag D16-01, Version 1.0 Stand: 20.03.2018) ist in der Anlage 1 dargestellt.

A-7.5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



**Bundesministerium
für Gesundheit**



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
*Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV*

HAUSANSCHRIFT
POSTANSCHRIFT
TEL
FAX
E-MAIL
INTERNET

Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
11055 Berlin
+49 (0)30 18 441-4514
+49 (0)30 18 441-3788
21.3@bmg.bund.de
www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 26. Oktober 2020
AZ 213 - 21432 - 05

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. August 2020
hier: Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft
und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“);
Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im
Rahmen der Mu-RL

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. August 2020 über eine
Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach
der Entbindung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 26. März 2020 Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Bundesärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (gemäß § 91 Absatz 5a SGB V)
- Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands e.V. und Deutscher Hebammen Verband e.V. (gemäß § 92 Absatz 1b SGB V)
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V). Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.
- jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach 1. Kapitel § 9 Absatz 5 VerfO (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- Gendiagnostik-Kommission (Gelegenheit zur Abgabe einer vorläufigen, schriftlichen Stellungnahme).

Darüber hinaus hat der UA MB den abgelehnten Medizinprodukteherstellern (unabhängig von den formalen Voraussetzungen für das gesetzliche Stellungnahmeverfahren) und zusätzlichen Medizinprodukteherstellern (unabhängig vom gesetzlichen Stellungnahmeverfahren) die Möglichkeit zur Abgabe einer Rückmeldung eingeräumt.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der zuständige UA MB beschloss in seiner Sitzung am 26. März 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a und § 92 Abs. 1b, 7d SGB V. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. April 2020 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V		
Bundesärztekammer	26.05.2020	Verzicht auf Teilnahme an mündlicher Anhörung.
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5a SGB V		
Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 92 Absatz 1b SGB V		
Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutscher Hebammenverband		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V		
Akademie für Ethik in der Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	26.05.2020	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	26.05.2020	
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	26.05.2020	
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe	12.05.2020	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	22.05.2020	
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<i>Jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach 1. Kapitel § 9 Absatz 5 VerfO (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)</i>		
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<i>Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V</i>		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband Gesundheits-IT		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband Medizintechnologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband CPM Therapie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband der Deutschen Dental-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband der Diagnostica-Industrie	26.05.2020	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
abgelehnte Medizinproduktehersteller (unabhängig von den formalen Voraussetzungen für das gesetzliche Stellungnahmeverfahren)		
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	20.05.2020	
Ingenetix GmbH		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
zusätzliche Medizinproduktehersteller (unabhängig vom gesetzlichen Stellungnahmeverfahren)		
Eurofins LifeCodexx GmbH		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Roche Diagnostics Deutschland GmbH		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz		
Gendiagnostik-Kommission		Schreiben mit Hinweisen vom 26.05.2020 sowie Schreiben vom 30.06.2020.

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „*Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL*“ sowie die Schreiben der Gendiagnostik-Kommission sind in der Anlage 2 dargestellt.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Den Stellungnehmern wurden die nachgenannten Unterlagen übermittelt.

B-5.1 Beschlusssentwurf, Versicherteninformation, Servicedokument, Tragende Gründe, Fließtext Mu-RL im Änderungsmodus

B-5.1.1 Beschlusssentwurf



Beschlusssentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):

Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL

Vom TT. MMMM 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. MMMM 2020 beschlossen, die Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz 27.03.1986 Nr. 60a), zuletzt geändert am TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. Der Abschnitt „Allgemeines“ wird wie folgt geändert:
 1. Nummer 7 Buchstabe c wird wie folgt geändert:
 - a. In dem Satzteil vor dem ersten Spiegelstrich werden die Wörter „auf Infektionen“ gestrichen.
 - b. Der erste Spiegelstrich wird wie folgt gefasst:
„- bei begründetem Verdacht auf Infektionen, z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, Toxoplasmose“
 - c. Der zweite Spiegelstrich „bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere Infektionen,“ wird aufgehoben.
 - d. Im neuen zweiten Spiegelstrich wird das Wort „Ausschluß“ durch das Wort „Ausschluss“ ersetzt und am Ende das Wort „sowie“ durch ein Komma ersetzt.
 - e. Im neuen dritten Spiegelstrich werden nach dem Wort „Untersuchungen“ die Wörter „an der Schwangeren“ eingefügt und am Ende das Wort „sowie“ eingefügt.
 - f. Der folgende Spiegelstrich wird angefügt:
„- blutgruppenserologische Untersuchungen an dem Ungeborenen (siehe Abschnitt C.)“

2. Folgende Nummer 8 wird angefügt:

„8. Sofern in dieser Richtlinie Angaben zum Gestationsalter gemacht werden, gilt für diese die Zählweise post menstruationem (p.m).“

II. Der Abschnitt „C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

1. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

a. In Buchstabe c werden nach den Wörtern „Rh-Faktors D“ die Wörter „der Mutter“ eingefügt.

b. Der Unterabschnitt „Zu c)“ wird wie folgt geändert:

aa. In Satz 1 werden die Wörter „des Rh-Merkmals D“ ersetzt durch die Wörter „des RhD-Faktors der Mutter“.

bb. In Satz 3 werden die Wörter „Rh negativ“ durch die Wörter „RhD negativ“ ersetzt.

cc. In Satz 4 werden die Wörter „Rh positiv“ durch die Wörter „RhD positiv“ ersetzt.

dd. In Satz 6 werden die Wörter „Rh positiv“ durch die Wörter „RhD positiv“ ersetzt.

ee. In Satz 7 wird das Wort „Rh-Faktors“ ersetzt durch die Wörter „RhD-Faktors der Mutter“.

2. Nach Nummer 1 wird folgende Nummer 2 eingefügt:

„2. Jeder RhD-negativen Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft soll die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut angeboten werden. Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist ab der 11+0 SSW möglich, sofern der verwendete Test die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllt. Für diese genetische vorgeburtliche Untersuchung gelten die Vorgaben des GenDG. Als Hilfestellung für die Aufklärung der Schwangeren zu dieser Untersuchung ist die Versicherteninformation mit dem Titel: „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“ (Anlage 7) zur Verfügung zu stellen.“

Position A	Position B
Zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren kann das Dokument zur Einwilligung und genetischen Beratung (Servicedokument Anlage 8) des G-BA verwendet werden.“	“

a) Für die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut dürfen nur NIPT-RhD Verfahren verwendet werden, für die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung abgesichert ist. Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen. Die

Studienergebnisse zur Testgüte müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.

- b) Die verantwortliche ärztliche Person, die die Schwangere vor und nach Durchführung des NIPT-RhD genetisch berät, muss über eine Qualifikation für diese Beratung gemäß GenDG und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen. Die Aufklärungs- und Beratungsverpflichtungen müssen erfüllt sein.
- c) Die Ergebnismitteilung muss eine Angabe enthalten, ob beim Fetus ein RhD-negatives oder RhD-positives Ergebnis vorliegt, sofern die Probe auswertbar war. Das Ergebnis ist im Mutterpass zu dokumentieren, wenn die Einwilligung in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe vorliegt und nicht widerrufen wurde.

3. Die bisherige Nummer 2 wird Nummer 3 und wie folgt geändert:

a. In Satz 1 werden die Wörter „(Rh-positiven und Rh-negativen)“ durch die Wörter (RhD-positiven und RhD-negativen)“ und die Angabe „24-27“ durch die Angabe „23+0 bis 26+6“ ersetzt.

b. In Satz 2 wird die Angabe „28-30“ durch die Angabe „27+0 bis 29+6“ ersetzt.

c. Folgender Satz wird angefügt:

„Eine Anti-D-Prophylaxe bei der RhD-negativen Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem Verfahren gemäß Nummer 2 RhD-negativ bestimmt wurde oder, wenn die RhD-negative Schwangere mit RhD-positivem Feten bereits Antikörper entwickelt hat.“

4. Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.

III. Abschnitt „D. Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe“ wird wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 werden ersetzt:

aa. die Wörter „Rh-negativen Mutter“ jeweils durch die Wörter „RhD-negativen Mutter“,

bb. die Wörter „Rh-Faktor D“ durch das Wort „RhD-Faktor“,

cc. die Wörter „Rh-Faktor positiv“ durch die Wörter „RhD-Faktor positiv“,

dd. das Wort „Rh-positivem Kind“ durch die Wörter „RhD-positivem Kind“,

ee. das Wort „Rh-Antikörper“ durch das Wort „RhD-Antikörper“,

ff. die Wörter „Rh-positiven Erythrozyten“ durch die Wörter „RhD-positiven Erythrozyten“ und

gg. das Wort „Rh-Antikörpern“ durch das Wort „RhD-Antikörpern“.

2. Nummer 2 wird wie folgt geändert:

Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„RhD-negativen Frauen mit fehlenden Anti-D-Antikörpern und unbekanntem fetalen Rhesusfaktor oder bekannt RhD-positivem Fetus sollte so bald wie möglich nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch, jedoch innerhalb 72

Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden."

IV. [Einfügen der Anlage 7 Merkblatt: „Hier der Text“]

V. f"

Position A	Position B
Einfügen der Anlage 8 Servicedokuments „Hier der Text	Kein Servicedokument einfügen

„J

IV. Die Änderungen der Richtlinien treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den *Beschlussdatum*

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.1.2 Versicherteninformation

Anlage 7

(zu Abschnitt C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft)

Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?

Ein neuer Bluttest kann den Rhesusfaktor eines Kindes bereits während der Schwangerschaft bestimmen. Dies hilft zu erkennen, ob eine Anti-D-Prophylaxe für rhesus-negative Frauen sinnvoll ist. Nachteile dieses vorgeburtlichen Tests sind nicht zu erwarten.

Der Rhesusfaktor ist ein wichtiges Merkmal der Blutgruppe. Er zeigt an, ob sich das Blut zweier Menschen verträgt, wenn es vermischt wird – wie zum Beispiel das Blut von Mutter und Kind bei der Geburt. Haben sie verschiedene Blutgruppenmerkmale, kann dies zu Problemen führen.

Ob sich das Blut von Mutter und Kind verträgt, hängt vom Rhesusfaktor D ab, einem bestimmten Eiweißstoff auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen. Er wird auch Antigen D genannt und findet sich bei den meisten Menschen; sie sind „rhesus-positiv“. Einigen Menschen fehlt er; sie sind „rhesus-negativ“. In Europa betrifft dies etwa 15 % der Bevölkerung.

Schwangerschaft bei negativem Rhesusfaktor D

Etwa die Hälfte der Schwangeren mit negativem Rhesusfaktor erwartet ein rhesus-negatives Kind. Dann sind keine Probleme zu erwarten: Das Blut von Mutter und Kind verträgt sich.

Erwartet eine rhesus-negative Frau aber ein rhesus-positives Kind, kann das mütterliche Blut Abwehrstoffe (Anti-D-Antikörper) gegen den Rhesusfaktor des Kindes bilden. Das kann passieren, wenn sich das kindliche Blut mit dem der Mutter mischt – zum Beispiel bei der Geburt durch kleine Verletzungen des Mutterkuchens (Plazenta) oder der Nabelschnur. Auch während der Schwangerschaft kann es zu einer Vermischung kommen, entweder ohne äußere Einwirkung oder durch Eingriffe wie etwa eine Fruchtwasseruntersuchung.

Anti-D-Antikörper schaden dem Kind normalerweise nicht, wenn eine Frau zum ersten Mal schwanger ist. Wird sie aber erneut schwanger und erwartet wieder ein rhesus-positives Kind, können die Antikörper dessen Entwicklung beeinträchtigen. Die sogenannte Anti-D-Prophylaxe soll dies vermeiden: Dabei bekommen rhesus-negative Schwangere eine Spritze mit Anti-D-Immunglobulinen. Sie können meistens verhindern, dass Abwehrstoffe gebildet werden. Die Anti-D-Immunglobuline werden aus menschlichem Spenderblut gewonnen. Das Übertragungsrisiko für Infektionen ist sehr gering, aber nicht vollständig ausgeschlossen.

Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland

In den Mutterschafts-Richtlinien ist die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt festgelegt. Zu den Vorsorgeuntersuchungen für schwangere Frauen gehört beispielsweise eine Blutuntersuchung, um ihren Rhesusfaktor zu bestimmen. Stellt sich heraus, dass eine schwangere Frau rhesus-negatives Blut hat, erhält sie eine Anti-D-Prophylaxe. Ob das Kind aber rhesus-positives oder rhesus-negatives Blut hat, ist zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht bekannt. Ob sich die Blutgruppen von Kind und Mutter

vertragen, weiß man ohne den Einsatz des hier beschriebenen neuen Tests aus mütterlichem Blut erst nach der Geburt. Denn die Blutgruppe des Kindes wird bislang erst nach der Geburt aus dem Nabelschnurblut bestimmt. Dann verfährt man derzeit so: Ist das Kind rhesus-positiv, erhält die Mutter innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt eine weitere Spritze mit Anti-D-Immunglobulinen. Diese zweite Dosis soll bereits übergetretene Blutkörperchen des Kindes im Blut der Mutter rasch abbauen und so die Bildung von Antikörpern verhindern. Bei dem bisherigen Vorgehen erhält etwa die Hälfte aller rhesus-negativen Schwangeren eine unnötige Anti-D-Prophylaxe. Denn nur, wenn sie ein rhesus-positives Kind erwarten, bildet ihr Blut Antikörper – und nur dann kann eine Anti-D-Prophylaxe überhaupt Vorteile haben

Anti-D-Prophylaxe mit Pränataltest

Seit einigen Jahren ist ein nichtinvasiver Pränataltest verfügbar, der den Rhesusfaktor des Kindes bereits vor der Geburt bestimmt. Der Pränataltest soll vermeiden, dass rhesus-negative Frauen eine unnötige Anti-D-Gabe während der Schwangerschaft erhalten: Sie bekommen die Spritze nur dann, wenn der Test ergibt, dass das Kind rhesus-positives Blut hat. Für den Pränataltest wird eine Blutprobe der schwangeren Frau benötigt. Das mütterliche Blut enthält Erbmaterial des Kindes, das sich zur Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors eignet.

Zuverlässigkeit des Tests

Nach aktuellen Erkenntnissen kann der Test den Rhesusfaktor des ungeborenen Kindes zuverlässig bestimmen. Bei Mehrlingsschwangerschaften hat sich der Test noch nicht als ausreichend zuverlässig erwiesen, so dass er in dieser Situation nicht empfohlen werden kann.

Vor- und Nachteile des Tests

Die aktuellen Erkenntnisse sprechen dafür, dass der Test weder für Schwangere noch für ihre Kinder erkennbare Nachteile hat. Das Ergebnis des Tests kann Schwangeren mit rhesus-negativem Blut, die ein rhesus-negatives Kind erwarten, eine Anti-D-Prophylaxe ersparen.

Quellen

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhessensensibilisierung: Abschlussbericht; Auftrag D16-01. 20.03.2018. (IQWiG-Berichte; Band 607). https://www.iqwig.de/download/D16-01_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor_Abschlussbericht_V1-0.pdf.

B-5.1.3 Servicedokument

Anlage 8

(zu Abschnitt C Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft)

Servicedokument für den Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors

Dokument zur Einwilligung und genetischen Beratung

vor und nach genetischen Untersuchungen gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Patientendaten (von Arzt bzw. Einrichtung auszufüllen; die Verwendung eines die Formulardaten enthaltenden Aufklebers ist zulässig)

Name

Vorname

geb.

Tel.

Straße

PLZ

Ort

1. Angebot der genetischen Beratung zur Bestimmung des RhD-Faktors meines ungeborenen Kindes

Das Informationsblatt zur Aufklärung/genetischen Beratung vor/nach (Nichtzutreffendes bitte streichen) genetischen Untersuchungen gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) wurde mir ausgehändigt. Ich habe es gelesen und verstanden.

Hinweis: Die Wirksamkeit einer Einwilligung sowie eines etwaigen Verzichts auf genetische Beratung setzt das Ankreuzen von „ja“ voraus.

ja nein

Hinweis: Auf die genetische Beratung vor und nach der Untersuchung können Sie verzichten. Der Verzicht ist durch Ihre Unterschrift (ggf. Unterschrift einer Vertreterin/eines Vertreters) zu dokumentieren.

Verzichtserklärung:

Ich verzichte auf die Durchführung einer genetischen Beratung vor der genetischen Untersuchung zur Rhesusfaktorbestimmung meines ungeborenen Kindes:

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

Verzichtserklärung:

Ich verzichte auf die Durchführung einer genetischen Beratung nach der genetischen Untersuchung zur Rhesusfaktorbestimmung meines ungeborenen Kindes:

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

2. Bestätigung über erfolgte Aufklärung bzw. genetische Beratung

(Nichtzutreffendes streichen insbesondere, wenn keine genetische Beratung gewünscht wird)

Über die Diagnosevarianten (Faktor RhD-negativ, bzw. Faktor RhD-positiv)

.....

.....

.....

deren genetische Grundlage(n) sowie Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Diagnostik bin ich hinreichend aufgeklärt/beraten worden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung ohne Angaben von Gründen ganz oder teilweise schriftlich oder mündlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich weiß, dass ich das Recht habe, das Untersuchungsergebnis nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen). Ich kann das eingeleitete Untersuchungsverfahren bis zur Ergebnismitteilung

jederzeit stoppen und die Vernichtung meines Untersuchungsmaterials einschließlich aller daraus gewonnenen Komponenten sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse und Befunde verlangen.

Hiermit willige ich in die Durchführung der genetischen Untersuchung auf fetalen Rhesusfaktor und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe sowie die Dokumentation des Ergebnisses im Mutterpass ein.

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

Ich bin damit einverstanden, dass die Befunde der genetischen Untersuchung übermittelt werden an:

Meine(n) Frauenarzt/Frauenärztin:

.....

Frau/Herrn

.....

...

Frau/Herrn.....

.....

Aufklärung/genetische Beratung <u>vor</u> der Untersuchung (Nichtzutreffendes bitte streichen)

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

Genetischen Beratung <u>nach</u> Vorliegen des Ergebnisses

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in):

3. Dokumentation durch die gemäß GenDG aufklärende / beratende ärztliche Person (soweit erforderlich Zusatzblatt verwenden)

Dokumentation der Aufklärungs-/Beratungsinhalte vor Untersuchung:

- genetische Grundlage(n) der Untersuchung: Bestimmung des fetalen Rh-Faktors an der DNA des ungeborenen Kindes
- Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung: Klärung der Notwendigkeit einer Anti-D-Gabe vor der Geburt, Untersuchung am mütterlichen Blut, Identifikation des fetalen Erbguts zur Feststellung des fetalen Rhesusfaktors.
- Zuverlässigkeit des Testergebnisses
- Weiteres:

.....
.....

Ort, Datum:

Unterschrift der gemäß GenDG verantwortlichen ärztlichen Person:

Dokumentation der Beratungsinhalte nach Vorliegen des Ergebnisses:

- genetische Grundlage(n):
- Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung:
- Weiteres:

.....
.....

Ort, Datum:

Unterschrift der gemäß GenDG verantwortlichen ärztlichen Person

B-5.1.4 Tragende Gründe

Tragende Gründe



**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):
Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL**

Vom TT. MMMM 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinische Grundlagen.....	3
2.2	Beschreibung der Methode.....	4
2.3	Bewertung der Testgüte von NIPT-RhD	4
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	4
2.4.1	Festlegung einer Mindesttestgüte	6
2.5	Durchführungsbestimmungen.....	6
2.5.1	Aufklärung und Beratung	7
2.6	Weitere Änderungen.....	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	10
4.	Bürokratiekosten	10
5.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 24c bis § 24f SGB V bzw. § 8 Absatz 1 des Gesetzes über die Krankenversicherung der Landwirte (KVLG 1989) beschlossenen Richtlinien dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen (§§ 2 Absatz 1, 12 Absatz 1, 28 Absatz 1, 70 Absatz 1 und 73 Absatz 2 SGB V).

Soweit im Kontext dieser Regelungen erforderlich überprüft der G-BA gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Die Beratungen der Methode eines nicht-invasiven Pränataltests zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung im Rahmen der Mu-RL nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurden aufgenommen, nachdem der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) des G-BA auf Basis einer orientierenden Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin (Abt. FBMed) Hinweisen aus der Versorgung nachgegangen ist und geprüft hat, ob die Notwendigkeit einer Überprüfung der Mu-RL besteht. Dazu hat die Abt. FBMed die mitgelieferten Dokumente des Hinweisgebers und die im G-BA vorliegenden internationalen Leitlinien zur Mutterschaftsvorsorge genutzt.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 28. Juli 2016 mit dem Ergebnis der orientierenden Recherche der Abt. FBMed und der daraus abgeleiteten Empfehlung zu prüfen, ob neuere Tests Auswirkungen auf die therapeutische Versorgung von bestimmten Risikogruppen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge haben, auseinandergesetzt. Auf dieser Grundlage hat er dem Plenum empfohlen, das Beratungsverfahren einzuleiten und gleichzeitig einen Delegationsbeschluss für die Beauftragung des Instituts für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer entsprechenden Nutzenbewertung sowie für die Bekanntmachung des Beratungsthemas durch den UA MB zu fassen. Das Plenum ist am 18. August 2016 diesen Empfehlungen gefolgt und hat einen entsprechenden Beschluss gefasst.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat festgestellt, dass die internationalen Leitlinien bislang überwiegend die lückenlose Vornahme der pränatalen bzw. postpartalen Rhesusprophylaxe empfehlen. Tatsache ist aber, dass (aufgrund der statistischen Verteilung der Blutgruppen) etwa ein Drittel der verabreichten pränatalen Rhesusprophylaxen nicht notwendig sind, sofern der Nachwuchs eine rhesusnegative Blutgruppe hat. Ziel der Überprüfung der Mu-RL war es daher festzustellen, ob mittels eines nichtinvasiven Testverfahrens zur Bestimmung des Rhesusfaktors des ungeborenen Kindes eine unnötige Anwendung von humanem Anti-D-Globulin vermieden werden kann.

2.1 Medizinische Grundlagen¹

Von den Mädchen und Frauen in Deutschland sind 83 % Rhesus-D-positiv (RhD-positiv) und 17 % Rhesus-D-negativ (RhD-negativ). Von den RhD-negativen Schwangeren tragen ca. 60 % einen RhD-positiven Feten aus².

RhD-negative Schwangere können bei Übertritt von fetalen Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf Anti-D-Antikörper bilden, wenn der Fetus RhD-positiv ist. Diesen Vorgang bezeichnet man als Sensibilisierung und diese führt zu einer Inkompatibilität zwischen mütterlichen Antikörpern und fetalen Erythrozyten. Sie wird in der Regel manifest in einer Folgeschwangerschaft mit einem abermals RhD-positiven Kind und kann aufgrund des plazentaren Transports mütterlicher Anti-D-Antikörper in die fetale Zirkulation zu einem Abbau der fetalen Erythrozyten und in dessen Folge zu schwerwiegenden Erkrankungen des Fetus führen wie Anämie, Hydrops und Fruchttod (Morbus hämolyticus neonatorum). In 25 bis 35 % der Fälle von RhD-Inkompatibilität kommt es bei der Geburt zu einer Anämie des Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie, die ohne Therapie zum Kernikterus und damit zu Hirnschäden führen kann. Eine neonatale Hyperbilirubinämie wird mittels Fototherapie und gegebenenfalls mittels eines Blutaustauschs behandelt. Weitere 20 bis 25 % der Feten bei Rhesusinkompatibilität entwickeln bereits im Mutterleib eine hämolytische Anämie, die zu einem Hydrops fetalis mit Herzinsuffizienz und Fruchttod führen kann. Die fetale Anämie kann je nach Gestationsalter und Ausprägung der Anämie durch eine oder mehrere Bluttransfusionen in die Nabelschnurvene behandelt werden.

Laut Mu-RL ist bislang folgendes Vorgehen vorgesehen: zu einem möglichst frühen Zeitpunkt werden aus einer Blutprobe der Schwangeren die mütterliche Blutgruppe und der mütterliche Rhesusfaktor bestimmt sowie ein Antikörper-Suchtest durchgeführt. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren in der 23+0 bis 26+6 Schwangerschaftswoche (SSW) vorgesehen. Sind bei RhD-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, erhalten diese prophylaktisch in der 27+0 bis 29+6 SSW als „ungezielte präpartale Anti-D-Prophylaxe“ eine Standarddosis (in Deutschland 300 µg) Anti-D-Immunglobulin, um eventuell vom fetalen in den mütterlichen Kreislauf übertretende Erythrozyten im Zeitraum bis zur Geburt abzufangen und damit eine Sensibilisierung zu verhindern. Diese Anti-D-Immunprophylaxe hat in der Regel eine Schutzwirkung für 12 Wochen.

Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter, bei der keine Anti-D-Antikörper nachweisbar sind, ist unmittelbar nach der Geburt der Rhesusfaktor aus der Plazenta – oder dem Nabelschnurblut des Kindes zu bestimmen. Bei RhD-positivem Kind ist der Mutter innerhalb von 72 Stunden post partum eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin zu applizieren. Durch diese Prophylaxe soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen RhD-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Anti-D-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern.

Eine Anti-D-Immunprophylaxe soll bei RhD-negativen Frauen gemäß Abschnitt D. Nummer 2. der Mu-RL auch nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch erfolgen.

Darüber hinaus erfolgt die Anti-D-Prophylaxe bei weiteren potentiell sensibilisierenden Ereignissen in der Schwangerschaft (z. B. vaginale Blutungen, Amniozentese, Bauchtrauma, Wendung).

Dabei handelt es sich um humanes Anti-D-Immunglobulin, das von sensibilisierten Spendern gewonnen wird. Als Nebenwirkungen der Präparate werden z. B. allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) und Hautreaktionen (gelegentlich) genannt. Die Möglichkeit der Über-

¹ In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG D16-01, Stand: 20.03.2018

² Wagner FF, Kasulke D, Kerowgan M, Flegel WA. Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D Category VI, Kell and of clinically relevant high-frequency antigens in South-Western Germany. *Infusions-ther Transfusionsmed* 1995;22:285-90

tragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln kann nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe 2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit).

2.2 Beschreibung der Methode³

Bei der NIPT-RhD im Sinne dieses Beschlusses handelt es sich um ein Testverfahren, bei dem durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (Cell-free fetal; cff DNA) aus dem mütterlichen Blut-Plasma der Rhesusfaktor des Ungeborenen bestimmt wird.

Die phänotypische Ausprägung des RhD-Antigens an der Membran von Erythrozyten wird durch die Expression des RhD-Gens gesteuert. Die nicht invasive Bestimmung des embryonalen oder fetalen RhD-Status durch Nachweis eines oder mehrerer Exons des RhD-Gens in zellfreiem mütterlichen Plasma ist immer nur eine Vorhersage des fetalen Phänotyps anhand des Genotyps. Der fetale Phänotyp wird nicht direkt ermittelt.

2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT-RhD

Gemäß IQWiG Abschlussbericht D16-01 liegen für den NIPT-RhD-Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors eine sehr hohe Sensitivität von 99,9 % (95 % – KI [99,5 %; 100 %]) und eine sehr hohe Spezifität von 99,1 % (95 % – KI [98,4 %; 99,5 %]) vor. Die pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels NIPT-RhD und die postnatale Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors aus der Nabelschnur oder Plazenta sind als gleichwertig zu betrachten.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Bei der derzeit praktizierten ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe erhalten ca. 17 %^{4,5} der Schwangeren ein aus menschlichem Blut hergestelltes Immunglobulin. Die Kenntnis des fetalen RhD-Status ermöglicht eine gezielte Anti-D-Gabe allein an Schwangere mit RhD-positivem Fetus, denn nur bei diesen besteht das Risiko einer Sensibilisierung. Mit der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen RhD-Faktors können ca. 40 % an unnötigen antepartalen Anti-D-Gaben vermieden werden.

Gemäß des IQWiG Abschlussberichtes D16-01 liegen in der gepoolten Schätzung der diagnostischen Güte eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität vor.

Die hohe Sensitivität der Tests zur Bestimmung des fetalen RhD-Faktors erlaubt es, bei RhD-negativem Ergebnis auf die intrapartale Anti-D-Immunglobulingabe zu verzichten.

Die hohe Spezifität zeigt, dass nur mit sehr wenigen falsch-positiven Testergebnissen zu rechnen ist.

³ In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG D16-01, Stand: 20.03.2018.

⁴ Anhand der einer groben Schätzung auf der Grundlage der Anzahl der Lebendgeborenen der Geburtenstatistik von 2017 von Destatis (siehe Fußnote 5) sind unter der Annahme, dass die Anzahl der RhD-negativen Frauen normal verteilt ist, von ca 780.000 Schwangeren im Jahr 2017, 132.600 RhD-negative Schwangere, von denen hätten 53.040 intrapartale Gaben von Anti-D-Immunglobulin eingespart werden können.

⁵ Genesis/Destatis-Datenbank zur Statistik der Geburten, abgerufen am 29.07.2019

https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/sid=36A146C3D84008D37F7BA4733D9DEAD9.GO_1_5?sequenz=statistikTabellen&selection-name=12612

Im Allgemeinen gibt die Spezifität den Anteil der richtig negativen Testergebnisse unter allen „Gesunden“ wieder. Es wird also eine Aussage getätigt über die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, im Test auch als gesund erkannt werden.

Im Falle des fetalen Rhesusfaktors-D sind die Feten egal ob RhD-positiv oder RhD-negativ prinzipiell gesund. Für die Betrachtung der Spezifität gilt der RhD-negative Fetus einer RhD-negativen Mutter als „gesund“, da dieser Fetus nicht sensibilisiert werden kann. Als falsch-positives Testergebnis ist somit der RhD-negative Fetus zu werten, der fälschlicherweise als RhD-positiv getestet wurde. Dieses falsch-positive Testergebnis, hätte zur Folge, dass die Schwangere antepartal eine nicht erforderliche Anti-D-Prophylaxe erhält, was in einem solchen Fall mit dem derzeitigen allgemeinen Vorgehen einer ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe identisch wäre. Die Vorgabe, wonach die Grenze für die Spezifität des Tests 98 % betragen soll entspricht dem gerundeten unteren Konfidenzintervall der metaanalytischen Auswertung der Studien im IQWiG Abschlussbericht. Für Validierungsstudien von Testverfahren zu NIPT-RhD gilt, dass das untere Konfidenzintervall der Spezifität 96 % nicht unterschreiten darf. Dieser Wert entspricht dem unteren Konfidenzintervall der vom IQWiG bewerteten Einzelstudien zur Testgüte.

Für die „Herstellung Anti-D-Immunglobulin“⁶ ist eine kontrollierte Immunisierung von Spenderinnen oder Spendern unverzichtbar. Dazu müssen RhD-negative Spenderinnen oder Spender mit menschlichen RhD-positiven Erythrozyten gespritzt werden. Für die Spenderinnen oder Spender hat dies zur Folge, dass sie bei einer erforderlichen Bluttransfusion (z. B. bei Operation oder Unfall) ausschließlich mit RhD-negativem Blut transfundiert werden können. Die Option RhD-positives Blut zu transfundieren, wenn kein RhD-negatives Blut zur Verfügung steht, entfällt. Dies setzt die Spenderinnen oder Spender einem relevanten Risiko aus. In Deutschland wird seit dem Jahr 2000 kein Anti-D-Immunglobulin mehr hergestellt. Es wird aus Übersee (beispielsweise den USA) nach Deutschland importiert. Ein monoklonal hergestelltes Präparat steht nicht zur Verfügung.

Schwere allergische Reaktionen nach Anti-D-Gabe sind selten. Da es sich bei diesem Medikament um Immunglobuline von menschlichen Spenderinnen oder Spendern handelt, kann trotz umfassender Auswahl und Testung der Spenderinnen oder Spendern, sowie der im Rahmen der Medikamentenherstellung stattfindenden Inaktivierung oder Eliminierung von Viren, die Übertragung von Erregern oder pathogenen Keimen nicht vollständig ausgeschlossen werden.^{7,8}

Ein Vorteil der gezielten Anti-D-Immunglobulingabe für die Schwangere ist ungeachtet der Seltenheit daraus folgender Infektionen auch deren Vermeidung.

Der Nutzen für die Schwangere und ihr Ungeborenes sowie Ungeborene in folgenden Schwangerschaften durch Verhinderung einer Sensibilisierung und gegebenenfalls nachfolgender schwerwiegender Erkrankungen des Fetus wie Anämie, Hydrops und Fruchttod bei der Konstellation RhD-negative Mutter und RhD-positivem Fetus (siehe 2.1. Medizinische Grundlagen), sollte den, wenn auch geringen Nebenwirkungen des Blutproduktes bei nicht-indizierter präpartaler Gabe von Anti-D-Immunglobulin gegenübergestellt werden.

Die postnatale Kontrolle des Neugeborenen entsprechend Abschnitt D.1. der Mu-RL wird fortgeführt, um zu gewährleisten, dass auch bei falsch negativen Befunden der antenatalen Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors eine postpartale Anti-D-Gabe erfolgt und Sensibilisierung

⁶ www.rki.de Hyperimmunplasma (Plasma für besondere Zwecke) zur Herstellung von Hyperimmunglobulinen (speziellen Immunglobulinen) V 11, abgerufen am 29.07.2019

⁷ MMI Pharmindex Plus Version 2019.3 abgerufen am 29.07.2019: CSL Behring Rhophylac 300: Fachinformation Stand: 01.2018

⁸ MMI Pharmindex Plus Version 2019.3 abgerufen am 29.07.2019: Octapharma. Rhesonativ: Fachinformation Stand: 01.2019

gen vermieden werden. Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter ist somit weiterhin unmittelbar nach der Geburt der RhD-Faktor unter Beachtung der Ergebnisse des direkten Coombs-tests zu bestimmen.

2.4.1 Festlegung einer Mindesttestgüte

Die hohe Testgüte der NIPT-RhD zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ist gemäß IQWiG Abschlussbericht D16-01 bei Einlingsschwangerschaften nachgewiesen.

Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften ist die Datenlage aktuell gering, sodass alle Aussagen einer NIPT-Untersuchung bezüglich des fetalen Rhesusfaktors ausschließlich für Einlinge gelten.

Daher wird die Anwendung der Tests auf Einlingsschwangerschaften begrenzt.

Die Anforderungen an die Testgüte wurden aus dem IQWiG Abschlussbericht D16-01 abgeleitet.

Es dürfen nur Tests verwendet werden, die für die Testung des fetalen RhD-Merkmals eine Sensitivität von mindestens 99 % und eine Spezifität von mindestens 98 % aufweisen. Die Grenzen stellen das gerundete untere Konfidenzintervall der metaanalytischen Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes D16-01 dar. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Sensitivität muss größer bzw. gleich 99 % sein. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Spezifität muss größer bzw. gleich 96 % sein, da dies der unteren 95 %-Konfidenzintervall-Grenze für die Spezifität der im IQWiG Abschlussbericht D16-01 berücksichtigten Einzelstudien entspricht. Die Studienergebnisse zur Testgüte müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein (z. B. gemäß „Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies“⁹). Es ist sicherzustellen, dass die Studienergebnisse zur Testgüte für den in der Versorgung anzuwendenden Testungszeitpunkt (SSW 11+0 p.m.) gelten.

Die Qualitätssicherung obliegt damit dem Anbieter des Testverfahrens. Dieser muss durch ein geeignetes Verfahren nachweisen, dass die ärztliche Fragestellung hinsichtlich der Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors, so wie in der Mu-RL vorgegeben, beantwortet wird.

Bei der Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sollte die DIN ISO 15189 Berücksichtigung finden. So sind auch Maßnahmen zu treffen, die eine ausreichende Qualität der zu analysierenden Probe sicherstellen. Die Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 4 Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG¹⁰)¹¹ ist zu beachten.

2.5 Durchführungsbestimmungen

Um den NIPT-RhD gemäß Herstellerangaben durchführen zu können, ist die sonografische Bestimmung des Gestationsalters und die Bestimmung der Anzahl der Embryonen oder Feten erforderlich.

Eine valide Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels NIPT-RhD ist bei Schwangeren mit Einlingsschwangerschaft ab der 12. SSW (11+0 SSW p.m.) möglich.

⁹ <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/03/STARD-2015-checklist.pdf>

¹⁰ Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG) vom 31.07.2009 (BGBl. I S. 2529, ber. S. 3672, zuletzt geändert durch Art. 2 Abs. 1 G vom 04.11.2016 (BGBl. I S. 2460))

¹¹ Bundesgesundheitsblatt 2013 56:163–168 DOI 10.1007/s00103-012-1574-4 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Ist das Ungeborene RhD-positiv und die RhD-negative Mutter noch nicht sensibilisiert, wird eine Anti-D-Prophylaxe zwischen der 27+0 und 29+6 SSW empfohlen.

Aufgrund der aktuell geringen Datenlage zu Mehrlingsschwangerschaften, soll bei diesen Schwangeren weiterhin die ungezielte Anti-D-Prophylaxe ohne NIPT-RhD zwischen der 27+0 und 29+6 SSW empfohlen werden.

Dem IQWiG Abschlussbericht D16-01 ist zu entnehmen, dass bei den vorliegenden Subgruppenanalysen in 2 von 3 Studien der NIPT-RhD vor der vollendeten 8. bzw. vollendeter 11. Schwangerschaftswoche bei der Testdurchführung eine deutlich geringere Sensitivität aufwies. Eine schwedische Forschergruppe¹² konnte in einer Untersuchung bei 4.118 Schwangerschaften zeigen, dass Proben vor der 10. SSW gehäuft falsch negative Testergebnisse zur Folge haben. Dies konnte auch in der englischen Studie von Chitty et al¹³ gezeigt werden. Bei deren Analysen ergaben sich folgende Sensitivität

- <11. SSW 96.85 % (95 % – KI [94.95 % to 98.05 %]),
- 11 – 13. SSW 99.83 % (95 % – KI [99.06 % to 99.97 %]),
- 14 – 17. SSW 99.67 % (95 % – KI [98.17 % to 99.94 %]),
- 18 – 23. SSW 99.82 % (95 % – KI [98.96 % to 99.97 %]) und
- >23+26. SSW 100 % (95 % – KI [99.59 % to 100 %]).

Die NIPT-RhD Bestimmung am Ende des 1. Trimenons mit einer anschließenden gezielten Anti-D-Prophylaxe erfolgt auch in den nationalen Programmen von Großbritannien (ab 11+0 SSW)¹⁴, Kanada (ab 10+0 SSW)¹⁵, Schweden (ab 9+0 SSW)¹⁶ sowie den regionalen Programmen in Frankreich (ab 11+0 SSW)¹⁷ und Österreich (ab 11+0 SSW)¹⁸.

Der Vorteil einer frühen Testung ist die frühe gezielte Anti-D-Prophylaxe zur Verhinderung einer maternalen Alloimmunisierung bei potentiell sensibilisierenden Ereignissen im ersten bzw. zweiten Trimenon (z. B. vaginale Blutungen, Amniozentese, Bauchtrauma, Wendung) unter Vermeidung unnötiger Anti-D-Gaben bei RhD-negativem Fetus.

2.5.1 Aufklärung und Beratung

Der Rhesusfaktor stellt ein sogenanntes „Normalmerkmal“ ohne Krankheitswert für die betroffene Person dar. Gleichwohl handelt es sich um eine erlaubte genetische Untersuchung auf genetische Eigenschaften beim Ungeborenen, die den Vorgaben des GenDG für vorgeburtliche genetische Untersuchungen unterliegen.

¹² Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 227-234

¹³ Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g5243.

¹⁴ NICE Guideline TA156 03/2015 abgerufen am 19.08.2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156>

¹⁵ Johnson, MacDonald, Clarke, Skol et al „No. 343-Routine Non-invasive Prenatal Prediction of Fetal RHD Genotype in Canada“ DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.006>

¹⁶ Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, et al. (2013) Targeted Routine Antenatal Anti-D Prophylaxis in the Prevention of RhD Immunisation - Outcome of a New Antenatal Screening and Prevention Program. *PLoS ONE* 8(8): e70984. doi:10.1371/journal.pone.0070984

¹⁷ Darlington M - *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Dec 14;18(1):496. doi: 10.1186/s12884-018-2114-5 Effectiveness and costs of non-invasive foetal RHD genotyping in rhesus-D negative mothers: a French multicentric two-arm study of 850 women.

¹⁸ Deutinger J für die Arbeitsgruppe fetaler Rhesusfaktor: Dorner G, Hobel C, Husslein P, Jungbauer Ch, Mayr WR, Schwartz D, Schwartz-Jungl E, Stammler-Safar M - Pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors - klinische Konsequenzen an der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde Wien - <https://www.kup.at/kup/pdf/7688.pdf>

Die die Aufklärung und genetische Beratung durchführenden Ärztinnen und Ärzte haben die entsprechenden Verpflichtungen, die bereits im GenDG vorgegeben sind, zu beachten.

Insbesondere hat die verantwortliche ärztliche Person vor Einholung der Einwilligung die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der betroffenen Person ist nach der Aufklärung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen.

Wenn die RhD-negative Schwangere ohne Anti-D-Antikörper keine NIPT-RhD durchführen lassen möchte, ist ihr die ungezielte Anti-D-Prophylaxe zu empfehlen, die zwischen der 27+0 SSW und 29+6 SSW erfolgen sollte.

Zur Unterstützung der Aufklärung zur NIPT-Untersuchung des fetalen Rhesusfaktors ist die Versicherteninformation (Anlage 7) der Mu-RL zu verwenden.

Position A	Position B
<p>sowie des G-BA Servicedokuments Anlage 8: Servicedokument für den Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors „Dokument zur Einwilligung und genetischen Beratung“ der Schwangeren.</p> <p>Der Beschluss zur Anwendung der NIPT-RhD tritt mit der Erweiterung der Mu-RL Anlage 8 in Kraft.</p>	<p><i>[Ein Servicedokument des G-BA ist nicht erforderlich, da für genetische Beratungen oder den Verzicht auf diese - auch bei einem Normalmerkmal - ärztliche Aufzeichnungen erfolgen, die soweit jeweils erforderlich auch durch die zu beratende bzw. auf eine Beratung verzichtende Person unterzeichnet werden.]</i></p>

Neben den in die Mu-RL aufgenommenen Regelungen zur Qualitätssicherung gelten unverändert die Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

2.6 Weitere Änderungen

Gegenstand des aktuellen Beschlussvorhabens ist die Anwendung der NIPT-RhD, welche insbesondere mit der Ergänzung von 2) in Teil C und mit der Einfügung der neuen Nummer 2 in Teil D umgesetzt wird. Im Zuge dieser Ergänzung der Mu-RL leiten sich darüber hinaus folgende sprachliche Anpassungen ab:

- Im Abschnitt „Allgemeines“ wurde die Überschrift der Nummer 7 Buchstabe c) von „Serologische Untersuchung auf Infektionen“ in „Serologische Untersuchung“ verändert, da unter diesem Punkt nicht nur serologische Untersuchungen auf Infektionen aufgeführt sind. Die Spiegelstriche, in denen die serologische Untersuchung auf Infektionen aufgeführt werden, wurden entsprechend zugeordnet. Mit Blick auf die unterschiedlichen Beratungsanforderungen und die höhere Beratungsintensität für Untersuchungen, die dem GenDG unterfallen, wird ein vierter Spiegelstrich eingeführt für „blutgruppenserologische Untersuchungen beim Ungeborenen“

In Teil C. sind die Stellen, bei denen es um die Bestimmung der mütterlichen Serologie geht, entsprechend gekennzeichnet. Für die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels eines NIPT-RhD wurde unter Teil C.2 ein eigener Absatz eingefügt.

- In Teil C.3 wurden - wie schon beim Ultraschallscreening und dem Screening auf GDM - Angaben angepasst und die Schwangerschaftswochen in exakter Zählweise angegeben.
- In Teil D. wurde in D.2 der erste Teilsatz ergänzt um „RhD-negativen Frauen ohne Anti-D-Antikörper mit unbekanntem fetalen Rhesusfaktor ...“, weil im Falle eines bekannten fetalen Rhesusfaktors der Vorteil der frühen gezielten Rhesus-Prophylaxe zur Verhinderung einer maternalen Alloimmunisierung nach Abort, Schwangerschaftsabbruch, Extrauterin gravidität genutzt werden kann. Aufgrund einer notwendigen Anti-D-Prophylaxe innerhalb von 72 Std. nach der Beendigung einer Schwangerschaft oder bei ektoper Schwangerschaft sollte bei unbekanntem fetalen Rhesusstatus aufgrund der länger als 72 Std. dauernden Bestimmung des NIPT-RhD die ungezielte Anti-D-Prophylaxe empfohlen werden.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Platzhalter: anpassen nach Würdigung der Stellungnahmen]

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Mutterschafts-Richtlinien hat der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 26. März 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß [Platzhalter] beschlossen. Am T. Monat 2020 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum T. Monat 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am T. Monat 2020F vom UA MB eine Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation bzw. dem Abschlussbericht unter Abschnitt B ausführlich dokumentiert.

Aus den Stellungnahmen haben sich Änderungen/keine Änderungen des Beschlusses ergeben.

4. Bürokratiekosten

[GF: wird noch ergänzt]

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
18.08.2016	G-BA	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“
22.09.2016	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit Nutzenbewertung
20.03.2018		Übermittlung des IQWiG-Abschlussberichtes D16-01 „Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung“ an den G-BA
26.03.2020	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 i.V.m. § 8 Absatz 2 Satz 2 VerFO)
TT.MM.JJJJ	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung
TT.MM.JJJJ	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten des Beschlusses

Berlin, den TT.MM.JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.1.5 Fließtext Mu-RL im Änderungsmodus

Richtlinien

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die ärztliche Betreuung
während der Schwangerschaft
und nach der Entbindung
(„Mutterschafts-Richtlinien“)**

in der Fassung vom 10. Dezember 1985
(veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986)

zuletzt geändert am 20. Februar 2020
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 27.04.2020 B3
in Kraft getreten am 28. April 2020

Mutterschafts-Richtlinien

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 24c bis § 24f SGB V bzw. § 8 Absatz 1 des Gesetzes über die Krankenversicherung der Landwirte (KVLG 1989) beschlossenen Richtlinien dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (§§ 2 Absatz 1, 12 Absatz 1, 28 Absatz 1, 70 Absatz 1 und 73 Absatz 2 SGB V).

Allgemeines

1. Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden. Die ärztliche Beratung der Versicherten umfasst bei Bedarf auch Hinweise auf regionale Unterstützungsangebote für Eltern und Kind (z.B. „Frühe Hilfen“).

Vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.
2. Zur notwendigen Aufklärung über den Wert dieser den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen Ärzte, Krankenkassen und Hebammen zusammenwirken.
3. Die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte treffen ihre Maßnahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung nach pflichtgemäßem Ermessen innerhalb des durch Gesetz bestimmten Rahmens. Die Ärzte sollten diese Richtlinien beachten, um den Versicherten und ihren Angehörigen eine nach den Regeln der ärztlichen Kunst zweckmäßige und ausreichende ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung unter Vermeidung entbehrlicher Kosten zukommen zu lassen.
4. Die Maßnahmen nach diesen Richtlinien dürfen nur diejenigen Ärzte ausführen, welche die vorgesehenen Leistungen aufgrund ihrer Kenntnisse und Erfahrungen erbringen können, nach der ärztlichen Berufsordnung dazu berechtigt sind und über die erforderlichen Einrichtungen verfügen. Sofern ein Arzt Maßnahmen nach Abschnitt A. 6. sowie Einzelmaßnahmen nach Abschnitt B., C. und D. nicht selbst ausführen kann, sollen diese von solchen Ärzten ausgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen.
5. Die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte haben darauf hinzuwirken, daß für sie tätig werdende Vertreter diese Richtlinien kennen und beachten.

Mutterschafts-Richtlinien

6. Es sollen nur Maßnahmen angewendet werden, deren diagnostischer und vorbeugender Wert ausreichend gesichert ist.
7. Ärztliche Betreuung im Sinne des § 24d SGB V sind solche Maßnahmen, welche der Überwachung des Gesundheitszustandes der Schwangeren bzw. Wöchnerinnen dienen, soweit sie nicht ärztliche Behandlung im Sinne des § 28 Abs. 1 SGB V darstellen. Im Einzelnen gehören zu der Betreuung:
 - a) Untersuchungen und Beratungen während der Schwangerschaft*) (siehe Abschnitt A.)
 - b) Frühzeitige Erkennung und besondere Überwachung von Risikoschwangerschaften - amnioskopische und kardiokografische Untersuchungen, Ultraschalldiagnostik, Fruchtwasseruntersuchungen usw. - (siehe Abschnitt B.)
 - c) Serologische Untersuchungen auf Infektionen
 - bei begründetem Verdacht auf Infektionen, z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, Toxoplasmose
 - ~~bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere Infektionen~~
 - zum Ausschluß Ausschluss einer HIV-Infektion; auf freiwilliger Basis nach vorheriger ärztlicher Beratung der Schwangeren, sowie
 - blutgruppenserologische Untersuchungen an der Schwangeren während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt C.) sowie
 - blutgruppenserologische Untersuchung an dem Ungeborenen (siehe Abschnitt C.)
 - d) Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe (siehe Abschnitt D.)
 - e) Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin (siehe Abschnitt F.)
 - f) Medikamentöse Maßnahmen und Verordnungen von Verband- und Heilmitteln (siehe Abschnitt G.)
 - g) Aufzeichnungen und Bescheinigungen (siehe Abschnitt H.).
8. Sofern in dieser Richtlinie Angaben zum Gestationsalter gemacht werden, gilt für diese die Zählweise post menstruationem (p.m.)

*) Die Untersuchung zum Zwecke der Feststellung der Schwangerschaft ist Bestandteil der kurativen Versorgung.

Mutterschafts-Richtlinien

A. Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Die Schwangere soll in ausreichendem Maße ärztlich untersucht und beraten werden. Die Beratung soll sich auch auf die Risiken einer HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung erstrecken. Jeder Schwangeren soll ein HIV-Antikörpertest empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann. Die Testdurchführung erfordert eine Information zum Test und die Einwilligung der Schwangeren. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu dieser Untersuchung ist das Merkblatt mit dem Titel „Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten“ (Muster siehe Anlage 4) zur Verfügung zu stellen.

Zudem soll die Schwangere über die Impfung gegen saisonale Influenza beraten werden. Gesunden Schwangeren soll diese Impfung ab dem zweiten Trimenon empfohlen werden, Schwangeren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens bereits im ersten Trimenon.

Darüber hinaus soll die Ärztin oder der Arzt in der Schwangerschaft bedarfsgerecht über die Bedeutung der Mundgesundheit für Mutter und Kind aufklären.

In die ärztliche Beratung sind auch ernährungsmedizinische Empfehlungen als Maßnahme der Gesundheitsförderung einzubeziehen. Dabei ist insbesondere auf eine ausreichende Jodzufuhr (in der Regel ist eine zusätzliche Zufuhr von 100 bis 200 µg Jodid pro Tag notwendig**) und den Zusammenhang zwischen Ernährung und Kariesrisiko hinzuweisen.

Die Schwangere soll über ihren Rechtsanspruch auf Beratung zu allgemeinen Fragen der Schwangerschaft nach § 2 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (SchKG) unterrichtet werden.

2. Die erste Untersuchung nach Feststellung der Schwangerschaft sollte möglichst frühzeitig erfolgen. Sie umfaßt:
 - a) Die Familienanamnese,
die Eigenanamnese,
die Schwangerschaftsanamnese,
die Arbeits- und Sozialanamnese;
 - b) Die Allgemeinuntersuchung,
die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaft-

** Dieser Hinweis führt nicht automatisch zur Verordnungsfähigkeit von Jodid.

Mutterschafts-Richtlinien

lichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Schnelltests (sogenannte „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet. Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

- Blutdruckmessung,
- Feststellung des Körpergewichts,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- Hämoglobinbestimmung und – je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) – Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege).

3. Ergeben sich im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge Anhaltspunkte für ein genetisch bedingtes Risiko, so ist der Arzt gehalten, die Schwangere über die Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung und/oder humangenetischen Untersuchung aufzuklären.

4. Die nachfolgenden Untersuchungen sollen – unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen – im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

- Blutdruckmessung,
- Gewichtskontrolle,
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
- Hämoglobinbestimmung – im Regelfall ab 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal –; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,
- bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege),
- Kontrolle des Stands der Gebärmutter,
- Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,
- Feststellung der Lage des Kindes.

Mutterschafts-Richtlinien

In den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten sind im Allgemeinen je zwei Untersuchungen angezeigt.

5. Im Verlauf der Schwangerschaft soll ein Ultraschallscreening mittels B-Mode-Verfahren angeboten werden. Die Untersuchungen erfolgen in den Schwangerschaftswochen (SSW):
- 8 + 0 bis 11 + 6 SSW (1. Screening)
 - 18 + 0 bis 21 + 6 SSW (2. Screening)
 - 28 + 0 bis 31 + 6 SSW (3. Screening).

Dieses Ultraschallscreening dient der Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft insbesondere mit dem Ziel

- der genauen Bestimmung des Gestationsalters,
- der Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten,
- der Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen sowie
- dem frühzeitigen Erkennen von Mehrlingsschwangerschaften.

Der Inhalt des Screenings ist für die jeweiligen Untersuchungszeiträume in **Anlage 1 a** festgelegt.

Vor Durchführung des 1. Ultraschallscreenings ist die Schwangere über Ziele, Inhalte und Grenzen sowie mögliche Folgen der Untersuchung aufzuklären.

Im Anschluss an dieses Gespräch stehen der Schwangeren folgende Optionen für die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen im zweiten Trimenon offen:

- a) Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie
- b) Sonografie mit Biometrie und systematische Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher.

Die ärztliche Aufklärung wird unterstützt durch das Merkblatt gemäß Anlage 5.

Ergeben sich aus dem Screening auffällige Befunde, die der Kontrolle durch Ultraschalluntersuchungen mit B-Mode oder gegebenenfalls anderen sonografischen Verfahren bedürfen, sind diese Kontrolluntersuchungen auch außerhalb der vorgegebenen Untersuchungszeiträume Bestandteil des Screenings. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen bei den in **Anlage 1 b** aufgeführten Indikationen.

6. Ergibt sich aus den Screening-Untersuchungen - gegebenenfalls einschließlich der Kontrolluntersuchungen - die Notwendigkeit zu einer weiterführenden sonografischen Diagnostik, auch mit anderen sonografischen Verfahren, sind diese Untersuchungen ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge, aber nicht mehr des Screening. Dies gilt auch für

Mutterschafts-Richtlinien

alle weiterführenden sonografischen Untersuchungen, die notwendig werden, den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Feten zu kontrollieren, um gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen ergreifen oder geburtshilfliche Konsequenzen ziehen zu können. Die Indikationen hierfür sind in den **Anlagen 1 c** und **1 d** angeführt.

Die Anwendung dopplersonografischer Untersuchungen zur weiterführenden Diagnostik ist ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Diese Untersuchungen können nur nach Maßgabe der in **Anlage 1 d** aufgeführten Indikationen durchgeführt werden.

Ergibt sich aus sonografischen Untersuchungen die Notwendigkeit zu weiterführender sonografischer Diagnostik durch einen anderen Arzt, sind die relevanten Bilddokumentationen, welche die Indikation zu dieser weiterführenden Diagnostik begründen, diesem Arzt vor der Untersuchung zur Verfügung zu stellen.

7. Untersuchungen nach Nr. 4 können auch von einer Hebamme im Umfang ihrer beruflichen Befugnisse (Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker, Kontrolle des Stands der Gebärmutter, Feststellung der Lage des Kindes, Stellung und Haltung des Kindes, Kontrolle der kindlichen Herztöne sowie allgemeine Beratung der Schwangeren) durchgeführt und im Mutterpass dokumentiert werden, wenn der Arzt dies im Einzelfall angeordnet hat oder wenn der Arzt einen normalen Schwangerschaftsverlauf festgestellt hat und daher seinerseits keine Bedenken gegenüber weiteren Vorsorgeuntersuchungen durch die Hebamme bestehen. Die Delegation der Untersuchungen an die Hebamme entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung zur Durchführung der von ihm vorzunehmenden Untersuchungen (soweit erforderlich bakteriologische Urinuntersuchungen z.B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege, Hämoglobinbestimmung, Ultraschalluntersuchung sowie die Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft).
8. Jeder Schwangeren, die nicht bereits einen manifesten Diabetes hat, soll ein Screening auf Schwangerschaftsdiabetes mit nachfolgend beschriebenen Ablauf angeboten werden. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu diesem Screening ist das Merkblatt mit dem Titel „Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes angeboten?“ zur Verfügung zu stellen. Dieses wird der Schwangeren frühzeitig ausgehändigt, um eine informierte Entscheidung auch angesichts möglicher Therapieoptionen treffen zu können.

Screeningablauf:

Im Zeitraum zwischen 24 +0 und 27 +6 Schwangerschaftswochen Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration eine Stunde nach oraler Gabe von 50g Glucoselösung (unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit, nicht nüchtern).

Mutterschafts-Richtlinien

Schwangere mit Blutzuckerwerten größer oder gleich $\geq 7,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl) und kleiner oder gleich $\leq 11,1$ mmol/l (≤ 200 mg/dl) erhalten zeitnah einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75g Glukoselösung nach Einhaltung von mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz. Bei Erreichen bzw. Überschreiten eines oder mehrerer der nachfolgend genannten Werte soll die weitere Betreuung der Schwangeren in enger Zusammenarbeit mit einer diabetologisch qualifizierten Ärztin bzw. einem diabetologisch qualifizierten Arzt erfolgen. In die Entscheidung über eine nachfolgende Behandlung sind Möglichkeiten zur Risikosenkung durch vermehrte körperliche Betätigung und einer Anpassung der Ernährung einzubeziehen.

Grenzwerte:

Nüchtern:	$\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl)
nach 1 Stunde:	$\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl)
nach 2 Stunden:	$\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl)

Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V

Die Blutzucker-Bestimmung erfolgt im Venenblut mittels standardgerechter und qualitätsgesicherter Glukosemessmethodik. Das Messergebnis wird als Glukosekonzentration im venösen Plasma angegeben. Dabei sind geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Verfälschungen der Messwerte durch Glykolyse vorzusehen.

Werden zum Screening und zur Erstdiagnostik des Gestationsdiabetes Unit-use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme in der patientennahen Sofortdiagnostik angewendet, müssen diese nach Herstellerempfehlungen für die ärztliche Anwendung in Diagnose und Screening vorgesehen sein.

Geräte, die lediglich zur Eigenanwendung durch den Patienten bestimmt sind, sind damit ausgeschlossen.

Neben diesen Regelungen zur Qualitätssicherung gelten unverändert die Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dabei ist insbesondere auf die Vorgaben zur regelmäßigen Qualitätskontrolle der Messsysteme Teil B1, Abschnitte 2.1.5 und 2.1.6 der genannten Richtlinie der Bundesärztekammer hinzuweisen.

9. Der betreuende Arzt soll die Schwangere in der von ihr gewählten Entbindungsklinik rechtzeitig vor der zu erwartenden Geburt vorstellen. Dabei soll die Planung der Geburtsleitung durch den betreuenden Arzt der Entbindungsklinik erfolgen. Dies schließt eine geburtshilfliche Untersuchung, eine Besprechung mit der Schwangeren sowie gegebenenfalls eine sonografische Untersuchung ein.

Mutterschafts-Richtlinien

B. Erkennung und besondere Überwachung der Risikoschwangerschaften und Risikogeburten

1. Risikoschwangerschaften sind Schwangerschaften, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde mit einem erhöhten Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind zu rechnen ist. Dazu zählen insbesondere:

- I. Nach Anamnese
 - a) Schwere Allgemeinerkrankungen der Mutter (z. B. an Niere und Leber oder erhebliche Adipositas)
 - b) Zustand nach Sterilitätsbehandlung, wiederholten Aborten oder Frühgeburten
 - c) Totgeborenes oder geschädigtes Kind
 - d) Vorausgegangene Entbindungen von Kindern über 4.000 g Gewicht, hypotrophen Kindern (small for date babies), Mehrlingen
 - e) Zustand nach Uterusoperationen (z. B. Sectio, Myom, Fehlbildung)
 - f) Komplikationen bei vorangegangenen Entbindungen (z. B. Placenta praevia, vorzeitige Lösung der Placenta, Rißverletzungen, Atonie oder sonstige Nachgeburtsblutungen, Gerinnungsstörungen, Krämpfe, Thromboembolie)
 - g) Erstgebärende unter 18 Jahren oder über 35 Jahre
 - h) Mehrgebärende über 40 Jahre, Vielgebärende mit mehr als vier Kindern (Gefahren: Genetische Defekte, sog. Placentainsuffizienz, geburtsmechanische Komplikationen).
- II. Nach Befund (jetzige Schwangerschaft)
 - a) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (in allen ihren Ausprägungen)
 - b) Anämie unter 10 g/100 ml (g %)
 - c) Diabetes mellitus
 - d) Uterine Blutung
 - e) Blutgruppen-Inkompatibilität (Früherkennung und Prophylaxe des Morbus haemolyticus fetalis bzw. neonatorum)
 - f) Diskrepanz zwischen Uterus- bzw. Kindsgröße und Schwangerschaftsdauer (z. B. fraglicher Geburtstermin, retardiertes Wachstum, Riesenkind, Gemini, Molenbildung, Hydramnion, Myom)
 - g) Drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz)
 - h) Mehrlinge; pathologische Kindslagen
 - i) Überschreitung des Geburtstermins bzw. Unklarheit über den Termin.
 - j) Pyelonephritis

Mutterschafts-Richtlinien

2. Aus Risikoschwangerschaften können sich Risikogeburten entwickeln. Bei folgenden Befunden ist mit einem erhöhten Risiko unter der Geburt zu rechnen:
 - a) Frühgeburt
 - b) Placenta praevia, vorzeitige Placentalösung
 - c) Jede Art von Mißverhältnis Kind/Geburtswege.
3. Bei Risikoschwangerschaften können häufigere als vierwöchentliche Untersuchungen (bis zur 32. Woche) bzw. häufigere als zweiwöchentliche Untersuchungen (in den letzten 8 Schwangerschaftswochen) angezeigt sein.
4. Bei Risikoschwangerschaften können neben den üblichen Untersuchungen noch folgende in Frage kommen:
 - a) Ultraschall-Untersuchungen (Sonografie)
(Die Voraussetzungen für die Durchführung von zusätzlichen Ultraschall-Untersuchungen bei Risikoschwangerschaften, die über das sonografische Screening hinausgehen, werden im Abschnitt A. Nr. 6 abgehandelt und sind in den Anlagen 1 c und 1 d zu diesen Richtlinien spezifiziert.)
 - b) Tokografische Untersuchungen vor der 28. Schwangerschaftswoche bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit oder bei medikamentöser Wehenhemmung
 - c) Kardiotokografische Untersuchungen (CTG)
(Kardiotokografische Untersuchungen können in der Schwangervorsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden. Sie sind nur nach Maßgabe des Indikationskataloges nach Anlage 2 der Richtlinien angezeigt)
 - d) Amnioskopien
 - e) Fruchtwasseruntersuchungen nach Gewinnung des Fruchtwassers durch Amniozentese
 - f) Transzervikale Gewinnung von Chorionzottergewebe oder transabdominale Gewinnung von Plazentagewebe
5. Von der Erkennung eines Risikomerkmals ab soll ein Arzt die Betreuung einer Schwangeren nur dann weiterführen, wenn er die Untersuchungen nach Nr. 4. a) bis f) erbringen oder veranlassen und die sich daraus ergebenden Maßnahmen durchführen kann. Anderenfalls soll er die Schwangere einem Arzt überweisen, der über solche Möglichkeiten verfügt.
6. Der betreuende Arzt soll die Schwangere bei der Wahl der Entbindungsklinik unter dem Gesichtspunkt beraten, daß die Klinik über die nötigen personellen und apparativen Möglichkeiten zur Betreuung von Risikogeburten und/oder Risikokindern verfügt.

Mutterschafts-Richtlinien

C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Bei jeder Schwangeren sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe

- a) der TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) oder ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay) oder TPPA (Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest) als Lues-Suchreaktion (LSR),
- b) gegebenenfalls ein HIV-Test,
- c) die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D der Mutter,
- d) ein Antikörper-Suchtest (AK)

durchgeführt werden.

Ein Test auf Rötelnantikörper ist bei Schwangeren ohne Rötelnimmunität erforderlich. Immunität, und damit Schutz vor Röteln-Embryopathie für die bestehende Schwangerschaft ist anzunehmen, wenn der Nachweis über zwei erfolgte Rötelnimpfungen vorliegt oder wenn spezifische Antikörper rechtzeitig vor Eintritt dieser Schwangerschaft nachgewiesen worden sind und dieser Befund ordnungsgemäß dokumentiert worden ist. Der Arzt soll sich solche Befunde vorlegen lassen und sie in den Mutterpass übertragen. Liegen Befunde aus der Vorschwangerschaftszeit vor, die auf Immunität schließen lassen (siehe Abs. 2), so kann von einem Schutz vor einer Röteln-Embryopathie ausgegangen werden.

Liegen entsprechende Befunde nicht vor, so ist der Immunstatus der Schwangeren zu bestimmen. Im serologischen Befund ist wörtlich auszudrücken, ob Immunität angenommen werden kann oder nicht.

Wird Immunität erstmals während der laufenden Schwangerschaft serologisch festgestellt, kann Schutz vor Röteln-Embryopathie nur dann angenommen werden, wenn sich aus der gezielt erhobenen Anamnese keine für die Schwangerschaft relevanten Anhaltspunkte für Röteln-Kontakt oder eine frische Röteln-Infektion ergeben. Der Arzt, der die Schwangere betreut, ist deshalb gehalten, die Anamnese sorgfältig zu erheben und zu dokumentieren. Bei auffälliger Anamnese sind weitere serologische Untersuchungen, ggf. in Absprache mit dem Labor erforderlich (Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper und/oder Kontrolle des Titerverlaufs).

Schwangere, bei denen ein Befund vorliegt, der nicht auf Immunität schließen lässt, sollen aufgefordert werden, sich unverzüglich zur ärztlichen Beratung zu begeben, falls sie innerhalb der ersten vier Schwangerschaftsmonate Röteln-Kontakt haben oder an rötelnverdächtigen Symptomen erkranken. Auch ohne derartige Verdachtsmomente soll bei diesen Schwangeren in der 16.-17. Schwangerschaftswoche eine erneute Antikörper-Untersuchung gemäß Abs. 2 durchgeführt werden.

Mutterschafts-Richtlinien

Eine aktive Rötelschutzimpfung soll während der Schwangerschaft nicht vorgenommen werden.

Zu a): Ist die Lues-Suchreaktion positiv, so sollen aus derselben Blutprobe die üblichen serologischen Untersuchungen auf Lues durchgeführt werden.

Bei der Lues-Suchreaktion ist lediglich die Durchführung und nicht das Ergebnis der Untersuchung im Mutterpaß zu dokumentieren.

Zu b): Aus dem Blut der Schwangeren ist ein immunochemischer Antikörpertest vorzunehmen, für welchen die benötigten Reagenzien staatlich zugelassen*) sind. Ist diese Untersuchung positiv, so muß das Ergebnis mittels Immuno-Blot aus derselben Blutprobe gesichert werden. Alle notwendigen weiterführenden Untersuchungen sind Bestandteil der kurativen Versorgung. Die Durchführung der Beratung und die Durchführung des HIV-Antikörpertest sind im Mutterpass zu dokumentieren. Das Ergebnis der Untersuchung wird im Mutterpass nicht dokumentiert.

Zu c): Die Untersuchung des Rh-Merkmals-D-RhD-Faktors der Mutter erfolgt mit mindestens zwei verschiedenen Testreagenzien. Für die Untersuchung wird die Anwendung zweier monoklonaler Antikörper (IgM-Typ), die die Kategorie D^{VI} nicht erfassen, empfohlen. Bei negativem Ergebnis beider Testansätze gilt die Schwangere als Rh-negativ RhD negativ. Bei übereinstimmend positivem Ergebnis der beiden Testansätze ist die Schwangere Rh-positiv RhD positiv. Bei Diskrepanzen oder schwach positiven Ergebnissen der Testansätze ist eine Klärung z. B. im indirekten Antiglobulintest mit geeigneten Testreagenzien notwendig. Fällt dieser Test positiv aus, so ist die Schwangere Rh-positiv RhD positiv (D^{weak} positiv).

Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors RhD-Faktors der Mutter entfällt, wenn entsprechende Untersuchungsergebnisse bereits vorliegen und von einem Arzt bescheinigt wurden.

Zu d): Der Antikörpersuchtest wird mittels des indirekten Antiglobulintests gegen zwei Test-Blutmuster mit den Antigenen D, C, c, E, e, Kell, Fy und S durchgeführt. Bei Nachweis von Antikörpern sollen möglichst aus derselben Blutprobe deren Spezifität und Titerhöhe bestimmt werden.

Gegebenenfalls müssen in solchen Fällen auch das Blut des Kindesvaters und die Bestimmung weiterer Blutgruppen-Antigene der Mutter in die Untersuchung einbezogen werden. Eine schriftliche Erläuterung der Befunde an den überweisenden Arzt kann sich dabei als notwendig erweisen.

*)Zulassung der Reagenzien durch das Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut), Frankfurt

Mutterschafts-Richtlinien

Auch nicht zum Morbus haemolyticus neonatorum führende Antikörper (IgM und/oder Kälte-Antikörper) sind in den Mutterpaß einzutragen, da sie gegebenenfalls bei einer Bluttransfusion für die Schwangere wichtig sein können.

2. Jeder RhD-negativen Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft soll die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut angeboten werden. Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist ab der 11+0 SSW möglich, sofern der verwendete Test die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllt. Für diese genetische vorgeburtliche Untersuchung gelten die Vorgaben des GenDG. Als Hilfestellung für die Aufklärung der Schwangeren zu dieser Untersuchung ist die Versicherteninformation mit dem Titel: „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“ (Anlage 7) zur Verfügung zu stellen.

Position A	Position B
<u>Zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren kann das Dokument zur Einwilligung und genetischen Beratung (Service-dokument Anlage 8) des G-BA verwendet werden.</u>	

- a) Für die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut dürfen nur NIPT-RhD Verfahren verwendet werden, für die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung abgesichert ist. Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen. Die Studienergebnisse zur Testgüte müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.
- b) Die verantwortliche ärztliche Person, die die Schwangere vor und nach Durchführung des NIPT-RhD genetisch berät, muss über eine Qualifikation für diese Beratung gemäß GenDG und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen. Die Aufklärungs- und Beratungsverpflichtungen müssen erfüllt sein.
- c) Die Ergebnismitteilung muss eine Angabe enthalten, ob beim Fetus ein RhD-negatives oder RhD-positives Ergebnis vorliegt, sofern die Probe auswertbar war. Das Ergebnis ist im Mutterpass zu dokumentieren, wenn die Einwilligung in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe vorliegt und nicht widerrufen wurde.

Mutterschafts-Richtlinien

3. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren (Rh-positiven und Rh-negativen RhD-positiven und RhD-negativen) in der 24-27. 23+0 bis 26+6 Schwangerschaftswoche durchzuführen. Sind bei Rh-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, so soll in der 28-30. 27+0 bis 29+6 Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (um 300 µg) Anti-D-Immunglobulin injiziert werden, um möglichst bis zur Geburt eine Sensibilisierung der Schwangeren zu verhindern. Das Datum der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist im Mutterpaß zu vermerken.

Eine Anti-D-Prophylaxe bei der RhD-negativen Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem Verfahren gemäß Nummer 2 RhD-negativ bestimmt wurde oder, wenn die RhD-negative Schwangere mit RhD-positivem Feten bereits Antikörper entwickelt hat.

4. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg*) zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.

Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.

D. Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe

1. Bei jedem Kind einer Rh-negativen Mutter RhD-negativen Mutter ist unmittelbar nach der Geburt der Rh-Faktor-D RhD-Faktor unter Beachtung der Ergebnisse des direkten Coombstests zu bestimmen. Ist dieser Rh-Faktor-positiv RhD-Faktor positiv (D*) oder liegt D^{-weak} vor, so ist aus derselben Blutprobe auch die Blutgruppe des Kindes zu bestimmen. Bei Rh-positivem Kind RhD-positivem Kind ist bei der Rh-negativen Mutter RhD-negativen Mutter eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin (um 300 µg) innerhalb von 72 Stunden post partum zu applizieren, selbst wenn nach der Geburt schwach reagierende Rh-Antikörper RhD-Antikörper bei der Mutter gefunden worden sind und/oder der direkte Coombstest beim Kind schwach positiv ist. Hierdurch soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen Rh-positiven Erythrozyten RhD-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Rh-Antikörpern RhD-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern.
2. Rh-negativen Frauen mit Fehlgeburt bzw. Schwangerschaftsabbruch, jedoch innerhalb 72 Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden. Entsprechende blutgruppenserologische Untersuchungen sind erforderlichenfalls durchzuführen.

*HBsAg = Hepatitis B surface antigen

Mutterschafts-Richtlinien

2. RhD-negativen Frauen mit fehlenden Anti-D-Antikörpern und unbekanntem fetalen Rhesusfaktor oder bekannt RhD-positivem Fetus sollte so bald wie möglich nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch, jedoch innerhalb 72 Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden.

E. Voraussetzungen für die Durchführung serologischer Untersuchungen

Die serologischen Untersuchungen nach den Abschnitten C. und D. sollen nur von solchen Ärzten durchgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen. Dieselben Voraussetzungen gelten für Untersuchungen in Instituten.

F. Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin

1. Eine Untersuchung soll innerhalb der ersten Woche nach der Entbindung vorgenommen werden. Dabei soll das Hämoglobin bestimmt werden.
2. Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfaßt:
 - Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
 - Feststellung des gynäkologischen Befunds,
 - Blutdruckmessung,
 - Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Zucker,
 - bakteriologische Urinuntersuchungen soweit nach Befundlage erforderlich (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege) sowie
 - Beratung der Mutter.

Mutterschafts-Richtlinien

G. Medikamentöse Maßnahmen und Verordnung von Verband- und Heilmitteln

Die Versicherte hat während der Schwangerschaft und im Zusammenhang mit der Entbindung Anspruch auf Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln. Die für die Leistungen nach den §§ 31 bis 33 SGB V geltenden Vorschriften gelten entsprechend; bei Schwangerschaftsbeschwerden und im Zusammenhang mit der Entbindung finden die Regelungen, die für die Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln eine Zuzahlung der Versicherten vorsehen, keine Anwendung.

H. Aufzeichnungen und Bescheinigungen

1. Nach Feststellung der Schwangerschaft stellt der Arzt der Schwangeren einen Mutterpaß (Anlage 3)^{*)} aus, sofern sie nicht bereits einen Paß dieses Musters besitzt.
2. Nach diesem Mutterpaß richten sich auch die vom Arzt vorzunehmenden Eintragungen der Ergebnisse der Untersuchungen im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Darüber hinausgehende für die Schwangerschaft relevante Untersuchungsergebnisse sollen in den Mutterpass eingetragen werden, soweit die Eintragung durch die Richtlinien nicht ausgeschlossen ist (Lues-Suchreaktion sowie HIV-Untersuchung).
3. Die Befunde der ärztlichen Betreuung und der blutgruppenserologischen Untersuchungen hält der Arzt für seine Patientenkartei fest und stellt sie bei eventuellem Arztwechsel dem anderen Arzt auf dessen Anforderung zur Verfügung, sofern die Schwangere zustimmt.
4. Beim Anlegen eines weiteren Mutterpasses sind die Blutgruppenbefunde zu übertragen. Die Richtigkeit der Übertragung ist ärztlich zu bescheinigen.
5. Der zuständige Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses ist berechtigt, Änderungen am Mutterpaß vorzunehmen, deren Notwendigkeit sich aus der praktischen Anwendung ergibt, soweit dadurch der Mutterpaß nicht in seinem Aufbau und in seinem wesentlichen Inhalt verändert wird.

^{*)} Auf einen Abdruck wurde verzichtet.

Mutterschafts-Richtlinien

Anlage 1 (a - d)
(zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ultraschall-Untersuchungen in der Schwangerschaft (Sonografie)

Es gilt die Anlage 1 der Mutterschafts-Richtlinien in der Fassung vom 22. November 1994, zuletzt geändert am 21. März 2013.

Anlage 1 a¹
(zu Abschnitt A. Nr. 5 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft

Die nachfolgend aufgeführten Befunde sind mittels B-Mode-Verfahren im jeweiligen Zeitraum zu erheben. Dabei ist die jeweilige Bilddokumentation durchzuführen.

1. Untersuchung: 8 + 0 bis 11 + 6 SSW

Intrauteriner Sitz:	ja/nein
Embryo darstellbar:	ja/nein
Mehrlingsschwangerschaft:	ja/nein
- monochorial	ja/nein
Herzaktion:	ja/nein

Biometrie I:

- Scheitelsteißlänge (SSL)
 oder: Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Auffälligkeiten: ja/nein/kontrollbedürftig

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation der Biometrie (ein Maß) und auffälliger oder kontrollbedürftiger Befunde.

¹ Für die Durchführung der in Anlage 1 a unter 1., 2. a, und 3. angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 der Anlage I der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ultraschalldiagnostik (Ultraschall-Vereinbarung) Voraussetzung. Für die Durchführung der Untersuchung nach 2 b) ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1a) der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, letzteres beinhaltet, dass ein entsprechender Befähigungsnachweis gegenüber der KV erbracht wurde.

Mutterschafts-Richtlinien

2. Untersuchung: 18 + 0 bis 21 + 6 SSW

a) Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie

Einlingsschwangerschaft: ja/nein
Herzaktion: ja/nein

Biometrie II:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD)
oder: Kopfumfang (KU)
- Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD)
und Abdomen/Thorax-a. p.-Durchmesser (APD)
oder: Abdomen/Thorax-Umfang (AU)
- Messung einer Femurlänge (FL)

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen hinsichtlich:

- Fruchtwassermenge ja/nein/kontrollbedürftig
- körperlicher Entwicklung ja/nein/kontrollbedürftig
- Plazentalokalisation und -struktur: normal/kontrollbedürftig

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation von insgesamt vier der in Biometrie II genannten Maße sowie auffälliger und/oder kontrollbedürftiger Befunde.

b) Sonografie mit Biometrie und systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher. Zusätzlich zu den unter a) vorgegebenen Untersuchungsinhalten Beurteilung der folgenden fetalen Strukturen:

Kopf:

- Ventrikelauffälligkeiten ja/nein
- Auffälligkeiten der Kopfform ja/nein
- Darstellbarkeit des Kleinhirns ja/nein

Hals und Rücken:

- Unregelmäßigkeit der dorsalen Hautkontur ja/nein

Thorax:

- Auffällige Herz/Thorax-Relation (Blickdiagnose) ja/nein
- Linksseitige Herzposition ja/nein
- Persistierende Arrhythmie im Untersuchungszeitraum ja/nein
- Darstellbarkeit des Vier-Kammer-Blicks ja/nein

Mutterschafts-Richtlinien

Rumpf:

- Konturunterbrechung an der vorderen Bauchwand ja/nein
- Darstellbarkeit des Magens im linken Oberbauch ja/nein
- Darstellbarkeit der Harnblase ja/nein

Bilddokumentation der Auffälligkeiten.

3. Untersuchung: 28 + 0 bis 31 + 6 SSW

Einlingschwangerschaft: ja/nein

Kindslage:

Herzaktion: ja/nein

Biometrie III:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD)
oder: Kopfumfang (KU)
- Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD)
und Abdomen/Thorax-a. p.-Durchmesser (APD)
oder: Abdomen/Thorax-Umfang (AU)
- Messung einer Femurlänge (FL)

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Kontrolle der Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen gemäß dem 2. Screening (gemäß 2a).

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation von insgesamt vier der in Biometrie III genannten Maße sowie auffälliger und/oder kontrollbedürftiger Befunde.

Mutterschafts-Richtlinien

Anlage 1 b

(zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Über die in Anlage 1 a genannten Screening-Untersuchungen hinaus können bei Vorliegen einer der nachfolgend angeführten Indikationen weitere sonografische Untersuchungen zur Überwachung der Schwangerschaft angezeigt sein, die als Kontrolluntersuchungen Bestandteil des Screening sind.

1. Sicherung des Schwangerschaftsalters bei
 - unklarer Regelanamnese
 - Diskrepanz zwischen Uterusgröße und berechnetem Gestationsalter aufgrund des klinischen oder sonografischen Befundes
 - fehlenden Untersuchungsergebnissen aus dem Ultraschall-Screening bei Übernahme der Mutterschaftsvorsorge durch einen anderen Arzt
2. Kontrolle des fetalen Wachstums bei
 - Schwangeren mit einer Erkrankung, die zu Entwicklungsstörungen des Feten führen kann,
 - Verdacht auf Entwicklungsstörung des Feten aufgrund vorausgegangener Untersuchungen
3. Überwachung einer Mehrlingsschwangerschaft
4. Neu- oder Nachbeurteilung des Schwangerschaftsalters bei auffälligen Ergebnissen der in der Mutterschaftsvorsorge notwendigen serologischen Untersuchungen der Mutter
5. Diagnostik und Kontrolle des Plazentasitzes bei vermuteter oder nachgewiesener Plazenta praevia
6. Erstmaliges Auftreten einer uterinen Blutung
7. Verdacht auf intrauterinen Fruchttod
8. Verdacht auf Lageanomalie ab Beginn der 36. SSW.

Mutterschafts-Richtlinien

Anlage 1 c

(zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Über die in Anlage 1 a und 1 b genannten Untersuchungen hinaus können weitere Ultraschall-Untersuchungen mittels B-Mode oder auch mit anderen sonografischen Verfahren angezeigt sein, wenn sie der Abklärung und/oder Überwachung von pathologischen Befunden dienen und eine der nachfolgend aufgeführten Indikationen vorliegt. Diese Untersuchungen gehören zwar zum Programm der Mutterschaftsvorsorge, sind aber nicht mehr Bestandteil des Screening.

I.^{*)}

1. Rezidivierende oder persistierende uterine Blutung
2. Gestörte intrauterine Frühschwangerschaft
3. Frühschwangerschaft bei liegendem IUP, Uterus myomatosus, Adnextumor
4. Nachkontrolle intrauteriner Eingriffe
5. Cervixmessung mittels Ultraschall bei Cervixinsuffizienz oder Verdacht
6. Bestätigter vorzeitiger Blasensprung und/oder vorzeitige Wehentätigkeit
7. Kontrolle und gegebenenfalls Verlaufsbeobachtung nach Bestätigung einer bestehenden Anomalie oder Erkrankung des Fetus
8. Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung
9. Ultraschall-Kontrollen bei gestörtem Geburtsverlauf z. B. vor, während und nach äußerer Wendung aus Beckenend- oder Querlage in Schädellage.

^{*)}Für die Durchführung der unter Abschnitt I angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 oder 9.1a der Anlage 1 der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, für die unter Abschnitt II angeführten Ultraschalluntersuchungen sind die Anforderungen nach Anwendungsbereich 9.2 der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung zu erfüllen.

Mutterschafts-Richtlinien

II. *)

1. Durchführung intrauteriner Eingriffe wie Amniocentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutgewinnung, Körperhöhlen- oder Gefäßpunktionen, Fruchtwasserersatz-Auffüllungen, Transfusionen, Anlegen von Shunts, Fetoskopie
2. Gezielte Ausschlußdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus aufgrund von
 - a) ultraschalldiagnostischen Hinweisen
 - b) laborchemischen Befunden
 - c) genetisch bedingten oder familiär gehäuften Erkrankungen oder Fehlbildungen in der Familienanamnese
 - d) teratogenen Noxen
oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.

Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG

Sprechen nach den Ergebnissen von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist, so hat die Ärztin oder der Arzt, die oder der der Schwangeren die Diagnose mitteilt, über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, unter Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, gemäß § 2a Abs. 1 SchKG verständlich und ergebnisoffen zu beraten.

Dies umfasst die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen. Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.

Für genetische vorgeburtliche Untersuchungen gelten die Vorgaben des GenDG.

Anlage 1 d

(zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Dopplersonografische Untersuchungen

Die Anwendung der Dopplersonografie als Maßnahme der Mutterschaftsvorsorge ist nur bei einer oder mehreren der nachfolgend aufgeführten Indikationen und - mit Ausnahme der Fehlbildungsdiagnostik - nur in der zweiten Schwangerschaftshälfte zulässig.

*) Für die Durchführung der unter Abschnitt I angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 oder 9.1a der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, für die unter Abschnitt II angeführten Ultraschalluntersuchungen sind die Anforderungen nach Anwendungsbereich 9.2 der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung zu erfüllen.

Mutterschafts-Richtlinien

1. Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung
2. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (in allen ihren Ausprägungen)
3. Zustand nach Mangelgeburt/intrauterinem Fruchttod
4. Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie
5. Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung
6. Begründeter Verdacht auf Fehlbildung/fetale Erkrankung
7. Mehrlingsschwangerschaft bei diskordantem Wachstum
8. Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler/Herzerkrankungen.

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 2
(zu Abschnitt B. Nr. 4 c der Mutterschafts-Richtlinien)**

Indikationen zur Kardiotokografie (CTG) während der Schwangerschaft

Die Kardiotokografie ist im Rahmen der Schwangerenvorsorge nur angezeigt, wenn eine der nachfolgend aufgeführten Indikationen vorliegt:

A. Indikationen zur erstmaligen CTG

- in der 26. und 27. Schwangerschaftswoche drohende Frühgeburt

- ab der 28. Schwangerschaftswoche
 - a) Auskultatorisch festgestellte Herztonalterationen
 - b) Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit.

B. Indikationen zur CTG-Wiederholung

CTG-Alterationen

- a) Anhaltende Tachykardie (> 160/Minute)
- b) Bradykardie (< 100/Minute)
- c) Dezeleration(en) (auch wiederholter Dip null)
- d) Hypooszillation, Anoszillation
- e) Unklarer Kardiotokogramm-Befund bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit
- f) Mehrlinge
- g) Intrauteriner Fruchttod bei früherer Schwangerschaft
- h) Verdacht auf Placenta-Insuffizienz nach klinischem oder biochemischem Befund
- i) Verdacht auf Übertragung
- j) Uterine Blutung

Medikamentöse Wehenhemmung

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 3
(siehe Mutterpass)**

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 4
(zu Abschnitt A. Nr. 1 der Mutterschafts-Richtlinien)**

**Ich bin schwanger.
Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten?**

Diese Information erläutert, warum allen Schwangeren in Deutschland ein HIV-Test angeboten wird. Sie soll Sie bei Ihrem Beratungsgespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt unterstützen. Bei weitergehenden Fragen können Sie sich auch an Beratungsstellen, zum Beispiel bei Ihrem Gesundheitsamt, oder an die örtliche AIDS-Hilfe wenden.

Die wichtigsten Informationen vorab:

- HIV kann während der Schwangerschaft, bei der Geburt und später durch die Muttermilch auf das Kind übertragen werden.
- Die frühzeitige Feststellung einer HIV-Infektion ist wichtig. Durch eine rechtzeitige Behandlung besteht eine sehr gute Aussicht, eine Ansteckung des Kindes zu verhindern. Aber auch wenn eine Ansteckung erst später in der Schwangerschaft festgestellt wird, kann eine Behandlung das Kind immer noch schützen.
- Ein anonymer HIV-Test ist möglich.

Sie haben Anspruch auf einen HIV-Test. Sie haben aber selbstverständlich das Recht, einen HIV-Test abzulehnen.

Was ist HIV?

Das HI-Virus („Humanes Immunschwäche-Virus“) befällt Zellen des Abwehrsystems des Körpers und zerstört sie. Die meisten Menschen mit HIV haben über Jahre kaum Beschwerden. Wenn das Virus das Immunsystem aber stark geschwächt hat, treten schwere Erkrankungen auf. Diese Phase wird als „AIDS“ (deutsch: „erworbenes Immunschwäche-Syndrom“) bezeichnet. Eine lebenslange Behandlung mit Medikamenten kann verhindern, dass HIV zu AIDS führt. Eine Heilung von HIV und AIDS ist momentan nicht möglich.

Frauen stecken sich meistens durch ungeschützten sexuellen Kontakt an, bei dem Samenflüssigkeit oder Blut in den Körper gelangt. Auch beim gemeinsamen Benutzen von Spritzen oder Injektionsnadeln kann HIV übertragen werden.

Warum wird mir ein HIV-Test angeboten?

In Deutschland sind nur wenige Schwangere mit HIV infiziert. Aber es kommt vor, dass eine

Mutterschafts-Richtlinien

Frau nicht weiß, dass sie sich angesteckt hat.

Es ist wichtig zu wissen, ob eine HIV-Infektion besteht, denn das Virus kann auf das Kind übertragen werden. Wenn eine Schwangere HIV hat, kann sie eine Ansteckung ihres Kindes wirksam verhindern, wenn sie während der gesamten Schwangerschaft Medikamente einnimmt. Das Risiko für eine Übertragung sinkt dann auf unter 1 %. Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten sind so gut, dass eine Mutter mit HIV oft ohne Beschwerden leben und so auch für ihr Kind da sein kann.

Falls ich HIV habe, wie kann ich mein Kind schützen?

Die Gefahr einer HIV-Übertragung auf das Kind ist sehr gering, wenn

1. Sie während der Schwangerschaft Medikamente einnehmen, die HIV bekämpfen. Bei einer erfolgreichen Behandlung sinkt die Zahl der Viren so stark, dass sie im Blut nicht mehr nachweisbar sind.
2. die Art der Entbindung angepasst wird: Wenn die Behandlung erfolgreich war, ist eine normale Geburt möglich. Wenn Sie keine Medikamente nehmen oder sie nicht ausreichend wirken, kann ein Kaiserschnitt das Übertragungsrisiko verringern.
3. Sie nach der Geburt darauf verzichten, das Kind zu stillen. Ihre Muttermilch kann HIV enthalten, außerdem Reste der Medikamente. Deshalb darf das Kind auch keine abgepumpte Muttermilch bekommen. Handelsübliche Fertigmilch ist eine sichere Alternative.
4. das Kind nach der Geburt behandelt wird.

Kann ich mich auch in der Schwangerschaft mit HIV infizieren?

Eine HIV-Infektion ist auch während der Schwangerschaft möglich. Bei sexuellen Kontakten sind Kondome ein guter Schutz.

Gibt es Bedenken bei einem HIV-Test?

Für die meisten Frauen ist ein HIV-Test nur ein Test unter vielen in der Schwangerschaft. Die Entscheidung für einen HIV-Test fällt jedoch nicht immer leicht und kann Ängste auslösen. Die Wartezeit bis zum Testergebnis kann als belastend erlebt werden. Bei Bedenken oder Sorgen können Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, aber auch mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Beratungsstellen sprechen – auf Wunsch auch anonym.

Wer mit HIV infiziert ist und dies weiß, muss mit Nachteilen rechnen, zum Beispiel beim Abschluss einer (Lebens-)Versicherung. Unabhängig davon, ob Sie den Test durchführen lassen und welches Ergebnis er hat, wirkt sich das aber zum Beispiel nicht auf Ihren gesetzlichen Krankenversicherungsstatus oder den Aufenthaltsstatus als Migrantin in Deutschland aus.

Mutterschafts-Richtlinien

Wer erfährt von dem Test?

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt teilt Ihnen das Testergebnis in einem vertraulichen Gespräch mit. Ärztinnen, Ärzte und ihr Personal unterliegen der Schweigepflicht. Arbeitgeber oder andere Stellen werden über das Ergebnis nicht informiert.

Sie alleine entscheiden, wer von dem Test und seinem Ergebnis erfährt. Nur mit Ihrem Einverständnis wird es an andere Ärztinnen oder Ärzte übermittelt.

Die Durchführung der Beratung und die Durchführung des HIV-Antikörpertestes sind im Mutterpass zu dokumentieren. Das Ergebnis der Untersuchung wird im Mutterpass nicht dokumentiert.

Kann ich mich anonym testen lassen?

Sie können sich auch anonym testen lassen. Dies ist zum Beispiel in einer Arztpraxis, in Kliniken mit einer HIV-Ambulanz, beim Gesundheitsamt, bei manchen AIDS-Beratungsstellen oder einem Tropeninstitut möglich.

Was passiert bei einem HIV-Test?

Für einen HIV-Test wird eine Blutprobe entnommen und in einem Labor untersucht. Beim Test kann das Virus nur entdeckt werden, wenn im Blut Zeichen dafür vorhanden sind, dass der Körper schon gegen die Infektion kämpft. Normalerweise kann HIV spätestens drei Monate nach der Ansteckung im Blut nachgewiesen werden.

Ein Testergebnis wird als „positiv“ bezeichnet, wenn Viren im Blut nachgewiesen wurden. Mit dem Ausdruck „HIV-positiv“ ist gemeint, dass ein Mensch HIV im Blut hat.

Wenn Sie meinen, dass Sie sich mit HIV angesteckt haben könnten, zum Beispiel durch einen ungeschützten sexuellen Kontakt, können Sie sich an Ihre Ärztin oder Ihren Arzt wenden, um einen oder mehrere Test-Zeitpunkte zu vereinbaren. Der Test ist sehr genau.

Was kostet der HIV-Test?

Die Kosten für einen HIV-Test in einer Arztpraxis werden während der Schwangerschaft von den Krankenkassen übernommen. Wenn Sie einen Test anonym durchführen lassen wollen, kann dies mit geringen Kosten für Sie verbunden sein.

Wo bekomme ich weitere Informationen?

Für weitere Informationen können Sie sich an Ihre Ärztin, Ihren Arzt, an Ihr Gesundheitsamt oder die örtliche AIDS-Hilfe wenden.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet unter der Nummer 01805 / 555 444 eine anonyme Telefonberatung an.

Mutterschafts-Richtlinien

Über die Website der BZgA können Sie auch Beratungsstellen finden und sich anonym im Internet beraten lassen: www.aidsberatung.de

Quellen:

Chou R, Smits AK, Huffman LH, Fu R, Korhuis PT, US Preventive Services Task Force. Prenatal screening for HIV: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 38-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998754>

Chou R, Cantor A, Bougatsos C, Zakher B. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114880/pdf/TOC.pdf>.

Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2154-2166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181561>

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) u.a. S2k-Leitlinie: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. September 2011. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html>

Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson LM et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012; 26(6): 757-763. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210635>

Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Sys Rev* 2009; (1): CD006734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160297>

Read JS, Newell M-L. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; (4): CD005479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235405>

Robert Koch Institut (RKI). RKI-Ratgeber für Ärzte. Dezember 2013. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html?nn=2374210

Mutterschafts-Richtlinien

Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Sys Rev* 2011; (7): CD003510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735394>

Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database Sys Rev* 2010; (3): CD008440. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238370>

World Health Organization (WHO) 2010: ANTIRETROVIRAL drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach - 2010 Version. HIV/Aids Programme; Strengthening health service to fight HIV/AIDS) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 5
(zu Abschnitt A Nummer 5 der Mutterschafts-Richtlinien)**

Ich bin schwanger. Warum werden allen schwangeren Frauen drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten?

Viele Frauen und ihre Partner freuen sich bei einer Schwangerschaft auf die Ultraschalluntersuchungen. Die Bilder stärken oft die erste Beziehung zum heranwachsenden Kind. Doch das ist nicht der Grund, warum allen Schwangeren drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten werden. Die Untersuchungen haben vielmehr einen medizinischen Hintergrund: Mit ihrer Hilfe soll festgestellt werden, ob die Schwangerschaft normal verläuft und ob sich das Kind normal entwickelt. Das ist die Regel: Von 100 Schwangeren bringen 96 bis 98 ein gesundes Kind zur Welt. Manchmal zeigen sich beim Ultraschall aber Auffälligkeiten, die dann weitere Untersuchungen notwendig machen.

Dieses Merkblatt beschreibt die Basis-Ultraschalluntersuchungen auf die gesetzlich krankenversicherte Frauen einen Anspruch haben. Diese Untersuchungen werden im Mutterpass mit dem englischen Begriff für Reihenuntersuchung als „Screening“ bezeichnet. Das Merkblatt erläutert auch, welche Fragen durch die Untersuchungen aufgeworfen werden können und was gegen die Untersuchungen sprechen kann. Wir hoffen, dass Ihnen diese Informationen beim Gespräch mit Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt helfen und die Entscheidung für oder gegen Ultraschalluntersuchungen erleichtern. Wenn Sie im Zusammenhang mit Ihrer Schwangerschaft Fragen haben, können Sie sich außerdem jederzeit an eine psychosoziale Beratungsstelle und Beratungsstellen für werdende Eltern wenden.

Die wichtigsten Informationen dieses Merkblatts:

- Während einer unkomplizierten Schwangerschaft haben Sie Anspruch auf drei Basis-Ultraschalluntersuchungen, wenn Sie gesetzlich krankenversichert sind.
- Mithilfe der Basis-Ultraschalluntersuchungen soll vor allem abgeschätzt werden, ob die Schwangerschaft und die Entwicklung des Kindes normal verlaufen.
- Direkte unerwünschte Wirkungen oder Risiken der Ultraschalluntersuchung selbst sind weder für die Schwangere noch für das Ungeborene bekannt.
- Ultraschalluntersuchungen können auch auf Auffälligkeiten hindeuten und schwierige Entscheidungen erforderlich machen.
- Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, Sie vor dem Ultraschall über die Vor- und Nachteile aufzuklären.
- Sie können auf Ultraschalluntersuchungen verzichten, ohne Gründe nennen zu müssen und ohne dass dies Folgen für den Versicherungsschutz hat.

Mutterschafts-Richtlinien

Was ist eine Ultraschalluntersuchung?

Mit einer Ultraschalluntersuchung (Sonografie) kann das Kind in der Gebärmutter sichtbar gemacht werden. Dazu werden Schallwellen verwendet, die nicht hörbar sind. Die Schallwellen werden von Gewebeschichten im Körper als Echo zurückgeworfen.

Für die Untersuchung trägt die Frauenärztin oder der Frauenarzt ein Gel auf den Bauch auf und bewegt den Schallkopf des Ultraschallgerätes darüber. Der Schallkopf sendet Schallwellen aus und empfängt auch ihre Echos. Diese werden vom Ultraschallgerät in ein Bild umgewandelt, das auf einem Bildschirm sichtbar wird. Bei der ersten Ultraschalluntersuchung kann auch eine sogenannte Vaginalsonde eingesetzt werden. Sie wird in die Scheide eingeführt und sendet von dort Schallwellen aus.

Wann erhalte ich die Ergebnisse der Untersuchung und wer erfährt davon?

In der Regel teilt Ihnen Ihre Frauenärztin oder Ihr Frauenarzt die Ergebnisse während oder direkt nach der Untersuchung mit. Sie können mit Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt besprechen, ob Sie die Ultraschallbilder sehen wollen. Wenn Sie das Geschlecht des Kindes nicht erfahren möchten, sprechen Sie dies vor der Untersuchung an. Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Befunde sind zu dokumentieren.

Ärztinnen, Ärzte und das Praxispersonal unterliegen der Schweigepflicht.

Welche Basis-Ultraschalluntersuchungen gibt es in der Schwangerschaft?

Wenn Sie gesetzlich krankenversichert sind und nicht als Risikoschwangere gelten, werden Ihnen drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten. Diese Untersuchungen liefern grundlegende Informationen über die Schwangerschaft, etwa wie groß das Ungeborene ist und wie es liegt. Die Frauenärztin oder der Frauenarzt schaut nach der Lage des Mutterkuchens (Plazenta) und der Fruchtwassermenge. Die Größe des Kindes wird gemessen und im Mutterpass in einer Wachstumskurve dokumentiert. Die Untersuchungsergebnisse können dabei helfen, die Geburt vorzubereiten.

Bei allen drei Ultraschalluntersuchungen wird überprüft,

- ob sich das Ungeborene altersgerecht entwickelt,
- ob es sich vielleicht um Mehrlinge handelt und
- ob es Hinweise auf Entwicklungsstörungen gibt.

Darüber hinaus wird bei den einzelnen Untersuchungen Folgendes untersucht:

9. bis 12. Schwangerschaftswoche: 1. Basis-Ultraschalluntersuchung

Der erste Basis-Ultraschall dient vor allem dazu, die Schwangerschaft zu bestätigen. Es wird geprüft, ob sich die befruchtete Eizelle in der Gebärmutter eingenistet und zu einem Embryo oder Fötus entwickelt hat. In den ersten Schwangerschaftswochen spricht man von einem Embryo, nach der 10. Woche von einem Fötus. Beim ersten Ultraschall können bereits die Körperlänge oder der Durchmesser des Kopfes gemessen werden. Die Ergebnisse helfen dabei, die Schwangerschaftswoche und den voraussichtlichen Geburtstermin zu schätzen. Die Frauenärztin oder der

Mutterschafts-Richtlinien

Frauenarzt kontrolliert auch, ob ein Herzschlag feststellbar ist und ob es sich um Mehrlinge handelt.

19. bis 22. Schwangerschaftswoche: 2. Basis-Ultraschalluntersuchung

Beim zweiten Ultraschall können Sie zwischen zwei Alternativen wählen, um eventuelle Auffälligkeiten zu erkennen:

- a) Einer „Basis-Ultraschalluntersuchung“
- b) Einer „erweiterten Basis-Ultraschalluntersuchung“

Wenn Sie sich für eine Basis-Ultraschalluntersuchung entscheiden, werden die Größe von Kopf und Bauch des Kindes sowie die Länge des Oberschenkelknochens gemessen. Außerdem wird die Position der Plazenta in der Gebärmutter beurteilt. Wenn die Plazenta besonders tief sitzt, können bei der weiteren Betreuung und für die Geburt besondere Vorkehrungen nötig werden.

Wenn Sie sich für einen erweiterten Basis-Ultraschall entscheiden, werden zusätzlich folgende Körperteile genauer untersucht:

- Kopf: Sind Kopf und Hirnkammern normal geformt? Ist das Kleinhirn sichtbar?
- Hals und Rücken: Sind sie gut entwickelt?
- Brustkorb: Wie ist das Größenverhältnis von Herz und Brustkorb? Ist das Herz auf der linken Seite sichtbar? Schlägt das Herz rhythmisch? Sind die vier Kammern des Herzens ausgebildet?
- Rumpf: Ist die vordere Bauchwand geschlossen? Sind Magen und Harnblase zu sehen?

Auch der erweiterte Basis-Ultraschall wird in der Regel von Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt durchgeführt, wenn sie oder er eine entsprechende Wissensprüfung absolviert hat. Andernfalls ist eine Überweisung an eine andere Frauenarztpraxis nötig.

29. bis 32. Schwangerschaftswoche: 3. Basis-Ultraschalluntersuchung

Beim dritten Basis-Ultraschall werden Kopf, Bauch und Oberschenkelknochen gemessen. Auch die Lage des Kindes und sein Herzschlag werden kontrolliert.

Sollte ein Ultraschall auf Auffälligkeiten hindeuten oder zu unklaren Ergebnissen führen, können diese durch weiterführende Untersuchungen abgeklärt werden. Welche zusätzlichen Untersuchungen infrage kommen, können Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt besprechen.

Was gehört nicht zum Basis-Ultraschall?

Wenn es besondere medizinische Gründe gibt, übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen auch weitergehende Ultraschalluntersuchungen. Nicht zum Basis-Ultraschall gehört zum Beispiel der sogenannte Fein-Ultraschall (Organ-Ultraschall) durch besonders spezialisierte Frauenärztinnen und Frauenärzte. Er kann sinnvoll sein, wenn etwa eine Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingeschätzt wird oder wenn andere Untersuchungen zu unklaren Ergebnissen geführt haben. Ein Fein-Ultraschall ist auch ohne medizinische Begründung möglich. Er ist dann

Mutterschafts-Richtlinien

aber eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die selbst bezahlt werden muss. Auch alle weiteren Ultraschalluntersuchungen, die keinen konkreten medizinischen Anlass haben, müssen selbst bezahlt werden.

Untersuchungen, in denen gezielt nach Hinweisen auf genetisch bedingte Auffälligkeiten gesucht wird, unterliegen dem Gendiagnostikgesetz. Dazu gehört beispielsweise der Nackentransparenz-Test, bei dem mittels Ultraschall nach Hinweisen zum Beispiel auf ein Down-Syndrom gesucht wird. Vor solchen Untersuchungen sind Ärztinnen und Ärzte zu einer besonderen Aufklärung und genetischen Beratung verpflichtet. Dabei geht es nicht nur um medizinische Fragen, sondern auch um psychische und soziale Belange, die im Zusammenhang mit der Untersuchung und ihren Ergebnissen von Bedeutung sein können.

Auch beim Basis-Ultraschall können Auffälligkeiten am Ungeborenen entdeckt werden, die verschiedene, auch genetische, Ursachen haben können. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt muss Ihnen dann ebenfalls eine besondere Beratung anbieten.

Wie zuverlässig sind die Ergebnisse des Basis-Ultraschalls?

Bestimmte Entwicklungsstörungen des Kindes sind bei einem Basis-Ultraschall unmittelbar erkennbar. Bei anderen gesundheitlichen Problemen oder Fehlbildungen liefert die Untersuchung nur Hinweise auf Auffälligkeiten. Wieder andere Probleme und Entwicklungsstörungen lassen sich mit einer Ultraschalluntersuchung nicht erkennen.

Wie alle Untersuchungen können Ultraschalluntersuchungen zu falschen Ergebnissen führen. Dabei sind zwei Fehler möglich:

- 1) Der Ultraschall kann beispielsweise auf Entwicklungsstörungen hinweisen, obwohl sich das Kind normal entwickelt.
- 2) Das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung ist unauffällig, obwohl das Ungeborene gesundheitliche Probleme oder Fehlbildungen hat.

Wie häufig ein Ultraschall in Deutschland zu fehlerhaften Ergebnissen führt, lässt sich nicht genau sagen. Die Fehlerhäufigkeit hängt unter anderem davon ab, wie viel Fruchtwasser die Fruchtblase enthält, wie das Kind liegt und wie dick die Bauchwand der Schwangeren ist. Auch die Qualität des Ultraschallgeräts und die Qualifikation des Untersuchenden können das Ergebnis beeinflussen. Nach internationalen Zahlen muss etwa eine von 100 Schwangeren mit einem falschen Ergebnis rechnen.

Kann eine Ultraschalluntersuchung auch schaden?

Die bei den Basis-Ultraschalluntersuchungen verwendeten Schallwellen schaden nach jetzigem Stand des Wissens weder der Schwangeren noch dem Kind. Ein Ultraschall kann aber schaden, wenn er unklare Ergebnisse oder Auffälligkeiten zeigt. Dies kann Ängste oder Sorgen auslösen und dazu führen, dass zur Abklärung weitere Untersuchungen angeboten werden. Weitere Untersuchungen können aufwendig sein und ihrerseits manchmal schwerwiegende Auswirkungen haben und die werdenden Eltern stark belasten.

Auf der anderen Seite kann eine Ultraschalluntersuchung den Eindruck vermitteln, dass sich das Ungeborene normal entwickelt, obwohl es gesundheitliche Probleme hat. Dann gehen die werdenden Eltern fälschlicherweise davon aus, dass ihr Kind

Mutterschafts-Richtlinien

gesund ist. Falls sich dann nach der Geburt völlig unerwartet eine schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigung oder Fehlbildung zeigt, kann das ein Schock sein.

Zudem sind nicht alle Untersuchungsergebnisse eindeutig und nicht alle Probleme, die bei einer Ultraschalluntersuchung festgestellt werden können, sind behandelbar. Dies kann belasten, verunsichern und schwierige Entscheidungen erforderlich machen. Wenn es Hinweise gibt, dass das Ungeborene körperlich oder geistig beeinträchtigt sein könnte, kann sich zum Beispiel die Frage nach Abbruch oder Fortsetzung der Schwangerschaft stellen. Dies kann zu inneren Konflikten führen. Manche Frauen sagen im Nachhinein, sie hätten die Untersuchung nicht machen lassen, wenn sie die möglichen Folgen vorher bedacht hätten.

Wenn Sie sich Sorgen machen oder wegen weiterer Untersuchungen und möglicher Schritte unsicher sind, können Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt und Beraterinnen und Beratern von verschiedenen Beratungsstellen sprechen.

Kann ich auf Ultraschalluntersuchungen verzichten?

Sie haben das Recht, auf alle oder einzelne Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft zu verzichten. Vielleicht möchten Sie nur wissen, ob sich Ihr Kind altersgemäß entwickelt, aber nicht, ob es Fehlbildungen hat. In diesem Fall wird die Ärztin oder der Arzt Sie bitten, Ihre Entscheidung durch Ihre Unterschrift zu bestätigen. Sie entbinden sie bzw. ihn dadurch von der Informationspflicht. Für sie oder ihn kann dies eine Entlastung sein, da sie oder er nicht mehr in jedem Fall dafür haftbar gemacht werden kann, wenn Sie über auffällige Untersuchungsergebnisse nicht informiert werden wollten. Oder Sie entscheiden sich ganz gegen Ultraschalluntersuchungen, weil Sie sich den damit verbundenen Unsicherheiten und möglichen Entscheidungsnoten nicht aussetzen möchten, zum Beispiel wenn für Sie feststeht, dass Sie die Schwangerschaft in jedem Fall fortsetzen werden, ganz gleich wie sich ihr Kind entwickelt.

Auf der anderen Seite kann auch ein Verzicht auf Ultraschalluntersuchungen oder auf bestimmte Informationen Nachteile haben. So könnten Auffälligkeiten des ungeborenen Kindes unerkannt oder unbehandelt bleiben, obwohl eine Behandlung im Mutterleib vielleicht möglich gewesen wäre. Darüber hinaus könnten auch Befunde, die Ihre eigene Gesundheit betreffen, etwa zur Lage der Plazenta in der Gebärmutter, nicht erhoben werden. Bestimmte Untersuchungsergebnisse können auch dafür sprechen, sich während der weiteren Schwangerschaft und Entbindung in einer spezialisierten Klinik oder Praxis betreuen zu lassen.

Eine Entscheidung gegen Ultraschalluntersuchungen hat keine Auswirkungen auf Ihren Krankenversicherungsschutz oder den Ihres Kindes.

Wie erleben andere schwangere Frauen Ultraschalluntersuchungen?

Einige Frauen benötigen Zeit, um herauszufinden, ob sie wirklich ein Kind haben möchten, und wollen die Ultraschallbilder nicht sehen. Viele Frauen freuen sich aber darauf, ihr Kind beim Ultraschall zum ersten Mal zu sehen. Oft nehmen Frauen ihren Partner oder eine andere nahestehende Person zur Untersuchung mit. Familie und Freunden ein Foto des ungeborenen Kindes zu zeigen, kann zudem eine Möglichkeit sein, andere an der Schwangerschaft teilhaben zu lassen. Bei aller Freude können Ultraschalluntersuchungen aber auch mit Ängsten, Aufregung oder Unsicherheit verbunden sein.

Mutterschafts-Richtlinien

Was kostet eine Basis-Ultraschalluntersuchung?

Die Kosten für alle hier beschriebenen Basis-Ultraschalluntersuchungen werden von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. Sie haben in jedem Schwangerschaftsdrittel (Trimenon) Anspruch auf eine Basis-Ultraschalluntersuchung. Im 2. Trimenon kann diese entweder als Basis-Ultraschalluntersuchung oder als erweiterte Basis-Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Wo finde ich weitere Informationen?

Bei allen Fragen rund um das Thema Schwangerschaft und Geburt können Sie sich an eine Schwangerschaftsberatungsstelle wenden. Der Anspruch auf Beratung umfasst auch die Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen der Schwangerschaft. Die Beratung ist in der Regel kostenlos.

Hilfen zu Fragen rund um das Thema Schwangerschaft und Geburt bieten auch viele andere Beratungsstellen für werdende Eltern. Adressen und weitere Informationen finden Sie auf der Website der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) unter www.familienplanung.de. Dort finden Sie auch Adressen von Beratungsstellen in Ihrer Nähe.

Stand:
Juli 2013

Das Merkblatt ist eine Anlage der Mutterschafts-Richtlinien.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
Wegelystraße 8
10623 Berlin
Telefon: 030 / 27 58 38 - 0
Telefax: 030 / 27 58 38 - 990

www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärztinnen und Ärzten, Zahnärztinnen und Zahnärzten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter aktiv mitwirken.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (www.iqwig.de) entworfen, nachfolgend vom G-BA weiterbearbeitet und in der vorliegenden Fassung beschlossen.

Mutterschafts-Richtlinien

**Anlage 6
(zu Abschnitt A. Nr. 8 der Mutterschafts-Richtlinien)**

Ich bin schwanger. Warum wird allen schwangeren Frauen ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes angeboten?

Liebe Leserin,
dieses Merkblatt erläutert, warum allen Schwangeren ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) angeboten wird. Sie erfahren unter anderem, wie der Test abläuft, welche Folgen ein Schwangerschaftsdiabetes haben kann und welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt.

Die wichtigsten Informationen:

- Bei einem Schwangerschaftsdiabetes sind die Blutzuckerwerte erhöht. Damit nimmt das Risiko für bestimmte seltene Geburtskomplikationen etwas zu. Das Risiko kann aber meist schon durch eine Umstellung der Ernährung wieder normalisiert werden.
- Wenn Schwangerschaftsdiabetes festgestellt wird, eröffnet dies die Möglichkeit, selbst etwas dagegen zu tun.
- Die weitaus meisten Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes haben eine ansonsten normale Schwangerschaft und bringen ein gesundes Kind zur Welt.
- Schwangerschaftsdiabetes bedeutet nicht, dass Sie dauerhaft zuckerkrank sind (Diabetes Typ 1 oder Typ 2).

Sie haben Anspruch auf einen Test auf Schwangerschaftsdiabetes.
Sie haben selbstverständlich auch das Recht, diesen Test abzulehnen.

Was ist Schwangerschaftsdiabetes?

Bei den meisten Frauen bleiben die Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft normal. Wenn der Blutzucker während der Schwangerschaft jedoch bestimmte Werte übersteigt, sprechen Fachleute von Schwangerschaftsdiabetes. Sehr hohe Blutzuckerwerte können ein Zeichen sein, dass eine Frau schon vor der Schwangerschaft einen Diabetes aufwies, ohne davon zu wissen. Diesen Frauen wird eine besondere Betreuung angeboten, über die Ärztinnen und Ärzte dann informieren.

Erhöhte Blutzuckerwerte treten häufiger bei Frauen mit starkem Übergewicht, mit Verwandten mit Diabetes oder einem früheren Schwangerschaftsdiabetes auf. Vielleicht wird Ihre Ärztin oder Ihr Arzt Sie schon zu Beginn der Schwangerschaft nach solchen Faktoren fragen und dann zu einem Test raten.

Welche Folgen kann ein Schwangerschaftsdiabetes haben und was ändert eine Behandlung?

Wohl jede Schwangere wünscht sich eine normale Schwangerschaft und Geburt. Wichtig ist deshalb zu wissen, dass sich auch bei den meisten Schwangeren mit Schwangerschaftsdiabetes das Kind ganz normal entwickelt. Es gibt jedoch Frauen, bei denen eine Behandlung Vorteile hat.

Mutterschafts-Richtlinien

Kinder von Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes sind bei der Geburt im Durchschnitt etwas schwerer. Das allein ist aber kein Grund zur Beunruhigung. Bei größeren Kindern kommt es aber nach Austritt des Kopfes häufiger zu einer Verzögerung der Geburt. Bei einer solchen „Schulterdystokie“ müssen Hebammen/Entbindungspfleger und Ärztinnen/Ärzte dann ohne Verzögerung reagieren, dabei kommt es manchmal zu Verletzungen bei Mutter oder Kind. Auch wenn diese Verletzungen nur selten bleibende Folgen haben – Schulterdystokien sind seltener, wenn ein Schwangerschaftsdiabetes behandelt wird. In Studien zeigte sich: Während es ohne Behandlung bei 3 bis 4 von 100 Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes zu einer Schulterdystokie kam, war dies nach einer Behandlung nur bei 1 bis 2 von 100 Geburten der Fall.

Bei erhöhtem Blutzucker steigt zudem das Risiko für eine ebenfalls seltene Schwangerschaftserkrankung: die sogenannte Präeklampsie. Diese Schwangerschaftserkrankung geht mit einer erhöhten Eiweißausscheidung im Urin einher, der Blutdruck steigt, und es kommt zu Wassereinlagerungen im Körper. Ohne Behandlung kann eine Präeklampsie Mutter und Kind schaden. Dem kann eine Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes nach heutigem Kenntnisstand vorbeugen.

Wie wird Schwangerschaftsdiabetes festgestellt?

Die beste Methode, einen Schwangerschaftsdiabetes festzustellen, ist ein Zuckertest (Glukosetoleranztest). Der Test misst, wie der Körper auf eine größere Menge Traubenzucker (Glukose) reagiert. Für die Mutter und das Baby bringt der Test keine Risiken mit sich, aber manche Frauen empfinden die süße Flüssigkeit als unangenehm.

Der Zuckertest wird im 6. oder 7. Schwangerschaftsmonat angeboten. Wenn Sie sich dafür entscheiden, machen Sie zunächst einen Vortest, bei dem Sie ein Glas Wasser mit 50 Gramm Zucker trinken. Für diesen Vortest müssen Sie nicht nüchtern sein. Nach einer Stunde wird Ihnen Blut aus einer Armvene abgenommen und die Höhe des Blutzuckers bestimmt. Liegt der Wert unter 7,5 Millimol pro Liter (mmol/l, das entspricht 135 mg/dl), ist das Ergebnis unauffällig und der Test beendet.

Wird im Vortest ein erhöhter Wert gefunden, ist das noch keine Diagnose. Der Vortest dient dazu, die Frauen zu erkennen, denen dann ein zweiter, entscheidender Zuckertest angeboten wird. Dieser zweite Test ist aufwändiger: Für diesen „Diagnosetest“ muss die Schwangere nüchtern sein, das heißt, mindestens acht Stunden nichts gegessen oder getrunken haben, nur Wasser ist erlaubt. Der Test beginnt damit, dass der Frau nüchtern Blut abgenommen wird. Erst dann trinkt sie eine Zuckerlösung mit 75 Gramm Glukose. Nach einer und nach zwei Stunden wird erneut Blut aus einer Armvene abgenommen. Wenn einer der drei folgenden Blutzuckerwerte erreicht oder überschritten ist, wird die Diagnose „Schwangerschaftsdiabetes“ gestellt:

Nüchtern: 5,1 mmol/l (92 mg/dl), nach einer Stunde: 10,0 mmol/l (180 mg/dl), nach zwei Stunden: 8,5 mmol/l (153 mg/dl).

Das Ergebnis wird im Mutterpass dokumentiert. Die Kosten beider Tests werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Mutterschafts-Richtlinien

Wie kann ein Schwangerschaftsdiabetes behandelt werden?

Meist kann der erhöhte Blutzucker allein durch eine Umstellung der Ernährung und mehr Bewegung ausreichend gesenkt werden. Betroffene Frauen erhalten dazu eine spezielle Beratung. Nur wenige Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes haben so anhaltend hohe Zuckerwerte, dass sie Insulin spritzen sollten. Andere Diabetes-Medikamente sind für schwangere Frauen nicht zugelassen. Nach der Geburt wird Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes ein erneuter Zuckertest angeboten, um sicher zu sein, dass sich die Blutzuckerwerte wieder normalisiert haben. Dann ist keine weitere Behandlung erforderlich. Allerdings entwickeln Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes später im Leben häufiger einen Diabetes Typ 2.

Der Umgang mit der Diagnose Schwangerschaftsdiabetes

Die Diagnose „Schwangerschaftsdiabetes“ kommt oft aus heiterem Himmel. Es sind ja keine Beschwerden spürbar. Die Sorge um das Wohlbefinden des Kindes und um die eigene Gesundheit kann dann die Schwangerschaft belasten. Auch die zur Behandlung gehörenden Umstellungen sind anfangs gewöhnungsbedürftig. Sie können aber schnell zu einem selbstverständlichen Teil des Alltags werden. Und es ist wichtig, eins nicht aus dem Blick zu verlieren: Auch mit Schwangerschaftsdiabetes kommen die allermeisten Kinder gesund zur Welt.

Stand:

Dezember 2011

Das Merkblatt ist eine Anlage der Mutterschafts-Richtlinien.

Herausgeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Wegelystraße 8

10623 Berlin

Telefon: 030/ 27 58 38 – 0

Telefax: 030 / 27 58 38 - 990

www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist ein Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärztinnen und Ärzten, Zahnärztinnen und Zahnärzten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen in Deutschland, in dem seit 2004 auch Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter aktiv mitwirken.

Erstellung:

Dieses Merkblatt wurde im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (www.iqwig.de) entwickelt.

Mutterschafts-Richtlinien

Anlage 7
wird hier eingefügt

Mutterschafts-Richtlinien

Anlage 8

Text wird hier angefügt

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

B-6.1 Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Stand: 23.07.2020



Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):

Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL

Stellungnehmer	Reihenfolge nach Eingang der schriftlichen Stellungnahme beim G-BA
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe	12.05.2020
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (abgelehnter MP-Hersteller, Möglichkeit zur Abgabe einer Rückmeldung unabhängig von den formalen Voraussetzungen für das gesetzliche Stellungnahmeverfahren)	20.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	22.05.2020
Gendiagnostik-Kommission (Vorabinfo sowie ergänzendes Schreiben vom 26.06.2020 [Anm. GF: ergänzendes Schreiben seitens der GEKO angekündigt, wird noch ergänzt])	26.05.2020
Bundesärztekammer	26.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	26.05.2020
Verband der Diagnostica-Industrie	26.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	26.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	26.05.2020

1. Grundsätzliche Stellungnahmen und allgemeine Hinweise zum Beschlussentwurf

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
1	<p>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p> <p>„Der Vorstand der DGPPF kommt nach Prüfung zu dem Schluss die Änderung der Mu-RL bzgl. des Einsatzes von NIPT im Rahmen der Rhesusprophylaxe zu begrüßen.“</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
2	<p>Gendiagnostik-Kommission</p> <p>„Wir haben uns in zwei Arbeitsgruppen unter Hinzuziehung unserer juristischen Experten mit Ihrer Anfrage und dem darin konkludent enthaltenen Antrag befasst, als Gendiagnostik-Kommission (GEKO) das geplante Verfahren in einer schriftlichen Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 S. 1 GenDG zu bewerten.</p> <p>Aufgrund der uns vorliegenden Unterlagen gehen wir davon aus, dass es sich bei der geplanten nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der "Mutterschafts-Richtlinien" um keine genetische Reihenuntersuchung i.S.d. § 16 GenDG handelt. Eine weitere Bewertung nach § 16 Abs. 2 GenDG durch die GEKO ergibt sich somit nicht.</p> <p>Es handelt sich bei dem geplanten Verfahren nach Auffassung der Arbeitsgruppen der GEKO zwar um eine diagnostische genetische Untersuchung. Insoweit verweise ich auf mein Schreiben vom 27.11.2018. Da die Auswahl der zu Untersuchenden aber aufgrund medizinischer Vorbefunde erfolgt, fehlt es am Merkmal der Reihenuntersuchung i.S. des GenDG.</p> <p>Diese Einschätzung steht unter dem Vorbehalt, dass ihr die GEKO in ihrer nächsten Sitzung am 26.6.2020 beitrifft. Ich gehe aber davon aus, dass sich dort keine andere Bewertung ergeben wird. Ich werde Sie über das Ergebnis zeitnah unterrichten.“</p> <p>Die GEKO hat mit Schreiben vom 30.06.2020 mitgeteilt:</p> <p>„wie in meinem Schreiben vom 26.05.2020 angekündigt, hat sich die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) der vorläufigen</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Bewertung angeschlossen, dass es sich aufgrund der uns vorliegenden Unterlagen bei der geplanten nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der „Mutterschafts-Richtlinien“ um keine genetische i.S.d. § 16 GenDG handelt. Eine weitere, inhaltliche Bewertung nach § 16 Abs. 2 GenDG ist der GEKO somit verschlossen.“</p> <p>Es handelt sich bei dem geplanten Verfahren nach Auffassung der GEKO zwar um eine diagnostische genetische Untersuchung. Insoweit verweise ich auf mein Schreiben vom 27.11.2018. Da die Auswahl der zu Untersuchenden aber aufgrund medizinischer Vorbefunde erfolgt, fehlt es am Merkmal der Reihenuntersuchung i.S. des GenDG.“</p>		
3	<p>Bundesärztekammer „Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise.“</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
4	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Wir begrüßen den Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL.“</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
5	<p>Verband der Diagnostica-Industrie „Der VDGH begrüßt die vom G-BA im Beschlussentwurf enthaltene Ergänzung zur Mutterschafts-Richtlinie und verzichtet daher auf die Abgabe einer inhaltlichen Stellungnahme.“</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
6	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft „Die DGHWi nimmt Stellung zu dem Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors (NIPT-RhD) als kassenärztliche Leistung im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien. In den tragenden</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Gründen zu dem Beschlussentwurf wird davon ausgegangen, dass bei einer gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe nach erfolgtem NIPT-RhD ca. 40% der antepartalen Immunglobulin-Gaben eingespart werden können.</p> <p>Dennoch ist die DGHWi dagegen, den NIPT-RhD als kassenärztliche Leistung in die Mutterschaftsrichtlinien des G-BA aufzunehmen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Auch wenn therapeutische Maßnahmen wegfallen, sind doch zusätzliche diagnostische und beraterische Maßnahmen notwendig</p> <p>1. Bei der derzeit praktizierten ungezielten Anti-D-Prophylaxe erhalten alle RhD-negativen schwangeren Frauen in der 27+0 bis 29+6 Schwangerschaftswoche (SSW) eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin. Nach der Geburt ihres Kindes erhalten dann nur die Frauen mit RhD-positivem Kind eine weitere Immunglobulin-Gabe.</p> <p>Durch die nun geplante gezielte Anti-D-Prophylaxe soll zunächst der Rh-Faktor des Feten jeder RhD-negativen schwangeren Frau mittels NIPT-RhD getestet werden. Bei den schwangeren Frauen mit RhD-negativem Kind kann dann auf die Anti-D-Immunglobulin-Gabe verzichtet werden. Allerdings wird bei allen RhD-negativen schwangeren Frauen mit RhD-positivem Kind zu den weiterhin empfohlenen zwei Immunglobulin-Gaben zusätzlich noch der NIPT-RhD vorgenommen.</p> <p>2. Um den NIPT-RhD gemäß Herstellerangaben durchführen zu können, ist zudem die sonografische Bestimmung des Gestationsalters und die Bestimmung der Anzahl der Embryonen oder Feten erforderlich.</p> <p>3. Beim NIPT-RhD handelt es sich um eine gendiagnostische Untersuchung, vor der nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) eine ärztliche Aufklärung erfolgen soll.</p> <p>4. Laut IQWiG-Abschlussbericht zum G-BA-Auftrag D16-01 gibt es keine Studienergebnisse, die auf eine Schädigung durch eine nicht indizierte Anti-D-Prophylaxe hindeuten [1]. Andererseits wird nach</p>	<p>Kenntnisnahme der Ablehnung.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Einführung einer gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe durch NIPT-RhD mit höheren Kosten für jede RhD-negative schwangere Frau gerechnet [2]. Demnach soll eine bewährte Praxis zugunsten einer neuen aufwändigeren und teureren Vorgehensweise, die zudem für viele Frauen einen zusätzlichen, wenn auch nicht schwerwiegenden Eingriff (Venenpunktion) erfordert, umgestellt werden.</p> <p>Für den Fall, dass sich der G-BA für die Einführung des NIPT-RhD als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) entscheidet, werden folgende Anmerkungen zur geplanten Textänderung gemacht:"</p>	<p>Solche (nach neuer Kenntnislage vermeidbaren) Schädigungen sind gleichwohl nicht auszuschließen.</p> <p>Den Kosten für die RhD-NIPT stehen Einsparungen für die Prophylaxe gegenüber.</p> <p>Grundsätzlich sollte auf vermeidbare Gaben von Blutprodukten verzichtet werden.</p>	
7	<p>Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin</p> <p>„Als Geburtshelfer und Neonatologie begrüßen wir die Einbeziehung der NIPT des fetalen Rhesusfaktors in die Mutterschaftsrichtlinien.“</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

I. Der Abschnitt „Allgemeines“ wird wie folgt geändert:

1. Nummer 7 Buchstabe c wird wie folgt geändert:

- a. In dem Satzteil vor dem ersten Spiegelstrich werden die Wörter „auf Infektionen“ gestrichen.
- b. Der erste Spiegelstrich wird wie folgt gefasst:
„- bei begründetem Verdacht auf Infektionen, z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, Toxoplasmose“
- c. Der zweite Spiegelstrich „bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere Infektionen,“ wird aufgehoben.
- d. Im neuen zweiten Spiegelstrich wird das Wort „Ausschluß“ durch das Wort „Ausschluss“ ersetzt und am Ende das Wort „sowie“ durch ein Komma ersetzt.
- e. Im neuen dritten Spiegelstrich werden nach dem Wort „Untersuchungen“ die Wörter „an der Schwangeren“ eingefügt und am Ende das Wort „sowie“ eingefügt.
- f. Der folgende Spiegelstrich wird angefügt:
„- blutgruppenserologische Untersuchungen an dem Ungeborenen (siehe Abschnitt C.)“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
8	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p>1. Abschnitt „Allgemeines“ Nummer 7 Buchstaben c und d:</p> <p>„Die Bezeichnung „Blutgruppenserologische Untersuchungen“ sollten durch „Immunhämatologische Untersuchungen im gesamten Text der Mu-RL geändert werden, da die NIPT-RhD keine blutgruppenserologische, jedoch immunhämatologische Untersuchung an dem Ungeborenen darstellt.“</p>	Kenntnisnahme	Grundsätzlich keine Änderung des BE aber Aufnahme eines Spiegelstrichs in Abschnitt „Allgemeines“ Nr. 7.e.: „- die nichtinvasive Untersuchung des fetalen Rhesusfaktors D bei RhD-negativen Schwangeren (siehe Abschnitt C.)“
9	<p>Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin</p> <p>„2. In Anlage 3 FLIEßTEXT Mu-RL-Rh-Prophylaxe wird auf Seite 3 unter 7. c)</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Serologische Untersuchungen auf Infektionen neu formuliert:</p> <p>– bei begründetem Verdacht auf Infektionen, z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, Toxoplasmose.....</p> <p>Dies entspricht nicht den Festlegungen der Mu-RL, die für jede Frau – und nicht nur bei begründetem Verdacht - die Untersuchung auf Röteln ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues und Hepatitis B fordert! Der „begründete Verdacht“ bezieht sich nur auf die Toxoplasmose, nicht auf wie neu formuliert alle genannten serologischen Untersuchungen.</p> <p>Wir empfehlen folgende Neufassung:</p> <p>c) Serologische Untersuchungen auf Infektionen</p> <p>– Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B und bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose.“</p>	<p>Der Hinweis wird aufgenommen.</p>	<p>Anpassung des BE: „Serologische Untersuchungen:</p> <p>„-auf Infektionen z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B,“</p>

2. Folgende Nummer 8 wird angefügt:

„8. Sofern in dieser Richtlinie Angaben zum Gestationsalter gemacht werden, gilt für diese die Zählweise post menstruationem (p.m).“

II. Der Abschnitt „C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

1. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

a. In Buchstabe c werden nach den Wörtern „Rh-Faktors D“ die Wörter „der Mutter“ eingefügt.

b. Der Unterabschnitt „Zu c)“ wird wie folgt geändert:

aa. In Satz 1 werden die Wörter „des Rh-Merkmals D“ ersetzt durch die Wörter „des RhD-Faktors der Mutter“.

bb. In Satz 3 werden die Wörter „Rh negativ“ durch die Wörter „RhD negativ“ ersetzt.

cc. In Satz 4 werden die Wörter „Rh positiv“ durch die Wörter „RhD positiv“ ersetzt.

dd. In Satz 6 werden die Wörter „Rh positiv“ durch die Wörter „RhD positiv“ ersetzt.

ee. In Satz 7 wird das Wort „Rh-Faktors“ ersetzt durch die Wörter „RhD-Faktors der Mutter“.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
10	<p>Deutsche Gesellschaft für und Transfusionsmedizin Immunhämatologie</p> <p>2. Abschnitt B „Zu c)“:</p> <p>„Die Wörter „RhD negativ“ und „RhD positiv“ sollten entsprechend der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer mit Bindestrich in „RhD-negativ“ und „RhD-positiv“ geändert werden.¹</p> <p><small>1 Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) aufgestellt gemäß §§12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2017. Deutscher Ärzteverlag GmbH Köln, 2017.</small></p>	<p>Kenntnisnahme Der Hinweis wird aufgenommen.</p>	<p>Änderung in Abschnitt C „Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“ Nr. 1 b „Zu c)“:</p> <p>Die Bindestriche werden eingefügt.</p>

2. Nach Nummer 1 wird folgende Nummer 2 eingefügt:
 „2. Jeder RhD-negativen Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft soll die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut angeboten werden. Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist ab der 11+0 SSW möglich, sofern der verwendete Test die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllt. Für diese genetische vorgeburtliche Untersuchung gelten die Vorgaben des GenDG. Als Hilfestellung für die Aufklärung der Schwangeren zu dieser Untersuchung ist die Versicherteninformation mit dem Titel: „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“ (Anlage 7) zur Verfügung zu stellen.“

Position A	Position B
Zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren kann das Dokument zur Einwilligung und genetischen Beratung (Servicedokument Anlage 8) des G-BA verwendet werden.“	“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
11	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p> <p>1. Fließtext Mutterschaftsrichtlinie, Abschnitt C Punkt 2:</p> <p>„Als Anlage 8 der Mutterschaftsrichtlinien soll ein Service-Dokument eingefügt werden, das die genetische Beratung und Einwilligung der Frau zum NIPT-</p>	<p>Kenntnisnahme</p>	<p>Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens wird im aktuellen Beschlussentwurf die Position B umgesetzt.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>RhD dokumentiert. Nach Position A des G-BA soll an dieser Stelle ein Text eingefügt werden, der die Nutzung der Anlage 8 empfiehlt. Position B verzichtet auf diesen Hinweis.</p> <p>Die DGHWi unterstützt die Position A mit leichter Textänderung. Da es sich um ein Dokument handelt, das auch der Frau in Kopie ausgehändigt werden sollte, sollte mehr Wert auf ein ansprechendes Layout gelegt werden.</p> <p>Nach Position A kann „zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren das Dokument des G-BA (Service-Dokument Anlage 8) zur Einwilligung und genetischen Beratung verwendet werden“.</p> <p>Die DGHWi bevorzugt den Satz: Begründung: Es soll sichergestellt und bewusst sein, dass die Beratung gemäß GenDG erfolgt und entsprechend dokumentiert ist. Die Frau bestätigt jeweils den Erhalt von Informationsmaterial, den Wunsch für oder gegen eine Beratung vor und nach der genetischen Untersuchung und die Zustimmung zur Durchführung. Jede Beratung und die Durchführung werden dokumentiert und ärztlicherseits durch Unterschrift bestätigt. Datum der Aufklärung und der Abnahme des Blutes bei der Frau dokumentieren eine angemessene Bedenkzeit.“</p>		

- a) Für die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut dürfen nur NIPT-RhD Verfahren verwendet werden, für die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung abgesichert ist. Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen. Die Studienergebnisse zur Testgüte müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
12	<p>EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG</p> <p>„Wir halten die Entwürfe so grundsätzlich für sinnvoll. Aus unserer Sicht stellt sich lediglich die Frage, ob gemäß Anlage 1 und 3, Abschnitt II / C / 2a, eine „prospektive“ Studie zwingend sein sollte oder nicht ggf. auch eine retrospektive Studie oder ein Methodenvergleich, welche die Sensitivität und Spezifität des Tests zweifelsfrei sicherstellt, ausreichend sein könnte.“</p>	<p>Es besteht lediglich die Anforderung einer prospektiven Studienplanung. Weitere Konkretisierungen (außer Verblindung und Publikation) sind an dieser Stelle nicht formuliert worden.</p> <p>Eine retrospektive Studie für die Testung des fetalen RhD-Merkmals im Sinne einer prospektiv geplanten Re-Analyse von vorliegenden Studienergebnissen oder eingefrorenem Probenmaterial ist hinreichend, wenn weiterhin eine wechselseitige Verblindung der Testbefundungen von Index- und Referenztest, eine prospektiv geplante Grenzwertfestlegung und eine Repräsentativität der Stichprobe für die zu testende Population der RhD-negativen Schwangeren sichergestellt ist (d.h. die Stichprobe ist nicht aus Anteilen von RhD-negativen Schwangeren mit <u>RHD</u>-positivem bzw. <u>RHD</u>-negativem Fetus zusammengestellt („geschichtet“)).</p> <p>Ein Methodenvergleich im Sinne einer Konkordanzstudie für die Testung des fetalen RhD-Merkmals kann ausreichend sein, wenn das Testergebnis des untersuchenden Tests mit einem Referenztest bei einem hinreichend hohen Anteil von Patientinnen übereinstimmt und somit nachgewiesen werden kann, dass der zu untersuchende Test die vorgegebenen Grenzen für die Sensitivität und Spezifität erfüllt.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf. Erläuterung in den Tragenden Gründen.</p>
13	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p><i>3. Abschnitt C Nummer 2: Entscheidungsbefugnis der Schwangeren</i></p> <p>„Wir können das Bedürfnis von Schwangeren nach einer Entscheidung zwischen einer gezielten und ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe gut nachvollziehen. Aus ihrer Sicht handelt es sich um gleichwertige Vorgehensweisen mit vergleichbarem Nutzen und</p>	<p>Kenntnisnahme</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Risikoprofil. Die „Tragenden Gründe“ zu dem Beschlussentwurf heben jedoch im Kapitel 2.4 die medizinische Notwendigkeit <u>nur für die gezielte</u> präpartale Anti-D-Prophylaxe hervor. Auch die Fachgesellschaft DGTI votiert für eine Ressourcen schonende Verwendung des nicht in Deutschland hergestellten Anti-D-Immunglobulins und die Vermeidung von Nebenwirkungen bei nicht indizierter Anwendung eines Blutprodukts. Die Mu-RL sollten daher eine NIPT-RhD in allen Fällen vorsehen, in denen Zeit für die Untersuchung vorhanden ist und ein geeignetes validiertes Verfahren zur Verfügung steht. Aufgrund dieser medizinischen Notwendigkeiten sprechen wir uns analog zur postpartalen Prophylaxe für eine gezielte präpartale Anti-D-Prophylaxe und, sofern ein NIPT-RhD möglich, ein Verlassen der ungezielten Anwendung von Anti-D-Immunglobulin aus.</p> <p><i>4. Abschnitt C Nummer 2: Beschränkung der NIPT-RhD auf Einlingsschwangerschaften</i></p> <p>„Die Beschränkung des NIPT-RhD auf Einlingsschwangerschaften können wir anhand der „Tragenden Gründe“ des Beschlusses nicht nachvollziehen. Es ist in der Perinatalmedizin häufig der Fall, dass der medizinische Fortschritt, der bei Einlingsschwangerschaften in Studien nachgewiesen wird, nicht in gleichem</p>	<p>Kenntnisnahme</p> <p>Die Begründung zur nicht ausreichenden Evidenzlage zu Mehrlingsschwangerschaften in den Tragenden Gründen ist dem IQWiG Bericht entnommen.</p> <p>Der Verweis erfolgt deshalb, da hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften die Datenlage aktuell gering ist, sodass alle Aussagen einer NIPT-Untersuchung bezüglich des fetalen Rhesusfaktors ausschließlich für Einlingsschwangerschaften gelten.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p> <p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Umfang bei Mehrlingsschwangerschaften bewiesen werden kann. Betrachtet man jedoch die Plazenta als biologische Quelle der freien fetalen DNA, so gibt es keine begründete Hypothese, die auf fehlerhafte Ergebnisse der NIPT-RhD schließen lässt. Die Tatsache, dass bei 92 Mehrlingsschwangerschaften in 3 Studien keine falsch negativen Testergebnisse festgestellt wurden lässt den Schluss zu, dass die im Mittel kleinere Plazenta bei Mehrlingen vor dem Hintergrund erheblicher biologischen Schwankungen der Konzentration freier fetaler DNA bei Einlingschwangerschaften vernachlässigt werden kann.^{2,3,4,5}</p> <p>2 Legler T.J. Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen. Hämotherapie 2018;31:29-37</p> <p>3 Minon JM, Gerard C, Senterre JM, et al. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. Transfusion 2008;48:373-381</p> <p>4 Müller SP, Bartels I, Stein W, et al. The determination of the fetal RhD status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. Transfusion 2008;48:2292-301.</p> <p>5 Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. Obstet Gynecol 2012;120:227-234.</p> <p>5. Abschnitt C Nummer 2: <i>„Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung</i></p>	<p>Der Hinweis wird aufgenommen.</p>	<p>Änderung am Beschlussentwurf: <i>„Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen</i></p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p><i>(NIPT-RhD) ist ab der 11+0 SSW möglich, sofern der verwendete Test die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllt.“</i></p> <p>Die im Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe a genannten Anforderungen sind für die erste Schwangerschaftshälfte durch die in den Abschnitten 2.4.1 und 2.4.2 zitierte Literatur der Anlage „Tragende Gründe“ nicht hinreichend belegt. Beispielsweise weisen die Daten der englischen Studie von Chitty et al. sowohl für die 14.-17. SSW als auch für die 18.-23. SSW eine untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Sensitivität auf, die die geforderte Sensitivität von 99 % unterschreitet.⁶ Vor dem Hintergrund der Empfehlungen unserer Fachgesellschaft, die eine Untersuchung erst ab der 20. SSW empfiehlt⁷ raten wir zu einer Anpassung an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entweder durch Streichung des Satzes oder durch folgende Umformulierung: „Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist <u>frühestens</u> ab der 11+0 SSW möglich. Der verwendete Test muss die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllen.“</p> <p><small>⁶ Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of</small></p>		<p>Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist frühestens ab der 11+0 Schwangerschaftswoche möglich, sofern der verwendete Test die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllt.“</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>fetal RHD status across gestation: population based cohort study, BMJ 2014;349: g5243.</p> <p>7 Legler T, Bein G, Bugert P, Schwartz D. Validierung von Testverfahren zur Bestimmung des fetalen RHD-Status aus dem Blut D-negativer Frauen in der Schwangerschaft. Transfusionsmedizin 2020;20:50-54</p> <p><i>6. Abschnitt C Nummer 2:</i> <i>„Für diese genetische vorgeburtliche Untersuchung gelten die Vorgaben des GenDG“</i></p> <p>„Wie unter Punkt 4. unserer Stellungnahme und im Abschnitt 2.4 „Bewertung der medizinischen Notwendigkeit“ der Anlage „Tragende Gründe“ erläutert, sollten die Mu-RL einen NIPT-RhD in Verbindung mit einer gezielten Anti-D-Prophylaxe als Standardverfahren bei RhD-negativen Schwangeren vorsehen. Es sollte bedacht werden, dass ein zeitaufwändiges Beratungsverfahren bei jeder Schwangeren notwendig wäre, um die Entscheidungsfähigkeit zwischen einer gezielten und ungezielten Anti-D-Prophylaxe herzustellen. Damit wäre diese Verfahrensweise mit einer unangemessen hohen Belastung des Gesundheitswesens verbunden. Eine Dokumentation zur Einwilligung und genetischen Beratung nach GenDG stellt einen zusätzlichen, und nach unserer Auffassung nicht erforderlichen erheblichen Kostenfaktor dar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seinem Abschlussbericht D16-01 festgehalten, dass die pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels NIPT-RhD und die postnatale serologische Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors aus der Nabelschnur oder Plazenta als gleichwertig zu betrachten sind⁸ (s. „Tragende Gründe“ zum vorliegenden Entwurf, Abschnitt 2.3). Unter Beachtung dieser Gleichwertigkeitsfeststellung ließe sich aus dem vorliegenden Entwurf schließen, dass auch die postpartale Blutgruppenbestimmung des RhD-Merkmals beim Neugeborenen eine Entscheidung jeder einzelnen Mutter sowie eine Einwilligung und genetische Beratung nach GenDG voraussetzt. Zur Vermeidung einer solchen Mehrbelastung des Gesundheitswesens im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge gab es jedoch schon 2010 nach Inkraftsetzung des GenDG <u>eine unserem Schreiben beigefügte Klarstellung des Bundesministeriums für Gesundheit, die besagt, dass „...die Bestimmung von Blutgruppen im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge nicht vom Anwendungsbereich des GenDG erfasst werden“.</u>⁹</p> <p><small>⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 607: Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung. Auftrag D16-01, Version 1.0, Stand 20.03.2018 [online, Zugriff: 14.05.2020]. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese</small></p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>verfahren/d-projekt/d16-01-nichtinvasive-bestimmung-des-fetalen-rhesusfaktors-zur-vermeidung-einer-muetterlichen-rhesus-sensibilisierung.7579.html</p> <p>9 Bundesgesundheitsministerium. Anwendung des Gendiagnostikgesetzes auf die Bestimmung von Blutgruppen. Schreiben von Dr. Volker Grigutsch an den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer vom 28.04.2010 (Digitale Kopie als Anlage)</p> <p>7. Abschnitt C Nummer 2: Tabelle mit den Spaltenüberschriften „Position A“ und „Position B“</p> <p>„Nach Auffassung der DGTI entspricht der Umfang der Dokumentation der Beratung und Einwilligung der Schwangeren zur Blutentnahme für den NIPT-RhD den Regelungen für Blutentnahmen zur Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe. Da die Mu-RL hierzu im Abschnitt C Nummer 1 Buchstabe c keine konkreten Vorgaben enthalten, ist das auch im Zusammenhang mit der Blutentnahme für einen NIPT-RhD entbehrlich.“</p> <p>8. Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe a in Verbindung mit Abschnitt 2.4.1 der Anlage „Tragende Gründe“</p> <p>„Die im IQWiG Abschlussbericht D16-01 untersuchten Studien zur Testgüte erfüllen zum großen Teil die in Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe a und in Abschnitt 2.4.1 der Anlage „Tragende Gründe“ genannten Anforderungen. Diese Studien wurden jedoch alle mit Reagenzien aus Eigenherstellung und nicht</p>	<p>Diese rechtliche Einordnung wird vom G-BA nicht geteilt (vgl. Gesetzesbegründung zum GenDG).</p> <p>Das Schreiben des BMG auf das hier Bezug genommen wird, bezieht sich allgemein auf postpartale Blutgruppenbestimmungen und Kompatibilitätstests und die Frage, ob diese dem GenDG (unabhängig von der Testmethode) unterfallen. Mit dem Schreiben wurde nicht festgestellt, dass genetische Untersuchungen wie der NIPT-RhD nicht dem GenDG unterfallen.</p> <p>Laut GEKO Mitteilung vom 12.03.2014 https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_08.html lautet die Begründung:</p> <p>„Es handelt sich um eine genetische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung, da sie an genetischem Material erfolgt. Die genetische Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen hat gemäß § 15 Abs. 3 entsprechend § 10 Abs. 2 und 3 GenDG zu erfolgen. Die Voraussetzung zur Durchführung der fachgebundenen genetischen Beratung durch Gynäkologinnen und Gynäkologen bei NIPD ist die Qualifikation, deren essentielle Grundlagen sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen (Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.3.4.)“</p> <p>Kenntnisnahme</p> <p>Der NIPT-RhD unterfällt den Anforderungen des GenDG.</p> <p>Die Richtlinie enthält folgende Anforderung: Mu-RL: Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen. Die Studienergebnisse müssen entsprechend den</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p> <p>Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens wird im aktuellen Beschlussentwurf die Position B umgesetzt.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>mit kommerziell erhältlichen Testkits durchgeführt. Der Fachgesellschaft DGTI fehlt eine Klarstellung, nach der Anbieter des Testverfahrens sich auf ein publiziertes NIPT-RhD Protokoll mit wissenschaftlich nachgewiesener hoher Testgüte und eine eigene Leistungsstudie mit verblindeten Untersuchungsproben beziehen können. Damit Laboratorien und Reagenzienhersteller innerhalb eines angemessenen Kostenrahmens das geforderte Qualitätsniveau erreichen, und damit eine Umsetzung der neuen Mu-RL nach Veröffentlichung in ganz Deutschland gewährleisten können, hat die DGTI eine Empfehlung mit dem Titel „Validierung von Testverfahren zur Bestimmung des fetalen RHD-Status aus dem Blut D-negativer Frauen in der Schwangerschaft.“ veröffentlicht, die bei einer Überarbeitung dieses Abschnitts als Orientierung dienen könnte.⁷</p> <p>In dem Satz im Abschnitt 2.4.2 „Tragende Gründe“ „Es ist sicherzustellen, dass die Studienergebnisse zur Testgüte für den in der Versorgung anzuwendenden Testungszeitpunkt (SSW 11+0 p.m.) gelten.“ muss „...Testungszeitpunkt (SSW 11+0 p.m.)...“ in „...Testungszeitraum...“ geändert werden, da wir eine klinische Studie mit Patientinnen, bei denen immer zum Zeitpunkt SSW 11+0 p.m. Blut entnommen</p>	<p>wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.</p> <p>TrGr. Die Qualitätssicherung obliegt damit dem Anbieter des Testverfahrens. Dieser muss durch ein geeignetes Verfahren nachweisen, dass die ärztliche Fragestellung hinsichtlich der Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors, so wie in der Mu-RL vorgegeben, beantwortet wird</p> <p>Damit ist dem Anliegen bereits Rechnung getragen worden.</p> <p>Der Hinweis wird aufgenommen. „angewendeten Testungszeitraum“</p>	<p>Die Tragende Gründe wurden im Pkt. 2.4.1 entsprechend angepasst.</p> <p>Die Tragende Gründe wurden entsprechend angepasst.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>wird, nicht für realisierbar halten.</p> <p>7 Legler T, Bein G, Bugert P, Schwartz D. Validierung von Testverfahren zur Bestimmung des fetalen RHD-Status aus dem Blut D-negativer Frauen in der Schwangerschaft. Transfusionsmedizin 2020;20:50-54</p>		
14	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>„1. Ein flächendeckendes Angebot des Tests in Deutschland ist derzeit kritisch zu bewerten, da unserer Kenntnis nach die geforderte Testgüte der NIPT-RhD Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors von kommerziellen Anbietern in Deutschland nicht erreicht wird. Problematisch erscheint vor allem die geforderte Spezifität von mindestens 98 %. Anbieter des Testverfahrens sind nach Beschlussentwurf des G-BA verpflichtet, die Testqualität durch prospektiv verblindete Studien zu veröffentlichen. Diese strikten Voraussetzungen werden nach unserem Erachten derzeit von keinem Testanbieter vollständig erfüllt. Die Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut hängt vom Gestationsalter ab. Studien in Deutschland müssten daher zeigen, dass die geforderten Testkriterien ab 11+0 SSW valide erreicht werden. In den bisherigen Publikationen wurde die Testvalidierung im ersten bis dritten Trimenon, mit dem überwiegenden Patientenanteil ab der 20. SSW durchgeführt.“</p>	<p>Nach Kenntnis des G-BA existieren mindestens 3 Anbieter, die gemäß deren Publikation die geforderte Testgüte erfüllen.</p> <p>Siehe Nummer 12.</p>	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>2. Ein geringer Prozentsatz an Proben (ca. 1-3 %) kann mittels NIPT-RhD nicht ausgewertet werden (no call results). In den überarbeiteten Mu-RL sollte eindeutig festgelegt werden, wie das Vorgehen bei diesen ergebnislosen Tests gehandhabt wird."</p>	<p>Der Hinweis wird in die Mu-RL aufgenommen:</p>	<p>Änderung des Beschlusstextes: „Liegt bis 29+6 SSW kein Ergebnis des NIPT-RhD vor, soll die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden.“</p>
<p>15</p>	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p> <p>2. <i>Fließtext Mutterschaftsrichtlinie, Abschnitt C Punkt 2 a, Satz 2:</i></p> <p>„Zitat: „Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen.“ Die DGHWi schlägt vor, den Textteil „ab 11+0 SSW“ nach 98% einzufügen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Dem IQWiG-Abschlussbericht zum G-BA-Auftrag D16-01 ist zu entnehmen, dass die Sensitivität des NIPT-RhD sich im ersten Trimenon mit zunehmendem Schwangerschaftsalter kontinuierlich verbessert. Da der Test ab 11+0 SSW eingesetzt werden soll, muss die angestrebte Testgüte ab 11+0 SSW sichergestellt sein.“</p>	<p>Der Hinweis wird nicht aufgenommen, da die Kriterien in der jeweiligen Schwangerschaftswoche erfüllt sein müssen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlusstext.</p>

b) Die verantwortliche ärztliche Person, die die Schwangere vor und nach Durchführung des NIPT-RhD genetisch berät, muss über eine Qualifikation für diese Beratung gemäß GenDG und den Richtlinien der Gendiagnostik-

Kommission verfügen. Die Aufklärungs- und Beratungsverpflichtungen müssen erfüllt sein.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
16	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p>9. Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe b</p> <p>„Dieser Abschnitt kann nach Auffassung der DGTI mit der unter Punkt 6. dieser Stellungnahme genannten Begründung entfallen.“</p> <p>Anm. G-BA: siehe lfd. Nr. 13</p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

- c) Die Ergebnismitteilung muss eine Angabe enthalten, ob beim Fetus ein RhD-negatives oder RhD-positives Ergebnis vorliegt, sofern die Probe auswertbar war. Das Ergebnis ist im Mutterpass zu dokumentieren, wenn die Einwilligung in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe vorliegt und nicht widerrufen wurde.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
17	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p>10. Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe c</p> <p>„Die Wörter „RhD-negatives“ und „RhD-positives“ sollten durch „RHD-negatives“ und „RHD-positives“ ersetzt werden. Damit wird deutlich gemacht, dass das Ergebnis der molekulargenetischen Bestimmung des fetalen RHD-Status nur mit Einschränkungen auf den RhD Phänotyp des Feten übertragbar ist. Der letzte Nebensatz „wenn die Einwilligung in die Untersuchung ...“ sollte mit der unter Punkt 6. Dieser Stellungnahme genannten Begründung entfallen.“</p> <p>Anm. G-BA: siehe lfd. Nr. 13</p>	Der Hinweis wird aufgenommen.	Umsetzung der redaktionellen Änderung im Beschlussentwurf in Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe C.

3. Die bisherige Nummer 2 wird Nummer 3 und wie folgt geändert:

- a. In Satz 1 werden die Wörter „(Rh-positiven und Rh-negativen)“ durch die Wörter (RhD-positiven und RhD-negativen)“ und die Angabe „24-27“ durch die Angabe „23+0 bis 26+6“ ersetzt.

b. In Satz 2 wird die Angabe „28-30“ durch die Angabe „27+0 bis 29+6“ ersetzt.

c. Folgender Satz wird angefügt:

„Eine Anti-D-Prophylaxe bei der RhD-negativen Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem Verfahren gemäß Nummer 2 RhD-negativ bestimmt wurde oder, wenn die RhD-negative Schwangere mit RhD-positivem Feten bereits Antikörper entwickelt hat.“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
18	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>„5. In Deutschland ist derzeit in den Mu-RL festgelegt, dass alle RhD-negativen Schwangeren eine antepartale und bei der Geburt eines RhD-positiven Kindes auch eine postnatale Anti-D-Prophylaxe erhalten sollen. Die Umstände, bei denen auf eine antepartale Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden kann, sind im Abschnitt II Absatz 3c des novellierten Entwurfs zitiert. Wir geben zu bedenken, dass der neu eingefügte Abschnitt eindeutiger formuliert werden sollte. Er besagt, dass eine Rhesusprophylaxe entfallen kann, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde oder RhD-negative Schwangere bereits Anti-D-Antikörper entwickelt haben (unabhängig vom Rhesusfaktor des Fetus).“</p>	<p>Der Satz wurde in enger Anlehnung an die Hämotherapie-RL der BÄK formuliert.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

4. Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.

III. Abschnitt „D. Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe“ wird wie folgt geändert:

1. In Nummer 1 werden ersetzt:

- aa. die Wörter „Rh-negativen Mutter“ jeweils durch die Wörter „RhD-negativen Mutter“,
- bb. die Wörter „Rh-Faktor D“ durch das Wort „RhD-Faktor“,
- cc. die Wörter „Rh-Faktor positiv“ durch die Wörter „RhD-Faktor positiv“,
- dd. das Wort „Rh-positivem Kind“ durch die Wörter „RhD-positivem Kind“,
- ee. das Wort „Rh-Antikörper“ durch das Wort „RhD-Antikörper“,
- ff. die Wörter „Rh-positiven Erythrozyten“ durch die Wörter „RhD-positiven Erythrozyten“ und
- gg. das Wort „Rh-Antikörpern“ durch das Wort „RhD-Antikörpern“.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
19	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p><i>11. Abschnitt D Nummer 1</i></p> <p>„der RhD-Faktor“ sollte durch „das Merkmal RhD“ ersetzt werden.</p> <p>Der Zusatz „(D+)“ sollte entfallen. „D-weak“ sollte entsprechend der Nomenklatur in der aktuellen Richtlinie Hämotherapie Abschnitt 4.12.1.5 in „eine schwach ausgeprägte RhD-Variante (z.B. weak RhD)“ geändert werden.¹ „RhD-Antikörper“ sollte durch „Anti-D-Antikörper“ ersetzt werden.“</p> <p><small>1 Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) aufgestellt gemäß §§12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2017. Deutscher Ärzteverlag GmbH Köln, 2017.</small></p>	<p>Kenntnisnahme</p> <p>Der Hinweis wird aufgenommen.</p>	<p>Keine Änderung im Beschlussentwurf</p> <p>Entsprechende Anpassung im Beschlussentwurf ist erfolgt.</p>
20	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>„3. Der Entwurf des G-BA sieht vor, dass weiterhin zur Sicherheit bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter unmittelbar nach der Geburt der Rhesusfaktor serologisch bestimmt wird. Wir halten es für sinnvoll, diesen Aspekt auch in der Versicherteninformation (Anlage 7, „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt“) den Schwangeren mitzuteilen, weil dadurch die falsch-negativen NIPT-RhD-Fälle detektiert werden und die Wöchnerinnen eine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten.“</p>	<p>Der Hinweis wird in der Versicherteninformation umgesetzt und in den Tragenden Gründen erläutert.</p>	<p>Anpassung der Versicherteninformation wie folgt: „Unmittelbar nach der Geburt wird der Rhesusfaktor jedes Kindes einer Mutter mit Rhesus-negativem Blut bestimmt, um bei einem seltenen falsch negativen Testergebnis eine Anti-D-Prophylaxe nach der Geburt sicherzustellen.“</p>

2. Nummer 2 wird wie folgt geändert:

Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„RhD-negativen Frauen mit fehlenden Anti-D-Antikörpern und unbekanntem fetalen Rhesusfaktor oder bekannt RhD-positivem Fetus sollte so bald wie möglich nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch, jedoch innerhalb 72 Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden.“

IV. [Einfügen der Anlage 7 Merkblatt]

Anlage 7

(zu Abschnitt C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft)

Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?

Ein neuer Bluttest kann den Rhesusfaktor eines Kindes bereits während der Schwangerschaft bestimmen. Dies hilft zu erkennen, ob eine Anti-D-Prophylaxe für rhesus-negative Frauen sinnvoll ist. Nachteile dieses vorgeburtlichen Tests sind nicht zu erwarten.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
21	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie „1. Absatz: „Rhesus-negative Frauen“ statt „rhesus-negative Frauen““	Der Hinweis wird aufgenommen.	Redaktionelle Anpassung der Versicherteninformation.
22	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft 3. Anmerkungen zu Anlage 7 „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“: „Als Anlage 7 der Mutterschaftsrichtlinien soll zur Unterstützung der Aufklärung zur NIPT-RhD eine Versicherteninformation mit dem Titel „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“ eingefügt werden. a: Falls der NIPT-RhD in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen wird, ist davon auszugehen, dass der Test als Kassenleistung längerfristig möglich wird. Es sollte deshalb vermieden werden, in der Anlage 7 den Test als „neu“ zu bezeichnen (Seite 1, Eingangssatz und Seite 2, 1. Zeile).“	Der Hinweis wird aufgenommen.	Das Wort „neu“ wird in der Versicherteninformation an den entsprechenden Stellen gestrichen.

Der Rhesusfaktor ist ein wichtiges Merkmal der Blutgruppe. Er zeigt an, ob sich das Blut zweier Menschen verträgt, wenn es vermischt wird – wie zum Beispiel das Blut von Mutter und Kind

bei der Geburt. Haben sie verschiedene Blutgruppenmerkmale, kann dies zu Problemen führen.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
23	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie „2. Absatz: Statt „ Der Rhesusfaktor ist ein wichtiges Merkmal der Blutgruppe“ sollte es „Der Rhesusfaktor RhD ist ein wichtiges Blutgruppenmerkmal“ heißen.“	Der Hinweis wird aufgenommen.	Die Versicherteninformation wird entsprechend angepasst.

Ob sich das Blut von Mutter und Kind verträgt, hängt vom Rhesusfaktor D ab, einem bestimmten Eiweißstoff auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen. Er wird auch Antigen D genannt und findet sich bei den meisten Menschen; sie sind „rhesus-positiv“. Einigen Menschen fehlt er; sie sind „rhesus-negativ“. In Europa betrifft dies etwa 15 % der Bevölkerung.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
24	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie „3. Absatz: „...hängt vom Blutgruppenmerkmal RhD ab“ statt „...hängt vom Rhesusfaktor D ab“. RhD-positiv statt Rhesus-positiv, RhD-negativ statt Rhesus-negativ (gilt für die ganze Anlage 7)“	Der Hinweis wird aufgenommen.	Die Versicherteninformation wird entsprechend angepasst.

Schwangerschaft bei negativem Rhesusfaktor D

Etwa die Hälfte der Schwangeren mit negativem Rhesusfaktor erwartet ein rhesus-negatives Kind. Dann sind keine Probleme zu erwarten: Das Blut von Mutter und Kind verträgt sich. Erwartet eine rhesus-negative Frau aber ein rhesus-positives Kind, kann das mütterliche Blut Abwehrstoffe (Anti-D-Antikörper) gegen den Rhesusfaktor des Kindes bilden. Das kann passieren, wenn sich das kindliche Blut mit dem der Mutter mischt – zum Beispiel bei der Geburt durch kleine Verletzungen des Mutterkuchens (Plazenta) oder der Nabelschnur. Auch während der Schwangerschaft kann es zu einer Vermischung kommen, entweder ohne äußere Einwirkung oder durch Eingriffe wie etwa eine Fruchtwasseruntersuchung.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
25	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie		

„4. Absatz: Statt „Etwa die Hälfte der Schwangeren“ muss es „Etwa 30-40 % der Schwangeren“ heißen.“	Der Hinweis wird aufgenommen.	Die Versicherteninformation wird entsprechend angepasst.
---	-------------------------------	--

Anti-D-Antikörper schaden dem Kind normalerweise nicht, wenn eine Frau zum ersten Mal schwanger ist. Wird sie aber erneut schwanger und erwartet wieder ein rhesus-positives Kind, können die Antikörper dessen Entwicklung beeinträchtigen. Die sogenannte Anti-D-Prophylaxe soll dies vermeiden: Dabei bekommen rhesus-negative Schwangere eine Spritze mit Anti-D-Immunglobulinen. Sie können meistens verhindern, dass Abwehrstoffe gebildet werden. Die Anti-D-Immunglobuline werden aus menschlichem Spenderblut gewonnen. Das Übertragungsrisiko für Infektionen ist sehr gering, aber nicht vollständig ausgeschlossen.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
26	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „4. Anlage 7 – Versicherteninformation: Dort heißt es: „Wird sie aber erneut schwanger und erwartet wieder ein rhesus-positives Kind, können die Antikörper dessen Entwicklung beeinträchtigen.“ Die Formulierung „dessen Entwicklung beeinträchtigen“ ist sehr unspezifisch. Es sollte konkret heißen: „können die Antikörper zu einer Blutarmut (Anämie) des Ungeborenen führen.“	Kenntnisnahme	Keine Änderung der Versicherteninformation.

Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland

In den Mutterschafts-Richtlinien ist die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt festgelegt. Zu den Vorsorgeuntersuchungen für schwangere Frauen gehört beispielsweise eine Blutuntersuchung, um ihren Rhesusfaktor zu bestimmen. Stellt sich heraus, dass eine schwangere Frau rhesus-negatives Blut hat, erhält sie eine Anti-D-Prophylaxe. Ob das Kind aber rhesus-positives oder rhesus-negatives Blut hat, ist zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht bekannt. **Ob sich die Blutgruppen von Kind und Mutter vertragen, weiß man ohne den Einsatz des hier beschriebenen neuen Tests aus mütterlichem Blut erst nach der Geburt. Denn die Blutgruppe des Kindes wird bislang erst nach der Geburt aus dem Nabelschnurblut bestimmt.** Dann verfährt man derzeit so: Ist das Kind rhesus-positiv, erhält die Mutter innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt eine weitere Spritze mit Anti-D-Immunglobulinen. Diese zweite Dosis soll bereits übergetretene Blutkörperchen des Kindes im Blut der Mutter rasch abbauen und so die Bildung von Antikörpern verhindern. Bei dem bisherigen Vorgehen erhält etwa die Hälfte aller rhesus-negativen Schwangeren eine unnötige Anti-D-Prophylaxe. Denn nur, wenn sie ein rhesus-positives Kind erwarten, bildet ihr Blut Antikörper – und nur dann kann eine Anti-D-Prophylaxe überhaupt Vorteile haben

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
27	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p>„7. Absatz: Statt „Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland“ sollte es „Anti-D-Prophylaxe in Deutschland bis 2020“ heißen. Die Verben dieses Absatzes müssen in die Zeitform des Präteritums geändert werden. Statt „...etwa die Hälfte aller rhesus-negativen Schwangeren ...“ muss es „etwa 30-40 % aller RhD-negativen Schwangeren ...“ heißen“</p>	<p>Nur Aufnahme des Hinweises bzgl. der Angabe „30-40%“.</p>	<p>Die Versicherteninformation wird entsprechend angepasst.</p>
28	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p> <p>„b: „Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland“ (Seite 1 unten): Das Wort „bisherige“ kann wertend im Sinne von „veraltet“ verstanden werden. Dieses Vorgehen bleibt aber weiterhin bestehen, wenn der NIPT-RhD bei einer RhD-negativen Frau nicht durchgeführt wird. Zudem beziehen sich die beiden letzten Sätze dieses Kapitels (Seite 2) auf die ERSTE Anti-D-Prophylaxe, die als eventuell unnötig bezeichnet werden kann und nicht auf die gezielte Anti-D-Prophylaxe nach der Geburt des Kindes. Der Zusammenhang ist in der jetzigen Version unverständlich.</p> <p>Auch ist hier die Rede von etwa der Hälfte der RhD-negativen Frauen, die unnötigerweise eine Anti-D-Prophylaxe erhalten. Im Erklärungstext der Tragenden Gründe ist die Rede von 40%.“</p>	<p>Kenntnisnahme</p>	<p>Keine Änderung der Versicherteninformation.</p>

Anti-D-Prophylaxe mit Pränataltest

Seit einigen Jahren ist ein nichtinvasiver Pränataltest verfügbar, der den Rhesusfaktor des Kindes bereits vor der Geburt bestimmt. Der Pränataltest soll vermeiden, dass rhesus-negative Frauen eine unnötige Anti-D-Gabe während der Schwangerschaft erhalten: Sie bekommen die Spritze nur dann, wenn der Test ergibt, dass das Kind rhesus-positives Blut hat. Für den Pränataltest wird eine Blutprobe der schwangeren Frau benötigt. Das mütterliche Blut enthält Erbmaterial des Kindes, das sich zur Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors eignet.

Zuverlässigkeit des Tests

Nach aktuellen Erkenntnissen kann der Test den Rhesusfaktor des ungeborenen Kindes zuverlässig bestimmen. Bei Mehrlingsschwangerschaften hat sich der Test noch nicht als ausreichend zuverlässig erwiesen, so dass er in dieser Situation nicht empfohlen werden kann.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
29	<p>Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</p> <p>„9. Absatz: Der 2. Satz kann mit der unter Punkt 4. dieser Stellungnahme genannten Begründung entfallen.“</p> <p><i>Anm. G-BA: siehe lfd. Nr. 13</i></p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung an der Versicherteninformation.
30	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p> <p>„c: Zuverlässigkeit des Tests (Seite 2): Trotz hoher Sensitivität und Spezifität kann es zu falschen Testergebnissen kommen. Dies sollte benannt sein.</p> <p>d: In dem Informationsschreiben (Anlage 7) fehlen Angaben zum Zeitraum, in dem der Test durchgeführt werden kann und es wird auch nicht erwähnt, dass auch zusätzliche Anti-D-Prophylaxen nötig sein können. Es wird zudem nicht erwähnt, dass bei einem die Prophylaxe auslösenden Ereignis nicht zunächst der NIPT-RhD durchgeführt werden kann, weil die Prophylaxe innerhalb von 72 Stunden verabreicht werden muss, das Ergebnis des NIPT-RhD aber erst nach mindestens 72 Stunden vorliegt.“</p>	Die Versicherteninformation ersetzt nicht die ärztliche Aufklärung und Beratung.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Vor- und Nachteile des Tests

Die aktuellen Erkenntnisse sprechen dafür, dass der Test weder für Schwangere noch für ihre Kinder erkennbare Nachteile hat. Das Ergebnis des Tests kann Schwangeren mit rhesus-negativem Blut, die ein rhesus-negatives Kind erwarten, eine Anti-D-Prophylaxe ersparen.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
31	<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p> <p>„d: In dem Informationsschreiben (Anlage 7) fehlen Angaben zum Zeitraum, in dem der Test durchgeführt werden kann und es wird auch nicht erwähnt, dass auch zusätzliche Anti-D-Prophylaxen nötig sein können. Es wird zudem nicht erwähnt, dass bei einem die Prophylaxe auslösenden Ereignis nicht zunächst der NIPT-RhD durchgeführt werden kann, weil die Prophylaxe innerhalb von 72 Stunden verabreicht werden muss, das Ergebnis des NIPT-RhD aber erst nach mindestens 72 Stunden vorliegt.“</p> <p>Literatur:</p> <p>1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung. 2018. Köln: IQWiG.</p> <p>2. Legler JT. Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen. Hämotherapie. 2018; 31:29-37.</p>	Siehe oben.	Keine Änderung der Versicherteninformation.

Quellen

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung: Abschlussbericht; Auftrag D16-01. 20.03.2018. (IQWiG-Berichte; Band 607). https://www.iqwig.de/download/D16-01_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor_Abschlussbericht_V1-0.pdf.

ja nein

Hinweis: Auf die genetische Beratung vor und nach der Untersuchung können Sie verzichten. Der Verzicht ist durch Ihre Unterschrift (ggf. Unterschrift einer Vertreterin/eines Vertreters) zu dokumentieren.

Verzichtserklärung:

Ich verzichte auf die Durchführung einer genetischen Beratung vor der genetischen Untersuchung zur Rhesusfaktorbestimmung meines ungeborenen Kindes:

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

Verzichtserklärung:

Ich verzichte auf die Durchführung einer genetischen Beratung nach der genetischen Untersuchung zur Rhesusfaktorbestimmung meines ungeborenen Kindes:

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

2. Bestätigung über erfolgte Aufklärung bzw. genetische Beratung

(Nichtzutreffendes streichen insbesondere, wenn keine genetische Beratung gewünscht wird)

Über die Diagnosevarianten (Faktor RhD-negativ, bzw. Faktor RhD-positiv)

.....

.....

.....

deren genetische Grundlage(n) sowie Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Diagnostik bin ich hinreichend aufgeklärt/beraten worden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung ohne Angaben von Gründen ganz oder teilweise schriftlich oder mündlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich weiß, dass ich das Recht habe, das Untersuchungsergebnis nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen). Ich kann das eingeleitete Untersuchungsverfahren bis zur Ergebnismitteilung jederzeit stoppen und die Vernichtung meines Untersuchungsmaterials einschließlich aller daraus gewonnenen Komponenten sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse und Befunde verlangen.

Hiermit willige ich in die Durchführung der genetischen Untersuchung auf fetalen Rhesusfaktor und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe sowie die Dokumentation des Ergebnisses im Mutterpass ein.

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

Ich bin damit einverstanden, dass die Befunde der genetischen Untersuchung übermittelt werden an:

Meine(n) Frauenarzt/Frauenärztin:

.....

Frau/Herrn

.....

...

Frau/Herrn.....
.....

Aufklärung/genetische Beratung <u>vor</u> der Untersuchung (Nichtzutreffendes bitte streichen)

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in)

Genetischen Beratung <u>nach</u> Vorliegen des Ergebnisses

Unterschrift

Ort, Datum: **Unterschrift Schwangere**
bzw. Vertreter(in):

3. Dokumentation durch die gemäß GenDG aufklärende / beratende ärztliche Person (soweit erforderlich Zusatzblatt verwenden)

Dokumentation der Aufklärungs-/Beratungsinhalte vor Untersuchung:

- genetische Grundlage(n) der Untersuchung: Bestimmung des fetalen Rh-Faktors an der DNA des ungeborenen Kindes
- Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung: Klärung der Notwendigkeit einer Anti-D-Gabe vor der Geburt, Untersuchung am mütterlichen Blut, Identifikation des fetalen Erbguts zur Feststellung des fetalen Rhesusfaktors.
- Zuverlässigkeit des Testergebnisses
- Weiteres:

.....

Ort, Datum:

Unterschrift der gemäß GenDG verantwortlichen ärztlichen Person:

Dokumentation der Beratungsinhalte nach Vorliegen des Ergebnisses:

-
- genetische Grundlage(n):
 - Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung:
 - Weiteres:

.....

Ort, Datum:

Unterschrift der gemäß GenDG verantwortlichen ärztlichen Person

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
32	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie <i>13. Anlage 8</i> „Diese Anlage kann mit der unter Punkt 6 genannten		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Begründung dieser Stellungnahme entfallen.“ <i>Anm. G-BA: siehe lfd. Nr. 13</i></p>	<p>Der G-BA hat sich nach dem Stellungnahmeverfahren der Position B angeschlossen. Damit entfällt eine Würdigung.</p>	<p>Aktuell keine Aufnahme des Servicedokuments.</p>
<p>33</p>	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>„6. Der G-BA stellt anheim, dass zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren das Servicedokument (Anlage 8) verwendet werden kann. Hier geht es einerseits um Aufklärung, die von jedem Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe geleistet werden kann und andererseits um genetische Beratung, die eine entsprechende Zusatzqualifikation erforderlich macht. Das Servicedokument ist in der derzeitigen Form in Bezug auf die Verständlichkeit und Praktikabilität im frauenärztlichen Alltag unzureichend gestaltet. In diesem Dokument haben die Frauen die Option, durch Unterschrift auf die Durchführung einer genetischen Beratung vor und nach der genetischen Untersuchung zur Rhesusfaktorbestimmung des Fetus zu verzichten, ohne das Ergebnis der Untersuchung zu kennen. Wir geben zu bedenken, dass jeglicher NIPT eine ärztliche Aufklärung und genetische Beratung nach GenDG erfordert. Die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung ist derzeit in</p>	<p>Siehe Nummer 32. Kenntnisnahme</p> <p>Die Anforderungen an eine Aufklärung und genetische Beratung erfolgen gemäß Vorgaben zum GenDG.</p> <p>Es sind die Vorgaben des GenDG übernommen worden, die für alle genetischen Untersuchungen gelten.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass entsprechende Qualifikationen bereits erworben wurden.</p>	<p>Keine Anpassung der Versicherteninformation.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Deutschland nicht flächendeckend vorhanden. Dies bedeutet, dass die meisten RhD-negativen Schwangeren entweder die genetische Beratung durch Frauenärztinnen und Frauenärzte ablehnen müssten bzw. von Humangenetikerinnen und Humangenetikern aufgeklärt werden."</p>		
34	<p>Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin</p> <p>„Das geplante Servicedokument für den Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors (Anlage 1b) ist selbstverständlich notwendig und fachlich korrekt, erscheint aber mit 4 Seiten Text überdimensioniert und in der täglichen Praxis nur bedingt tauglich. Um die notwendige Beratungszeit auf den Inhalt zu fokussieren und nicht auf „Ausfüllanleitungen“ zu vergeuden, empfehlen wir eine gestrafftere und Patientinnen-verständlichere Gestaltung.“</p>	Kenntnisnahme	Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens schließt sich der G-BA der Position B an (aktuell wird kein Servicedokument aufgenommen).

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>4. Seite 24 A. <i>Indikationen zur erstmaligen CTG</i></p> <p>– in der 26. und 27. Schwangerschaftswoche drohende Frühgeburt ersetzen durch Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit oder Hinweise auf Beeinträchtigung des fetalen Wohlbefindens ab der Lebensfähigkeit des Feten.</p> <p>5. Seite 24 B. <i>Indikationen zur CTG-Wiederholung</i></p> <p>CTG-Alterationen ersetzen durch Verdacht auf Beeinträchtigung des fetalen Wohlbefindens durch suspektes oder pathologisches CTG-Muster“</p>		

B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 25. Juni 2020 eingeladen.

B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 25. Juni 2020 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	Herr Dr. Rosenstock	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Frau Schröder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	Herr Prof. Dr. Bein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Herr Prof. Dr. Legler	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	Herr Prof. Dr. Kagan	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	Herr Prof. Dr. Schlußner	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Gedächtnisprotokoll der mündlichen Anhörung

Protokoll



**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinien über die
ärztliche Betreuung während der
Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mu-
RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur
Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im
Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien**

Vom 25. Juni 2020

Vorsitzende:	Frau Dr. Leigemann
Beginn:	12:45 Uhr
Ende:	13:15 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):

Prof. Dr. Karl Oliver Kagan

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM):

Herr Prof. Dr. Ekkehard Schleußner

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI):

Prof. Dr. Gregor Bein

Prof. Dr. Tobias Legler

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG:

Dr. Philip Rosenstock

Frau Ann-Kristin Schröder

Beginn der Anhörung: 12:45 Uhr

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie herzlich zur Anhörung über unsere „Richtlinie ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung“ (Mutterschaftsrichtlinien), Nicht invasiver Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD). Schön, dass Sie dabei sind. Noch einige kurze Vorbemerkungen: **Wir erstellen von dieser Anhörung ein Wortprotokoll¹.** Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Eine weitere Vorbemerkung, bevor ich Sie gleich noch einmal persönlich begrüße: Ich kann Ihnen versichern, dass wir Ihre Stellungnahmen gelesen und gewürdigt haben. Das heißt, es ist nicht nötig, die ganze Stellungnahme noch einmal wiederzugeben, sondern wir bitten Sie die wichtigsten Punkte fokussiert herauszustellen. Das gibt uns danach noch die Gelegenheit für Fragen.

Ansonsten begrüße ich für dieses Thema Herrn Dr. Rosenstock und Frau Schröder für die EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, danke, dass Sie dabei sind. Herrn Prof. Schleichner begrüße ich für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Schön, dass Sie auch hier dabei sind. Ich begrüße Herrn Prof. Kagan für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Schön, dass Sie sich eingewählt haben. Ich sehe, dass sich Herr Prof. Bein und Herr Prof. Legler für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie auch eingewählt haben. Herzlich willkommen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herzlich willkommen zu unserer Anhörung. Schön, dass Sie sich einwählen konnten. Ich weiß nicht, inwieweit Sie meine Vorbemerkungen gerade mitbekommen konnten. Für alle noch einmal: Mein Name ist Lelgemann. Ich bin die Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung. Ich habe darauf aufmerksam gemacht, dass wir alle Ihre Stellungnahmen gelesen und gewürdigt haben, sodass es nicht nötig ist, alles noch einmal in Gänze darzustellen. Ich bitte Sie, sich auf die wesentlichen Punkte zu fokussieren.

Gedächtnisprotokoll:

Beitrag für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI):

Prof. Dr. Gregor Bein:

Prof. Dr. Tobias Legler:

Haben für die DGTI auf die schriftliche Stellungnahme hingewiesen und anregt, dass der G-BA zur Einführung des NIPT-RhD - die begrüßt wird - auch eine Aussage über die damit verbundene Zielsetzung macht und angibt, dass die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors D mittels NIPT-RhD erfolgen soll, damit bei Rhesus negativen Schwangeren eine gezielte Anti-D-Prophylaxe erfolgen kann.

Es wurden 4 Hauptpunkte genannt:

1. Ausschluss des NIPT-RhD bei Mehrlingsschwangerschaften. Dazu wurde ausgeführt, dass auch bei Mehrlingen der Test mit hoher diagnostischer Sicherheit zur Anwendung kommen kann, obwohl die Studienlage limitiert ist. Die Ergebnisse einer noch nicht veröffentlichten Wiener Studie (Ingenetix GmbH, Vienna, Austria) würden dies bestätigen. Die Bedenken des G-BA zum Einsatz des Tests bei Mehrlingsschwangerschaften wird dementsprechend nicht geteilt.

¹ Die Anhörung fand als Videokonferenz statt. Wegen technischer Störungen konnte kein Wortprotokoll angefertigt werden, so dass eine Protokollierung auf Basis der Mitschriften der Beteiligten und in Abstimmung mit den Teilnehmern der Anhörung erfolgte.

2. Im Zusammenhang mit der diagnostischen Güte des Tests und dem Gestationsalter wurde auf die Empfehlungen der Fachgesellschaft, die eine Untersuchung erst ab der 20. Schwangerschaftswoche vorsieht, aufmerksam gemacht. Es wurde aber auch hierzu auf die Wiener Studie hingewiesen und dem G-BA geraten in den Mutterschafts-Richtlinien „frühestens“ ab der 12. Schwangerschaftswoche – also 11+0 – anzugeben.

3. Es wurde vorgeschlagen, die Anforderungen an Testanbieter nicht zu hoch anzusetzen; Hersteller sollten die Möglichkeit haben auf einfacherem Wege ihre Daten vorlegen zu können. Es wurde auch auf die Empfehlung der DGTI zur Validierung des NIPT-Verfahrens hingewiesen.

4. Zum Sachverhalt, wonach die Bestimmung des RhD-Faktors des Kindes im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge, die nicht dem Ziel dient, eine kindliche Erkrankung zu diagnostizieren, weshalb der NIPT-RhD – nach Auffassung der DGTI auch nicht dem Gendiagnostikgesetz für pränatale Untersuchungen unterfällt, wurde auf ein Schreiben des BMG (nach Inkraftsetzung des GenDG 2010) verwiesen. Somit würden für die Anforderung und Befundrückführung formal die gleichen Regeln gelten wie für die Bestimmung der mütterlichen Blutgruppenmerkmale, die nicht unter das Gendiagnostikgesetz fallen.

Danach wurde noch auf die Frage der No Call Results eingegangen und angeregt in den Mutterschafts-Richtlinien eindeutig festzulegen, wie das Vorgehen bei diesen ergebnislosen Tests gehandhabt werden soll (bei RhD-negativen Schwangeren sollte dann die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden).

Abschließend wurde auf verwendete Begriffe und Abkürzungen in den Mutterschafts-Richtlinien zum NIPT-RhD hingewiesen, es wurden Korrekturen angeregt und an dieser Stelle angeboten den G-BA auch nach der Anhörung dazu zu beraten.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Wie Sie wissen, kommen wir hinsichtlich des GenDG zu einer anderen Einschätzung.

Beitrag für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM):

Prof. Dr. Schleußner:

Die DGPM begrüßt ausdrücklich die Einbeziehung des NIPT zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in die Mutterschafts-Richtlinien.

Kritikpunkte sind:

Das geplante Servicedokument, welches aus Sicht der DGPM viel zu lang und für die Praxis nur bedingt tauglich ist. Es sollte eine kürzere und verständlichere Gestaltung erfolgen - „Das Servicedokument geht an der Praxis vorbei und ist nicht handhabbar“.

Außerdem wurde auf zwei Fehler in den Beschlussdokumenten hingewiesen und es wurden Vorschläge zur Korrektur eingebracht:

1. zu serologischen Untersuchungen auf Infektionen die regelhaft - nicht nur bei begründetem Verdacht auf Infektionen - erfolgen sollen – Korrektur: Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, auf Toxoplasmose bei begründetem Verdacht.

2. Im Beschlussdokument sollte die fehlerhafte Übertragung der angeführten Literaturquelle Chitty et al. ins Deutsche berichtigt werden - Korrektur < 11+0 SSW.

Des Weiteren wurde auf Aktualisierungsnotwendigkeiten in den Mutterschafts-Richtlinien (wie in der schriftlichen Stellungnahme aufgeführt) verwiesen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Danke auch für Ihren Beitrag. Die aufgeführten zusätzlichen Änderungsvorschläge zu den Mutterschafts-Richtlinien betreffen nicht das

aktuelle Beratungsverfahren so, dass wir diese Vorschläge aktuell auch nicht prüfen und umsetzen können.

Beitrag für die EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG:

Dr. Philip Rosenstock:

Frau Ann-Kristin Schröder:

Die geforderten Testgütekriterien für den NIPT RhD werden kritisch bewertet und hinsichtlich der Validierung von Test wird auf Probleme in der Praxis verwiesen, wenn prospektive Studien gefordert würden. Ergänzend wurde auf fehlende CE Kennzeichnungen für kommerzielle Tests verwiesen.

„Wir begrüßen die Änderung der Mutterschafts-Richtlinien. Als Hersteller von in-vitro diagnostischen Tests sehen wir die hohen Anforderungen bezüglich der Sensitivität und Spezifität eines solchen Tests als sinnvoll und umsetzbar an. Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass die Anforderungen für die Registrierung eines solchen Tests, wenn dieser unter der neuen IVD-R als Liste D Produkt geführt wird, mit hohem Aufwand und Kosten verbunden ist. Wird NIPT-RhD in die Mutterschafts-Richtlinien aufgenommen, könnte es sein, dass ein entsprechender CE-gekennzeichneter Test für kommerzielle Hersteller nicht umsetzbar ist.“

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank.

Beitrag für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):

Prof. Dr. Karl Oliver Kagan:

Es wird für die DGGG die schriftliche Stellungnahme zusammengefasst und die angestrebte Änderung der Mutterschafts-Richtlinien ausdrücklich begrüßt. Als Hauptpunkt wird auf die geforderten Testgütekriterien für den NIPT RhD - vor allem die geforderte Spezifität von mindestens 98 % - eingegangen. Es wird kritisch bewertet, dass diese bereits ab der 13. Schwangerschaftswoche erreicht werden muss. Hinsichtlich der Validierung von Test wurde auf Probleme in der Praxis verwiesen, wenn prospektive Studien gefordert würden. Zur aktuellen Studienlage wird ausgeführt, dass in den bisherigen Publikationen die Testvalidierung im ersten bis dritten Trimenon, überwiegend ab der 20. SSW durchgeführt wurde und so bisher nicht belegt sei, dass die geforderten Testkriterien bereits ab einem früheren Zeitpunkt valide erreicht werden. Auch das Problem von Proben, die mittels NIPT-RhD nicht ausgewertet werden können und die bisher im Beschlussentwurf fehlende Handlungsanweisung für diese Fälle wurde adressiert.

Das im Beschlussentwurf vorgesehene Service-Dokument wird kritisiert, bei dem eine post-Test-Beratung bereits vor Durchführung der Untersuchung abgelehnt werden kann. In diesem Zusammenhang wird die von der DGTI aufgeworfene Fragestellung, ob der NIPT-RhD überhaupt dem GenDG unterfällt bejaht und gleichzeitig betont, dass eine möglichst pragmatische Lösung im Interesse aller Beteiligten wichtig wäre. Es wird diskutiert, dass eine genetische Beratung und Aufklärung im Sinne des GenDG vor der Untersuchung vom Arzt angeboten werden muss, diese aber von der Schwangeren auch gegenüber dem Arzt abgelehnt werden kann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Danke. – Gibt es aus dem Kreis der Träger respektive der Patientenvertretung Fragen? – Dann bitte ich um Wortmeldungen.

Nachfragen wurden zur Verfügbarkeit von Tests in der Praxis gestellt, welche die vorgesehenen Anforderungen der Mutterschafts-Richtlinien erfüllen. Die Stellungnehmer weisen dazu darauf hin, dass die geforderte Testgüte im Zusammenhang mit dem Gestationsalter steht und die geforderten 98 % erst ab einem bestimmten Gestationsalter (z. B. ab Woche 13) erreicht werden.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich bedanke mich bei Ihnen allen herzlich, dass Sie da waren, dass wir Fragen an Sie stellen durften, dass Sie von der Möglichkeit der mündlichen Anhörung Gebrauch gemacht haben. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:46 Uhr

B-7.3 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen



Würdigung der mündlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Aus den mündlichen Stellungnahmen haben sich Änderungen am Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen ergeben.

Entsprechend der Anregung der Stellungnehmer wurde in den Tragenden Gründen ein Absatz aufgenommen, in dem explizit darauf eingegangen wird, dass der NIPT-RhD angeboten werden soll, damit bei Rhesus negativen Schwangeren eine gezielte Anti-D-Prophylaxe erfolgen kann.

Die Anregung, den NIPT-RhD auch bei Mehrlingsschwangerschaften einzusetzen wird nicht aufgegriffen, da die Studienlage (noch) limitiert ist.

Der Hinweis auf die diagnostische Güte des Tests im Zusammenhang mit dem Gestationsalter wurde entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaft, den Mutterschafts-Richtlinien „frühestens“ ab der 12. Schwangerschaftswoche – also 11+0 – anzugeben, aufgegriffen. Die geforderten Testgütekriterien für den NIPT-RhD bleiben mit Blick auf die Nutzenbewertung (vgl. IQWiG-Abschlussbericht) unverändert.

Hinsichtlich der Auffassung der DGTI, dass es sich beim NIPT-RhD zur Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes nicht um eine Untersuchung handelt, die dem Gendiagnostikgesetz für pränatale Untersuchungen unterfällt, kommt der G-BA zu einer anderen rechtlichen Einschätzung, womit für die Anforderung und Befundrückführung nicht die gleichen formalen Regeln gelten, wie sie für die Bestimmung der mütterlichen Blutgruppenmerkmale, die nicht unter das Gendiagnostikgesetz fallen, gelten.

Der Hinweis zu den No Call Results und die Anregung in den Mutterschafts-Richtlinien eindeutig festzulegen, wie das Vorgehen bei diesen ergebnislosen Tests gehandhabt werden soll (bei RhD-negativen Schwangeren sollte dann die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden) wurde wie folgt aufgegriffen: „Liegt bis 29+6 SSW kein Ergebnis des NIPT-RhD vor, soll die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden“.

Die verwendeten Begriffe und Abkürzungen wurden in den Mutterschafts-Richtlinien korrigiert.

Das ursprünglich geplante Servicedokument, welches aus Sicht der Fachgesellschaften für die Praxis nur bedingt tauglich ist. Wird als ein Bestandteil der Richtlinien aktuell nicht zum Einsatz kommen.

Die Fehler in den Beschlussdokumenten wurden korrigiert hier:

1. zu serologischen Untersuchungen auf Infektionen die regelhaft - nicht nur bei begründetem Verdacht auf Infektionen - erfolgen sollen – Korrektur: „Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, auf Toxoplasmose bei begründetem Verdacht.“
2. die fehlerhafte Übertragung der angeführten Literaturquelle Chitty et al. ins Deutsche - Korrektur < 11+0 SSW.

C Anlagenverzeichnis

Anlage 1	IQWiG-Abschlussbericht „D16-01 Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung“
Anlage 2	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „ <i>Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL</i> “ sowie die Schreiben der Gendiagnostik-Kommission



IQWiG-Berichte – Nr. 607

Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus- sensibilisierung

Abschlussbericht

Auftrag: D16-01
Version: 1.0
Stand: 20.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.09.2016

Interne Auftragsnummer:

D16-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Gregor Bein, Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
- Stephanie Assmann-Polus, Dawid Pieper, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Britta Runkel
- Daniel Fleer
- Mandy Kromp
- Inga Overesch
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Genotypisierungstechniken, Rh-Hr-Blutgruppensystem, Fetus, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Genotyping Techniques, Rh-Hr Blood-Group System, Fetus, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß den Mutterschafts-Richtlinien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die Bewertung wird durchgeführt im Vergleich zur gegenwärtig angewandten Methode der regelhaften Gabe der Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren ohne pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.

Fazit

Diagnostische Güte des Pränataltests

Die 11 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zeigen eine sehr hohe Sensitivität von 99,9 % (95 %-KI [99,5; 100]) und eine sehr hohe Spezifität von 99,1 % (95 %-KI [98,4; 99,5]) des Tests. 10 von 11 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien derjenigen der niedrig verzerrten Studie vergleichbar ausfällt. Die pränatale und postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors sind als gleichwertig zu betrachten. Bei den vorliegenden Subgruppenanalysen wurde beobachtet, dass in 2 von 3 Studien der Pränataltest vor der 8. bzw. 11. Schwangerschaftswoche bei der Testdurchführung eine deutlich geringere Sensitivität aufwies. Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften lagen 2 verwertbare Studien vor, aus welchen sich aber keine Aussage zum Einfluss dieses Faktors ableiten lässt.

Steuerung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Es lagen keine vergleichenden Interventionsstudien vor, in denen die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der Anti-D-Prophylaxe untersucht wurde. Ebenso fanden sich keine Studien dazu, welchen möglichen Schaden eine nicht indizierte Anti-D-Prophylaxe mit sich bringt. Aus 2 nur ergänzend betrachteten vergleichenden Interventionsstudien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe (mit in Deutschland nicht zugelassener Dosierung) ließen sich keine Aussagen zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe ableiten.

Der patientenrelevante Nutzen oder Schaden einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist somit unklar. Aufgrund der hohen Sensitivität des Pränataltests wäre nur mit einer geringen Zahl an präpartal fälschlicherweise nicht gegebenen Anti-D-Prophylaxen zu rechnen. Die entsprechenden unerwünschten Folgen wären daher als nicht messbar klein einzuschätzen, selbst, wenn die präpartale Anti-D-Prophylaxe einen Nutzen hat. Ethische, ressourcenbedingte oder öko-

nomische Vorteile der mit dem Test verbundenen Einsparung nicht indizierter präpartaler Anti-D-Prophylaxen waren nicht Gegenstand der Bewertung.

Steuerung der postpartalen Anti-D-Prophylaxe

Die obigen Ergebnisse zur diagnostischen Güte der pränatalen Rhesusfaktorbestimmung beruhen auf dem Vergleich mit postnatalen Testergebnissen als Referenzstandard. 2 Studien zeigen jedoch, dass auch der Postnataltest falsch-negative Ergebnisse in ähnlicher Größenordnung wie der Pränataltest erzeugt, sodass die gemessenen Werte eine geringfügige Unterschätzung der wahren Sensitivität des Pränataltests bedeuten.

Insgesamt sind die Auswirkungen der Einführung des Pränataltests durch fälschlicherweise nicht gegebene Anti-D-Prophylaxen und die entsprechenden unerwünschten Folgen als nicht messbar klein einzuschätzen. Dies gilt einerseits für die Teststrategie, bei der jede Frau eine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhält, deren Kind im Prä- und / oder Postnataltest als RhD-positiv eingestuft wurde. Andererseits gilt dies auch für eine Teststrategie, bei der der Pränataltest den Postnataltest ersetzt und auch für die Entscheidung für oder gegen eine postpartale Anti-D-Prophylaxe eingesetzt wird.

Zur Steuerung der postpartalen Anti-D-Prophylaxe ergibt sich zusammenfassend kein höherer Nutzen oder Schaden, wenn die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors den derzeit verwendeten Postnataltest ergänzt oder ersetzt, d. h. der pränatale Test ist gleichwertig zum postnatalen Test. Die Bewertung des Einsatzes als Ersatz für den Postnataltest gilt unter der Bedingung einer entsprechenden Qualitätssicherung bei der Einführung des Pränataltests in Deutschland.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	8
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	8
4.2 Ergebnisse zum Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe	8
4.2.1 Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe.....	8
4.2.2 Vorhandene bewertungsrelevante Endpunkte.....	9
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	9
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	10
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe	10
4.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte	10
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte.....	10
4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen.....	12
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	12
4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen Sensitivität und Spezifität des Pränataltests.....	13
4.4.5 Ergebnisse zu diskordanten Testergebnissen zwischen Prä- und Postnataltest.....	13
4.5 Studien unklarer Relevanz	15
4.6 Landkarte der Beleglage	15
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	16
6 Fazit	20
Details des Berichts	22
A1 Projektverlauf	22
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	22
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	23
A2 Methodik gemäß Berichtsplan	26

A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung	29
A2.1.1	Population	29
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	29
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	30
A2.1.4	Studientypen	30
A2.1.5	Studiendauer	31
A2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	31
A2.1.7	Studien im Anreicherungsdesign	32
A2.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe in die Untersuchung.....	32
A2.2.1	Population	32
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention	32
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte	32
A2.2.4	Studientypen	32
A2.2.5	Studiendauer	33
A2.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	33
A2.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe	34
A2.3.1	Population	34
A2.3.2	Prüf- und Vergleichsintervention	34
A2.3.3	Patientenrelevante Endpunkte	34
A2.3.4	Studientypen	35
A2.3.5	Studiendauer	35
A2.3.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	35
A2.4	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte.....	36
A2.4.1	Population	36
A2.4.2	Indextest.....	36
A2.4.3	Referenztest	36
A2.4.4	Zielgrößen.....	36
A2.4.5	Studientypen	36
A2.4.6	Studiendauer	37
A2.4.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	37
A2.5	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	37
A2.6	Informationsbeschaffung.....	38
A2.6.1	Primäre Suchquellen.....	38
A2.6.1.1	Bibliografische Recherche	38

A2.6.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	38
A2.6.2	Weitere Suchquellen.....	38
A2.6.2.1	Systematische Übersichten	38
A2.6.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	38
A2.6.2.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	38
A2.6.2.4	Anhörung	39
A2.6.2.5	Autorenanfragen.....	39
A2.6.2.6	Selektion relevanter Studien	39
A2.7	Informationsbewertung	40
A2.7.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien.....	40
A2.7.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte.....	41
A2.8	Informationssynthese und -analyse	41
A2.8.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	41
A2.8.2	Metaanalysen	42
A2.8.2.1	Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien.....	42
A2.8.2.2	Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte.....	43
A2.8.3	Aussagen zur Beleglage.....	43
A2.8.4	Sensitivitätsanalysen.....	44
A2.8.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
A3	Details der Ergebnisse	46
A3.1	Informationsbeschaffung.....	46
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	46
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche	46
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	48
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	49
A3.1.2.1	Systematische Übersichten	49
A3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	50
A3.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	50
A3.1.2.4	Anhörung	50
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	50
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	50
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	53
A3.2	Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe	53
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	53
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	55
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	55

A3.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen	55
A3.3.2	Ergebnisse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen	55
A3.3.3	Metaanalysen	56
A3.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
A3.4	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte	57
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen	57
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	63
A3.4.2.1	Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2.....	63
A3.4.2.2	Bedenken der Übertragbarkeit nach QUADAS 2.....	64
A3.5	Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	64
A3.5.1	Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität des Pränataltests	64
A3.5.2	Ergebnisse zu diskordanten Testergebnissen zwischen Prä- und Postnataltest	67
A3.5.3	Sensitivitätsanalysen.....	70
A3.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
A4	Kommentare.....	73
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	73
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	74
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	74
A4.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	76
A4.4.1	Erhöhung der Sensitivität für postpartale Prophylaxe durch zusätzlichen pränatalen Test.....	76
A4.4.2	Unterschätzung der Sensitivität des Pränataltests	76
A4.4.3	Schwangerschaftswoche und Mehrlingsschwangerschaften	77
A4.4.4	Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Testgüte auf Deutschland	77
A4.4.5	Evidenz zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe	78
A4.4.6	Ethische Aspekte	78
A4.4.7	Versorgung immunisierter Frauen mit Erythrozytenkonzentraten	78
A4.4.8	Pränataltest kein Ersatz für Postnataltest.....	79
A5	Literatur	80
A6	Studienlisten	91
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	91
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	97
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	98
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	109
A7	Suchstrategien	110

A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	110
A7.1.1	Suchstrategie nach Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und zur diagnostische Güte.....	110
A7.1.2	Suchstrategie nach Studien zum Nutzen des Unterlassens und einer Gabe der Anti-D-Prophylaxe	114
A7.2	Suche in Studienregistern.....	118
A8	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)	31
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe)	33
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe)	36
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)	37
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	44
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	49
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	49
Tabelle 8: In Dokumenten vom G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	50
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung	51
Tabelle 10: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe	53
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Studienteilnehmerinnen – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe	53
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe	54
Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe	54
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen	55
Tabelle 16: Ergebnisse der Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe: Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt.....	56
Tabelle 17: Charakterisierung der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte.....	59
Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen der bewerteten Studien	60
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – bewertete Studien zur diagnostischen Güte	61
Tabelle 20: Index- und Referenztest – bewertete Studien zur diagnostischen Güte	62
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte	63
Tabelle 22: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte	64
Tabelle 23: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte des Pränataltests	65
Tabelle 24 Ergebnisse der bewerteten Studien zur Diskordanz	68

Tabelle 25: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte bei Mehrlingsschwangerschaften	71
Tabelle 26: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte differenziert nach Gestationsalter bei Testdurchführung	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung potenzieller Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette im Vergleich zwischen bisherigem (oben) und neuem Vorgehen (unten) unter Hinzunahme des Pränataltests und ggf. Wegfall des postnatalen Tests	27
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte.....	47
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)	48
Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Knapp-Hartung)	56
Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Mantel-Haenszel).....	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (Internationale Einheit)
MALDI-TOF-MS	MALDI-TOF-Massenspektrometrie (MALDI: matrixassistierte Laserdesorption/ionisierung, TOF: Time of Flight = Laufzeitverfahren)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
Rh	Rhesus
RhD	Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D)

1 Hintergrund

Rhesus-D(RhD)-negative Schwangere können bei Übertritt von fetalen Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf Anti-D-Antikörper bilden, wenn das Kind RhD-positiv ist. Diesen Vorgang bezeichnet man als Sensibilisierung und diese führt zu einer Inkompatibilität zwischen mütterlichen Antikörpern und fetalen Erythrozyten. Sie wird in der Regel manifest in einer Folgeschwangerschaft mit einem abermals RhD-positiven Kind und kann aufgrund des plazentaren Transports mütterlicher Anti-D-Antikörper in die fetale Zirkulation zu einem Abbau der fetalen Erythrozyten und in dessen Folge zu schwerwiegenden Erkrankungen des Fetus wie Anämie, Hydrops und Fruchttod führen. In 25 bis 35 % der Fälle von RhD-Inkompatibilität kommt es bei der Geburt zu einer Anämie mit Hyperbilirubinämie, die ohne Therapie zum Kernikterus und damit zu Hirnschäden führen kann. Eine neonatale Hyperbilirubinämie wird mittels Fototherapie und gegebenenfalls mittels eines Blutaustauschs behandelt. Weitere 20 bis 25 % der Feten bei Rhesusinkompatibilität entwickeln bereits im Mutterleib eine hämolytische Anämie, die zu einem Hydrops fetalis mit Herzinsuffizienz und Fruchttod führen kann. Die fetale Anämie kann je nach Gestationsalter und Ausprägung der Anämie durch eine oder mehrere Bluttransfusionen in die Nabelschnurvene behandelt werden [1].

Laut den Mutterschafts-Richtlinien [2] werden zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe der Schwangeren die mütterliche Blutgruppe und der Rhesusfaktor bestimmt sowie ein Antikörper-Suchtest durchgeführt. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren in der 24. bis 27. Schwangerschaftswoche vorgesehen. Sind bei RhD-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, erhalten diese prophylaktisch in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (300 µg) Anti-D-Immunglobulin, um eventuell vom fetalen in den mütterlichen Kreislauf übertretende Erythrozyten im Zeitraum bis zur Geburt abzufangen und damit eine Sensibilisierung zu verhindern. Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter ist unmittelbar nach der Geburt der Rhesusfaktor des Kindes zu bestimmen. Bei RhD-positivem Kind ist der Mutter innerhalb von 72 Stunden post partum eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin zu applizieren. Durch diese Prophylaxe soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen RhD-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Anti-D-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern. Auch nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch [2] sowie nach einem Bauchtrauma oder anderen Vorkommnissen mit der Möglichkeit des Übertritts fetalen Bluts in den mütterlichen Kreislauf wird eine Anti-D-Prophylaxe gegeben [1]. Dabei handelt es sich um humanes Anti-D-Immunglobulin, das von sensibilisierten Spendern gewonnen wird. Als Nebenwirkungen der Präparate werden z. B. allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) und Hautreaktionen (gelegentlich) genannt. Die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln könne nicht vollständig ausgeschlossen werden [3,4].

Erhält die Mutter keine Prophylaxe, kommt es bei 4 bis 9 % der Geburten eines RhD-positiven Kindes zu einer Sensibilisierung, ebenso in 4 % der Fälle nach einer Abortkürettage oder vaginalen Blutung und in 2 bis 5 % der Fälle nach einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese. Im 2. und 3. Trimenon kommt es spontan bei etwa 1 % zu einer Sensibilisierung [1].

Der Anteil RhD-negativer Menschen an der mitteleuropäischen Gesamtbevölkerung beträgt 15 %. Bei rund 12,5 % aller europäischen Paare besteht eine Rhesuskonstellation während der Schwangerschaft, das heißt, die Mutter ist RhD-negativ und der Vater RhD-positiv. Da ein Teil der Väter heterozygot ist und das *RHD*-Gen nicht weitervererbt, reduziert sich der Anteil RhD-negativer Schwangerer mit RhD-positiven Feten auf rund 8,2 % [1]. Da in Deutschland der RhD-Status des Vaters nicht regelhaft bestimmt wird, erhalten insgesamt 6,8 % der Schwangeren bei dem derzeitigen Verfahren eine Anti-D-Prophylaxe, für die keine Indikation besteht. Bei 737 575 Lebendgeborenen pro Jahr in 2015 [5] betrifft dies etwa 50 000 Schwangere in Deutschland. Trotz der beschriebenen Maßnahmen treten weiterhin Sensibilisierungen in Deutschland auf. Genaue Angaben zur Zahl der Fälle liegen nicht vor. Das Statistische Bundesamt listet unter dem Code P550 („Rh-Isoimmunisierung beim Fetus und Neugeborenen“) für das Jahr 2016 rund 300 Fälle [6]. Hierbei ist jedoch unklar, ob dabei nur Antikörper gegen RhD oder auch gegen weitere Antigene des Rh-Systems erfasst werden.

Die zu prüfende Intervention stellt einen nicht invasiven molekulargenetischen Test dar, der zum Beispiel anhand zellfreier fetaler DNA aus dem mütterlichen Plasma den Rhesusfaktor des Fetus bestimmt. Erhält eine RhD-negative Schwangere ein negatives Testergebnis und trägt damit ein RhD-negatives Kind aus, könnte aufgrund des neuen Tests auf die Gabe von nicht indiziertem Anti-D-Immunglobulin verzichtet werden. Zudem ist es denkbar, dass durch Einführung des zusätzlichen Tests die Adhärenz hinsichtlich der Anti-D-Prophylaxe verbessert werden könnte, da den Frauen dadurch das Immunisierungsrisiko in der aktuellen Schwangerschaft bekannt wird. Dadurch könnte gegebenenfalls die Zahl von Sensibilisierungen gesenkt werden [7].

Die phänotypische Ausprägung des RhD-Antigens an der Membran von Erythrozyten wird durch die Expression des *RHD*-Gens gesteuert. Die nicht invasive Bestimmung des fetalen RhD-Status durch Nachweis eines oder mehrerer Exons des *RHD*-Gens in zellfreiem mütterlichen Plasma ist immer nur eine Vorhersage des fetalen Phänotyps. Der fetale Phänotyp wird nicht direkt ermittelt. Die Phänotyp-Vorhersage kann z. B. bei Vorliegen seltener fetaler Genvarianten fehlerhaft sein. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf diese Limitation im folgenden Text nicht immer separat hingewiesen.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß den Mutterschafts-Richtlinien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die Bewertung wird durchgeführt im Vergleich zur gegenwärtig angewandten Methode der regelhaften Gabe der Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren ohne pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.

3 Methoden

In die Nutzenbewertung sollten vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette eingeschlossen werden. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Qualität vorlagen, war eine Bewertung vergleichender Interventionsstudien zum Nutzen oder zum Schaden der Anti-D-Prophylaxe sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette vorgesehen (Linked Evidence).

Vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung anhand vergleichender Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bildeten RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen. Die Prüfindervention bildete eine nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors und regelhaftes Unterlassen einer präpartalen bzw. einer prä- und postpartalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen RhD-negativen Fetus anzeigt. Als Vergleichsintervention galt die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen,
- unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

War eine Bewertung auf Basis des Endpunkts Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen nicht möglich, wurde auf folgenden Endpunkt zurückgegriffen:

- Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen

Es sollten primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden, gegebenenfalls auch nicht randomisierte prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette mit zeitlich paralleler

Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

In die Bewertung sollten auch Studien im Anreicherungsdesign einfließen, die ausschließlich Effekte bei Schwangeren mit einem bestimmten Testergebnis (Fetus RhD-positiv oder RhD-negativ) untersuchen.

Vergleichende Interventionsstudien zum Nutzen und Schaden einer Anti-D-Prophylaxe *Vergleichende Interventionsstudien zum Schaden einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe*

Um den Schaden (Nutzen eines Unterlassens) einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe zu erfassen, sollten vergleichende Interventionsstudien zum Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe eingeschlossen werden. Die Zielpopulation bildeten RhD-negative Schwangere und Frauen post partum jeweils ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen. Als Vergleichsintervention galt eine zulassungsgemäße Gabe einer Anti-D-Prophylaxe. Es sollten die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet werden (abgesehen vom Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen und von damit zusammenhängenden Komplikationen). Es sollten primär RCTs eingeschlossen werden, gegebenenfalls auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich). Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Vergleichende Interventionsstudien zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Um den Nutzen (einer Gabe) einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe zu erfassen, sollten vergleichende Interventionsstudien zur Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe eingeschlossen werden. Die Zielpopulation bildeten RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen. Als Vergleichsintervention galt ein Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe. Es sollten die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet werden. Es sollten primär RCTs eingeschlossen werden, gegebenenfalls auch vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Studien zur diagnostischen Güte

In den Mutterschafts-Richtlinien wurde festgelegt, dass präpartal alle RhD-negativen Schwangeren eine Anti-D-Prophylaxe erhalten. Nun wurde mit diesem Auftrag die Bewertung eines Pränataltests angefordert, der die Behandlung auf die Schwangeren mit Indikation beschränken soll. Die Gründe für die Einführung dieses Tests könnten neben dem Nutzen und Schaden der Anti-D-Prophylaxe beispielsweise ressourcenbedingte, ökonomische oder ethische Aspekte sein. Solche Gründe liegen außerhalb des Auftrags dieser Bewertung, deren Gewichtung wird aber sicherlich von der diagnostischen Güte des zu bewertenden Tests

beeinflusst. Um diesem Informationsbedürfnis nachzukommen, wird in diesem Bericht unabhängig vom Ergebnis der Bewertung vergleichender Interventionsstudien die diagnostische Güte des Pränataltests in jedem Fall untersucht.

Aus Patientensicht gibt es aber einen weiteren Grund die diagnostische Güte zu untersuchen. Der Pränataltest könnte in Deutschland auch so eingesetzt werden, dass er die postnatale RhD-Bestimmung ersetzt. In diesem Fall hätte seine Anwendung zur Folge, dass falsch-negativ getestete Schwangere auch keine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten, deren Effekt unstrittig ist. Eine Abschätzung dieses Risikos ist nur mit Kenntnis der diagnostischen Güte des Pränataltests möglich.

In die Bewertung wurden Studien mit RhD-negativen Schwangeren ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen eingeschlossen. Der Indextest war die nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors. Den Referenztest bildete die postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes. Eingeschlossen wurden prospektiv geplante Kohortenstudien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte des Indextests ableitbar waren.

Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht wurden Zweifel an der Annahme einer Sensitivität des Postnataltests von 100 % geäußert, der als Referenz für die Testgütebestimmung herangezogen worden ist. Vor diesem Hintergrund wurde der Studienpool zur diagnostischen Güte dahin gehend geprüft, welche Studien die diskordanten Ergebnisse zwischen dem Prä- und Postnataltest bezüglich der Gründe für Unterschiede zwischen den beiden Tests untersuchten.

Informationsbeschaffung und Ergebnisdarstellung

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente und die aus den Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autorinnen und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet

und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Fragestellungen und Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 68 Publikationen zu 64 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 26.09.2017 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 3 zusätzliche relevante Dokumente zu 3 Studien identifiziert.

Es wurden 2 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurde 1 laufende Studie identifiziert.

Insgesamt wurden 65 Studien (71 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Für die Nutzenbewertung lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette vor. Aufgrund dessen wurden vergleichende Interventionsstudien zum Nutzen oder zum Schaden der Anti-D-Prophylaxe sowie Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Es lagen auch keine vergleichenden Interventionsstudien zum Schaden einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe vor. Somit standen ausschließlich Daten zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe (2 Studien, 2 Dokumente) und zur Testgüte (63 Studien, 69 Dokumente) zur Verfügung. Die nachfolgende Ergebnispräsentation beschränkt sich daher auf diese beiden Fragestellungen.

In den 2 Studien zum Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe wurde nicht die in Deutschland zulässige Dosis angewendet, sondern nur 1 Drittel bzw. 2 Drittel der zulassungsgemäßen 1500 International Unit (IU). Da diese beiden Studien jedoch die einzigen Daten zu dieser Fragestellung aus RCTs bzw. prospektiv vergleichenden Interventionsstudien darstellen, werden die Ergebnisse ergänzend betrachtet.

4.2 Ergebnisse zum Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe

4.2.1 Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Zum Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe wurden 2 vergleichende Interventionsstudien ergänzend betrachtet.

In der prospektiv vergleichenden Interventionsstudie von **Huchet 1987** [8] waren 1969 RhD-negative Schwangere aus 23 Entbindungskliniken aus der Region Paris eingeschlossen. In einem ungeraden Jahr geborene Schwangere wurden der Interventionsgruppe zugeteilt (n = 927) und in einem geraden Jahr geborene Schwangere der Kontrollgruppe (n = 955). Nur

die Interventionsgruppe erhielt zwischen der 26. und 29. sowie zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche eine Anti-D-Prophylaxe von 500 IU. Postpartal erhielten beide Gruppen eine Anti-D-Prophylaxe. Insgesamt waren 1189 Kinder RhD-positiv (Intervention = 599; Kontrolle = 590), die die relevante Studienpopulation darstellen. Die Autorinnen und Autoren machten Angaben zum Sensibilisierungszustand während der Schwangerschaft, bei Geburt und zwischen 2 und 12 Monate nach Entbindung. Bei den Angaben bis zu 12 Monate nach der Geburt lag die Studienabbrecher-Quote bei ca. 50 %. Somit wurde für den vorliegenden Bericht nur die Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt betrachtet.

Die randomisierte kontrollierte Studie von **Lee 1995** [9] schloss 2541 RhD-negative Schwangere in die multizentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich ein. Ausgewertet wurden 513 Teilnehmerinnen mit RhD-positivem Kind aus der Interventionsgruppe und 595 aus der Kontrollgruppe. Nur die Interventionsgruppe erhielt in der 28. und in der 34. Schwangerschaftswoche eine Anti-D-Prophylaxe von 250 IU. Postpartal erhielten beide Gruppen eine Anti-D-Prophylaxe. Die Autorinnen und Autoren machten Angaben zu der Sensibilisierungsrate bei Geburt und bis zu 12 Monate nach der Geburt. Auch hier war die Studienabbrecher-Quote in der Nachbeobachtung sehr hoch, sodass nur der Erhebungszeitpunkt Geburt betrachtet wurde.

4.2.2 Vorhandene bewertungsrelevante Endpunkte

Der Surrogatendpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen wurde in beiden ergänzenden Studien als einziger relevanter Endpunkt berichtet. Zu den Endpunkten Mortalität, hämolytische Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Die Studien enthielten auch keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen einer Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe und waren daher nicht für die in Kapitel 3 beschriebene Fragestellung (Schaden einer Anti-D-Prophylaxe) relevant.

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die beiden Studien zum Nutzen der indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe als hoch eingestuft.

Die Studie von Huchet 1987 [8] ist keine randomisierte Studie, da dort die Zuteilung der Gruppen nach Geburtsjahr der Probandinnen vorgenommen wurde. Die Gruppen wurden zwar zeitlich parallel beobachtet, jedoch wurden keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen, der Verblindung der Teilnehmerinnen bzw. der behandelnden Personen oder einer Fallzahlplanung gemacht. Die 2. Studie von Lee 1995 [9] ist zwar als randomisiert beschrieben, jedoch fehlen die Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Des Weiteren werden keine Angaben zu der Verblindung der Teilnehmerinnen bzw. der behandelnden Personen gemacht. Da von der ursprünglichen

Fallzahlplanung abgewichen wurde, liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Teilnehmerfluss ist zudem intransparent.

Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich direkt auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nieder. Zudem wurden bei beiden Studien weder Angaben zu statistischen Verfahren berichtet noch fehlende Daten adäquat ersetzt. Die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse wird dadurch erheblich erschwert.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Ergebnisse zum Endpunkt Sensibilisierung

Die primär geplante Metaanalyse der beiden ergänzend dargestellten Studien nach der Methode von Knapp-Hartung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl Frauen mit Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt. Die resultierende Effektschätzung ist sehr unpräzise. Daher wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen mit variierenden Metaanalyse-Methoden durchgeführt, wobei auch bei diesen kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen war. Insgesamt ist der Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe hinsichtlich Sensibilisierungen bei Geburt unklar.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Es lagen weder vergleichende Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette, noch vergleichende Interventionsstudien zum Schaden einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe vor. Daher lagen auch keine Daten zu den durch eine Anti-D-Prophylaxe bewirkten unerwünschten Ereignissen vor. Auch auf Basis der 2 ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe, mit einer niedrigen und somit nicht zulassungsgemäßen Dosis, bleibt der Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe unklar. Zu unerwünschten Ereignissen lagen auch in diesen Studien keine Daten vor.

4.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Es wurden 63 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen. Bei allen Studien handelt es sich um prospektive Kohortenstudien.

Somit lag umfangreiche Evidenz zur Testgüte des zu bewertenden Pränataltests vor und zugleich eine hohe Anzahl an Studien mit vergleichsweise kleinen Teilnehmerzahlen. Daher werden in diesem Bericht nur die 11 größten der eingeschlossenen Studien [10-20] bewertet. Bei insgesamt ca. 65 000 RhD-negativen Schwangeren, welche in den eingeschlossenen Studien ausgewertet wurden, flossen mit den 11 größten Studien rund 60 000, d. h. über 90 % der ausgewerteten Studienteilnehmerinnen in die Bewertung ein.

Unter den 11 ausgewerteten Studien befinden sich auch die Studien de Haas 2016 und Müller 2008 [10,16], die diskordante Ergebnisse zwischen dem Prä- und Postnataltest bzgl. der

Gründe für Unterschiede zwischen den beiden Tests untersuchten. Unter allen 63 relevanten Studien zur diagnostischen Güte fand sich noch 1 weitere Studie, die sich mit diesem Thema beschäftigte [21]. Aufgrund ihrer geringen Teilnehmerzahl (115) wurde diese im Bericht nicht berücksichtigt.

Die 11 betrachteten Studien wurden alle in Westeuropa durchgeführt. Der Indextest war bei allen Studien die Bestimmung des fetalen RhD-Status durch die Untersuchung zellfreier zirkulierender DNA aus mütterlichem Plasma. Analysiert wurden dabei mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Real-Time-Verfahren verschiedene *RHD* Exons. Der Referenztest bestand bei allen Studien aus der postnatalen serologischen Bestimmung des RhD-Antigens durch die Untersuchung des Nabelschnurblutes oder des Blutes des Neugeborenen.

De Haas 2016 [10] beschreibt die Ergebnisse eines nationalen Screeningprogramms in den Niederlanden von Juli 2011 bis Oktober 2012. Die Daten von 25 789 RhD-negativen Schwangeren wurden ausgewertet. Die Probenentnahme für die PCR-Analyse wurde im Mittel in der 27. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren verwendeten einen Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und Exon 7. Das PCR-Protokoll bzw. der voreingestellte Computersoftware-Algorithmus in dieser Studie wurde zwischenzeitlich geändert.

Die Studie **Clausen 2014** [11] berichtet die Ergebnisse von 12 668 RhD-negativen Schwangeren. Dieses nationale Screeningprogramm aus allen 5 Regionen Dänemarks wurde von Januar 2010 bis Dezember 2011 durchgeführt. Die pränatale Testung fand circa in der 25. Schwangerschaftswoche mit einer PCR-Analyse zum Nachweis der *RHD* Exons 5, 7 oder 10 statt.

Haimila 2017 [12] beschreibt die Ergebnisse eines nationalen Screeningprogramms in Finnland von Februar 2014 bis Januar 2016. Zwischen der 24. und 26. Schwangerschaftswoche wurde bei 10 814 RhD-negativen Schwangeren die pränatale Testung durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren verwendeten einen PCR-Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7.

Wikman 2012 [13] berichtet von 3652 RhD-negativen Schwangeren, welche in 83 Zentren in Schweden im Zeitraum von September 2009 bis Mai 2011 getestet wurden. Ein Test zum Nachweis von *RHD* Exon 4 wurde im Median in der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt.

7 Geburtszentren in England nahmen an der Studie von **Chitty 2014** [14] mit insgesamt 2288 ausgewerteten RhD-negativen Schwangeren zwischen den Jahren 2009 und 2012 teil. Im Median wurde der Test in der 19. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren verwendeten einen PCR-Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7. Die Autorinnen und Autoren beziehen sich bei der Methodik auf die von Finning 2008 publizierte [15].

Finning 2008 [15] berichtet Screeningergebnisse aus Mittel- und Nordengland von 1869 RhD-negativen ausgewerteten Schwangeren. Im Median wurde in der 28. Schwangerschaftswoche ein PCR-Test zum Nachweis der *RHD* Exons 5 und 7 durchgeführt.

In einer deutschen Studie von **Müller 2008** [16] wurden 1022 RhD-negative Schwangere von 173 Gynäkologinnen und Gynäkologen rekrutiert und ab dem Jahr 2006 ausgewertet. Der Indextest wurde im Median in der 25. Schwangerschaftswoche mittels einer PCR-Analyse zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 durchgeführt. Der Fokus der Publikation liegt auf dem Vergleich von 2 DNA-Extraktionsmethoden.

In der Studie von **Macher 2012** [17] wurden 1012 für diese Bewertung relevante RhD-negative Schwangere untersucht. Die Studie lief im Jahr 2010 in Spanien und gibt einen Untersuchungszeitraum zwischen der 10. und 28. Schwangerschaftswoche an. Auch in dieser Studie wurde ein Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 durchgeführt.

Akolekar 2011 [18] beschreibt die Ergebnisse 1 Studie aus dem Vereinigten Königreich, welche keine Angaben zum Erhebungszeitraum macht. 586 RhD-negative Schwangere wurden im Median in der 12. Schwangerschaftswoche mittels PCR-Analyse zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 untersucht.

Minon 2008 [19] beschreibt die Ergebnisse der Untersuchung von 545 RhD-negativen Schwangeren aus Belgien, welche zwischen November 2002 und Dezember 2006 erhoben wurden. Im Median wurde der PCR-Test zum Nachweis von *RHD* Exon 4, 5 und 10 in der 17. Schwangerschaftswoche eingesetzt.

In der kleinsten hier ausgewerteten Studie von **Soothill 2015** [20] wurden 499 Schwangere aus 3 Geburtszentren in England zwischen April und September 2013 analysiert. Angaben zur Schwangerschaftswoche bei Testdurchführung lagen nicht vor. Der Indextest war ein Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7. Die Autoren setzten die von Finning 2008 [15] publizierte Methode ein.

4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen

Aus den 11 größten eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte [10-20] wurden Daten für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Sensitivität und Spezifität konnten als Maß der diagnostischen Güte bewertet werden.

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Bei 10 von 11 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte wurde zusammenfassend ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Bei 9 von 11 Studien wurde das Verzerrungspotenzial des Indextests mit unklar bewertet, da es keine Angaben dazu gab, ob der Cut-off-Wert des Indextests, d. h. der Threshold-Cycle(Ct)-Wert, prospektiv festgelegt worden ist, was sich direkt auf die Endbewertung niederschlug. Teilweise war gar keine Angabe zur Höhe dieses Cut-off-Wertes zu finden. Bei einem Großteil der Studien war unklar, ob Index-

und Referenztest jeweils ohne Kenntnis des Ergebnisses des anderen Tests ausgewertet wurden. Bei 4 Studien wurde der Teilnehmerfluss und der zeitliche Ablauf der Testung als problematisch bewertet. In diesen Studien hatten nicht alle RhD-negative Schwangeren den Referenztest erhalten und es wurden auch nicht alle in die Analyse mit einbezogen. Bei allen Studien wurden die Bedenken der Übertragbarkeit als gering bewertet.

4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen Sensitivität und Spezifität des Pränataltests

Aus 63 eingeschlossenen Studien wurden die Daten der 11 größten Studien und damit über 90 % der Gesamtpopulation ausgewertet. In der Metaanalyse zeigen sich sehr hohe Werte für die diagnostische Güte einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren mittels Real-Time-PCR:

- Sensitivität: 99,9 % (95 %-KI [99,5 %; 100 %]),
- Spezifität: 99,1 % (95 %-KI [98,4 %; 99,5 %]).

Die Ergebnisse der Studien sind homogen. Die niedrigste Sensitivität wurde in der Studie Wikman 2012 [13] ermittelt, mit einem Wert von 97,6 % (95 %-KI [96,9 %; 98,2 %]). Der geringste Wert für die Spezifität zeigte sich in der Studie de Haas 2016 [10]: 97,7 % (95 %-KI [97,4 %; 98,0 %]). 10 von 11 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien derjenigen der niedrig verzerrten Studie vergleichbar ausfällt. Bei den Studien, für die explizite Angaben zum Anteil der unbestimmbaren Proben gemacht wurden, variieren die Anteile zwischen 0,4 und 17,2 %. Bei den Publikationen, die keine unbestimmbaren Proben berichten, ist nicht auszuschließen, dass die unbestimmbaren Proben ausgeschlossen wurden, ohne dies zu dokumentieren.

Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften lagen nur für 2 der bewerteten Studien verwertbare Daten vor. Aus den Angaben zu insgesamt nur 31 Schwangerschaften lassen sich keine Aussagen zum Einfluss dieses Faktors auf die diagnostische Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ableiten.

In 3 Studien wurden die Ergebnisse differenziert nach Gestationsalter berichtet. Während bei der Spezifität kein Einfluss dieses Faktors zu erkennen ist, wird der erhöhte Anteil falsch-negativer Ergebnisse bei 2 dieser Studien bei Frauen in der Frühphase der Schwangerschaft deutlich. So wird in der Studie Wikman 2012 [13] in Tests vor der 8. Schwangerschaftswoche nur noch eine Sensitivität von 85,7 % erreicht (95 %-KI [80,4 %; 90,0 %]). Auch in der Studie Chitty 2014 [14] wird in der Gruppe mit Tests vor der 11. Schwangerschaftswoche ein erkennbar geringerer Wert für die Sensitivität gemessen als im Vergleich zu den anderen Schwangerschaftswochen: 96,2 % (95 %-KI [93,8 %; 97,8 %]).

4.4.5 Ergebnisse zu diskordanten Testergebnissen zwischen Prä- und Postnataltest

Im Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass der Postnataltest ebenfalls Fehlbestimmungen in einer geringen Größenordnung aufweist. Die nachfolgende Betrachtung

von diskordanten Testergebnissen zwischen dem Prä- und Postnataltest fokussiert sich daher auf die durch diese Untersuchungen aufgedeckten Fehlklassifizierungen des Postnataltests.

2 der ausgewerteten Studien [10,16] überprüften die diskordanten Ergebnisse zwischen dem Prä- und Postnataltest mittels einer erneuten Untersuchung. Bei de Haas 2016 [10] wurde diese Untersuchung mittels eines DNA-Fingerabdrucks aus eingelagerten Blutproben oder Plasmaproben der Mutter oder aus Nabelschnurblut durchgeführt. Müller 2008 [16] führte sie mittels erneuter PCR-Analyse und ggf. anschließender Genotypisierung aus Zellen der Mundschleimhaut des Neugeborenen durch.

In der Studie de Haas 2016 [10] lagen bei insgesamt knapp 26 000 Proben 10 Probenverwechslungen zwischen Mutter und Kind im Kreißsaal vor. Des Weiteren wurden in der Studie durch den Postnataltest (serologische Bestimmung) 22 Neugeborene mit RhD-Varianten mit verminderter Antigenexpression als RhD-negativ eingestuft. Durch den Pränataltest (Genotypisierung) wurden diese als RhD-positiv identifiziert. Diese RhD-Varianten könnten zur Sensibilisierung der Frau führen [22] und werden auch von der Richtlinie Hämotherapie [23] als RhD-positiv bewertet. In der Untersuchung zeigten sich im Pränataltest 9 falsch-negative Testergebnisse.

In der Studie Müller 2008 [16] mit insgesamt rund 1000 Getesteten wurden 3 Proben postnatal als RhD-negativ bestimmt, welche pränatal als RhD-positiv eingestuft worden waren. Bei 1 Probe handelte es sich laut einer Autorenauskunft um eine Probenverwechslung zwischen Mutter und Kind. Die 2 weiteren Proben waren ebenfalls RhD-Varianten. Die 3 Ergebnisse des Pränataltests wurden somit als richtig-positiv eingestuft, entsprechend die Ergebnisse des Postnataltests als falsch-negativ. In der Untersuchung zeigten sich im Pränataltest 1 beziehungsweise 2 falsch-negative Testergebnisse (Magnetic-Tips-Methode beziehungsweise Spin-Column-Methode). Die in diesen beiden Studien ermittelte Sensitivität des Postnataltests liegt bei über 99 %.

Da zu den diskordanten Ergebnissen nur diese beiden Studien vorliegen, wurde auf eine Metaanalyse verzichtet.

In keiner der beiden Studien wurden falsch-positive Ergebnisse im Postnataltest durch die weitere Untersuchung identifiziert. Im Pränataltest wurden 193 (de Haas 2016) und 3 beziehungsweise 7 (Müller 2008) falsch-positive Ergebnisse festgestellt.

Zusammenfassend zeigen beide Studien, dass bei beiden Tests mit wenigen falsch-negativen Testergebnissen zu rechnen ist. Ein Anteil der diskordanten Testergebnisse ist dabei nicht auf ein falsches Ergebnis des pränatalen, sondern des postnatalen Tests zurückzuführen, sodass die in Abschnitt 4.4.4 dargestellte Testgüte des Pränataltests eine allerdings geringfügige Unterschätzung der wahren Sensitivität beinhaltet. Dies bedeutet umgekehrt auch, dass es in geringem Umfang in der postnatalen Testung zu falsch-negativen Klassifizierungen kommt. Folgt man der Teststrategie, diskordante Fälle zu behandeln, könnte im Prinzip der Einsatz

des pränatalen Tests verhindern, dass die betroffenen Frauen trotz vorhandener Indikation postpartal keine Anti-D-Prophylaxe erhalten. Die Angaben zu den im Postnataltest falsch-negativen Testergebnisse liegen mit 32 von 25 789 (de Haas 2016) und 3 von 1022 (Müller 2008) in einer verschwindend geringen Größenordnung, die in der daraus resultierenden Zahl zusätzlicher hämolytischer Anämien bei Feten beziehungsweise Neugeborenen noch kleiner wird.

Diese geringe Zahl an diskordanten Testergebnissen bedeutet außerdem, dass die beiden Testverfahren als gleichwertig zu betrachten sind.

4.5 Studien unklarer Relevanz

Es wurden 2 abgeschlossene und 1 laufende Studie zur diagnostischen Güte unklarer Relevanz identifiziert, die jedoch keinen Einfluss auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung haben.

4.6 Landkarte der Beleglage

Auf eine tabellarische Darstellung der Beleglage wird aufgrund der übersichtlichen Evidenzlage verzichtet.

Für die Nutzenbewertung lagen weder Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette noch zum Schaden der Anti-D-Prophylaxe vor. Auch in den 2 ergänzend dargestellten Studien zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe zum Endpunkt Sensibilisierung zeigte sich kein Effekt dieser Intervention. Somit bleibt der Nutzen oder Schaden der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe unklar.

Die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Pränataltests zeigen, dass diese mit einer Sensitivität von 99,9 % (95 %-KI [99,5 %; 100 %]) und Spezifität von 99,1 % (95 %-KI [98,4 %; 99,5 %]) als sehr hoch bewertet werden kann. 10 von 11 Studien weisen allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien derjenigen der niedrig verzerrten Studie vergleichbar ausfällt. Die pränatale und postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors sind als gleichwertig zu betrachten.

Diese Ergebnisse basieren auf Berechnungen, bei denen die postnatale RhD-Bestimmung als Referenztest dient. Aus Untersuchungen zu diskordanten Ergebnissen von dem Prä- und Postnataltest mittels einer erneuten Untersuchung ergibt sich, dass der in dieser Nutzenbewertung verwendete Referenztest auch falsch-negative Ergebnisse erzeugen kann. Die Sensitivität des Postnataltests liegt mit über 99 % in der gleichen Größenordnung wie die des Pränataltests. Dies unterstützt zusätzlich die Bewertung, dass die beiden Tests für die Entscheidung hinsichtlich der postpartalen Anti-D-Prophylaxe austauschbar sind.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Da die aktuellen Mutterschafts-Richtlinien eine Behandlung aller RhD-negativen Schwangeren mit präpartaler Anti-D-Prophylaxe vorsehen, hat die Einführung eines Pränataltests zur Identifikation der Schwangeren mit RhD-positivem Fetus verschiedene potenzielle Effekte. Diese werden in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

Vermeidung der Gabe einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine relevanten Daten zu unerwünschten Ereignissen, d. h. zu möglichen Nebenwirkungen einer Anti-D-Prophylaxe, identifiziert. Derzeit wird davon ausgegangen, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Krankheitserregern erfolgt. Die Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene [3,4]. Insgesamt bleibt der patientenrelevante Nutzen der Vermeidung einer nicht indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe unklar.

Eine Testeinführung würde die Anzahl der Anti-D-Prophylaxen bei Schwangeren fast halbieren, da statt bislang etwa 15 % [1] nur noch etwa 8,2 % der Schwangeren eine Prophylaxe erhielten. Insgesamt könnten rund 50 000 präpartale Prophylaxen pro Jahr eingespart werden. Die Kosten der Präparate zur Anti-D-Prophylaxe und die Kosten der RhD-Testung wären gegeneinander abzuwägen. Eine detaillierte gesundheitsökonomische Evaluation der Testeinführung gehörte jedoch nicht zum Auftrag dieser Bewertung.

Ebenfalls nicht untersucht wurden die ethischen Fragen zum einen zur nicht indizierten Medikamentengabe und zum anderen zur Herstellung der Präparate zur Anti-D-Prophylaxe. Anti-D-Immunglobulin wird aus Plasmapools menschlicher Spender gewonnen. Dazu ist eine Immunisierung gesunder Spender notwendig, bei denen dadurch eine Notfallversorgung mit RhD-positivem Blut nicht mehr möglich ist. In Deutschland wird kein Anti-D-Immunglobulin hergestellt, was den Sinn der Regelungen des deutschen Transfusionsgesetzes hinsichtlich des Versorgungsauftrags, der Auswahl der Spender und der Spenderimmunisierung infrage stellt [24]. Die offizielle Berichterstattung des Paul-Ehrlich-Instituts [25] zeigt auf, dass im Jahr 2011 insgesamt 97 kg Anti-D-Immunglobulin komplett aus dem nicht europäischen Ausland importiert und in Deutschland verkauft wurden.

Indikationsgemäße Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Ob die präpartale Anti-D-Prophylaxe grundsätzlich sinnvoll ist, konnte im vorliegenden Bericht allein anhand von 2 hilfsweise bzw. ergänzend dargestellten Studien untersucht werden. Hierbei bleibt (auf der Basis von diesen 2 nur sehr begrenzt aussagekräftigen Studien) der Nutzen unklar; dies sollte jedoch nicht dahin gehend interpretiert werden, dass diese Prophylaxe aus der Schwangerenversorgung entfernt werden sollte. Da die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe vermutlich allenfalls minimales Schadenspotenzial hat,

erscheint es vertretbar, den möglichen Nutzen hier höher zu gewichten, so wie der G-BA es in den Mutterschafts-Richtlinien seit vielen Jahren festgelegt hat.

Einfluss auf die Adhärenz bei einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Es ist denkbar, dass sich die Adhärenz der Schwangeren durch die Testeinführung und den damit verbundenen gezielten Einsatz der indizierten Anti-D-Prophylaxe verbessern lässt. Daten, die diese Annahme stützen, wurden allerdings im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht identifiziert.

Gefahr von Risikokonstellationen ohne eine indizierte präpartale Anti-D-Prophylaxe

In der vorliegenden Bewertung ließen sich keine Studien identifizieren, die den Nutzen oder Schaden einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe belegen. Somit liegt auch kein Beleg dafür vor, dass der Pränataltest zu einem Schaden bei Schwangeren mit falsch-negativem Testergebnis führen könnte. Dies lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten aber auch nicht ausschließen. Daher wird im Folgenden eine Abschätzung entsprechender möglicher Schäden vorgenommen.

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 737 575 Lebendgeborene zur Welt gebracht [5]. Das aktuelle Vorgehen stellt sicher, dass alle RhD-negativen Schwangeren mit RhD-positivem Fetus, also 8,2 % der Schwangeren (ca. 60 500), eine präpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten [1]. Bei ca. 60 500 Schwangeren in Deutschland pro Jahr, bei denen eine Indikation besteht, wäre aufgrund der geschätzten Sensitivität von 99,9 % (95 %-KI [99,5; 100]) mit etwa 22 bis 319 Fällen zu rechnen, die ein falsch-negatives Testergebnis haben und die Prophylaxe nicht erhalten.

Es besteht für einen Teil der Schwangeren bei Weglassen der indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe das Risiko einer Sensibilisierung. In den beiden ergänzend dargestellten Studien wurden bei insgesamt 1185 RhD-negativen Schwangeren in den Kontrollgruppen 13 (ca. 1 %) Sensibilisierungen bis zur Geburt beobachtet.

Geht man von 22 bis 319 Schwangeren aus, die trotz Indikation infolge eines falsch-negativen Pränataltests keine präpartale Anti-D-Prophylaxe in Deutschland erhalten würden, bedeutet dies, dass nach Einführung des Pränataltests mit ca. 0 bis 3 zusätzlichen Fällen pro Jahr zu rechnen wäre, die von einer Sensibilisierung während der Schwangerschaft betroffen wären.

Auch trotz der Gabe einer präpartalen Prophylaxe kann es zu Sensibilisierungen kommen. Um wie viel sich die Anzahl der Sensibilisierungen durch die Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe verringern würde, ist nach der Auswertung der Studien unklar. Hier konnte keine Datengrundlage gefunden werden, die für eine valide Schätzung des Effekts ausreicht (siehe Abschnitt 4.2.4). Bei der Einordnung der Bedeutung der potenziellen zusätzlichen Sensibilisierungen ist außerdem zu berücksichtigen, dass zum einen der Anteil an Frauen mit einer Folgeschwangerschaft bei ca. 50 % liegt und sich zum anderen nicht aus jeder Sensibilisierung eine hämolytische Anämie des Fetus beziehungsweise Neugeborenen ergibt

(ca. 60 % der Feten entwickeln bei einer Rhesusinkompatibilität im Mutterleib eine hämolytische Anämie [maximale Annahme angelehnt an [1]]). Theoretisch ist daher nach Einführung des Pränataltests mit zusätzlichen Fällen von hämolytischen Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen aufgrund von nicht gegebener präpartaler Anti-D-Prophylaxe zu rechnen. Die Größenordnung dürfte aber in einem kaum messbaren Bereich liegen.

Konsequenzen der Teststrategie zur Gabe der postpartalen Anti-D-Prophylaxe

Im Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass 2 Studien existieren [10,16], welche zeigen, dass der postnatale Test auch falsch-negative Ergebnisse bei der RhD-Bestimmung des Neugeborenen erzielt. Ursache der Fehler waren zum Teil Probenverwechslungen zwischen Mutter und Kind im Kreißsaal. Im Stellungnahmeverfahren wurde dargelegt, dass dies bei der pränatalen Testung deutlich unwahrscheinlicher ist, da es sich dabei nur um eine einzige Probenentnahme (bei der Mutter) handelt. Des Weiteren wurden in den Studien durch die serologische Bestimmung im Postnataltest RhD-Varianten mit verminderter Antigenexpression nicht entdeckt und als negativ eingestuft. Durch die Genotypisierung im Pränataltest wurden diese aber identifiziert. Diese RhD-Varianten können zur Sensibilisierung der Frau führen [22,26] und werden daher auch von der Richtlinie Hämotherapie [23] als RhD-positiv bezeichnet. In der Erörterung wurden solche postnatal falsch-negativen Testergebnisse als eine der möglichen Ursachen dafür genannt, dass trotz Prophylaxe in Deutschland immer noch ca. 300 Fälle von RhD-Inkompatibilität pro Jahr auftreten.

Im Weiteren wird auf die Konsequenzen der 2 Möglichkeiten der Einführung des Pränataltests hinsichtlich der postpartalen Anti-D-Prophylaxe eingegangen.

Postpartale Anti-D-Prophylaxe bei mindestens 1 RhD-positivem Testausgang im Prä- oder Postnataltest

Die von der Bundesärztekammer 2017 veröffentlichte Richtlinie zur Hämotherapie [23] erachtet die präpartale Anti-D-Prophylaxe bei Schwangeren als nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren als RhD-negativ bestimmt wurde, und empfiehlt in solchen Fällen weiterhin die Bestimmung des Merkmals RhD nach der Geburt, vorzugsweise aus Nabelschnurblut.

Das Ergebnis des Pränataltests ließe sich in die postnatale Teststrategie zur Identifikation der Frauen mit Indikation für die postpartale Anti-D-Prophylaxe integrieren, indem man alle zwischen dem Prä- und Postnataltest diskordanten Fälle als positiv bewertet. Dadurch könnte im Prinzip der Einsatz des pränatalen Tests verhindern, dass die betroffenen Frauen trotz vorhandener Indikation postpartal keine Anti-D-Prophylaxe erhalten. Da jedoch sowohl der pränatale als auch der postnatale Test eine sehr hohe Sensitivität aufweist, dürfte die Größenordnung der durch eine Doppeltestung verhinderten hämolytischen Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen in einem kaum messbaren Bereich liegen, maximal im 1-stelligen Bereich pro Jahr.

Postpartale Anti-D-Prophylaxe für alle im Pränataltest als RhD-positiv Getesteten

2 Studien [10,16] zeigen, dass der Postnataltest falsch-negative Ergebnisse in ähnlicher Größenordnung wie der Pränataltest erzeugt. In beiden Studien traten sogar mehr falsch-negative Ergebnisse im Postnataltest auf als im Pränataltest (Abschnitt 4.4.5). Der Anteil falsch-negativer Ergebnisse sowohl bei dem pränatalen als auch dem postnatalen Test liegt im Promillebereich und es kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil hämolytischer Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen noch deutlich niedriger ist. Beim Ersetzen des Postnataltests durch den Pränataltest würde sich daher weder die Rate fälschlicherweise vorenthaltener Anti-D-Prophylaxen noch die Rate hämolytischer Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen messbar unterscheiden.

In Dänemark und in den Niederlanden wurde die postnatale Testung durch die alleinige Pränataltestung, welche dann auch die postpartale Anti-D-Prophylaxe steuert, ersetzt [10,11]. Zu beachten ist hierbei, dass in diesen Ländern vor der Empfehlung zur Abschaffung des Postnataltests eine Evaluierung des Screeningprogramms vorgenommen wurde. So könnte es auch für Deutschland empfehlenswert sein, erst nach einer Evaluierungsphase, bei der die Sensitivität des nicht invasiven Pränataltests innerhalb der Versorgungsstruktur in Deutschland überprüft wird, die Entscheidung zu treffen, ob der Postnataltest gänzlich verzichtbar ist.

Publication Bias

Die vorliegenden Daten geben keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt.

6 Fazit

Diagnostische Güte des Pränataltests

Die 11 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zeigen eine sehr hohe Sensitivität von 99,9 % (95 %-KI [99,5; 100]) und eine sehr hohe Spezifität von 99,1 % (95 %-KI [98,4; 99,5]) des Tests. 10 von 11 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien derjenigen der niedrig verzerrten Studie vergleichbar ausfällt. Die pränatale und postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors sind als gleichwertig zu betrachten. Bei den vorliegenden Subgruppenanalysen wurde beobachtet, dass in 2 von 3 Studien der Pränataltest vor der 8. bzw. 11. Schwangerschaftswoche bei der Testdurchführung eine deutlich geringere Sensitivität aufwies. Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften lagen 2 verwertbare Studien vor, aus welchen sich aber keine Aussage zum Einfluss dieses Faktors ableiten lässt.

Steuerung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Es lagen keine vergleichenden Interventionsstudien vor, in denen die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der Anti-D-Prophylaxe untersucht wurde. Ebenso fanden sich keine Studien dazu, welchen möglichen Schaden eine nicht indizierte Anti-D-Prophylaxe mit sich bringt. Aus 2 nur ergänzend betrachteten vergleichenden Interventionsstudien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe (mit in Deutschland nicht zugelassener Dosierung) ließen sich keine Aussagen zum Nutzen einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe ableiten.

Der patientenrelevante Nutzen oder Schaden einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist somit unklar. Aufgrund der hohen Sensitivität des Pränataltests wäre nur mit einer geringen Zahl an präpartal fälschlicherweise nicht gegebenen Anti-D-Prophylaxen zu rechnen. Die entsprechenden unerwünschten Folgen wären daher als nicht messbar klein einzuschätzen, selbst, wenn die präpartale Anti-D-Prophylaxe einen Nutzen hat. Ethische, ressourcenbedingte oder ökonomische Vorteile der mit dem Test verbundenen Einsparung nicht indizierter präpartaler Anti-D-Prophylaxen waren nicht Gegenstand der Bewertung.

Steuerung der postpartalen Anti-D-Prophylaxe

Die obigen Ergebnisse zur diagnostischen Güte der pränatalen Rhesusfaktorbestimmung beruhen auf dem Vergleich mit postnatalen Testergebnissen als Referenzstandard. 2 Studien zeigen jedoch, dass auch der Postnataltest falsch-negative Ergebnisse in ähnlicher Größenordnung wie der Pränataltest erzeugt, sodass die gemessenen Werte eine geringfügige Unterschätzung der wahren Sensitivität des Pränataltests bedeuten.

Insgesamt sind die Auswirkungen der Einführung des Pränataltests durch fälschlicherweise nicht gegebene Anti-D-Prophylaxen und die entsprechenden unerwünschten Folgen als nicht messbar klein einzuschätzen. Dies gilt einerseits für die Teststrategie, bei der jede Frau eine

postpartale Anti-D-Prophylaxe erhält, deren Kind im Prä- und / oder Postnataltest als RhD-positiv eingestuft wurde. Andererseits gilt dies auch für eine Teststrategie, bei der der Pränataltest den Postnataltest ersetzt und auch für die Entscheidung für oder gegen eine postpartale Anti-D-Prophylaxe eingesetzt wird.

Zur Steuerung der postpartalen Anti-D-Prophylaxe ergibt sich zusammenfassend kein höherer Nutzen oder Schaden, wenn die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors den derzeit verwendeten Postnataltest ergänzt oder ersetzt, d. h. der pränatale Test ist gleichwertig zum postnatalen Test. Die Bewertung des Einsatzes als Ersatz für den Postnataltest gilt unter der Bedingung einer entsprechenden Qualitätssicherung bei der Einführung des Pränataltests in Deutschland.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.09.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.01.2017 wurde am 18.01.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.02.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 22.05.2017) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 22.09.2017, wurde am 05.10.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.11.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 29.11.2017 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- In Kapitel 1 wurde die Literaturstelle zur NICE-Richtlinie aktualisiert.
- In Kapitel 2 wurde die Fragestellung in Bezug auf die Intervention durch die Ergänzung von „in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe“ spezifiziert.
- In Abschnitt A2 und Abschnitt A2.1 der Methodik gemäß Berichtsplan wurde die Beibehaltung der postnatalen Bestimmung des Rhesusfaktors des Neugeborenen als Möglichkeit des Einsatzes der zu bewertenden Intervention ergänzt. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Bewertung des Nutzens einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe. In Abschnitt A2.3 der Methodik gemäß Berichtsplan sind die daraus resultierenden zusätzlichen Einschlusskriterien beschrieben.
- In Abschnitt A2.1.4 der Methodik gemäß Berichtsplan wurde die Formulierung „Es ist zu erwarten, dass hochwertige Kohortenstudien vorliegen“ ersetzt durch „Es ist möglich, dass ...“.
- In den Abschnitten A2.1.3, A2.2.3 und A2.3.3 der Methodik gemäß Berichtsplan zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde ergänzt, dass sich immer alle Endpunkte – soweit sinnvoll und nicht spezifiziert – auf alle Teilnehmergruppen (Schwangere, Mütter, Feten, Kinder) beziehen. Zusätzlich wurde in den gleichen Abschnitten die Endpunktbezeichnung „unerwünschte Wirkungen“ ersetzt durch die in den Studien zu erwartende Operationalisierung „unerwünschte Ereignisse“.
- Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht.

- Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan
 - Es lag umfangreiche Evidenz zur Testgüte des zu bewertenden Pränataltests vor und zugleich eine hohe Anzahl an Studien mit vergleichsweise kleinen Teilnehmerzahlen. Daher werden in diesem Bericht nur die 10 größten der eingeschlossenen Studien bewertet. Von insgesamt ca. 54 600 RhD-negativen Schwangeren, welche in den eingeschlossenen Studien ausgewertet wurden, flossen mit den 10 größten Studien über 90 % der ausgewerteten Studienteilnehmerinnen in die Bewertung ein.
- Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan
 - Im Vergleich zum Berichtsplan ergeben sich im Vorbericht Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden [27] erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte der Methodik gemäß Berichtsplan:

- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.8.5 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- In Metaanalysen wird ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.8.2.1 der Methodik gemäß Berichtsplan).

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Inhaltliche Änderung im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht
 - In Kapitel 1 wurde eine Schätzung zu den aktuellen Sensibilisierungen pro Jahr aufgenommen.
 - In Kapitel 5 wurden aufgrund von 2 Stellungnahmen folgende Punkte überarbeitet / ergänzt:
 - ethische Aspekte hinsichtlich der Herstellung der Anti-D-Prophylaxe
 - Die grobe Abschätzung des möglichen Schadens einer Einführung des Pränataltests wurde aufgrund der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Untersuchungen zu falsch-negativen Ergebnissen des Postnataltests als nicht mehr sinnvoll erachtet. Stattdessen wurden deskriptiv mögliche Konsequenzen der beiden Möglichkeiten der Pränataltesteinführung – ergänzend oder als Ersatz zum Postnataltest – beschrieben.
 - In Kapitel 6 wurden aufgrund von 2 Stellungnahmen folgende Punkte überarbeitet / ergänzt:
 - mögliche Abhängigkeit der diagnostischen Güte von der Schwangerschaftswoche / einer Mehrlingsschwangerschaft
 - Die beiden Möglichkeiten der Testeinführung und ihre Konsequenzen wurden aufgeführt.
 - Infolge der Nachrecherche wurden 2 weitere relevante Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen [12,28] (Tabelle 9). Aufgrund der großen Teilnehmerzahl bei Haimila 2017 [12] wurde diese zusätzlich zu den bisherigen 10 größten Studien bewertet (Abschnitte 4.4.1, A3.4.1 und A3.4.2) . Somit wurden 11 Studien in die Auswertung der diagnostischen Güte eingeschlossen. Es ergaben sich Änderungen in den Ergebnissen zur Testgüte des Pränataltests (Tabelle 23).
 - Es wurden zusätzlich Studien untersucht, die zeigen konnten, dass der Postnataltest falsch-negative Ergebnisse in ähnlicher Größenordnung wie der Pränataltest erzeugt

(Abschnitte 4.4.5 und A3.5.2). Daraus ergab sich kein höherer Nutzen oder Schaden, wenn die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors den derzeit verwendeten Postnataltest ergänzt oder ersetzt.

- Die Ergebnisse der ergänzend betrachteten Studien werden nur noch in den Details ausführlicher dargestellt (Abschnitt A3.3.2).
- Spezifizierung der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht
 - Der Studienpool zur diagnostischen Güte wurde dahin gehend geprüft, welche Studien die diskordanten Ergebnisse zwischen dem Prä- und Postnataltest mit einer 3. Untersuchung bezüglich der Gründe für Unterschiede zwischen den beiden Tests analysieren (betrifft Abschnitt A2.4.4 der Methodik gemäß Berichtsplan / Vorbericht sowie die Abschnitte 3, 4.4.5 und A3.5.2).
 - Im Vorbericht wurde im Methodenabschnitt A2 (A2 der Methodik gemäß Berichtsplan) gemutmaß, dass mit einer höheren Zahl von Sensibilisierungen zu rechnen ist, wenn der pränatale Test den postnatalen Test ersetzt. Diese Annahme ist aufgrund der Erkenntnis, dass es auch beim Postnataltest zu falsch-negativen Ergebnissen kommt, nicht mehr korrekt.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan

Der Nutzen des pränatalen Tests zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Der Nutzen von diagnostischen Verfahren lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bewerten. Dabei werden Personen (idealerweise zufällig) unterschiedlichen Strategien zugeteilt [29]. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Abbildung 1 stellt die potenziellen Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette unter Hinzunahme des zu bewertenden Pränataltests dar.

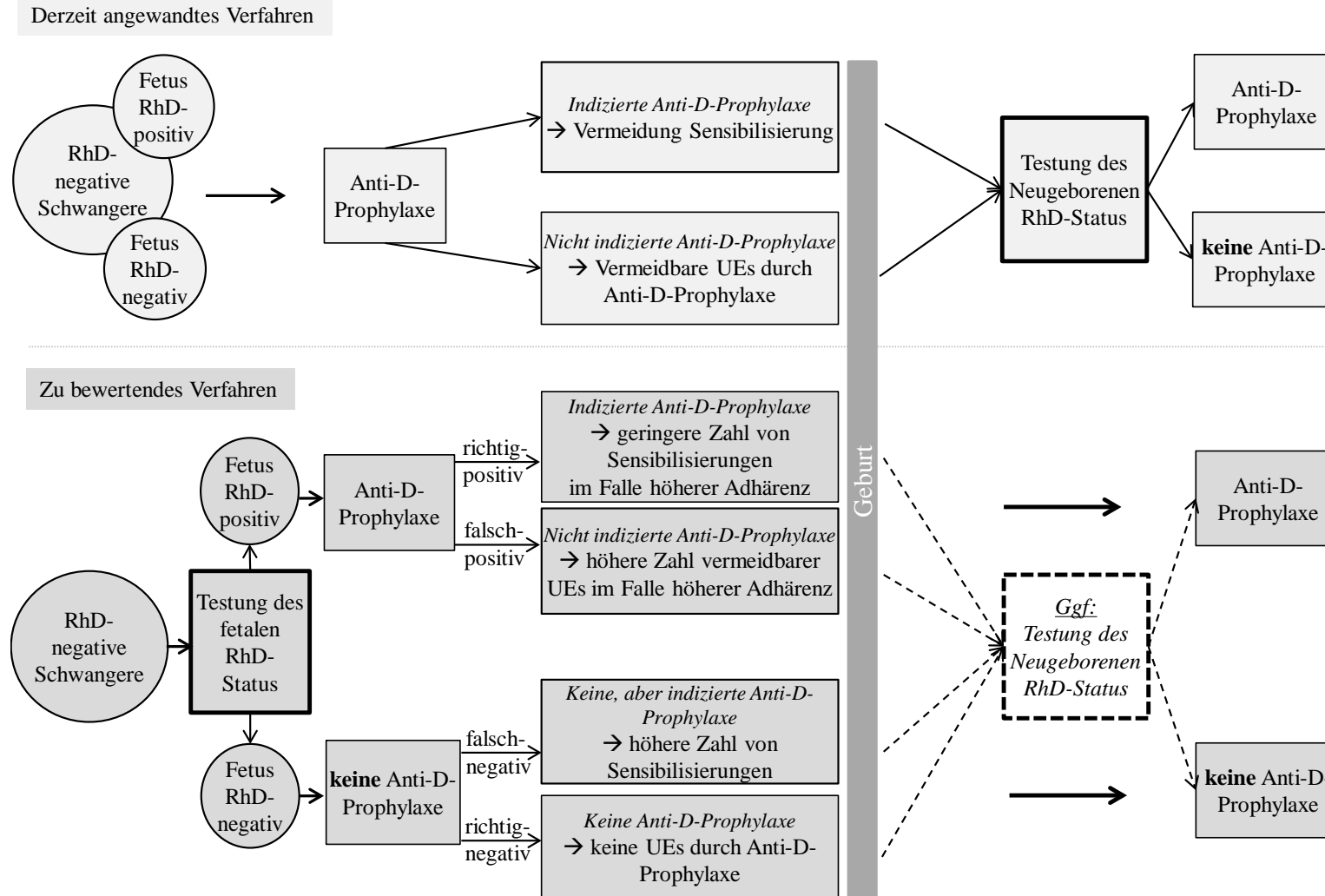


Abbildung 1: Darstellung potenzieller Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette im Vergleich zwischen bisherigem (oben) und neuem Vorgehen (unten) unter Hinzunahme des Pränataltests und ggf. Wegfall des postnatalen Tests

In die Bewertung fließen auch Studien im Anreicherungsdesign ein, die ausschließlich Effekte bei Schwangeren mit einem bestimmten Testergebnis (Fetus RhD-positiv oder RhD-negativ) untersuchen.

Details zu diesem Vorgehen finden sich in Abschnitt A2.1.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Liegen vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gemäß Abbildung 1 gegenübergestellt und die diagnostische Güte untersucht.

Ein Nutzen lässt sich insgesamt nur dann feststellen, wenn entsprechende Erkenntnisse mindestens zu folgenden Teilfragen vorliegen:

- diagnostische Güte der pränatalen Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors
- Nutzen und Schaden des Unterlassens der Anti-D-Prophylaxe bei negativem Testergebnis (richtig-negative und falsch-negative Testung des fetalen Rhesusfaktors)

In der Subgruppe der Schwangeren mit richtig-negativem Testergebnis des fetalen Rhesusfaktors könnte ein Nutzen entstehen, insbesondere, wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe vermieden werden können. Umgekehrt könnte ein Schaden entstehen, wenn nach falsch-negativem Test auf eine prä- und ggf. postpartale Anti-D-Prophylaxe verzichtet wird, was dann zu Sensibilisierungen führen könnte.

Der pränatale RhD-Test kann als Ersatz oder in Ergänzung zum postnatalen Test angewendet werden.

Dadurch entstehen hinsichtlich des Effekts bei falsch-negativem Testergebnis die nachfolgenden 2 Varianten:

- Variante 1: Der pränatale Test des fetalen RhD-Status ergänzt den bisherigen postnatalen Test am Neugeborenen.

Schwangere mit einem falsch-negativen pränatalen Testergebnis erhalten präpartal keine Anti-D-Prophylaxe. Es könnte zu zusätzlichen Sensibilisierungen kommen. Weil der Nutzen der (zusätzlichen) präpartalen Anti-D-Prophylaxe nicht hinreichend klar ist [30], erfolgt hierzu im Rahmen des vorliegenden Berichts eine Bewertung (siehe Abschnitt A2.3).

- Variante 2: Der pränatale Test des fetalen RhD-Status ersetzt den bisherigen postnatalen Test am Neugeborenen.

Schwangere mit einem falsch-negativen Testergebnis erhalten nicht nur präpartal, sondern auch postpartal keine Anti-D-Prophylaxe. Es ist mit einer höheren Zahl von Sensibilisierungen zu rechnen, da der Effekt der postpartalen Anti-D-Prophylaxe unstrittig ist [31] (es ergab sich eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2). Daher erscheint eine Bewertung des Nutzens der postpartalen Anti-D-Prophylaxe (im Vergleich zu keiner Prophylaxe) im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht erforderlich.

Um einen Nutzen des Pränataltests anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte bewerten zu können, werden daher zusammenfassend folgende Arten von Studien betrachtet:

- 1) Studien zum Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe (vermeidbare unerwünschte Ereignisse) (Abschnitt A2.2)
- 2) Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe (vermeidbare Sensibilisierungen / hämolytische Anämien) (Abschnitt A2.3)
- 3) Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt A2.4)

Die Effekte eines negativen Pränatal-Testergebnisses lassen sich mit den oben genannten Studien untersuchen, was jedoch nicht für Effekte eines positiven Pränatal-Testergebnisses gilt. Untersuchungen zur Subgruppe der Schwangeren mit positivem Testergebnis des Fetus (Effekte aufgrund veränderter Adhärenz) sind ohne Einsatz des Pränataltests nicht möglich und werden gemäß Abschnitt A2.1.7 berücksichtigt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung

A2.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist eine nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors und ein regelhaftes Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen RhD-negativen Fetus anzeigt. Eine zulassungsgemäße präpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten ausschließlich die Frauen mit einem pränatalen Testergebnis, das einen RhD-positiven Fetus anzeigt. Es werden Strategien betrachtet, die die Entscheidung über die Gabe einer zusätzlichen postpartalen Anti-D-Prophylaxe auf Basis der pränatalen oder einer weiteren postnatalen Rhesusfaktorbestimmung treffen.

Die Vergleichsintervention stellt die regelhafte präpartale zulassungsgemäße Anti-D-Prophylaxe bei allen RhD-negativen Schwangeren ohne pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors dar. Die RhD-negativen Frauen, bei denen ein postnataler Test ein RhD-positives Neugeborenes anzeigt, erhalten eine zusätzliche postpartale Anti-D-Prophylaxe.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen,
- unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

Ist eine Bewertung auf Basis des Endpunkts Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen nicht möglich, wird auf folgenden Endpunkt zurückgegriffen:

- Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen

Der Laborwert Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen wird als ausreichend valider Surrogatendpunkt betrachtet, da ausreichende Evidenz dafür vorliegt, dass aus einer Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen ein Schaden in relevanter Größenordnung resultieren kann, der ohne Sensibilisierung nicht möglich ist (siehe Kapitel 1).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist möglich, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien vorliegen. Sollte die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)

Einschlusskriterien	
Ea1	Population: RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Ea2	Prüfintervention: nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors und regelhaftes Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen RhD-negativen Fetus anzeigt (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
Ea3	Vergleichsintervention: Gabe einer Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
Ea4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
Ea5	RCTs, gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
Ea6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [32] oder TREND-Statements [33] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>Anti-D: gegen das RhD-Antigen gerichtetes Immunglobulin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.1.7 Studien im Anreicherungsdesign

In die Bewertung fließen auch Studien im Anreicherungsdesign ein, die ausschließlich Effekte bei Schwangeren mit einem bestimmten Testergebnis (Fetus RhD-positiv oder RhD-negativ) untersuchen. Bei Schwangeren mit einem Pränatal-Testergebnis, das einen RhD-positiven Fetus anzeigt, lassen sich die Effekte aufgrund veränderter Adhärenz mit und ohne Kenntnis des Testergebnisses untersuchen. Die Effekte einer veränderten Behandlungsstrategie (mit und ohne Anti-D-Prophylaxe) können an Schwangeren mit RhD-negativ getestetem Fetus erforscht werden.

A2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe in die Untersuchung

A2.2.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere und Frauen post partum jeweils ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist das Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe.

Die Vergleichsintervention ist die zulassungsgemäße Gabe von Anti-D-Prophylaxe.

A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.2.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.2.2 genannten Interventionen und alle unter A2.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es ist denkbar, dass die zu prüfende Intervention einen dramatischen Effekt hinsichtlich unerwünschter Ereignisse aufweist, der sich auch in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Wenn die auf RCTs basierende Datenlage nicht reicht, um den patientenrelevanten Nutzen des Unterlassens einer prä- und postpartalen Anti-D-Prophylaxe mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung daher auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Auf Basis solcher Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe)

Einschlusskriterien	
Eb1	Population: RhD-negative Schwangere und Frauen post partum jeweils ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Eb2	Prüfintervention: Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe
Eb3	Vergleichsintervention: zulassungsgemäße Gabe einer Anti-D-Prophylaxe
Eb4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.3 formuliert
Eb5	RCTs, gegebenenfalls Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
Eb6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [32], TREND- [33] oder STROBE-Statements [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>Anti-D: gegen das RhD-Antigen gerichtetes Immunglobulin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

A2.3.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

A2.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist die zulassungsgemäße präpartale Gabe einer Anti-D-Prophylaxe.

Die Vergleichsintervention ist das Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe.

Das Vorgehen hinsichtlich der Gabe einer postpartalen Anti-D-Prophylaxe ist bei der Prüf- und Vergleichsintervention gleich.

A2.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse einer Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe wird mit der Methodik gemäß Abschnitt A2.2 untersucht. Die entsprechenden Ergebnisse fließen auch in die Gesamtabwägung zum Nutzen der Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe ein.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

Ist eine Bewertung auf Basis des Endpunkts Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen nicht möglich, wird auf folgenden Endpunkt zurückgegriffen:

- Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.3.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.3.2 genannten Interventionen und alle unter A2.3.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist möglich, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien vorliegen. Sollte die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

A2.3.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.3.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe)

Einschlusskriterien	
Ec1	Population: RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Ec2	Prüfintervention: zulassungsgemäße Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
Ec3	Vergleichsintervention: Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
Ec4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.3.3 formuliert
Ec5	RCTs, gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle (siehe auch A2.3.4)
Ec6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [32] oder TREND-Statements [33] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>Anti-D: gegen das RhD-Antigen gerichtetes Immunglobulin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

A2.4.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

A2.4.2 Indextest

Der Indextest ist eine nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.

A2.4.3 Referenztest

Den Referenztest stellt die postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes dar.

A2.4.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Ergebnisse zum prä- und postnatal bestimmten Rhesusfaktor zur Berechnung der diagnostischen Güte des Indextests ableitbar sind (es ergab sich eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2).

A2.4.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors möglichst unverzerrt bestimmen zu können, fließen prospektive diagnostische Kohorten-

studien mit pränataler (Indextest) und postnataler (Referenztest) Rhesusfaktor-Bestimmung in die Nutzenbewertung ein. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Frauen und die Dokumentation fehlender Werte notwendig.

A2.4.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.4.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
Ed1	Population: RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Ed2	Indextest: nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors
Ed3	Referenztest: postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes
Ed4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.4.4)
Ed5	prospektiv geplante Kohortenstudien wie in Abschnitt A2.4.5 beschrieben
Ed6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [35] oder STROBE-Statements [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

A2.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3

(Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie, beziehungsweise Referenztest bei Diagnosestudien).

A2.6 Informationsbeschaffung

A2.6.1 Primäre Suchquellen

A2.6.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

A2.6.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.6.2 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.6.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.6.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

A2.6.2.3 Durch den G BA übermittelte Dokumente

Die vom G BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.6.2.4 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.6.2.5 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.6.2.6 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- durch den G BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 1 Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.7 Informationsbewertung

A2.7.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung als hoch erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

A2.7.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [36]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als hoch führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.8 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.8.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (bei Interventionsstudien) und Zielgrößen (bei Studien zur diagnostischen Güte) werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [37].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [38].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.8.2 Metaanalysen

A2.8.2.1 Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [29] genannt sind. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [39].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [40]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [27], siehe Abschnitt A1.2). Bei bedeutsamer

Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.8.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.8.5).

A2.8.2.2 Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [41] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität eine bivariate Metaanalyse durchgeführt [42]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [43,44]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird für die metaanalytische Zusammenfassung auf den negativen prädiktiven Wert (NPV) zurückgegriffen.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch dargestellt. Ergebnisse verschiedener Indextests, die aus derselben Studie stammen, werden durch eine Verbindungslinie gekennzeichnet. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [45].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.8.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen

Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.8.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A2.8.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG [27], siehe Abschnitt A1.2). Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.8.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitätsbeziehungswise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Gestationsalter bei Testdurchführung
- Mehrlingsschwangerschaft

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Suchquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

Nachfolgend sind die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss dargestellt.

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der Suche nach Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte. Die letzte Suche fand am 25.09.2017 statt.

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der Suche nach Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe). Die letzte Suche fand am 26.09.2017 statt.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

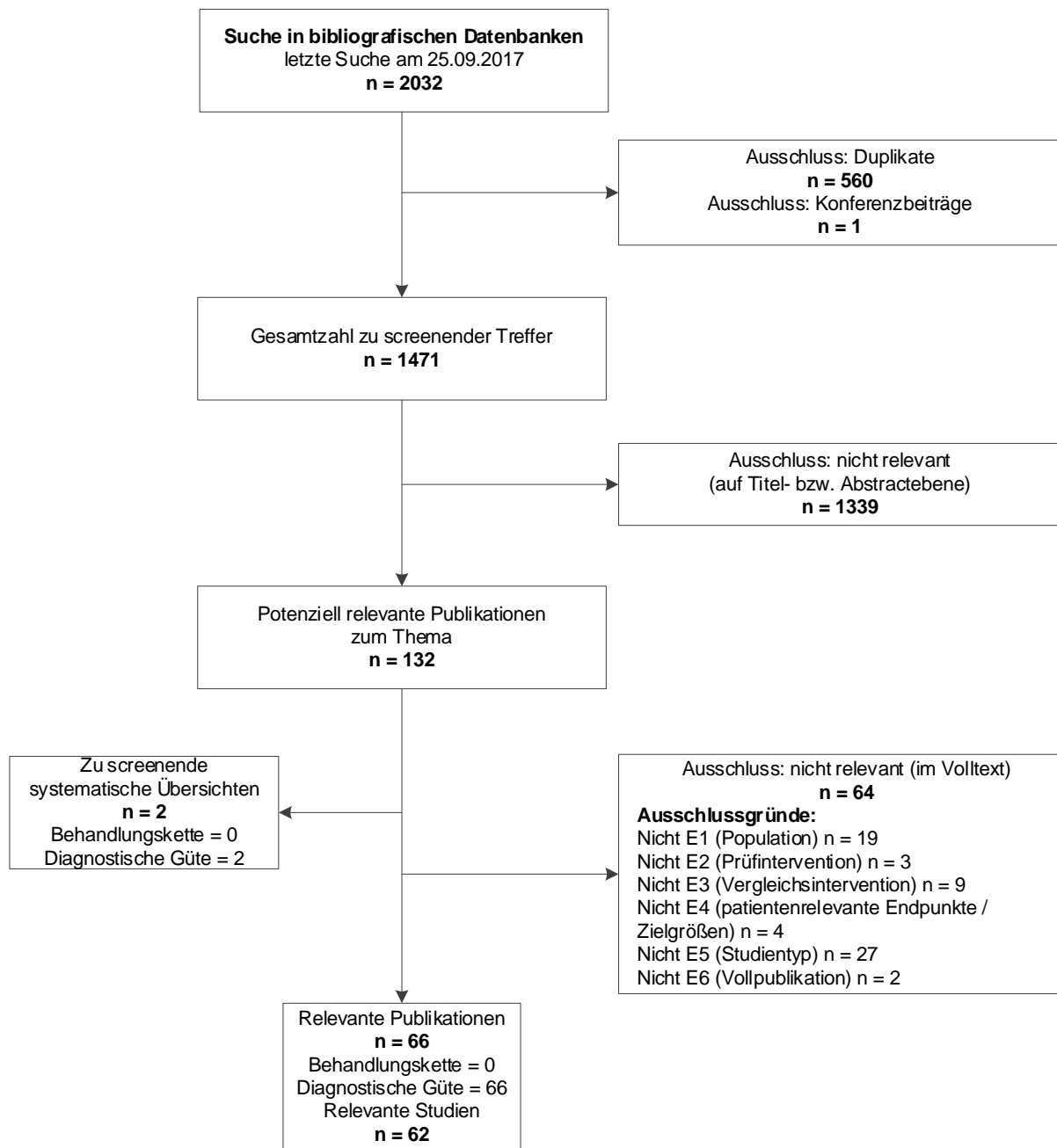


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte

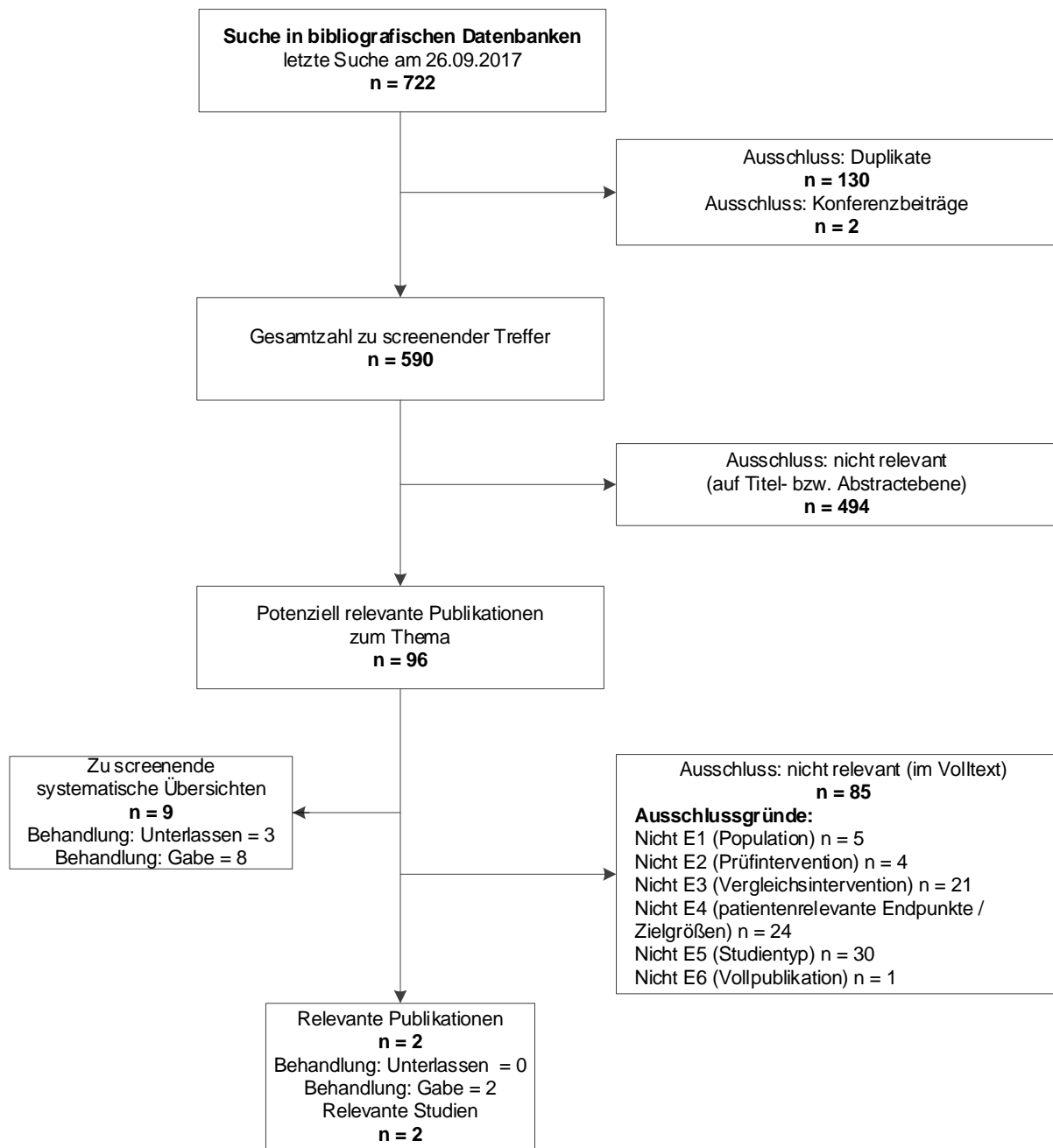


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde folgende relevante Studie bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00871195	Moise 2013 ^a	ClinicalTrials.gov [46]	nein
a: Studie zur diagnostischen Güte			

Für die in Tabelle 7 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00832962	Routine Fetal RhD Genotyping for RhD-Pregnant Women (GENIFERH)	ClinicalTrials.gov [47]	abgeschlossen ^b	nein
NCT01054716	Evaluation of a Noninvasive Fetal RHD Genotyping Test (IRIS)	ClinicalTrials.gov [48]	abgeschlossen ^b	nein
NCT02787486	Expanded Noninvasive Genomic Medical Assessment: The Enigma Study	ClinicalTrials.gov [49]	laufend ^b	nein
<p>a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.</p> <p>b: Studie zur diagnostischen Güte</p>				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 25.09.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA / FDA wurden keine öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente identifiziert.

A3.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 8):

Tabelle 8: In Dokumenten vom G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
De Haas 2016 ^a	Primärpublikation [50]
Clausen 2014 ^a	Primärpublikation [51]
Lo / Wainscoat ^a	Patentbericht [52]
a: Studie zur diagnostischen Güte	

A3.1.2.4 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 65 relevante Studien (71 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 9). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette		
Es wurde keine Studie identifiziert.		
Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer Anti-D-Prophylaxe		
Es wurde keine Studie identifiziert.		
Ergänzend dargestellte Studien zum Nutzen einer Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe		
Huchet 1987	[8]	nein
Lee 1995	[9]	nein
Studien zur diagnostischen Güte (für die Bewertung betrachtet)^a		
De Haas 2016	[10,50,53]	nein
Clausen 2014	[11,51,54]	nein
Haimila 2017	[12]	nein
Wikman 2012	[13]	nein
Chitty 2014	[14]	nein
Finning 2008	[15]	nein
Müller 2008	[16,55]	nein
Macher 2012	[17]	nein
Akolekar 2011	[18]	nein
Minon 2008	[19]	nein
Soothill 2015	[20]	nein
Studien zur diagnostischen Güte^a (für die Bewertung nicht verwertet)^b		
Moise 2016	[56]	nein
Boggione 2016	[57]	nein
Grande 2013	[58]	nein
Gautier 2005	[59]	nein
Minon 2005c	[60]	nein
Bombard 2011	[61]	nein
Guinhard 2014c	[62]	nein
Ziza 2017	[63]	nein
Dovc-Drnovsek 2013	[64]	nein
Hyland 2009	[65]	nein
Manzanares 2014	[21]	nein
Moise 2013	[66]	nein
Randen 2003	[67]	nein
Cardo 2010	[68]	nein
Costa 2002	[69]	nein
Benachi 2012	[70]	nein
Zhou 2005	[71]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Studien zur diagnostischen Güte^a (für die Bewertung nicht verwertet^b)		
Cunningham 1999	[72]	nein
Sedrak 2011	[73]	nein
Amaral 2011	[74]	nein
Machado 2006	[75]	nein
Wang 2009	[76]	nein
Dricot 2006 ^c	[77]	nein
Sapa 2014 ^c	[78]	nein
Moussa 2012	[79]	nein
Sesarini 2009 ^c	[80]	nein
Lo 1998	[81]	nein
Grootkerk-Tax 2006	[82]	nein
Al-Yatama 2007	[83]	nein
Gielezynska 2011 ^c	[84]	nein
Gonenc 2015	[85]	nein
Moezzi 2016	[86]	nein
Sillence 2015	[87]	nein
Hromadnikova 2005	[88]	nein
Clausen 2005	[89,90]	nein
Zhang 2000	[91]	nein
Turner 2003	[92]	nein
Ahmadi 2016	[93]	nein
Aykut 2013	[94]	nein
Guz 2004 ^c	[95]	nein
Siva 2003	[96]	nein
Keshavarz 2015	[97]	nein
Di Simone 2006	[98]	nein
Hromadnikova 2005	[99]	nein
Zhang 2010 ^c	[100]	nein
Mohammed 2010	[101]	nein
Xiong 2017	[28]	nein
Al-Mufti 1998	[102]	nein
Rouillac-Le Sciellour 2004	[103]	nein
Kimura 2008	[104]	nein
Sekizawa 1996	[105]	nein
Lo / Wainscoat	[52]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

a: jeweils geordnet nach absteigender Zahl der Teilnehmer
 b: Diese Studien werden im weiteren Verlauf aufgrund der geringen Studiengröße nicht weiter betrachtet. Eine Erläuterung dazu findet sich in Abschnitt A1.2.
 c: Publikation, die weder in englischer noch deutscher Sprache verfasst, nur auf Basis des englischen Abstracts eingeschlossen und daher nur eingeschränkt auf Relevanz geprüft wurde.

A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Bei allen 3 in Studienregistern identifizierten Studien unklarer Relevanz handelt es sich um Studien zur diagnostischen Güte, von denen vor dem Hintergrund der umfangreichen vorliegenden Evidenz kein Einfluss auf das Fazit zu erwarten ist.

A3.2 Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 10: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie	Studiendesign	N	Anti-D-Prophylaxen	Keine Anti-D-Prophylaxe	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte
Huchet 1987	prospektive vergleichende Interventionsstudie ^a	1969	927 ^b	955 ^b	23 Entbindungskliniken in der Region Paris; Januar 1983 bis Juni 1984	Sensibilisierung
Lee 1995	RCT	2541	1268	1273	multizentrisch durch Geburtshilfeeinrichtungen in ganz UK; Zeitraum: k. A.	Sensibilisierung

a: Gruppenzuteilung: ungerades / gerades Geburtsjahr
 b: 87 ausgeschlossene Studienteilnehmerinnen ohne Gruppenzuteilung
 k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmerinnen; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Studienteilnehmerinnen – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Huchet 1987	▪ RhD-negative Einlingsschwangerschaften	▪ k. A.
Lee 1995	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Erstgebärende ^a	▪ sensibilisierte RhD-negative Erstgebärende

a: Schwangere Frauen, welche bereits eine Anti-D-Prophylaxe erhalten hatten und noch Antikörper aufwiesen, wurden eingeschlossen.
 k. A.: keine Angabe; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Anzahl RhD- positiver Kinder n	Anzahl RhD- negativer Kinder ^a n	Studien- / Therapie- abbrecher
Huchet 1987					
Intervention	927	k. A.	599	328	k. A.
Kontrolle	955	k. A.	590	365	k. A.
Lee 1995					
Intervention	1268	k. A.	513	393	362 ^b
Kontrolle	1273	k. A.	595	398	280 ^c
<p>a: Im weiteren Studienverlauf wurde der Anteil der Frauen mit RhD-negativen Kindern nicht mehr betrachtet, weil sie für die Erhebung des Endpunkts keine Rolle spielen.</p> <p>b: 52 Frauen haben nur eine Dosis Anti-D-Ig erhalten, weshalb sie aus der Analyse ausgeschlossen wurden; bei 27 Kindern ist der RhD-Status nicht bekannt; 19 Frauen wurden bei Geburt nicht getestet, erhielten aber die Anti-D-Prophylaxe; zu den anderen 264 Abbrechern wurden k. A. gemacht.</p> <p>c: Bei 21 Kindern ist der RhD-Status nicht bekannt; 1 Frau hat ihr Kind in der 13. SSW verloren; 53 Frauen wurden bei Geburt nicht getestet; zu den anderen 205 Abbrechern wurden k. A. gemacht.</p> <p>Ig: Immunglobulin; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche</p>					

Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie	Intervention	Vergleich
Huchet 1987	Gabe von 100 µg ^a Anti-D-Immunglobulin, je 1 Dosis zwischen der 26. und 29. Schwangerschaftswoche sowie zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche	keine Gabe von Anti-D-Immunglobulin
Lee 1995	Gabe von 250 IU Anti-D-Immunglobulin, je 1 Dosis in der 28. und 34. Schwangerschaftswoche	keine Gabe von Anti-D-Immunglobulin
<p>a: 100 µg entsprechen 500 IU (eigene Berechnung). IU: International Unit (Internationale Einheit)</p>		

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Zeitliche Parallelität	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
					Studien- teilnehmerin	Behandelnde Personen			
Huchet 1987	-	ja	-	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Lee 1995	unklar	-	unklar	-	unklar	unklar	nein	nein	hoch

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Huchet 1987	hoch	unklar	nein	ja	nein	hoch
Lee 1995	hoch	unklar	nein	ja	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

A3.3.2 Ergebnisse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen

Die nachfolgende Tabelle 16 stellt die Ergebnisse der beiden ergänzend dargestellten Studien zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt dar. Es lagen auch Angaben zu der Sensibilisierungsrate erhoben zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche (Huchet 1987) und bis zu 12 Monate nach der Geburt (beide Studien) vor. Die Erhebung der Sensibilisierungsrate vor der Geburt erfasst jedoch nicht die ganze Phase, in der Ereignisse auftreten können. In der Auswertung der Zeitspanne bis 12 Monate nach der Geburt waren die Angaben zur Zahl der ausgewerteten Teilnehmerinnen der Studie nicht nachvollziehbar. Daher wurden diese beiden Analysen nicht betrachtet.

Tabelle 16: Ergebnisse der Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe: Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt

Studie	Anti-D-Prophylaxe		Keine Anti-D-Prophylaxe		Intervention versus Vergleich OR [95 %-KI] p-Wert
	N	Anzahl Frauen mit Sensibilisierung n (%)	N	Anzahl Frauen mit Sensibilisierung n (%)	
Huchet 1987	599	0 (0) ^a	590	6 (1,0) ^a	k. A.
Lee 1995	513	4 (0,8) ^a	595	7 (1,2) ^a	k. A.

a: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl relevanter Studienteilnehmerinnen mit Rhesus-positivem Neugeborenem; OR: Odds Ratio

A3.3.3 Metaanalysen

Die 2 ergänzend dargestellten Studien mit mäßiger (Lee 1995) bzw. geringer qualitativer Ergebnissicherheit (Huchet 1987) berichten die Anzahl der Frauen mit Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen zum Zeitpunkt Geburt. Als primäre Analyse war eine Zusammenfassung der beiden Studien für das Odds Ratio anhand der Methode nach Knapp-Hartung geplant (Abbildung 4).

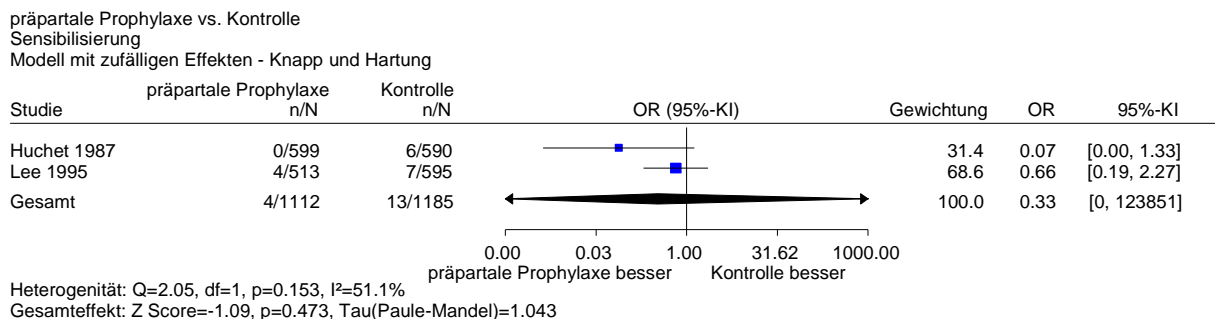


Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Knapp-Hartung)

Die Effektschätzung der primär geplanten Analyse zum Endpunkt Frauen mit Sensibilisierung bei Geburt ist sehr unpräzise und zeigt eine unzureichende Datenlage. Daher wurden – nachfolgend dargestellt – 2 Sensitivitätsanalysen für das Odds Ratio anhand der Methode nach Mantel-Haenszel (Abbildung 5) und ein Beta-Binomial-Modell (ohne Abbildung) durchgeführt.

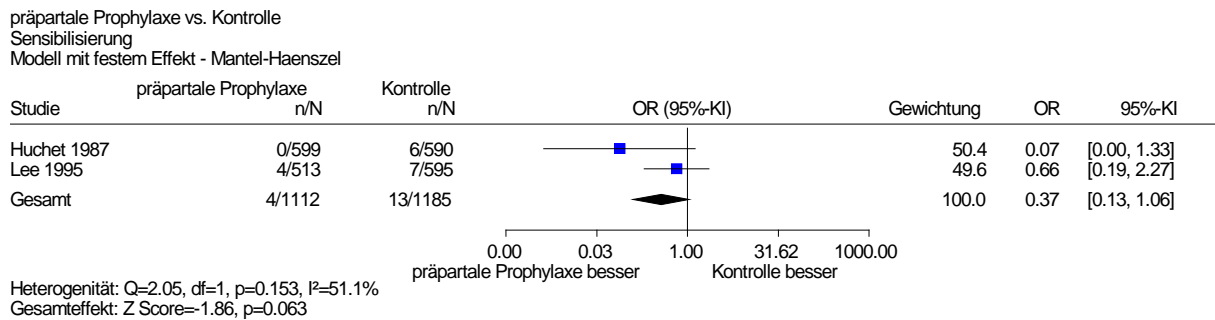


Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Mantel-Haenszel)

Abbildung 5 zeigt die Sensitivitätsanalyse für das Odds Ratio anhand der Methode nach Mantel-Haenszel. Der Effekt ist nicht statistisch signifikant.

Die resultierende Effektschätzung des Beta-Binomial-Modells ist 0,30 (95 %-KI: [0,07; 1,26]), p-Wert: 0,100, es zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.

A3.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da keine ausreichenden Daten vorlagen.

A3.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Es lagen 63 relevante Studien zur diagnostischen Güte vor, von denen 52 nicht in die Bewertung einfließen, da sie jeweils nur eine vergleichsweise geringe Anzahl Teilnehmerinnen (2 bis 467) in die Auswertung eingeschlossen haben. Diese Studien umfassen mit insgesamt ca. 4700 Schwangeren weniger als 10 % der Studienteilnehmerinnen aller eingeschlossenen Studien. Mit wenigen Ausnahmen wurde in diesen Studien die PCR für die Durchführung des Pränataltests verwendet, also das gleiche Verfahren, das auch in den betrachteten 11 größten Studien Verwendung fand. Die anderen verwendeten Verfahren (Abschnitt A4.3) werden vor dem Hintergrund ihrer vergleichsweise geringen klinischen Verbreitung und Bedeutung in dieser Bewertung nicht betrachtet.

Die diagnostische Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors wird somit ausschließlich auf Basis der 11 größten eingeschlossenen Studien bewertet, die zusammen mehr als 90 % der Studienteilnehmerinnen der eingeschlossenen Studien umfassen. In den folgenden Tabellen sind die Studien- und Testcharakteristika, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Studienpopulation dieser Studien beschrieben.

Unter den 11 nachfolgend dargestellten Studien befinden sich auch die Studien de Haas 2016 und Müller 2008 [10,16], die diskordante Ergebnisse zwischen dem Prä- und Postnataltest mit ergänzenden Methoden bezüglich der Gründe für Unterschiede zwischen den beiden Tests untersuchten. Unter allen 63 relevanten Studien zur diagnostischen Güte fand sich noch 1 weitere Studie, die sich mit diesem Thema beschäftigte [21]. Diese wird aber im Bericht nicht berücksichtigt und nachfolgend nicht weiter dargestellt, da sie keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat. Ihre entsprechenden Ergebnisse basieren auf nur 115 Teilnehmerinnen und weisen in die gleiche Richtung wie die der 2 anderen Studien.

Tabelle 17: Charakterisierung der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Studiendesign ^a	N	n	Ort und Zeitraum der Durchführung
De Haas 2016	prospektive Kohortenstudie	32 222	25 789	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niederlande (nationales Screeningprogramm) ▪ 1 Analyselabor Amsterdam ▪ Juli 2011 bis Oktober 2012
Clausen 2014	prospektive Kohortenstudie	14 547	12 668	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dänemark (nationales Screeningprogramm – in allen 5 Regionen) ▪ 5 regionale Analyselabore ▪ ab Januar 2010 für 2 Jahre
Haimila 2017	prospektive Kohortenstudie	10 814	10 814	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Finnland (nationales Screeningprogramm) ▪ Februar 2014 bis Januar 2016
Wikman 2012	prospektive Kohortenstudie	4118	3652	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schweden (83 Zentren rund um Stockholm) ▪ 1 Analyselabor ▪ September 2009 bis Mai 2011
Chitty 2014	prospektive Kohortenstudie	3039 ^b	2288	<ul style="list-style-type: none"> ▪ England (7 Geburtszentren) ▪ mehrere Analyselabore^c ▪ 2009–2012
Finning 2008	prospektive Kohortenstudie	1997	1869	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittel- und Nordengland ▪ 2 Analyselabore^c ▪ k. A.
Müller 2008	prospektive Kohortenstudie	1113	1022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deutschland (173 Gynäkologen) ▪ 1 Analyselabor Göttingen ▪ 2006 bis k. A.
Macher 2012	prospektive Kohortenstudie	1012 ^d	1012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spanien (Sevilla) ▪ 1 Analyselabor ▪ 2010
Akolekar 2011	prospektive Kohortenstudie	591	586	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vereinigtes Königreich – London ▪ 1 Analyselabor Bristol^c ▪ k. A.
Minon 2008	prospektive Kohortenstudie	563	545	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Belgien ▪ 1 Analyselabor ▪ November 2002 bis Dezember 2006
Soothill 2015	prospektive Kohortenstudie	529	499	<ul style="list-style-type: none"> ▪ England (3 Geburtszentren) ▪ 1 Analyselabor^c ▪ April bis September 2013
<p>a: Alle eingeschlossenen Studien entsprechen der Phase 3 nach [106]. b: eigene Berechnung c: Analyselabore der “International Blood Group Reference Laboratory“-Organisation d: In dieser Studie (N = 2127) wurde nur eine Teilpopulation betrachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse wurden nur 1012 Kinder geboren und somit diese Zahl als N betrachtet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmerinnen; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen</p>				

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen der bewerteten Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
De Haas 2016	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere	▪ Frauen mit Anti-D-Antikörpern ▪ Mehrlingsschwangerschaften
Clausen 2014	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere	▪ k. A.
Haimila 2017	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere (inklusive Mehrlingsschwangerschaften)	▪ k. A.
Wikman 2012	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere	▪ k. A.
Chitty 2014	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ Mehrlingsschwangerschaften ^b
Finning 2008	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ k. A.
Müller 2008	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ Frauen nach der 32. SSW
Macher 2012	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ k. A.
Akolekar 2011	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ Mehrlingsschwangerschaften
Minon 2008	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ k. A.
Soothill 2015	▪ RhD-negative Schwangere ^a	▪ k. A.
<p>a: Der Sensibilisierungszustand der Frauen wird in diesen Studien nicht thematisiert. Es ist aber davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der Frauen nicht sensibilisiert ist, da keine therapeutischen Interventionen gegen eine drohende hämolytische Anämie der Feten oder Ähnliches erwähnt werden.</p> <p>b: Trotz Ausschlussgrund wurden 30 Mehrlingsschwangerschaften zunächst in den Studienpool aufgenommen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); SSW: Schwangerschaftswoche</p>		

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	N	Alter [Jahre]	Mehrlings-schwangerschaften n	SSW Median [Min; Max]	Ethnie ^a	Anzahl nicht berücksichtigter Teilnehmerinnen (Gründe)
De Haas 2016	32 222 ^b	MW [SD] 30,8 [4,8]	ausgeschlossen	MW [SD] 27 + 6 [0 + 6] ^c [Min; Max] [27; 29]	90,4 % „Europäer“ ^d	6433 ^e (ohne Referenztest)
Clausen 2014	14 547	k. A.	k. A.	25 [k. A.]	k. A.	1879 ^e (k. A.)
Haimila 2017	10 814	k. A.	k. A.	k. A. [24;26]	k. A.	0
Wikman 2012	4118	MW [Min; Max] 31 [14; 51]	61	10 [3; 40]	k. A.	466 (ohne Referenztest)
Chitty 2014	3069 ^e	k. A.	ausgeschlossen	19 [5; 35]	78 % Weiße, 12,3 % unbekannt	781 ^f
Finning 2008	1997	k. A.	13	28 [8; 38]	55 % Weiße, 33 % unbekannt oder nicht angegeben	128 (4 fetale Todesfälle; 124 ohne Referenztest)
Müller 2008	1113	Median [Min; Max] 31 [16; 46]	13	25 [6; 32]	k. A.	91 ^e (63 ohne Referenztest; 23 ungeeignete Proben; 5 Frauen mit RhD-Varianten)
Macher 2012	1012	k. A.	0 ^e	k. A. [10; 28] ^g	k. A.	0
Akolekar 2011	591	k. A.	ausgeschlossen	12,4 [11; 14]	77,3 % Kaukasier, 19,3 % Afrikaner, 2,2 % Mixed	5 (zu geringe DNA-Konzentration)
Minon 2008	563	k. A.	18	17,5 [10; 38]	3,9 % ^e Afrikaner ^h	k. A.
Soothill 2015	529	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30 (27 ohne Referenztest, 3 zu geringe DNA-Konzentration)

a: Die Angaben zur Ethnie werden hier zum Teil nicht vollständig aufgeführt, sondern nur die für den Bericht relevanten Angaben.
b: 62 von den 32 222 Frauen waren während des Studienzeitraums 2-mal schwanger.
c: Angabe in Wochen + Tage, basierend auf 21 579 RhD-negativen Schwangeren
d: basierend auf 21 536 RhD-negativen Schwangeren
e: eigene Berechnung
f: Ausschlussgründe: 172 Proben mit extremer Hämolyse; 22 zu geringe Probenvolumina; 30 Mehrlingsschwangerschaften; 185 fehlende Nabelschnurblutproben; 372 fehlende schriftliche Einverständniserklärungen
g: Angabe bezieht sich auf die 2127 Schwangeren der Studiengesamtpopulation.
h: keine weiteren Angaben zu den Teilnehmern dieser belgischen Studie
k. A.: keine Angabe; DNA: Desoxyribonukleinsäure; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmerinnen; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche bei Testdurchführung

Tabelle 20: Index- und Referenztest – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Indextest	Referenztest
De Haas 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung der diskordanten Ergebnisse zwischen Prä- und Postnataltest mittels eines DNA-Fingerabdrucks aus eingelagerten Blutproben oder Plasmaproben der Mutter oder Nabelschnurblut
Clausen 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5, 7 oder 10 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen
Haimila 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnur- oder Fersenblut des Neugeborenen
Wikman 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exon 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen ▪ postnatale Bestimmung aus Blutprobe des Neugeborenen
Chitty 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen
Finning 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen
Müller 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung der diskordanten Ergebnisse zwischen Prä- und Postnataltest mittels erneuter PCR-Analyse und ggf. anschließender Genotypisierung aus Zellen der Mundschleimhaut des Neugeborenen
Macher 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen
Akolekar 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Blutprobe des Neugeborenen
Minon 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 4, 5 und 10 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen
Soothill 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma ▪ Real-Time-PCR ▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen
<p>a: Hier wird nur auf die Methodik von Finning 2008 [15] verwiesen. cff DNA: zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation; PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion); <i>RHD</i>: <i>RHD</i>-Gen</p>		

A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS 2 [36] (siehe Abschnitt A2.7.2).

A3.4.2.1 Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Im Folgenden ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials (Tabelle 21) der 11 Studien zur diagnostischen Güte dargestellt, deren Ergebnisse für den Bericht verwertet wurden.

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Selektion der Teilnehmerinnen (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenztest (Domäne 3)	Teilnehmerfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
De Haas 2016	niedrig	unklar	niedrig	hoch	hoch
Clausen 2014	niedrig	unklar	unklar	hoch	hoch
Haimila 2017	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Wikman 2012	niedrig	unklar	unklar	hoch	hoch
Chitty 2014	unklar	niedrig	unklar	hoch	hoch
Finning 2008	unklar	unklar	niedrig	niedrig	hoch
Müller 2008	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Macher 2012	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Akolekar 2011	unklar	unklar	unklar	niedrig	hoch
Minon 2008	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Soothill 2015	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig

A3.4.2.2 Bedenken der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Tabelle 22: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Selektion der Teilnehmerinnen (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenztest (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
De Haas 2016	gering	gering	gering	gering
Clausen 2014	gering	gering	gering	gering
Haimila 2017	gering	gering	gering	gering
Wikman 2012	gering	gering	gering	gering
Chitty 2014	gering	gering	gering	gering
Finning 2008	gering	gering	gering	gering
Müller 2008	gering	gering	gering	gering
Macher 2012	gering	gering	gering	gering
Akolekar 2011	gering	gering	gering	gering
Minon 2008	gering	gering	gering	gering
Soothill 2015	gering	gering	gering	gering

A3.5 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

A3.5.1 Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität des Pränataltests

Die nachfolgende Tabelle 23 stellt die Ergebnisse der 11 bewerteten Studien zur diagnostischen Güte des Pränataltests dar. Am Fuß der Tabelle findet sich die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors. Auf eine grafische Darstellung wurde verzichtet, da die Studienergebnisse kaum variieren.

Tabelle 23: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte des Pränataltests

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Unbestimmbar (%) ^{a, b}	Sensitivität in % [95 %-KI] ^b	Spezifität in % [95 %-KI] ^b
De Haas 2016	25 789	15 816	9	225	9739	0 (0) ^c	99,9 [99,9; 100]	97,7 [97,4; 98,0]
Clausen 2014	12 668	7636	11	41	4706	274 (2,2)	99,9 [99,7; 99,9]	99,1 [98,8; 99,4]
Haimila 2017	10 814	7080	1	7	3640	86 (0,8)	100 [99,9; 100]	99,8 [99,6; 99,9]
Wikman 2012	3652	2236	55	15	1331	15 ^b (0,4)	97,6 [96,9; 98,2]	98,9 [98,2; 99,4]
Chitty 2014	956 ^d	535	1	4	341	75 (7,8)	99,8 [99,0; 100]	98,8 [97,1; 99,7]
	2288 ^e	2563	19	18	1920	393 (17,2)	99,3 [98,9; 99,6]	99,1 [98,5; 99,4]
Finning 2008	1869	1118	3	14	670	64 (3,4)	99,7 [99,2; 99,9]	98,0 [96,6; 98,9]
Müller 2008	1022							
„Spin column“ ^{cf}		660 ^b	2 ^b	3 ^b	357 ^b	0 (0) ^b	99,7 [98,9; 100]	99,2 [97,6; 99,8]
„Magnetic tips“ ^{cf}		661 ^b	1 ^b	7 ^b	353 ^b	0 (0) ^b	99,8 [99,2; 100]	98,1 [96,0; 99,2]
Macher 2012	1012	619	0	7	386	0 (0)	100 [99,4; 100]	98,2 [96,4; 99,3]
Akolekar 2011	586	332	6	0	164	84 (14,3)	98,2 [96,2; 99,3]	100 [97,8; 100]
Minon 2008	545	360	0	0	185	0 (0)	100 [99,0; 100]	100 [98,0; 100]
Soothill 2015	499	267	0	1	170	61 ^g (12,2)	100 [98,6; 100]	99,4 [96,8; 100]
Gepoolter Effekt ^h							99,9 [99,5; 100] ⁱ	99,1 [98,4; 99,5]

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte des Pränataltests (Fortsetzung)

a: Anteil Unbestimmbarer an ausgewerteten Studienteilnehmerinnen

b: eigene Berechnung

c: 0,21 % der Proben waren unbestimmbar (weil es sich um Frauen mit *RHD*-Genvarianten handelte). Diese Proben wurden in der Studie bei den positiven Ergebnissen mit eingerechnet.

d: Ergebnisse der SSW 11 bis 13 mit der größten Kohorte, welche in die Metaanalyse am Fuß der Tabelle einfließen.

e: Aufsummierte Angaben für 2288 ausgewertete Frauen mit insgesamt 4913 Daten mit bis zu 4 Messzeitpunkten (Mehrfachmessungen). Somit ist hier die Anzahl an Blutproben dargestellt.

f: „Spin column“ und „Magnetic tips“ sind 2 verschiedene Methoden zur Extraktion der cff DNA aus den Plasmaproben.

g: behandelt als positive Proben

h: Hierbei sind Chitty 2014 mit SSW 11 bis 13 und Müller 2008 mit „Spin column“ eingegangen; generalisiertes lineares Modell zur Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen Sensitivität und Spezifität.

i: Für weitere Berechnungen wurde die Obergrenze des Konfidenzintervalls mit mehr Nachkommastellen herangezogen: 99,9635.

cff DNA: zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RhD/RHD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv;

SSW: Schwangerschaftswoche

A3.5.2 Ergebnisse zu diskordanten Testergebnissen zwischen Prä- und Postnataltest

Die nachfolgende Tabelle 24 stellt die Ergebnisse der Studien mit diskordanten Ergebnissen zwischen dem Prä- und Postnataltest dar.

Tabelle 24 Ergebnisse der bewerteten Studien zur Diskordanz

Studie	n	RP		FN		FP		RN		Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
		Präpartal	Postpartal	Präpartal	Postpartal	Präpartal	Postpartal	Präpartal	Postpartal		
mögliche Teststrategie		Prophylaxe richtig erhalten	Prophylaxe richtig erhalten	Prophylaxe fälschlich nicht erhalten	Prophylaxe fälschlich nicht erhalten	Prophylaxe fälschlich erhalten	Prophylaxe fälschlich erhalten	Prophylaxe richtig erhalten	Prophylaxe richtig nicht erhalten		
De Haas 2016 ausschließlich Postnataltest ^b	25 789	15 857 ^c	15 825	0	32 ^d	9932	0	0	9932	99,8 [99,7; 99,9]	100 [100;100]
Prä- und Postnataltest ^e	25 789	15 848	15 857	9	0	193	193	9739	9739		
ausschließlich Pränataltest ^f	25 789	15 848	15 848	9 ^g	9 ^g	193 ^h	193 ^h	9739	9739		
Müller 2008 ausschließlich Postnataltest ^b	1022	662	659	0	3 ⁱ	360	0	0	360	99,5 [98,7; 99,9]	100 [99,0;100]
Prä- und Postnataltest ^e	1022										
„Spin column“ ^j		660	662	2	0	3	3	357	357		
„Magnetic tips“ ^j		661	662	1	0	7	7	353	353		
ausschließlich Pränataltest ^f	1022										
„Spin column“ ^j		660	660	2	2	3	3	357	357		
„Magnetic tips“ ^j		661	661	1	1	7	7	353	353		

(Fortsetzung)

Tabelle 24 Ergebnisse der bewerteten Studien zur Diskordanz (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung</p> <p>b: Dies stellt das aktuelle Verfahren dar. Alle RhD-negativen Schwangere erhalten eine Prophylaxe.</p> <p>c: eigene Berechnung: 15 816 konkordante Testergebnisse; Im Text nicht genau beschrieben, hier interpretiert als: 9 diskordante Testergebnisse mit (falsch) RhD-negativem Ergebnis im pränatalen Test und (richtig) RhD-positivem Ergebnis im postnatalen Test; 10 inkorrekte Blutproben und 22 <i>RHD</i>-Genvarianten, die der Postnataltest nicht korrekt erkannt hat</p> <p>d: 10 inkorrekte Blutproben und 22 <i>RHD</i>-Genvarianten, die der Postnataltest nicht korrekt erkannt hat</p> <p>e: hypothetische Auswertung; Prophylaxe bei mindestens 1 RhD-positivem Testergebnis</p> <p>f: bei ausschließlicher Anwendung des Pränataltest; ohne bisherigen Postnataltest</p> <p>g: Im Text nicht genau beschrieben, hier interpretiert als: 9 diskordante Testergebnisse mit (falsch) RhD-negativem Ergebnis im pränatalen Test und (richtig) RhD-positivem Ergebnis im postnatalen Test</p> <p>h: eigene Berechnung: 225 diskordante Testergebnisse mit RhD-positivem Ergebnis im Pränataltest und RhD-negativem Ergebnis im Postnataltest, von den 32 korrekt vom Pränataltest erkannt wurden da es 10 inkorrekte Blutproben und 22 <i>RHD</i> Genvarianten gab, die der Postnataltest nicht korrekt erkannt hat</p> <p>i: 1 inkorrekte Blutprobe und 2 <i>RHD</i>-Genvarianten, die der Postnataltest nicht korrekt erkannt hat</p> <p>j: „Spin column“ und „Magnetic tips“ sind 2 verschiedene Methoden zur Extraktion der cff DNA aus den Plasmaprobe</p> <p>cff DNA: zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RhD/RHD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv</p>
--

A3.5.3 Sensitivitätsanalysen

Auf die Sensitivitätsanalyse wird verzichtet, da die in den Studien berichteten Ergebnisse kaum variieren und keine bedeutsame Heterogenität zu beobachten ist.

A3.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die in den bewerteten Studien vorliegenden Angaben zu Mehrlingsschwangerschaften und zum Gestationsalter bei Testdurchführung dargestellt.

Tabelle 25: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte bei Mehrlingsschwangerschaften

Studie	n	Mehrlings- schwangerschaften n	RP	FN	FP	RN	Beide Neugeborene unter- schiedliche RhD-Ausprägung	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]
Wikman 2012	3652	61 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	8	k. A.	k. A.
Finning 2008	1869	13 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Müller 2008	1022	13	10	0	0	2	1	100 [69,2; 100] ^c	100 [15,8; 100] ^c
Minon 2008	545								
1. Neugeborenes		18	13 ^c	0 ^c	1 ^c	4 ^c	1 ^d	100 [75,3; 100] ^c	80,0 [28,4; 99,5] ^c
2. Neugeborenes		18	13 ^c	0 ^c	1 ^c	4 ^c	1 ^d	100 [75,3; 100] ^c	80,0 [28,4; 99,5] ^c

a: Alle pränatalen RhD-Bestimmungen waren korrekt bestimmt worden (RhD-positiv, wenn ein Fetus das *RHD*-Gen trug).
b: Die Genotypisierung vom mütterlichen Plasma war RhD-positiv, wenn eins von den Neugeborenen RhD-positiv war.
c: eigene Berechnung
d: wurde schon unter den FP mit eingerechnet (Schwangere 1: 1. Neugeborene FP; Schwangere 4: 2. Neugeborenes FP)
FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Tabelle 26: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte differenziert nach Gestationsalter bei Testdurchführung

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Unbestimmbar (%) ^{a, b}	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Wikman 2012								
bis SSW 8	361 ^a	191 ^a	32 ^a	1 ^a	135 ^a	2 (0,6)	85,7 [80,4; 90,0]	99,3 [96,0; 100]
ab SSW 8	3291 ^a	2045	23	14	1196	13 (0,4)	98,9 [98,3; 99,3]	98,8 [98,1; 99,4]
Chitty 2014								
SSW < 11	2288 ^c							
	865 ^d	400	16	1	337	111 (12,8)	96,2 [93,8; 97,8]	99,7 [98,4; 100]
SSW 11–13	956 ^d	535	1	4	341	75 (7,8)	99,8 [99,0; 100]	98,8 [97,1; 99,7]
SSW 14–17	542 ^d	272	1	1	225	43 (7,9)	99,6 [98,0; 100]	99,6 [97,6; 100]
SSW 18–23	888 ^d	492	1	5	321	69 (7,8)	99,8 [98,9; 100]	98,5 [96,5; 99,5]
SSW > 24	1662 ^d	864	0	7	696	95 (5,7)	100 [99,6; 100]	99,0 [98,0; 99,6]
Minon 2008								
SSW 10–13	545							
	39	26	0	0	13	0 (0)	100 [86,8; 100]	100 [75,3; 100]
SSW 14–26	396	260	0	0	136	0 (0)	100 [98,6; 100]	100 [97,3; 100]
SSW 27–38	110	74	0	0	36	0 (0)	100 [95,1; 100]	100 [90,3; 100]
a: eigene Berechnung								
b: Anteil Unbestimmbarer an ausgewerteten Studienteilnehmerinnen								
c: Bis zu 4 Analysen pro Frau; 436 hatten nur 1 Messung, 1132 hatten 2, 667 hatten 3 und 53 Frauen hatten 4 Messungen.								
d: Anzahl an Blutproben								
FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; SSW: Schwangerschaftswoche bei Testdurchführung								

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Folgenden werden Aspekte aus 5 systematischen Übersichten aufgeführt, welche die Fragestellung des Berichts bearbeitet haben.

Das Cochrane-Review von **McBain 2015** [30] schloss genau die 2 Studien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ein, die in dem vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt wurden [8,9]. Die Autoren fassen entsprechend dieser Nutzenbewertung zusammen, dass diese 2 Studien keinen schlüssigen Nachweis liefern, dass die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe im Vergleich zur postpartalen Anti-D-Prophylaxe vorteilhaft ist.

In dem Review von **Pilgrim 2009** [107] zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe kommen die Autorinnen und Autoren zu dem Ergebnis, dass die eingeschlossene Evidenz Hinweise gibt, dass die präpartale Anti-D-Prophylaxe die Inzidenz von Sensibilisierungen reduziert. Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass es keine Evidenz dazu gibt, dass aufgrund der Anti-D-Prophylaxe unerwünschte Ereignisse mit Konsequenzen für Mütter oder Kinder auftreten. In der Übersicht wurden abweichend von dieser Nutzenbewertung insgesamt 12 Studien mit teils niedrigerer Evidenz (historische Kontrollen, retrospektiv, „community intervention trial“) eingeschlossen. Die im vorliegenden Bericht nur ergänzend dargestellte Studie von Lee 1995 [9] wurde in der Analyse von Pilgrim ebenfalls ausgeschlossen, da die Anti-D-Prophylaxe aus 2 Einheiten mit jeweils 250 IU als eine zu niedrige und nicht zugelassene Dosis eingestuft wurde.

In einem weiteren Review von **Turner 2012** [108] wurde in einer adjustierten Metaanalyse von 10 Studien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ein gepooltes Odds Ratio von 0,31 (95 %-KI [0,17; 0,56]) für den Endpunkt Sensibilisierung berechnet. Unter diesen 10 Studien befanden sich auch die beiden in dem vorliegenden Bericht ergänzend dargestellten Studien [8,9] sowie weitere Studien mit historischen Kontrollgruppen. Die Autoren schließen aus dem Ergebnis, dass deutliche Evidenz dafür vorliegt, dass die präpartale Anti-D-Prophylaxe Sensibilisierungen vorbeugt.

In der Recherche zum vorliegenden Bericht wurden keine Studien zum Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe gefunden. Auch die ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer indizierten Prophylaxe berichteten keine Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse. Die Datenlage zu unerwünschten Ereignissen ist somit mangelhaft. In der systematischen Übersichtsarbeit von **Chilcott 2003** [109] ergab sich aus 2 Herstelleranfragen, dass nach insgesamt etwa 3,5 Millionen Gaben der Anti-D-Prophylaxe nur 3 schwere unerwünschte Ereignisse (darunter ein anaphylaktischer Schock) gemeldet worden waren. Dies deutet für die Autorinnen und Autoren auf die Seltenheit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses hin. Weiter führt Pilgrim 2009 [107] 2 Studien [110,111] mit sehr seltenen und milden unerwünschten Ereignissen auf, welche jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen wurden.

Mackie 2017 [112] hat 30 Studien zur nicht invasiven Bestimmung des fetalen RhD-Faktors ausgewertet und fand eine Sensitivität von 99,3 % (95 %-KI [98,2 %; 99,7 %]) und eine Spezifität von 98,4 % (95 %-KI [96,4 %; 99,3 %]). Dieses Ergebnis liegt in einem Bereich, der mit dem des vorliegenden Berichts vergleichbar ist.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe existiert eine **NICE Guideline von 2008** [113], welche sich auf das Review von Pilgrim 2009 [107] stützt und seine Schlussfolgerungen übernimmt. Der Vergleich dieses Reviews mit dem vorliegenden Bericht findet sich im vorangegangenen Abschnitt A4.1.

In dem **NICE Report von 2016** [114] zur diagnostischen Güte werden 8 Studien ausschließlich mit der „high throughput“-Technologie eingeschlossen. Diese kommen zu einem ähnlichen Ergebnis wie im vorliegenden Bericht, dass bei einer Testdurchführung nach der 11. Schwangerschaftswoche nur 1 % der Proben ein inkorrektes Testergebnis haben (fast alle falsch-positiv) und circa 7 % der Proben ein unbestimmbares Ergebnis aufweisen. Die Verwendung der „high throughput“-Technologie wird somit als ein nicht invasiver Pränataltest zum Vermeiden einer unnötigen Anti-D-Prophylaxe ohne eine wesentliche Veränderung der Sensibilisierungsrate angesehen (gepoolte Rate falsch-negativer Ergebnisse 0,34 % [95 %-KI [0,15 %; 0,76 %]]) und ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Sensitivität des vorliegenden Berichts (99,9 % [95 %-KI [99,5 %; 100 %]]). Infolge der ausschließlichen Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe an RhD-negative Schwangere mit positiv getesteten Fetus wird an dieser Stelle eine Kosteneinsparung von £500 000 pro Jahr geschätzt [115]. Auch wenn der postnatale Test wegfiel, sei es unwahrscheinlich, dass das Sensibilisierungsrisiko wesentlich steigt. Auf Grundlage einer Simulation kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei Verzicht auf die postnatale Testung ca. 10 Sensibilisierungen pro 100 000 RhD-negative Frauen auftreten, was aus ihrer Sicht ethisch als akzeptabel betrachtet werden kann [114].

Die Bewertung der diagnostischen Güte durch die **HAS** von 2011 [116,117] beruht auf 31 Studien, die jedoch nicht metaanalytisch zusammengefasst wurden. Die Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung wie die vorliegende Nutzenbewertung: Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien (22 von 31) berichtete eine Sensitivität und Spezifität von je über 95 %. Die HAS schlussfolgerte, dass der erwartete Vorteil des Tests ausreichend ist, um von den Krankenkassen erstattet zu werden, und empfiehlt eine 1. Anwendung zwischen der 11. und 28. Schwangerschaftswoche. In Frankreich wurde der Test in der Zwischenzeit in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Surrogatendpunkt Sensibilisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde „Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen“ als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolyti-

schen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen eingeschlossen. Laut den Allgemeinen Methoden des IQWiG [27] werden Surrogatendpunkte in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Dass eine solche explizite Validierung des Endpunkts Sensibilisierung vorliegt, ließ sich im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht erkennen. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird. Für den Endpunkt Sensibilisierung ist dies der Fall, denn der Zusammenhang einer RhD-Sensibilisierung einer Schwangeren mit dem Auftreten von hämolytischen Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen ist unstrittig. Die infolge einer Sensibilisierung mögliche RhD-Inkompatibilität wird als Krankheitsursache der entsprechenden Anämie betrachtet. Das therapeutische Konzept der Gabe einer Anti-D-Prophylaxe basiert genau auf dieser Annahme. So kam es nach Einführung der Anti-D-Prophylaxe in den 1960er-Jahren zu einer deutlichen Reduktion der mit RhD-Inkompatibilität zusammenhängenden Komplikationen in den meisten Industrieländern [15,31].

Beschränkung der Bewertung der diagnostischen Güte auf die 11 größten Studien

Es lagen 63 relevante Studien zur diagnostischen Güte vor, wobei 52 jeweils nur eine vergleichsweise geringe Anzahl Teilnehmerinnen (2 bis 467) in die Auswertung eingeschlossen haben. Die Auswertung der Studien zur diagnostischen Güte wurde auf die 11 größten Studien begrenzt, die über 90 % der im gesamten Studienpool ausgewerteten Studienteilnehmerinnen umfassen. Somit konnte mit deutlich reduziertem Aufwand eine ausreichend genaue Bestimmung der diagnostischen Güte des Pränataltests auf Basis der Real-Time-PCR zellfreier fetaler DNA durchgeführt werden, da nicht zu erwarten ist, dass die Ergebnisse der kleineren Studien das Ergebnis relevant verändern würden.

Beschränkung der Bewertung der diagnostischen Güte auf die Real-Time-PCR zellfreier fetaler DNA

In den eingeschlossenen, aber nicht bewerteten Studien zur diagnostischen Güte wurden neben der Real-Time-PCR zellfreier fetaler DNA auch 4 andere Analysemethoden untersucht:

- 3 Studien [56,61,66] untersuchten eine DNA-Analyse mittels MALDI-TOF-MS (MALDI-TOF-Massenspektrometrie [MALDI: matrixassistierte Laserdesorption/ionisierung, TOF: Time of Flight = Laufzeitverfahren]),
- 3 Studien [72,98,102] analysierten DNA, die mittels Reverse-Transkriptase-PCR aus fetaler RNA generiert wurde,
- 1 Studie, die nur polnischsprachig vorlag [84], untersuchte die fetale Genotypisierung anhand von zellulärer DNA und

- 1 Studie führt anstelle der Real-Time-PCR eine konventionelle PCR mit anschließender Agarose-Gelelektrophorese durch [96].

Auf eine Bewertung dieser Methoden wurde in diesem Bericht verzichtet, da die zu diesen Methoden vorhandenen Studien mehrheitlich klein waren. Auch lässt sich aufgrund der geringen Studienanzahl vermuten, dass es sich um Außenseitermethoden handelt, welche sich nicht etabliert haben. Es ist davon auszugehen, dass die methodischen Varianten der RhD-Bestimmung bei breiterer Anwendung einer Qualitätssicherung unterliegen, sodass Mindestanforderungen an die Testgüte etabliert würden.

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.4.1 Erhöhung der Sensitivität für postpartale Prophylaxe durch zusätzlichen pränatalen Test

1 Stellungnehmender merkt an, dass im Bericht der Postnataltest als Referenztest nicht kritisch betrachtet worden sei. In 2 Testgütestudien [10,16] seien Fälle von falsch-negativen Ergebnissen im Postnataltest dokumentiert, die im Pränataltest richtig als positiv klassifiziert worden seien. Hier werde postuliert, dass die Einführung des zusätzlichen Pränataltests das Unterlassen einer indizierten postpartalen Anti-D-Prophylaxe bei 0,26 % der Frauen verhindere.

Die grundsätzliche Argumentation der Stellungnahme wurde in die Methodik des vorliegenden Berichts aufgenommen und es wurden Studien betrachtet, die diskordante Ergebnisse zwischen dem Prä- und Postnataltest bezüglich der Gründe für Unterschiede zwischen den beiden Tests untersuchten. Die Berechnung in der Stellungnahme zu möglichen Veränderungen der Zahl der in Deutschland auftretenden Sensibilisierungen wurde nicht in den Bericht übernommen, da die Differenz der Sensitivitäten des Pränataltests zu denen des Postnataltests sehr klein sein dürfte und vom Kontext der Gesundheitsversorgung abhängt (z. B. Laborfehler). Falls sich die Richtung und Größe eines solch kleinen Effekts überhaupt messen lassen, dann allenfalls nach einer Einführung des Tests in Deutschland.

A4.4.2 Unterschätzung der Sensitivität des Pränataltests

In 1 Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass im vorliegenden Bericht die tatsächlich in der Praxis erzielbare Sensitivität und Spezifität nicht reflektiert würden. Genannt werden

Häufigkeiten falsch-negativer Ergebnisse von unter 0,1 % aus verschiedenen Studien. Damit werde das Risiko einer zusätzlichen Immunisierung nach Einführung des NIPT-Rhesus-Screenings durch falsch-negative Resultate im Bericht überbewertet.

Für die Berechnung der Sensibilisierungsrate wurden im vorliegenden Bericht die 11 größten Studien zur diagnostischen Güte verwendet. Die im Rahmen einer Metaanalyse geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein falsch-negatives Ergebnis wird in diesem Abschlussbericht auf 0,1 % geschätzt. Eine Bewertung basierend allein auf 3 der in den Bericht eingeschlossenen Studien [10,11,14] – wie in der Stellungnahme vorgeschlagen – erscheint selektiv. Die beiden weiteren in der Stellungnahme genannten Studien [118,119] entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Berichts. Daher ergibt sich kein Änderungsbedarf im Bericht.

A4.4.3 Schwangerschaftswoche und Mehrlingsschwangerschaften

1 Stellungnehmender merkt an, dass die Testgüte vom Gestationsalter abhängig sei. Weiter wird darauf hingewiesen, dass die Datenlage hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften gering sei und die hohe diagnostische Güte nur für Einlinge gelten könne.

In Kapitel 6 (Fazit) des vorliegenden Berichts wurden die Ergebnisse zu den potenziellen Effektmodifikatoren Gestationsalter und Mehrlingsschwangerschaft ergänzt.

A4.4.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Testgüte auf Deutschland

1 Stellungnehmender merkt an, dass – solange keine Methode zum routinemäßigen Nachweis fetaler DNA bei der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors existiere – eine flächendeckende Anwendung des Tests in Deutschland routinemäßig kritisch zu bewerten sei. Der Vorbericht gehe nicht auf die Möglichkeit ein, dass – wie in bestimmten Ländern (Österreich, Schweiz, Belgien oder Frankreich) – regional die Option der pränatalen Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus maternalem Blut angeboten werden könne.

Alle im Bericht dargestellten Studien zeigen durchgehend eine hohe diagnostische Güte des Pränataltests. Der niedrigste bei den 11 ausgewerteten Studien gemessene Wert der Sensitivität oder Spezifität liegt bei 97,6 % bzw. 97,7 %. Darunter befinden sich Untersuchungen zentral organisierter nationaler Screeningprogramme sowie kleinere Studien mit regionalen Analyselaboren. Auf Mindestanforderungen an die Testgüte bei Einführung des pränatalen Tests wird im Bericht in Abschnitt A4.3 bereits hingewiesen.

Im Rahmen der mündlichen Erörterung [26] wurde darauf hingewiesen, dass die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie eine Empfehlung zur Validierung des Pränataltests erstellt hat und diese in Kürze veröffentlicht wird. Des Weiteren wurde von 1 Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass die Sensitivität und Spezifität in der Praxis nicht davon abhängen dürften, ob die Tests zentral oder regional durchgeführt werden. Da sich im Bericht keine Aussage zum Einfluss der Organisation des Pränataltests (regional oder zentral) auf die Testgüte findet, ergibt sich kein Änderungsbedarf. Ebenso

wurde es nicht als für den Leser hilfreich eingeschätzt, im Bericht auf ein nicht publiziertes Dokument zur Qualitätssicherung des Pränataltests hinzuweisen.

A4.4.5 Evidenz zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe

1 Stellungnehmender merkt an, dass der Vorbericht auf Seite 9 darauf hinweise, dass keine Evidenz zur Reduzierung von hämolytischen Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen durch eine präpartale Anti-D-Prophylaxe vorliege. Dieser Diskussionspunkt gehöre nicht zum Teil der Untersuchung des Berichts.

Bei einer Bewertung eines neuen diagnostischen Verfahrens ist es regelhaft notwendig, die gesamte diagnostisch-therapeutische Behandlungskette zu untersuchen, denn nur wenn sich aus der diagnostischen Information eine Behandlungsentscheidung ergibt, die in einen patientenrelevanten Nutzen mündet, kann sich aus dem Test ein Nutzen ergeben [27]. Da im vorliegenden Bericht dazu keine Studien vorlagen, wurde auf die einzelnen Bausteine der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette zurückgegriffen. Dazu zählt zum einen die diagnostische Güte des Pränataltests und zum anderen der Nutzen oder Schaden der Anti-D-Prophylaxe.

A4.4.6 Ethische Aspekte

Von 1 Stellungnehmenden wird auf 2 ethische Aspekte hingewiesen, die im Bericht nicht entsprechend gewürdigt seien. Dabei gehe es zum einen um die Produktion der Anti-D-Prophylaxe durch die Immunisierung von gesunden Spendern. Dadurch würden deren eigene Möglichkeiten des Erhalts von Bluttransfusionen eingeschränkt. Zum anderen wurde darauf hingewiesen, dass die mangelnde Selbstversorgung mit Anti-D-Immunglobulin in Deutschland dem Transfusionsgesetz nicht entspreche.

Ethische Aspekte sind in der Regel kein integraler Bestandteil von IQWiG-Berichten. Dieser Aspekt wurde aber in Kapitel 5 ergänzt und ausführlicher dargestellt.

A4.4.7 Versorgung immunisierter Frauen mit Erythrozytenkonzentraten

Von 1 Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass im Bericht nicht berücksichtigt würde, dass die Sensibilisierung bei Schwangeren auch dazu führe, dass deren eigene Möglichkeiten des Erhalts von Bluttransfusionen eingeschränkt seien.

Bei diesem Nachteil für die betroffenen Frauen handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der in der Bewertung berücksichtigt ist. Entsprechende Ereignisse werden durch die im Bericht gewählte Formulierung „Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen“ abgedeckt. Daher ergibt sich kein Änderungsbedarf im Bericht.

A4.4.8 Pränataltest kein Ersatz für Postnataltest

1 Stellungnehmender merkt an, dass die Risikobetrachtung – falls das Ergebnis des pränatalen Tests als Ersatz für die postnatale Testung herangezogen werde – rein hypothetisch sei und nicht der aktuellen Richtlinie Hämotherapie entspreche.

Im Vorbericht in Kapitel 5 wurde auf die Richtlinie Hämotherapie und ihre Vorgabe bereits hingewiesen. Da im Auftrag des G-BA nicht konkretisiert war, wie der Test zukünftig bei der Einführung eingesetzt werden soll, wurde schon im Berichtsplan festgelegt, dass beide Szenarien (pränataler Test als Ersatz für den postnatalen Test / pränataler Test als Ergänzung zum postnatalen Test) bewertet werden.

A5 Literatur

1. Zimmermann R. Alloimmunerkrankungen und Schwangerschaft. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Ed). Die Geburtshilfe. Berlin: Springer; 2016. S. 615-627.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 06.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf.
3. CSL Behring. Rhophylac 300: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Octapharma. Rhesonativ: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; Lebendgeborene und Gestorbene [online]. [Zugriff: 06.10.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev04.html;jsessionid=BF9F7E0616671C7A44A20581DCE1A64E.cae4>.
6. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten; 2016 [online]. 20.11.2017 [Zugriff: 02.03.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301167015.xlsx?__blob=publicationFile.
7. National Institute for Health and Care Excellence. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype [online]. 09.11.2016 [Zugriff: 28.02.2017]. (NICE Diagnostics Guidances; Band 25). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/resources/highthroughput-noninvasive-prenatal-testing-for-fetal-rhd-genotype-1053691935685>.
8. Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in Rhesus-negative women: parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells; results of a multicenter study carried out in the Paris region [Französisch]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1987; 16(1): 101-111.
9. Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. Transfus Med 1995; 5(1): 15-19.
10. De Haas M, Thurik FF, Van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA 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. BMJ 2016; 355: i5789.

11. Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR et al. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women: 2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn* 2014; 34(10): 1000-1005.
12. Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S et al. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women: outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96(10): 1228-1233.
13. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(2 Pt 1): 227-234.
14. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g5243.
15. Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008; 336(7648): 816-818.
16. Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M et al. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(11): 2292-2301.
17. Macher HC, Noguerol P, Medrano-Campillo P, Garrido-Marquez MR, Rubio-Calvo A, Carmona-Gonzalez M et al. Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: results in clinical benefits and cost saving. *Clin Chim Acta* 2012; 413(3-4): 490-494.
18. Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaides KH. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(4): 301-306.
19. Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(2): 373-381.
20. Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG* 2015; 122(12): 1682-1686.
21. Manzanares S, Entrala C, Sanchez-Gila M, Fernandez-Rosado F, Cobo D, Martinez E et al. Noninvasive fetal RhD status determination in early pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 7-12.

22. Mayne K, Bowell P, Woodward T, Sibley C, Lomas C, Tippett P. Rh immunization by the partial D antigen of category DVa. *Br J Haematol* 1990; 76(4): 537-539.
23. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017 [online]. 17.02.2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_2017.pdf.
24. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) [online]. 18.07.2017 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/TFG.pdf>.
25. Henseler O, Heiden M, Haschberger B, Hesse J, Seitz R. Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2010 und 2011. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013; 56(10): 1352–1367.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung: Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht; Auftrag D16-01. Köln: IQWiG; 2018.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
28. Xiong Y, Jeronis S, Hoffman B, Liebermann DA, Geifman-Holtzman O. First trimester noninvasive fetal RHD genotyping using maternal dried blood spots. *Prenat Diagn* 2017; 37(4): 311-317.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
30. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD000020.
31. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000021.
32. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
33. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.

34. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
35. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
36. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
37. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
38. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
39. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
40. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
41. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
42. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
43. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
44. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54.
45. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
46. Sequenom. A noninvasive test for fetal RHD genotype (NAFTnet RHD): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2012 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871195>.
47. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Routine fetal RhD genotyping for RhD-pregnant women (GENIFERH): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.03.2015 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832962>.
48. Sequenom. Evaluation of a noninvasive fetal RHD genotyping test (IRIS) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.09.2011 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054716>.

49. Progenity. Expanded noninvasive genomic medical assessment: the Enigma Study; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2016 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787486>.
50. De Haas M, Van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F et al. A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. ISBT Science Series 2012; 7(1): 164-167.
51. Dziegiel MH. Noninvasive prenatal screening for RHD: the 1st national antenatal directed anti-D prophylaxis program; the Danish model or a guide to robust prediction of need of anti-D. ISBT Science Series 2012; 7(1): 160–163.
52. Lo YMD, Wainscoat JS. Non-invasive prenatal diagnosis: WO 1998039474 A1 [online]. In: Google Patents. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: <http://www.google.com/patents/WO1998039474A1?cl=un>.
53. Van der Ploeg CP, Hirschberg HJ, De Haas M, Abbink F. Foetal Rhesus-D typing added to antenatal screening for infectious diseases and erythrocyte immunisation [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneesk 2015; 159: A8315.
54. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. Transfusion (Paris) 2012; 52(4): 752-758.
55. Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, Van den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(3): 251.e1-251.e6.
56. Moise KJ Jr, Gandhi M, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM et al. Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. Obstet Gynecol 2016; 128(6): 1340-1346.
57. Boggione CT, Lujan Brajovich ME, Mattaloni SM, Di Monaco RA, Garcia Borrás SE, Biondi CS et al. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. Blood Transfusion 2016; 15(1): 66-73.
58. Grande M, Ordonez E, Cirigliano V, Cid J, Grau E, Pericot A et al. Clinical application of midtrimester non-invasive fetal RHD genotyping and identification of RHD variants in a mixed-ethnic population. Prenat Diagn 2013; 33(2): 173-178.
59. Gautier E, Benachi A, Giovangrandi Y, Ernault P, Olivi M, Gaillon T et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: a two-year experience. Am J Obstet Gynecol 2005; 192(3): 666-669.
60. Minon JM, Schaaps JP, Retz MC, Dricot JF, Foidart JM, Senterre JM. Prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use [Französisch]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005; 34(5): 448-453.

61. Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, VanAgtmael AL, Aquino F, Oeth P et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn* 2011; 31(8): 802-808.
62. Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. Non-invasive fetal RHD genotyping: validation of the method with 200 patients [Französisch]. *Transfus Clin Biol* 2014; 21(1): 1-14.
63. Ziza KC, Liao AW, Dezan M, Dinardo CL, Jens E, Francisco RP et al. Determination of fetal RHD genotype including the RHD pseudogene in maternal plasma. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(3): e22052.
64. Dovic-Drnovsek T, Klemenc P, Toplak N, Blejec T, Brič I, Rozman P. Reliable determination of fetal RhD Status by RHD genotyping from maternal plasma. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(1): 37-43.
65. Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *Med J Aust* 2009; 191(1): 21-25.
66. Moise KJ Jr, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, Baxter JK et al. Circulating cell-free fetal DNA for the detection of RHD status and sex using reflex fetal identifiers. *Prenat Diagn* 2013; 33(1): 95-101.
67. Randen I, Hauge R, Kjeldsen-Kragh J, Fagerhol MK. Prenatal genotyping of RHD and SRY using maternal blood. *Vox Sang* 2003; 85(4): 300-306.
68. Cardo L, Garcia BP, Alvarez FV. Non-invasive fetal RHD genotyping in the first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(8): 1121-1126.
69. Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohmann L, Nataf V, El Halali N et al. Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 2002; 119(1): 255-260.
70. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of Rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162(1): 28-32.
71. Zhou L, Thorson JA, Nugent C, Davenport RD, Butch SH, Judd WJ. Noninvasive prenatal RHD genotyping by real-time polymerase chain reaction using plasma from D-negative pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 1966-1971.
72. Cunningham J, Yates Z, Hamlington J, Mason G, Mueller R, Miller D. Non-invasive RNA-based determination of fetal Rhesus D type: a prospective study based on 96 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(10): 1023-1028.
73. Sedrak M, Hashad D, Adel H, Azzam A, Elbeltagy N. Use of free fetal DNA in prenatal noninvasive detection of fetal RhD status and fetal gender by molecular analysis of maternal plasma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(9): 627-631.

74. Amaral DR, Credidio DC, Pellegrino J Jr, Castilho L. Fetal RHD genotyping by analysis of maternal plasma in a mixed population. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(2): 100-104.
75. Machado IN, Castilho L, Pellegrino J Jr, Barini R. Fetal rhd genotyping from maternal plasma in a population with a highly diverse ethnic background. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 232-235.
76. Wang XD, Wang BL, Ye SL, Liao YQ, Wang LF, He ZM. Non-invasive foetal RHD genotyping via real-time PCR of foetal DNA from Chinese RhD-negative maternal plasma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(7): 607-617.
77. Dricot JF, Minon JM, Schaaps JP, Dewez P, Foidart JM. Fetal RHD in maternal plasma in prenatal follow-up [Französisch]. *Rev Med Liege* 2006; 61(12): 820-826.
78. Sapa A, Jonkisz A, Zimmer M, Klosek A, Wozniak M. Diagnostic utility of RHD-gene detection in maternal plasma in the prophylaxis of feto-maternal Rh-incompatibility [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(8): 570-576.
79. Moussa H, Tsochandaridis M, Jemni-Yacoub S, Hmida S, Khairi H, Gabert J et al. Fetal RhD genotyping by real time quantitative PCR in maternal plasma of RhD-negative pregnant women from the Sahel of Tunisia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70(6): 683-688.
80. Sesarini C, Gimenez ML, Redal MA, Izbizky G, Aiello H, Argibay P et al. Non invasive prenatal genetic diagnosis of fetal RhD and sex through the analysis of free fetal DNA in maternal plasma [Spanisch]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5): 405-409.
81. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1734-1738.
82. Grootkerk-Tax MG, Soussan AA, De Haas M, Maaskant-van Wijk PA, Van der Schoot CE. Evaluation of prenatal RHD typing strategies on cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Transfusion (Paris)* 2006; 46(12): 2142-2148.
83. Al-Yatama MK, Mustafa AS, Al-Kandari FM, Khaja N, Zohra K, Monem RA et al. Polymerase-chain-reaction-based detection of fetal Rhesus D and Y-chromosome-specific DNA in the whole blood of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Med Princ Pract* 2007; 16(5): 327-332.
84. Gielezyska A, Fabijanska-Mitek J, Debska M. Calculation of feto-maternal haemorrhage volume using various morphological parameters and various formulas [Polnisch]. *Pol Merkuriusz Lek* 2011; 30(177): 228-230.
85. Gonenc G, Isci H, Yigiter AB, Hancer V, Buyukdogan M, Guducu N et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal RhD by using free fetal DNA. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(3): 344-346.

86. Moezzi L, Keshavarz Z, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Fetal RHD genotyping using real-time polymerase chain reaction analysis of cell-free fetal DNA in pregnancy of RhD negative women in South of Iran. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1): 62-70.
87. Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE et al. Fetal sex and RHD genotyping with digital PCR demonstrates greater sensitivity than real-time PCR. *Clin Chem* 2015; 61(11): 1399-1407.
88. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Kulovany E et al. Non-invasive fetal RHD exon 7 and exon 10 genotyping using real-time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(4): 275-280.
89. Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Reliable test for prenatal prediction of fetal RhD type using maternal plasma from RhD negative women. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 1040-1044.
90. Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Antenatal determination of fetal RhD-blood type based on fetal DNA in plasma from the RhD-negative mother [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(26-32): 2568-2570.
91. Zhang J, Fidler C, Murphy MF, Chamberlain PF, Sargent IL, Redman CW et al. Determination of fetal RhD status by maternal plasma DNA analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 153-155.
92. Turner MJ, Martin CM, O'Leary JJ. Detection of fetal Rhesus D gene in whole blood of women booking for routine antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(1): 29-32.
93. Ahmadi MH, Hantuoshzadeh S, Okhovat MA, Nasiri N, Azarkeivan A, Amirizadeh N. Fetal RHD genotyping from circulating cell-free fetal DNA in plasma of rh negative pregnant women in iran. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32(4): 447-453.
94. Aykut A, Onay H, Sagol S, Gunduz C, Ozkinay F, Cogulu O. Determination of fetal Rhesus D status by maternal plasma DNA analysis. *Balkan J Med Genet* 2013; 16(2): 33-38.
95. Guz K, Brojer E, Zupanska B, Orzinska A, Kalinska A, Bec JR. Non-invasive fetal RhD typing and RhD negative pregnant women: preliminary observations [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2004; 75(1): 21-25.
96. Siva SC, Johnson SI, McCracken SA, Morris JM. Evaluation of the clinical usefulness of isolation of fetal DNA from the maternal circulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(1): 10-15.
97. Keshavarz Z, Moezzi L, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Evaluation of a modified DNA extraction method for isolation of cell-free fetal DNA from maternal serum. *Avicenna J Med Biotechnol* 2015; 7(2): 85-88.

98. Di Simone N, Lai M, Rumi C, Riccardi P, D'Asta M, Leone G et al. Non-invasive detection of fetal Rhesus D status: a comparison between polymerase chain reaction and flow cytometry. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(5): 404-409.
99. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Vlk R. Non-invasive fetal RHD and RHCE genotyping using real-time PCR testing of maternal plasma in RhD-negative pregnancies. *J Histochem Cytochem* 2005; 53(3): 301-305.
100. Zhang Y, Jiang L, Yuan XL, Yang ZJ. Prenatal determination of fetal RhD genotype by real-time PCR examination of fetal DNA in maternal plasma [Chinesisch]. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2010; 31(3): 283-287.
101. Mohammed N, Kakal F, Somani M, Zafar W. Non-invasive prenatal determination of fetal RhD genotyping from maternal plasma: a preliminary study in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20(4): 246-249.
102. Al-Mufti R, Howard C, Overton T, Holzgreve W, Gaenshirt D, Fisk NM et al. Detection of fetal messenger ribonucleic acid in maternal blood to determine fetal RhD status as a strategy for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 210-214.
103. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8(1): 23-31.
104. Kimura M, Sato C, Hara M, Ishihara O, Ikebuchi K. Noninvasive fetal RHD genotyping by maternal plasma with capillary electrophoresis. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(6): 1156-1163.
105. Sekizawa A, Watanabe A, Kimura T, Saito H, Yanaihara T, Sato T. Prenatal diagnosis of the fetal RhD blood type using a single fetal nucleated erythrocyte from maternal blood. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4): 501-505.
106. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
107. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(10): iii, ix-xi, 1-103.
108. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, Smith GC, Spiegelhalter DJ, Squires H et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One* 2012; 7(2): e30711.
109. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003; 7(4): iii-v, 1-62.

110. MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, Lunan CB, Stewart P, Al-Azzawi F et al. Efficacy and safety of a new, chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117(2): 154-161.
111. Bowman JM. The advantages of intravenous Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 341-347.
112. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
113. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative [online]. 27.08.2008 [Zugriff: 06.06.2017]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 156). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156/resources/routine-antenatal-antid-prophylaxis-for-women-who-are-rhesus-d-negative-pdf-82598318102725>.
114. CRD/CHE Technology Assessment Group. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: a systematic review and economic evaluation [online]. 13.05.2016 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/documents/diagnostics-assessment-report>.
115. National Institute for Health and Care Excellence. New blood test for pregnant women could help thousands avoid unnecessary treatment [online]. 14.07.2016 [Zugriff: 02.09.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/news/article/new-blood-test-for-pregnant-women-could-help-thousands-avoid-unnecessary-treatment>.
116. Haute Autorité de Santé. Détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel: avis sur les actes [online]. 01.2011 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf.
117. Haute Autorité de Santé. Détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel: rapport d'évaluation technologique [online]. 01.2011 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1108581.
118. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation--outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013; 8(8): e70984.
119. Legler T. Fetale molekulargenetische Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Plasma. *Transfusionsmedizin* 2014; 4(2): 73-78.
120. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

121. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Vergleichenden Interventionsstudien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe (nur ergänzend dargestellt)

Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in Rhesus-negative women: parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells; results of a multicenter study carried out in the Paris region [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987; 16(1): 101-111.

Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfus Med* 1995; 5(1): 15-19.

Studien zur diagnostischen Güte – für die Bewertung betrachtet

Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaidis KH. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(4): 301-306.

Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g5243.

Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR et al. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women: 2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn* 2014; 34(10): 1000-1005.

Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion (Paris)* 2012; 52(4): 752-758.

Dziegiel MH. Noninvasive prenatal screening for RHD: the 1st national antenatal directed anti-D prophylaxis program; the Danish model or a guide to robust prediction of need of anti-D. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 160–163.

De Haas M, Thurik FF, Van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA 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. *BMJ* 2016; 355: i5789.

De Haas M, Van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F et al. A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 164-167.

Van der Ploeg CP, Hirschberg HJ, De Haas M, Abbink F. Foetal Rhesus-D typing added to antenatal screening for infectious diseases and erythrocyte immunisation [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A8315.

Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008; 336(7648): 816-818.

Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S et al. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women: outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96(10): 1228-1233.

Macher HC, Noguerol P, Medrano-Campillo P, Garrido-Marquez MR, Rubio-Calvo A, Carmona-Gonzalez M et al. Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: results in clinical benefits and cost saving. *Clin Chim Acta* 2012; 413(3-4): 490-494.

Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(2): 373-381.

Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M et al. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(11): 2292-2301.

Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, Van den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 251.e1-251.e6.

Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG* 2015; 122(12): 1682-1686.

Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(2 Pt 1): 227-234.

Studien zur diagnostischen Güte – für die Bewertung nicht verwertet

Ahmadi MH, Hantuoshzadeh S, Okhovat MA, Nasiri N, Azarkeivan A, Amirizadeh N. Fetal RHD genotyping from circulating cell-free fetal DNA in plasma of rh negative pregnant women in iran. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32(4): 447-453.

Al-Mufti R, Howard C, Overton T, Holzgreve W, Gaenshirt D, Fisk NM et al. Detection of fetal messenger ribonucleic acid in maternal blood to determine fetal RhD status as a strategy for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 210-214.

- Al-Yatama MK, Mustafa AS, Al-Kandari FM, Khaja N, Zohra K, Monem RA et al. Polymerase-chain-reaction-based detection of fetal Rhesus D and Y-chromosome-specific DNA in the whole blood of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Med Princ Pract* 2007; 16(5): 327-332.
- Amaral DR, Credidio DC, Pellegrino J Jr, Castilho L. Fetal RHD genotyping by analysis of maternal plasma in a mixed population. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(2): 100-104.
- Aykut A, Onay H, Sagol S, Gunduz C, Ozkinay F, Cogulu O. Determination of fetal Rhesus D status by maternal plasma DNA analysis. *Balkan J Med Genet* 2013; 16(2): 33-38.
- Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of Rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162(1): 28-32.
- Boggione CT, Lujan Brajovich ME, Mattaloni SM, Di Monaco RA, Garcia Borrás SE, Biondi CS et al. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfusion* 2016; 15(1): 66-73.
- Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, VanAgtmael AL, Aquino F, Oeth P et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn* 2011; 31(8): 802-808.
- Cardo L, Garcia BP, Alvarez FV. Non-invasive fetal RHD genotyping in the first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(8): 1121-1126.
- Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Reliable test for prenatal prediction of fetal RhD type using maternal plasma from RhD negative women. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 1040-1044.
- Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Antenatal determination of fetal RhD-blood type based on fetal DNA in plasma from the RhD-negative mother [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(26-32): 2568-2570.
- Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohmann L, Nataf V, El Halali N et al. Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 2002; 119(1): 255-260.
- Cunningham J, Yates Z, Hamlington J, Mason G, Mueller R, Miller D. Non-invasive RNA-based determination of fetal Rhesus D type: a prospective study based on 96 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(10): 1023-1028.
- Di Simone N, Lai M, Rumi C, Riccardi P, D'Asta M, Leone G et al. Non-invasive detection of fetal Rhesus D status: a comparison between polymerase chain reaction and flow cytometry. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(5): 404-409.
- Dovc-Drnovsek T, Klemenc P, Toplak N, Blejec T, Brič I, Rozman P. Reliable determination of fetal RhD Status by RHD genotyping from maternal plasma. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(1): 37-43.

Dricot JF, Minon JM, Schaaps JP, Dewez P, Foidart JM. Fetal RHD in maternal plasma in prenatal follow-up [Französisch]. *Rev Med Liege* 2006; 61(12): 820-826.

Gautier E, Benachi A, Giovangrandi Y, Ernault P, Olivi M, Gaillon T et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: a two-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 666-669.

Gielezynska A, Fabijanska-Mitek J, Debska M. Calculation of feto-maternal haemorrhage volume using various morphological parameters and various formulas [Polnisch]. *Pol Merkuriusz Lek* 2011; 30(177): 228-230.

Gonenc G, Isci H, Yigiter AB, Hancer V, Buyukdogan M, Guducu N et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal RhD by using free fetal DNA. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(3): 344-346.

Grande M, Ordonez E, Cirigliano V, Cid J, Grau E, Pericot A et al. Clinical application of midtrimester non-invasive fetal RHD genotyping and identification of RHD variants in a mixed-ethnic population. *Prenat Diagn* 2013; 33(2): 173-178.

Grootkerk-Tax MG, Soussan AA, De Haas M, Maaskant-van Wijk PA, Van der Schoot CE. Evaluation of prenatal RHD typing strategies on cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Transfusion (Paris)* 2006; 46(12): 2142-2148.

Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. Non-invasive fetal RHD genotyping: validation of the method with 200 patients [Französisch]. *Transfus Clin Biol* 2014; 21(1): 1-14.

Guz K, Brojer E, Zupanska B, Orzinska A, Kalinska A, Bec JR. Non-invasive fetal RhD typing and RhD negative pregnant women: preliminary observations [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2004; 75(1): 21-25.

Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Kulovany E et al. Non-invasive fetal RHD exon 7 and exon 10 genotyping using real-time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(4): 275-280.

Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Vlk R. Non-invasive fetal RHD and RHCE genotyping using real-time PCR testing of maternal plasma in RhD-negative pregnancies. *J Histochem Cytochem* 2005; 53(3): 301-305.

Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *Med J Aust* 2009; 191(1): 21-25.

Keshavarz Z, Moezzi L, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Evaluation of a modified DNA extraction method for isolation of cell-free fetal DNA from maternal serum. *Avicenna J Med Biotechnol* 2015; 7(2): 85-88.

Kimura M, Sato C, Hara M, Ishihara O, Ikebuchi K. Noninvasive fetal RHD genotyping by maternal plasma with capillary electrophoresis. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(6): 1156-1163.

- Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1734-1738.
- Lo YMD, Wainscoat JS. Non-invasive prenatal diagnosis: WO 1998039474 A1 [online]. In: Google Patents. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: <http://www.google.com/patents/WO1998039474A1?cl=en>.
- Machado IN, Castilho L, Pellegrino J Jr, Barini R. Fetal rhd genotyping from maternal plasma in a population with a highly diverse ethnic background. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 232-235.
- Manzanares S, Entrala C, Sanchez-Gila M, Fernandez-Rosado F, Cobo D, Martinez E et al. Noninvasive fetal RhD status determination in early pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 7-12.
- Minon JM, Schaaps JP, Retz MC, Dricot JF, Foidart JM, Senterre JM. Prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(5): 448-453.
- Moezzi L, Keshavarz Z, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Fetal RHD genotyping using real-time polymerase chain reaction analysis of cell-free fetal DNA in pregnancy of RhD negative women in South of Iran. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1): 62-70.
- Mohammed N, Kakal F, Somani M, Zafar W. Non-invasive prenatal determination of fetal RhD genotyping from maternal plasma: a preliminary study in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20(4): 246-249.
- Moise KJ Jr, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, Baxter JK et al. Circulating cell-free fetal DNA for the detection of RHD status and sex using reflex fetal identifiers. *Prenat Diagn* 2013; 33(1): 95-101.
- Moise KJ Jr, Gandhi M, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM et al. Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(6): 1340-1346.
- Moussa H, Tsochandaridis M, Jemni-Yacoub S, Hmida S, Khairi H, Gabert J et al. Fetal RhD genotyping by real time quantitative PCR in maternal plasma of RhD-negative pregnant women from the Sahel of Tunisia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70(6): 683-688.
- Randen I, Hauge R, Kjeldsen-Kragh J, Fagerhol MK. Prenatal genotyping of RHD and SRY using maternal blood. *Vox Sang* 2003; 85(4): 300-306.
- Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8(1): 23-31.

Sapa A, Jonkisz A, Zimmer M, Klosek A, Wozniak M. Diagnostic utility of RHD-gene detection in maternal plasma in the prophylaxis of feto-maternal Rh-incompatibility [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(8): 570-576.

Sedrak M, Hashad D, Adel H, Azzam A, Elbeltagy N. Use of free fetal DNA in prenatal noninvasive detection of fetal RhD status and fetal gender by molecular analysis of maternal plasma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(9): 627-631.

Sekizawa A, Watanabe A, Kimura T, Saito H, Yanaihara T, Sato T. Prenatal diagnosis of the fetal RhD blood type using a single fetal nucleated erythrocyte from maternal blood. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4): 501-505.

Sequenom. A noninvasive test for fetal RHD genotype (NAFTnet RHD): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2012 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871195>.

Sesarini C, Gimenez ML, Redal MA, Izbizky G, Aiello H, Argibay P et al. Non invasive prenatal genetic diagnosis of fetal RhD and sex through the analysis of free fetal DNA in maternal plasma [Spanisch]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5): 405-409.

Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE et al. Fetal sex and RHD genotyping with digital PCR demonstrates greater sensitivity than real-time PCR. *Clin Chem* 2015; 61(11): 1399-1407.

Siva SC, Johnson SI, McCracken SA, Morris JM. Evaluation of the clinical usefulness of isolation of fetal DNA from the maternal circulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(1): 10-15.

Turner MJ, Martin CM, O'Leary JJ. Detection of fetal Rhesus D gene in whole blood of women booking for routine antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(1): 29-32.

Wang XD, Wang BL, Ye SL, Liao YQ, Wang LF, He ZM. Non-invasive foetal RHD genotyping via real-time PCR of foetal DNA from Chinese RhD-negative maternal plasma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(7): 607-617.

Xiong Y, Jeronis S, Hoffman B, Liebermann DA, Geifman-Holtzman O. First trimester noninvasive fetal RHD genotyping using maternal dried blood spots. *Prenat Diagn* 2017; 37(4): 311-317.

Zhang J, Fidler C, Murphy MF, Chamberlain PF, Sargent IL, Redman CW et al. Determination of fetal RhD status by maternal plasma DNA analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 153-155.

Zhang Y, Jiang L, Yuan XL, Yang ZJ. Prenatal determination of fetal RhD genotype by real-time PCR examination of fetal DNA in maternal plasma [Chinesisch]. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2010; 31(3): 283-287.

Zhou L, Thorson JA, Nugent C, Davenport RD, Butch SH, Judd WJ. Noninvasive prenatal RHD genotyping by real-time polymerase chain reaction using plasma from D-negative pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 1966-1971.

Ziza KC, Liao AW, Dezan M, Dinardo CL, Jens E, Francisco RP et al. Determination of fetal RHD genotype including the RHD pseudogene in maternal plasma. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(3): e22052.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Übersichten zur diagnostischen Güte

1. Freeman K, Szczepura A, Osipenko L. Non-invasive fetal RHD genotyping tests: a systematic review of the quality of reporting of diagnostic accuracy in published studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142(2): 91-98.
2. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD000020.

Übersichten zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)

1. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003; 7(4): iii-v, 1-62.
2. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000021.
3. Fyfe TM, Ritchey MJ, Taruc C, Crompton D, Galliford B, Perrin R. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 411.
4. Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Emerg Med* 2006; 24(4): 487-489.
5. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD009617.
6. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD000020.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative [online]. 27.08.2008 [Zugriff: 06.06.2017]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 156). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156/resources/routine-antenatal-antid-prophylaxis-for-women-who-are-rhesus-d-negative-pdf-82598318102725>.
8. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(10): iii, ix-xi, 1-103.

9. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, Smith GC, Spiegelhalter DJ, Squires H et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One* 2012; 7(2): e30711.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und zur diagnostischen Güte

Nicht E1 (Population)

1. Achargui S, Tijane M, Benchemsi N. Fetal RHD genotyping by PCR using plasma from D negative pregnant women [Französisch]. *Transfus Clin Biol* 2011; 18(1): 13-19.
2. Brojer E, Zupanska B, Guz K, Orzinska A, Kalinska A. Noninvasive determination of fetal RHD status by examination of cell-free DNA in maternal plasma. *Transfusion (Paris)* 2005; 45(9): 1473-1480.
3. Chan FY, Cowley NM, Wolter L, Stone M, Carmody F, Saul A et al. Prenatal RHD gene determination and dosage analysis by PCR: clinical evaluation. *Prenat Diagn* 2001; 21(4): 321-326.
4. Chinen PA, Nardoza LM, Martinhago CD, Camano L, Daher S, Pares DB et al. Noninvasive determination of fetal Rh blood group, D antigen status by cell-free DNA analysis in maternal plasma: experience in a Brazilian population. *Am J Perinatol* 2010; 27(10): 759-762.
5. Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Rasmark EE, Dziegiel MH. Evaluation of two real-time multiplex PCR screening assays detecting fetal RHD in plasma from RhD negative women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(2): 155-163.
6. Cotorruelo C, Biondi C, Garcia Borrás S, Di Monaco R, Racca A. Early detection of RhD status in pregnancies at risk of hemolytic disease of the newborn. *Clin Exp Med* 2002; 2(2): 77-81.
7. Crombach G, Niederacher D, Larbig D, Picard F, Tutschek B, Beckmann MW et al. Reliability and clinical application of fetal RhD genotyping with two different fluorescent duplex polymerase chain reaction assays: three years' experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2 Pt 1): 435-440.
8. Finning K, Martin P, Daniels G. A clinical service in the UK to predict fetal Rh (Rhesus) D blood group using free fetal DNA in maternal plasma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1022: 119-123.
9. Geifman-Holtzman O, Bernstein IM, Berry SM, Holtzman EJ, Vadnais TJ, DeMaria MA et al. Fetal RhD genotyping in fetal cells flow sorted from maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 818-822.

10. Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4): 1163-1173.
11. Grill S, Banzola I, Li Y, Rekhviashvili T, Legler TJ, Müller SP et al. High throughput non-invasive determination of foetal Rhesus D status using automated extraction of cell-free foetal DNA in maternal plasma and mass spectrometry. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(4): 533-537.
12. Günel T, Kalelioglu I, Ermis H, Aydinli K. Detection of fetal RhD gene from maternal blood. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2010; 11(2): 82-85.
13. Gunel T, Kalelioglu I, Gedikbasi A, Ermis H, Aydinli K. Detection of fetal RHD pseudogene (RHDPSI) and hybrid RHD-CE-Ds from RHD-negative pregnant women with a free DNA fetal kit. *Genet Mol Res* 2011; 10(4): 2653-2657.
14. Legler TJ, Lynen R, Maas JH, Pindur G, Kulenkampff D, Suren A et al. Prediction of fetal Rh D and Rh CcEe phenotype from maternal plasma with real-time polymerase chain reaction. *Transfus Apher Sci* 2002; 27(3): 217-223.
15. Li Y, Zimmermann B, Zhong XY, Gupta AK, Holzgreve W, Hahn S. Determination of RHD zygosity using real-time quantitative PCR. *Swiss Med Wkly* 2003; 133(31-32): 442-445.
16. Lo YM, Powell PJ, Selinger M, Mackenzie IZ, Chamberlain P, Gillmer MD et al. Prenatal determination of fetal Rhesus D status by DNA amplification of peripheral blood of Rhesus-negative mothers. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 731: 229-236.
17. Ordonez E, Rueda L, Canadas MP, Fuster C, Cirigliano V. Development and validation of multiplex real-time PCR assay for noninvasive prenatal assessment of fetal RhD status and fetal sex in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(1): 13-18.
18. Orzinska A, Guz K, Debska M, Uhrynowska M, Celewicz Z, Wielgo M et al. 14 years of Polish experience in non-invasive prenatal blood group diagnosis [Polnisch]. *Transfus Med Hemother* 2015; 42(6): 361-364.
19. Schmidt LC, Cabral AC, Faria MA, Monken F, Tarazona-Santos E, Martins ML. Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma in an admixed Brazilian population. *Genet Mol Res* 2014; 13(1): 799-805.

Nicht E2 (Intervention / Indextest)

1. Aubin JT, Le Van Kim C, Mouro I, Colin Y, Bignozzi C, Brossard Y et al. Specificity and sensitivity of RHD genotyping methods by PCR-based DNA amplification. *Br J Haematol* 1997; 98(2): 356-364.
2. Cotorruelo C, Biondi C, Borrás SG, Galizzi S, Di Monaco R, Racca A. Molecular determination of RhD phenotype by DNA typing: clinical applications. *Ann Clin Biochem* 2000; 37(Pt 6): 781-789.

3. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation: outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013; 8(8): e70984.

Nicht E3 (Vergleich / Referenztest)

1. Clausen FB, Barrett AN, Krog GR, Finning K, Dziegiel MH. Non-invasive foetal RhD genotyping to guide anti-D prophylaxis: an external quality assurance workshop. *Blood Transfus* 05.04.2017 [Epub ahead of print].
2. Dif-Couvreux D, Houfflin-Debarge V, Delsalle A, Dourieux S, Dubreucq S, Manessier L et al. Evaluation of conventional hemi nested PCR analysis for fetal RHD determination in maternal plasma [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(7): 658-664.
3. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion (Paris)* 2002; 42(8): 1079-1085.
4. Legler TJ, Liu Z, Heermann KH, Hempel M, Gutensohn K, Kiesewetter H et al. Specific magnetic bead-based capture of free fetal DNA from maternal plasma. *Transfus Apher Sci* 2009; 40(3): 153-157.
5. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG* 2016; 123(8): 1337-1346.
6. Rijnders RJ, Christiaens GC, Bossers B, Van der Smagt JJ, Van der Schoot CE, De Haas M. Clinical applications of cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1): 157-164.
7. Rouillac-Le Sciellour C, Serazin V, Brossard Y, Oudin O, Le Van Kim C, Colin 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(6): 572-577.
8. Tounta G, Vrettou C, Kolialexi A, Papantoniou N, Destouni A, Tsangaris GT et al. A multiplex PCR for non-invasive fetal RHD genotyping using cell-free fetal DNA. *In Vivo* 2011; 25(3): 411-417.
9. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. Risk free simultaneous prenatal identification of fetal Rhesus D status and sex by multiplex real-time PCR using cell free fetal DNA in maternal plasma. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(5-6): 70-74.

Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte / Zielgrößen)

1. Clausen FB, Jakobsen TR, Rieneck K, Krog GR, Nielsen LK, Tabor A et al. Pre-analytical conditions in non-invasive prenatal testing of cell-free fetal RHD. *PLoS One* 2013; 8(10): e76990.

2. Costa JM, Benachi A, Olivi M, Dumez Y, Vidaud M, Gautier E. Fetal expressed gene analysis in maternal blood: a new tool for noninvasive study of the fetus. *Clin Chem* 2003; 49(6): 981-983.
3. Nelson M, Eagle C, Langshaw M, Popp H, Kronenberg H. Genotyping fetal DNA by non-invasive means: extraction from maternal plasma. *Vox Sang* 2001; 80(2): 112-116.
4. Thurik FF, Ait Soussan A, Bossers B, Woortmeijer H, Veldhuisen B, Page-Christiaens GC et al. Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy. *Prenat Diagn* 2015; 35(8): 754-760.

Nicht E5 (Studententyp)

1. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population-based cohort study. *Obstet Gynecol Surv* 2015; 70(1): 5-7.
2. Clausen FB. Non-invasive foetal RhD genotyping in admixed populations. *Blood Transfus* 2016; 15(1): 4-5.
3. Clausen FB, Damkjaer MB, Dziegiel MH. Noninvasive fetal RhD genotyping. *Transfus Apher Sci* 2014; 50(2): 154-162.
4. Costa JM. New non-invasive technique for prenatal diagnosis: analysis of maternal blood [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32(1 Suppl): 1S48-1S49.
5. Daniels G, Finning K, Martin P, Summers J. Fetal RhD genotyping: a more efficient use of anti-D immunoglobulin. *Transfus Clin Biol* 2007; 14(6): 568-571.
6. De Haas M, Thurik FF, Van Der Ploeg CPB, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA 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. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72(3): 155-157.
7. Dey M, Agarwal S, Sharma S. Non-invasive prenatal diagnosis: a review. *Int J Pharm Sci Res* 2013; 4(4): 1348-1355.
8. Dos Santos CF. Molecular testing for high-risk anti-D HDFN screening of RH negative expectant mothers. *MLO Med Lab Obs* 2014; 46(11): 36-37.
9. Forsyth C, Nelson M, Popp H, Peat B, Boogert A, Gibson J. First trimester antigen typing of fetal red cells using a flow cytometric technique. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35(1): 97-98.
10. Hahn S, Zhong XY, Burk MR, Troeger C, Holzgreve W. Multiplex and real-time quantitative PCR on fetal DNA in maternal plasma: a comparison with fetal cells isolated from maternal blood. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 148-152.

11. Johnson JA, MacDonald K, Clarke G, Skoll A. No. 343-routine non-invasive prenatal prediction of fetal RHD genotype in Canada: the time is here. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(5): 366-373.
12. Lo YMD. Fetal DNA in maternal plasma/serum: The first 5 years. *Pediatr Res* 2003; 53(1): 16-17.
13. Mohan A, Seth S. Foetal RhD genotyping using DNA extracted from maternal plasma. *Natl Med J India* 1999; 12(3): 118-119.
14. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1132-1139.
15. Motavaf M, Sadeghizadeh M. Noninvasive prenatal test by cell-free fetal DNA in maternal plasma: current progress and prospective clinical applications. *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2014; 5(3): e23254.
16. Norton ME. Noninvasive prenatal testing to analyze the fetal genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(50): 14173-14175.
17. Page-Christiaens GCML, Van Der Schoot CE, Rijnders RJP, De Haas M. New techniques in obstetrics: Detection of fetal DNA in maternal plasma [Niederländisch]. *Tijdschr Kindergeneeskde* 2005; 73(4): 137-142.
18. Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal plasma: emerging clinical applications. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 483-490.
19. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okai T. Detection and quantification of fetal DNA in maternal plasma by using LightCycler technology. *Methods Mol Biol* 2008; 444: 231-238.
20. Rieneck K, Clausen FB, Dziegiel MH. Noninvasive antenatal determination of fetal blood group using next-generation sequencing. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(1): a023093.
21. Tutschek B, Thomas M, Williamson R, Rodeck CH. Nichtinvasive Pränataldiagnostik an fetalen Zellen im mütterlichen Blut. *Gynakologe* 1995; 28(5): 289-301.
22. Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, Van Den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(7): 404-405.
23. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009; 15(1): 139-151.
24. Zeleznik K, Dovc-Drnovsek T, Rozman P, Bricl I. Prevention and diagnostics of haemolytic disease of the fetus and newborn [Slowenisch]. *Zdravniski Vestnik* 2012; 81(Suppl 2): II312-II321.
25. Zhu YJ, Zheng YR, Li L, Zhou H, Liao X, Guo JX et al. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: a meta analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(18): 1839-1844.

26. Zimmermann BG. Nicht-invasive Pränataldiagnostik durch Analyse fetaler DNA im mütterlichen Blut. *LaboratoriumsMedizin* 2007; 31(4): 165-170.

27. Zimmermann BG, Maddocks DG, Avent ND. Quantification of circulatory fetal DNA in the plasma of pregnant women. *Methods Mol Biol* 2008; 444: 219-229.

Nicht E6 (Vollpublikation)

1. Hromadnikova I, Benesova B, Vechetova L, Vesela K, Doucha J, Vlk R. Non-invasive foetal RHD, RHC and RHE genotyping from maternal plasma in RhD negative pregnancies [Tschechisch]. *Transfuzie a Hematologie Dnes* 2004; 10(1): 13-18.

2. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Linhartova E et al. Non-invasive fetal RHD genotyping on DNA isolated from maternal plasma in RhD negative pregnancies [Tschechisch]. *Transfuzie a Hematologie Dnes* 2003; 9(4): 151-158.

Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)

Nicht E1 (Population)

1. Berge H. Anti-D-Sensibilisierungen im Bezirk Leipzig, die 1980 und 1981 erfasst wurden, und ihre Beziehungen zur IgG-Anti-D(Rh0)-Immunprophylaxe. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1983; 110(1): 133-145.

2. Gottvall T, Selbing A. Consumption of anti-D in the erythroblastotic fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(5): 500-503.

3. Hummel K. Ausbleibender Schutz vor Anti-Rh-Sensibilisierung bei Verwendung von Rh(D)-Antikörpern des erbgleichen Zwillings. *Z Immunitätsforsch Allerg Klin Immunol* 1971; 141(2): 152-168.

4. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, O'Connor RR, Ho TY, Tripodi D. Studies on Rh prophylaxis; 1: relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion (Paris)* 1971; 11(6): 333-339.

5. Wong KS, Connan K, Rowlands S, Kornman LH, Savoia HF. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD008267.

Nicht E2 (Intervention)

1. Bolton-Maggs PH, Davies T, Poles D, Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG* 2013; 120(7): 873-878.

2. Charles AG, Alpern WM. Management of the Rh-negative gravida. *Am Fam Physician* 1971; 3(3): 104-119.

3. Gupte SC, Kulkarni SS. Incidence of Rh immunization between 1981 and 1992. *Natl Med J India* 1994; 7(2): 65-66.

4. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG* 2016; 123(8): 1337-1346.

Nicht E3 (Vergleich)

1. Aickin DR. Rhesus immunization before delivery of the first baby. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1970; 10(2): 93-95.
2. Althoff W, Schellong G, Stahl M. Praktische Probleme bei der Immunprophylaxe der Rh-Sensibilisierung. *Munch Med Wochenschr* 1969; 111(25): 1386-1395.
3. Bajtai G, Ambrus M, Uj M, Hasitz S, Dobak E. Gefahr der Rh-Isoimmunisation beim artefiziellen Abortus und ihre Prophylaxe mit Hilfe von Anti-Rh (D)-Immunglobulin. *Zentralbl Gynakol* 1972; 94(29): 922-925.
4. Ben-David G, Sheiner E, Levy A, Erez O, Mazor M. An increased risk for non allo-immunization related intrauterine fetal death in RhD-negative patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(4): 255-259.
5. Bowman JM. The advantages of intravenous Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 341-347.
6. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118(6): 623-627.
7. Clarke CA, Finn R, Lehane D, McConnell RB, Sheppard PM, Woodrow JC. Dose of anti-D gamma-globulin in prevention of Rh-haemolytic disease of the newborn. *Br Med J* 1966; 1(5481): 213-214.
8. Davey MG. Prevention of Rhesus immunization in Australia: the first seven years. *Med J Aust* 1975; 2(7): 263-267.
9. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W, Robertson JG, Jennings ER, Sullivan JF. Prevention of Rh isoimmunization: progress report of the clinical trial in mothers. *JAMA* 1967; 199(6): 390-394.
10. Hensleigh PA, Leslie W, Dixon E, Hall E, Kitay DZ, Jackson JE. Reduced dose of Rho(D) immune globulin following induced first-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(4): 413-416.
11. Kiss D, Szöke B. Prävention der Rh-Isimmunisation in Verbindung mit Spontanabortus und Schwangerschaftsunterbrechungen. *Zentralbl Gynakol* 1974; 96(13): 398-401.
12. Litwak O, Taswell HF, Banner EA. Transplacental fetal bleeding in spontaneous abortion. *Lancet* 1969; 2(7631): 1161.
13. Litwak O, Taswell HF, Banner EA, Keith L. Fetal erythrocytes in maternal circulation after spontaneous abortion. *JAMA* 1970; 214(3): 531-534.

14. Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J, Merlob P. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(1): F60-F62.
15. Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007885.
16. Pollock J, Lewis M, Kaita H, Chown B, Bowman JM. Rh prophylactic treatment during pregnancy: an attempt to select for treatment those at possible risk. *Vox Sang* 1974; 26(1): 26-33.
17. Queenan JT, Kubarych SF, Shah S, Holland B. Role of induced abortion in Rhesus immunisation. *Lancet* 1971; 1(7704): 815-817.
18. Sebring ES, Polesky HF, Schanfield MS. The risk of immunization IgG following Rh immune globulin therapy. *Transfusion (Paris)* 1974; 14(3): 220-225.
19. Simon NV, Virgilio LA, Deveney LB. Closing the Rh immune globulin utilization gap. *Am J Clin Pathol* 1979; 72(3): 456-458.
20. Stewart FH, Burnhill MS, Bozorgi N. Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1978; 51(3): 318-322.
21. Tabsh KM, Lebherz TB, Crandall BF. Risks of prophylactic anti-D immunoglobulin after second-trimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(2): 225-226.

Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte)

1. Prevention of Rh-haemolytic disease: results of the clinical trial; a combined study from centres in England and Baltimore. *Br Med J* 1966; 2(5519): 907-914.
2. Prevention of Rh-haemolytic disease: final results of the "high-risk" clinical trial; a combined study from centres in England and Baltimore. *Br Med J* 1971; 2(5762): 607-609.
3. Bergmann H, Leinzinger E, Pazdernik I, Haider M. Praktische Erfahrungen mit der Anti-D-IgG-Prophylaxe der Rh-Immunisierung. *Wien Med Wochenschr* 1969; 119(1): 9-12.
4. Bishop GJ, Krieger VI. One millilitre injections of Rh (D) immune globulin (human) in prevention of Rh immunization: a further report on the clinical trial. *Med J Aust* 1969; 2(4): 171-174.
5. Bishop GJ, Krieger VI, Tait M, Walsh C. Clinical trial of one millilitre injections of RH0 (D) immune globulin (human) in the prevention of Rh immunization: preliminary report. *Med J Aust* 1968; 1(26): 1122-1127.
6. Börner P, Deicher H, Hoppe HH, Hitschhold H, Holtz S, Seifert A. Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung durch intravenöse Gabe von Immunglobulin G Anti-D; I: klinische Ergebnisse und Untersuchungen zur Anti-D-Dosierung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1969; 29(3): 203-212.

7. Bryant EC, Hart GD, Cairns D, Gamarra JA, de Veber LL, Holland CG et al. Clinical evaluation of Rho(D) immune globulin (human) in Canada. *Can Med Assoc J* 1969; 101(12): 82-83.
8. Clarke CA. Prevention of Rhesus iso-immunisation. *Lancet* 1968; 2(7558): 1-7.
9. Dudok de Wit C, Borst-Eilers E, Weerdt CM, Kloosterman GJ. Prevention of Rhesus immunization: a controlled clinical trial with a comparatively low dose of anti-D immunoglobulin. *Br Med J* 1968; 4(5629): 477-479.
10. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. Suppression of the primary Rh immune response with passive Rh IgG immunoglobulin. *N Engl J Med* 1967; 277(19): 1022-1023.
11. Gupta I, Jolly JG, Gupta AN. Immunoprophylaxis with anti D immunoglobulins in Rh negative women. *Indian J Med Res* 1987; 85: 656-658.
12. Hensleigh PA. Preventing Rhesus isoimmunization: antepartum Rh immune globulin prophylaxis versus a sensitive test for risk identification. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(7): 749-755.
13. Hermann M, Kjellman H, Ljunggren C. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 micrograms anti-D immunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984; 124: 1-15.
14. Kulkarni SV, Gupte SC, Bhatia HM. Efficacy of prophylactic anti-D immunoglobulin injections. *Indian J Med Res* 1987; 85: 181-183.
15. MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 year study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(5): 492-497.
16. McCauley CJ, Morris K, Maguire K. A review of maternal alloimmunisation to Rh D in Northern Ireland. *Transfus Med* 2017; 27(2): 132-135.
17. Nakamura Y, Sato S, Saito Y. Safety for the fetuses of mothers treated with Rh immune globulin during pregnancy. *Hirosaki Igaku* 1989; 41(4): 420-423.
18. Robertson EG, Farrell AG, Du Toit I, Kent A. The prevention of Rhesus immunization. *S Afr Med J* 1971; 45(44): 1247-1249.
19. Robertson JG. Rh prevention programme in Edinburgh, Scotland. *Prog Immunobiol Stand* 1970; 4: 282-283.
20. Thornton JG, Page C, Foote G, Arthur GR, Tovey LA, Scott JS. Efficacy and long term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. *BMJ* 1989; 298(6689): 1671-1673.
21. Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ, Taverner J. The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. *Lancet* 1983; 2(8344): 244-246.
22. Trolle B. Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68(1): 45-47.

23. White CA, Visscher RD, Visscher HC, Wade ME. Rho (D) immune prophylaxis: a double-blind cooperative study. *Obstet Gynecol* 1970; 36(3): 341-346.

24. Woodrow JC, Clarke CA, McConnell RB, Towers SH, Donohoe WT. Prevention of Rh-haemolytic disease: results of the Liverpool "low-risk" clinical trial. *Br Med J* 1971; 2(5762): 610-612.

Nicht E5 (Studententyp)

1. Rhesus sensitization and abortion. *Br Med J* 1969; 4(5675): 61.

2. Rho (D) immune globulin i.v. for prevention of Rh isoimmunization and for treatment of ITP. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38(966): 6-8.

3. Berger GS, Keith L. Utilization of Rh prophylaxis. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 267-275.

4. Bowman J. Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(1): 27-34.

5. Bowman JM. Rh erythroblastosis fetalis 1975. *Semin Hematol* 1975; 12(2): 189-207.

6. Bowman JM. Total prevention of Rh hemolytic disease: possible or impossible? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3(3): 323-330.

7. De Haas M, Thurik FF, Van Der Ploeg CPB, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA 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. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72(3): 155-157.

8. Duerbeck NB, Seeds JW. Rhesus immunization in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48(12): 801-810.

9. Finger H, Emmerling P. Zur Frage der Rhesus-Sensibilisierung nach Abort. *Dtsch Med Wochenschr* 1970; 95(18): 1025-1028.

10. Finn R. Some residual problems concerning Rh prophylaxis. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1970; 92(7): 436-439.

11. Freda VJ, Gorman JG, Galen RS, Treacy N. The threat of Rh immunisation from abortion. *Lancet* 1970; 2(7664): 147-148.

12. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(9): 765-773.

13. Ghosh SC. Induced abortion and Rh-isoimmunisation. *Lancet* 1969; 1(7603): 1021.

14. Gorman JG. The future of Rh immune globulin. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1970; 92(7): 422-426.

15. Grant J, Hyslop M. Underutilization of Rh prophylaxis in the emergency department: a retrospective survey. *Ann Emerg Med* 1992; 21(2): 181-183.

16. Hindemann P, Hinselmann M, Frey P. Rhesussensibilisierung und Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin. *Gynaecologia* 1969; 167(5): 276-279.
17. Hirose TG, Mays DA. The safety of RhIG in the prevention of haemolytic disease of the newborn. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(6): 545-557.
18. Keith L, Cuva A, Houser K, Webster A. Suppression of primary Rh-immunization by anti-Rh. *Transfusion (Paris)* 1970; 10(3): 142-147.
19. Kochenour NK, Beeson JH. The use of Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 283-291.
20. Maas DHA. Anti-D-Prophylaxe bei Aborten und Interruptionen. *Fortschr Med* 1979; 97(4): 148-152.
21. Maas DHA, Schneider J. Neue Empfehlungen zur Durchführung der Rhesusprophylaxe mit Anti-D. *Immun Infekt* 1982; 10(6): 244-249.
22. Maresch W. Serologie und Prophylaxe des Rhesus-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum. *Wien Med Wochenschr* 1966; 116(46): 972-974.
23. McConnell RB, Woodrow JC. Immuno-prevention of Rh hemolytic disease of the newborn. *Annu Rev Med* 1974; 25: 165-178.
24. Mollison PL. Suppression of Rh-immunization by passively administered anti-Rh. *Br J Haematol* 1968; 14(1): 1-4.
25. Moncharmont P, Juron Dupraz F, Vignal M, Rigal D, Meyer F, Debeaux P. Haemolytic disease of the newborn infant: long term efficiency of the screening and the prevention of alloimmunization in the mother; thirty years of experience. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 248(4): 175-180.
26. Nusbacher J, Bove JR. Rh immunoprophylaxis: is antepartum therapy desirable? *N Engl J Med* 1980; 303(16): 935-937.
27. Romm AJ. Rho(D) immune globulin: pros, cons, indications, and alternatives. *Birth Gaz* 1999; 15(2): 18-21.
28. Wible-Kant J, Beer AE. Antepartum Rh immune globulin. *Clin Perinatol* 1983; 10(2): 343-355.
29. Wickham S. Anti-D; part 2: risks and benefits. *Pract Midwife* 1999; 2(6): 38-39.
30. Woodrow JG. Rh-immunisation and its prevention. *Nord Med* 1971; 85(22): 704-705.

Nicht E6 (Vollpublikation)

1. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. London: NICE; 2002. (NICE Technology Appraisals; Band 41).

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

Nicht E5 (Studententyp)

1. Bettelheim D, Deutinger J, Högy B. Die Rhesusprophylaxe. Die gelben Hefte 2001; 41: 53-59.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2016 [online]. 04.05.2016 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_1_Quartal_2016.pdf.
3. Legler T. Fetale molekulargenetische Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Plasma. Transfusionsmedizin 2014; 4(2): 73-78.

Nicht E6 (Vollpublikation)

1. De Haas M, Van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Verlinden DA, Hirschberg H, Scheffer P et al. Fetal RHD typing can be safely used to target both antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. Vox Sang 2013; 105(Suppl 1): 13.

A7 Suchstrategien**A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken****A7.1.1 Suchstrategie nach Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und zur diagnostische Güte****1. Embase*****Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2017 September 22

#	Searches
1	Fetus/
2	fetus blood sampling/
3	(fetal* or fetus* or foetal*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp rhesus antibody/
6	rhesus D antigen/
7	blood group rhesus system/
8	rhesus incompatibility/
9	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
10	or/5-9
11	ec.fs.
12	maternal plasma/
13	maternal blood/
14	genotyping*.ti,ab.
15	(maternal adj3 (plasma* or blood* or serum*)).ti,ab.
16	(cffDNA* or DNA*).ti,ab.
17	or/11-16
18	and/4,10,17
19	18 not (exp animal/ not exp humans/)
20	19 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

2. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 22, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 2 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 22, 2017

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 22, 2017

#	Searches
1	exp Fetus/
2	Fetal Diseases/
3	(fetal* or fetus* or foetal*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Rh-Hr Blood-Group System/
6	Rh Isoimmunization/
7	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
8	or/5-7
9	blood.fs.
10	genetics.fs.
11	genotyping*.ti,ab.
12	(maternal adj3 (plasma* or blood* or serum*)).ti,ab.
13	(cffDNA* or DNA*).ti,ab.
14	or/9-13
15	and/4,8,14
16	15 not (comment or editorial).pt.

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search fetal* [TIAB] OR fetus* [TIAB] OR foetal* [TIAB]
#2	Search RHD* [TIAB] OR "rhesus D"[TIAB]
#3	Search genotyping*[TIAB]
#4	Search maternal [TIAB] AND (plasma* [TIAB] OR blood* [TIAB] OR serum* [TIAB])
#5	Search cffDNA*[TIAB] OR DNA*[TIAB]
#6	Search #3 OR #4 OR #5
#7	Search #1 AND #2 AND #6
#8	Search #7 NOT Medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley (für Vorbericht)

Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 1 of 12, January 2017

- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2016
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh Fetus]
#2	[mh ^"Fetal Diseases"]
#3	(fetal* or fetus* or foetal*):ti,ab
#4	fetal* or fetus* or foetal*
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#8	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#9	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#10	RHD* or "rhesus D"
#11	#7 or #8 or #9
#12	#7 or #8 or #10
#13	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Blood - BL]
#14	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Genetics - GE]
#15	genotyping*:ti,ab
#16	(maternal near/3 (plasma* or blood* or serum*)):ti,ab
#17	cffDNA* or DNA*:ti,ab
#18	genotyping*
#19	maternal near/3 (plasma* or blood* or serum*)
#20	cffDNA* or DNA*
#21	#13 or #14 or #15 or #16 or #17
#22	#13 or #14 or #18 or #19 or #20
#23	#5 and #11 and #21 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#24	#5 and #11 and #21 in Trials
#25	#6 and #12 and #22 in Other Reviews
#26	#6 and #12 and #22 in Technology Assessments

Suchoberfläche: Wiley (für Abschlussbericht)**Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 9 of 12, September 2017**

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 8 of 12, August 2017

ID	Search
#1	[mh Fetus]
#2	[mh ^"Fetal Diseases"]
#3	(fetal* or fetus* or foetal*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#6	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#7	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#8	#5 or #6 or #7
#9	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Blood - BL]
#10	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Genetics - GE]
#11	genotyping*:ti,ab
#12	(maternal near/3 (plasma* or blood* or serum*)):ti,ab
#13	cffDNA* or DNA*:ti,ab
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#4 and #8 and #14 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#16	#4 and #8 and #14 in Trials

5. Health Technology Assessment Database**Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination (für Abschlussbericht)**

- HTA

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Fetus)
2	(MeSH DESCRIPTOR Fetal Diseases)
3	(fetal* or fetus* or foetal*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(RHD* or rhesus D or RH*)
6	#4 AND #5
7	(#6) IN HTA

A7.1.2 Suchstrategie nach Studien zum Nutzen des Unterlassens und einer Gabe der Anti-D-Prophylaxe

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 September 25

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [120] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [120] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	blood group rhesus system/
2	rhesus isoimmunization/
3	rhesus incompatibility/
4	rhesus immunization/
5	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
6	or/1-5
7	immunoglobulin/
8	exp rhesus antibody/
9	((anti-d or RH) adj3 (immun* or gamma*)).ti,ab.
10	((prophyla* or prevention*) adj3 (RH* or rhesus* or anti-d)).ti,ab.
11	(rh adj3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)).ti,ab.
12	or/7-11
13	immunoglobulin/ae, to [Adverse Drug Reaction, Drug Toxicity]
14	exp rhesus antibody/ae, to
15	immunoglobulin D antibody/ae, to
16	or/13-15
17	or/9-11
18	(safe or safety or side-effect* or undesirable effect* or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab.
19	6 and (16 or (17 and 18))
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	or/20-21
23	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
24	6 and 12 and (22 or 23)

#	Searches
25	or/19,24
26	25 not medline.cr.
27	26 not (exp animal/ not exp humans/)
28	27 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 25, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 2 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 25, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 25, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [120] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [121] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Rh-Hr Blood-Group System/
2	Rh Isoimmunization/
3	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
4	or/1-3
5	gamma-Globulins/
6	"Rho(D) Immune Globulin"/
7	Immunoglobulin G/
8	or/5-7
9	(prevention & control or "therapeutic use").fs.
10	and/8-9
11	((anti-d or RH) adj3 (immun* or gamma*)).ti,ab.
12	((prophyla* or prevention*) adj3 (RH* or rhesus* or anti-d)).ti,ab.
13	(rh adj3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)).ti,ab.
14	or/10-13
15	(ae or co or de).fs.

#	Searches
16	(safe or safety or side-effect* or undesirable effect* or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab.
17	or/15-16
18	Randomized Controlled Trial.pt.
19	Controlled Clinical Trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21
23	exp animals/ not humans/
24	22 not 23
25	cochrane database of systematic reviews.jn.
26	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
27	meta analysis.pt.
28	or/25-27
29	4 and 14 and (17 or 24 or 28)
30	29 not (comment or editorial).pt.

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search RHD* [TIAB] OR "rhesus D"[TIAB]
#2	Search (anti-d[tiab] or RH[tiab]) AND (immun*[tiab] or gamma*[tiab])
#3	Search (prophyla*[TIAB] or prevention*[TIAB]) AND (RH*[TIAB] or rhesus*[TIAB] or anti-d[TIAB])
#4	Search rh[TIAB] AND (immunisa*[TIAB] or immuniz*[TIAB] or immunoprofylax*[TIAB])
#5	Search #2 OR #3 OR #4
#6	Search (safe [TIAB] OR safety [TIAB] OR side-effect* [TIAB] OR undesirable effect* [TIAB] OR treatment emergent [TIAB] OR tolerability [TIAB] OR toxicity [TIAB] OR adrs [TIAB] OR (adverse [TIAB] AND (effect [TIAB] OR effects [TIAB] OR reaction [TIAB] OR reactions [TIAB] OR event [TIAB] OR events [TIAB] OR outcome [TIAB] OR outcomes [TIAB])))

Search	Query
#7	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#8	Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab]
#9	Search #1 AND #5 AND (#6 OR #7 OR #8)
#10	Search #9 NOT Medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley (für Vorbericht)

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2017
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#2	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#3	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#4	RHD* or "rhesus D"
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	MeSH descriptor: [gamma-Globulins] this term only
#8	MeSH descriptor: [Rho(D) Immune Globulin] this term only
#9	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G] this term only
#10	((anti-d or RH) near/3 (immun* or gamma*)):ti,ab
#11	((prophyla* or prevention*) near/3 (RH* or rhesus* or anti-d)):ti,ab
#12	(rh near/3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)):ti,ab
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#14	(anti-d or RH) near/3 (immun* or gamma*)
#15	(prophyla* or prevention*) near/3 (RH* or rhesus* or anti-d)
#16	rh near/3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)
#17	#7 or #8 or #9 or #14 or #15 or #16
#18	#5 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#19	#5 and #13 in Trials
#20	#6 and #17 in Other Reviews
#21	#6 and #17 in Technology Assessments

Suchoberfläche: Wiley (für Abschlussbericht)

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 9 of 12, September 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 8 of 12, August 2017

ID	Search
#1	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#2	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#3	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [gamma-Globulins] this term only
#6	MeSH descriptor: [Rho(D) Immune Globulin] this term only
#7	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G] this term only
#8	((anti-d or RH) near/3 (immun* or gamma*)):ti,ab
#9	((prophyla* or prevention*) near/3 (RH* or rhesus* or anti-d)):ti,ab
#10	(rh near/3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)):ti,ab
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	#4 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#13	#4 and #11 in Trials

5. Health Technology Assessment Database (für Abschlussbericht)**Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination**

- HTA

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Rh-Hr Blood-Group System)
2	(MeSH DESCRIPTOR Rh Isoimmunization)
3	(RHD* or "rhesus D")
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern**1. ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

RHD OR rhesus

2. EU Clinical Trials Register*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

RHD* OR rhesus

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

RHD OR rhesus

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bein, Gregor ¹	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Pieper, Dawid ²	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Polus, Stephanie ²	nein	nein	nein	ja	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Version 11/2013

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Version 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2013) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 12/2011) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Von: Lütje, Wolf <wolf.luetje@immanuelalbertinen.de>
Gesendet: Dienstag, 12. Mai 2020 16:52
An: MU-RL
Cc: 'st-gba@awmf.org'
Betreff: WG: Stellungnahmerecht einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d SGB V | Mu-RL | NIPT-Rh-Prophylaxe

Kennzeichnung: Zur Nachverfolgung
Kennzeichnungsstatus: Gekennzeichnet

Sehr geehrte Damen und Herren !

Der Vorstand der DGPFPG kommt nach Prüfung zu dem Schluss die Änderung der Mu-RL bzgl. des Einsatzes von NIPT im Rahmen der Rhesusprophylaxe zu begrüßen.

Ausschließlichkeit und entsprechende Beratung gilt es zu gewährleisten.

Mit freundlichen Grüßen

Wolf Lütje



Dr. med. W. Lütje

Frauenarzt – Psychotherapie (FG)
Chefarzt- Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe

Präsident DGPFPG

Evangelisches Amalie Sieveking Krankenhaus

Haselkamp 33 . 22359 Hamburg

Tel. +49 40 64411-420 . Fax +49 40 64411-312

Email: wolf.luetje@immanuelalbertinen.de

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Eine Einrichtung der Immanuel Albertinen Diakonie

Besuchen Sie uns im Internet:

amalie.de

albertinen.de

immanuelalbertinen.de

Ev. Amalie Sieveking-Krankenhaus gemeinnützige GmbH

Amtsgericht Hamburg . HRB 84411

Geschäftsführer: Sascha Altendorf, Matthias Scheller

Sitz der Gesellschaft: Haselkamp 33 . 22359 Hamburg

USt.-Nr.: 17/424/08279

In besten Händen, dem Leben zuliebe.

Der Umwelt zuliebe: Müssen Sie diese Mail wirklich ausdrucken?

Anlage 2 Abschlussbericht Mu-RL: NIPT-Rh-Prophylaxe

Diese E-Mail enthält vertrauliche und/oder rechtlich geschützte Informationen.
Wenn Sie nicht der richtige Adressat sind oder diese E-Mail irrtümlich erhalten haben,
informieren Sie bitte sofort den Absender und vernichten Sie diese Mail.
Das unerlaubte Kopieren sowie die unbefugte Weitergabe dieser E-Mail sind nicht gestattet.

Von: Steller, Ulf Dr. <u.steller@euroimmun.de>
Gesendet: Mittwoch, 20. Mai 2020 17:39
An: [REDACTED]
Cc: MU-RL; Scheufele, Swetlana Dr.; Weidmann, Arne Dr.
Betreff: AW: G-BA | Mutterschafts-Richtlinien | NIPT-Rh-Prophylaxe | Möglichkeit zur Abgabe einer Rückmeldung | EUROIMMUN

Kennzeichnung: Zur Nachverfolgung
Kennzeichnungsstatus: Gekennzeichnet

[REDACTED],

wir möchten uns nochmals für die Informationen zum Stand und Inhalt der Beratungen zum Thema NIPT-Rh-Prophylaxe bedanken.

Wir halten die Entwürfe so grundsätzlich für sinnvoll. Aus unserer Sicht stellt sich lediglich die Frage, ob gemäß Anlage 1 und 3, Abschnitt II / C / 2a, eine „prospektive“ Studie zwingend sein sollte oder nicht ggf. auch eine retrospektive Studie oder ein Methodenvergleich, welche die Sensitivität und Spezifität des Tests zweifelsfrei sicherstellt, ausreichend sein könnte.

Mit freundlichen Grüßen
Ulf Steller

Ulf Steller, PhD
Head of Molecular Diagnostics Division

EUROIMMUN AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
Germany
Telefon: +49 451 5855-21211
Mobil: +49 162 212 3371
Fax: +49 451 5855-21129
u.steller@euroimmun.de
www.euroimmun.de



Company headquarters: EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Seekamp 31, 23560 Lübeck, Germany
Registry court: Commercial Registry of Lübeck, HRB 2330
Executive Board: Dr. Wolfgang Schlumberger (Chairman), Susanne Aleksandrowicz, Dirk Beecker
Chairman of the Supervisory Board: Prahlad Singh, PhD

This e-mail contains confidential and/or privileged information. If you are not the intended recipient or have received this message in error, please notify the sender immediately and delete this e-mail. Unauthorised copying and disclosure of this e-mail is prohibited.

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Abt. Transfusionsmedizin, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Abteilung M-VL

Postfach 12 06 06
10596 Berlin

per E-Mail an
mu-rl@g-ba.de

Zentrum Hygiene und Humangenetik
zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2015 Abt. Transfusionsmedizin
Direktor (komm.) PD Dr. med. Joachim Riggert
Oberarzt: Apl. Prof. Dr. T.J. Legler
Arzt für Transfusionsmedizin – Laboratoriumsmedizin
Hämostaseologie
37099 Göttingen Briefpost
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen Adresse
0551 / 39-9615 Telefon
0551 / 39-8691 Fax
tlekler@med.uni-goettingen.de E-Mail

20. Mai 2020 Datum

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI) zu Ihrem Vorschlag einer Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) hinsichtlich des Themas „Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL“
Ihr Schreiben vom 28. April 2020 an die AWMF, Ihr Zeichen BI/TGR

[REDACTED], sehr geehrte Damen und Herren,

in Vertretung der DGTI bedanken wir uns bei Ihnen für die Aktualisierung der „Mutterschafts-Richtlinien“ (Mu-RL), Anpassung an den Stand von Wissenschaft und Technik im Fach Transfusionsmedizin und die Gelegenheit zur Stellungnahme, die wir wie folgt wahrnehmen:

1. Abschnitt „Allgemeines“ Nummer 7 Buchstaben c und d:

Die Bezeichnung „Blutgruppenserologische Untersuchungen“ sollten durch „Immunhämatologische Untersuchungen im gesamten Text der Mu-RL geändert werden, da die NIPT-RhD keine blutgruppenserologische, jedoch immunhämatologische Untersuchung an dem Ungeborenen darstellt.

2. Abschnitt B „Zu c)“:

Die Wörter „RhD negativ“ und „RhD positiv“ sollten entsprechend der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer mit Bindestrich in „RhD-negativ“ und „RhD-positiv“ geändert werden.¹

3. Abschnitt C Nummer 2: Entscheidungsbefugnis der Schwangeren

Wir können das Bedürfnis von Schwangeren nach einer Entscheidung zwischen einer gezielten und ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe gut nachvollziehen. Aus ihrer Sicht handelt es sich um gleichwertige Vorgehensweisen mit vergleichbarem Nutzen und Risikoprofil. Die „Tragenden Gründe“ zu dem Beschlussentwurf heben jedoch im Kapitel 2.4 die medizinische Notwendigkeit nur für die gezielte präpartale Anti-D-Prophylaxe hervor. Auch die Fachgesellschaft DGTI votiert für eine Ressourcen schonende Verwendung des nicht in Deutschland hergestellten Anti-D-Immunglobulins und die Vermeidung von Nebenwirkungen bei nicht indizierter Anwendung eines Blutprodukts. Die

Mu-RL sollten daher eine NIPT-RhD in allen Fällen vorsehen, in denen Zeit für die Untersuchung vorhanden ist und ein geeignetes validiertes Verfahren zur Verfügung steht. Aufgrund dieser medizinischen Notwendigkeiten sprechen wir uns analog zur postpartalen Prophylaxe für eine gezielte präpartale Anti-D-Prophylaxe und, sofern ein NIPT-RhD möglich, ein Verlassen der ungezielten Anwendung von Anti-D-Immunglobulin aus.

4. Abschnitt C Nummer 2: Beschränkung der NIPT-RhD auf Einlingsschwangerschaften

Die Beschränkung des NIPT-RhD auf Einlingsschwangerschaften können wir anhand der „Tragenden Gründe“ des Beschlusses nicht nachvollziehen. Es ist in der Perinatalmedizin häufig der Fall, dass der medizinische Fortschritt, der bei Einlingsschwangerschaften in Studien nachgewiesen wird, nicht in gleichem Umfang bei Mehrlingsschwangerschaften bewiesen werden kann. Betrachtet man jedoch die Plazenta als biologische Quelle der freien fetalen DNA, so gibt es keine begründete Hypothese, die auf fehlerhafte Ergebnisse der NIPT-RhD schließen lässt. Die Tatsache, dass bei 92 Mehrlingsschwangerschaften in 3 Studien keine falsch negativen Testergebnisse festgestellt wurden lässt den Schluss zu, dass die im Mittel kleinere Plazenta bei Mehrlingen vor dem Hintergrund erheblicher biologischen Schwankungen der Konzentration freier fetaler DNA bei Einlingsschwangerschaften vernachlässigt werden kann.^{2,3,4,5}

5. Abschnitt C Nummer 2: „Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist ab der 11+0 SSW möglich, sofern der verwendete Test die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllt.“

Die im Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe a) genannten Anforderungen sind für die erste Schwangerschaftshälfte durch die in den Abschnitten 2.4.1 und 2.4.2 zitierte Literatur der Anlage „Tragende Gründe“ nicht hinreichend belegt. Beispielsweise weisen die Daten der englischen Studie von Chitty et al. sowohl für die 14.-17. SSW als auch für die 18.-23. SSW eine untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Sensitivität auf, die die geforderte Sensitivität von 99 % unterschreitet.⁶ Vor dem Hintergrund der Empfehlungen unserer Fachgesellschaft, die eine Untersuchung erst ab der 20. SSW empfiehlt⁷ raten wir zu einer Anpassung an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entweder durch Streichung des Satzes oder durch folgende Umformulierung: „Der nicht invasive Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung (NIPT-RhD) ist frühestens ab der 11+0 SSW möglich. Der verwendete Test muss die unter Buchstabe a) geforderten Testkriterien erfüllen.“

6. Abschnitt C Nummer 2: „Für diese genetische vorgeburtliche Untersuchung gelten die Vorgaben des GenDG“

Wie unter Punkt 4. unserer Stellungnahme und im Abschnitt 2.4 „Bewertung der medizinischen Notwendigkeit“ der Anlage „Tragende Gründe“ erläutert, sollten die Mu-RL einen NIPT-RhD in Verbindung mit einer gezielten Anti-D-Prophylaxe als Standardverfahren bei RhD-negativen Schwangeren vorsehen. Es sollte bedacht werden, dass ein zeitaufwändiges Beratungsverfahren bei jeder Schwangeren notwendig wäre, um die Entscheidungsfähigkeit zwischen einer gezielten und ungezielten Anti-D-Prophylaxe herzustellen. Damit wäre diese Verfahrensweise mit einer unangemessen hohen Belastung des Gesundheitswesens verbunden. Eine Dokumentation zur

Einwilligung und genetischen Beratung nach GenDG stellt einen zusätzlichen, und nach unserer Auffassung nicht erforderlichen erheblichen Kostenfaktor dar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seinem Abschlussbericht D16-01 festgehalten, dass die pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mittels NIPT-RhD und die postnatale serologische Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors aus der Nabelschnur oder Plazenta als gleichwertig zu betrachten sind⁸ (s. „Tragende Gründe“ zum vorliegenden Entwurf, Abschnitt 2.3). Unter Beachtung dieser Gleichwertigkeitsfeststellung ließe sich aus dem vorliegenden Entwurf schließen, dass auch die postpartale Blutgruppenbestimmung des RhD-Merkmals beim Neugeborenen eine Entscheidung jeder einzelnen Mutter sowie eine Einwilligung und genetische Beratung nach GenDG voraussetzt. Zur Vermeidung einer solchen Mehrbelastung des Gesundheitswesens im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge gab es jedoch schon 2010 nach Inkraftsetzung des GenDG eine unserem Schreiben beigefügte Klarstellung des Bundesministeriums für Gesundheit, die besagt, dass „...die Bestimmung von Blutgruppen im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge nicht vom Anwendungsbereich des GenDG erfasst werden“.⁹

7. Abschnitt C Nummer 2: Tabelle mit den Spaltenüberschriften „Position A“ und „Position B“

Nach Auffassung der DGTI entspricht der Umfang der Dokumentation der Beratung und Einwilligung der Schwangeren zur Blutentnahme für den NIPT-RhD den Regelungen für Blutentnahmen zur Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe. Da die Mu-RL hierzu im Abschnitt C Nummer 1 Buchstabe c keine konkreten Vorgaben enthalten, ist das auch im Zusammenhang mit der Blutentnahme für einen NIPT-RhD entbehrlich.

8. Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe a in Verbindung mit Abschnitt 2.4.1 der Anlage „Tragende Gründe“

Die im IQWiG Abschlussbericht D16-01 untersuchten Studien zur Testgüte erfüllen zum großen Teil die in Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe a und in Abschnitt 2.4.1 der Anlage „Tragende Gründe“ genannten Anforderungen. Diese Studien wurden jedoch alle mit Reagenzien aus Eigenherstellung und nicht mit kommerziell erhältlichen Testkits durchgeführt. Der Fachgesellschaft DGTI fehlt eine Klarstellung, nach der Anbieter des Testverfahrens sich auf ein publiziertes NIPT-RhD Protokoll mit wissenschaftlich nachgewiesener hoher Testgüte und eine eigene Leistungsstudie mit verblindeten Untersuchungsproben beziehen können. Damit Laboratorien und Reagenzienhersteller innerhalb eines angemessenen Kostenrahmens das geforderte Qualitätsniveau erreichen, und damit eine Umsetzung der neuen Mu-RL nach Veröffentlichung in ganz Deutschland gewährleisten können, hat die DGTI eine Empfehlung mit dem Titel „Validierung von Testverfahren zur Bestimmung des fetalen RHD-Status aus dem Blut D-negativer Frauen in der Schwangerschaft.“ veröffentlicht, die bei einer Überarbeitung dieses Abschnitts als Orientierung dienen könnte.⁷

In dem Satz im Abschnitt 2.4.2 „Tragende Gründe“ *„Es ist sicherzustellen, dass die Studienergebnisse zur Testgüte für den in der Versorgung anzuwendenden Testzeitpunkt (SSW 11+0 p.m.) gelten.“* muss *„...Testzeitpunkt (SSW 11+0 p.m.)...“* in *„...Testungszeitraum...“* geändert werden, da wir eine klinische Studie mit Patientinnen, bei denen immer zum Zeitpunkt SSW 11+0 p.m. Blut entnommen wird, nicht für realisierbar halten.

9. Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe b

Dieser Abschnitt kann nach Auffassung der DGTI mit der unter Punkt 6. dieser Stellungnahme genannten Begründung entfallen.

10. Abschnitt C Nummer 2 Buchstabe c

Die Wörter „RhD-negatives“ und „RhD-positives“ sollten durch „*RHD*-negatives“ und „*RHD*-positives“ ersetzt werden. Damit wird deutlich gemacht, dass das Ergebnis der molekulargenetischen Bestimmung des fetalen *RHD*-Status nur mit Einschränkungen auf den RhD Phänotyp des Feten übertragbar ist.

Der letzte Nebensatz „wenn die Einwilligung in die Untersuchung ...“ sollte mit der unter Punkt 6. dieser Stellungnahme genannten Begründung entfallen.

11. Abschnitt D Nummer 1

„der RhD-Faktor“ sollte durch „das Merkmal RhD“ ersetzt werden. Der Zusatz „(D⁺)“ sollte entfallen. „D-^{weak}“ sollte entsprechend der Nomenklatur in der aktuellen Richtlinie Hämotherapie Abschnitt 4.12.1.5 in „eine schwach ausgeprägte RhD-Variante (z.B. weak RhD)“ geändert werden.¹ „RhD-Antikörper“ sollte durch „Anti-D-Antikörper“ ersetzt werden.

12. Anlage 7

Wir bieten eine fachliche Beratung zur Überarbeitung und Beseitigung einer fehlerhaften Nomenklatur dieser Anlage an.

- 1. Absatz: „Rhesus-negative Frauen“ statt „rhesus-negative Frauen“
- 2. Absatz: Statt „ Der Rhesusfaktor ist ein wichtiges Merkmal der Blutgruppe“ sollte es „Der Rhesusfaktor RhD ist ein wichtiges Blutgruppenmerkmal“ heißen.
- 3. Absatz: „...hängt vom Blutgruppenmerkmal RhD ab“ statt „...hängt vom Rhesusfaktor D ab“. RhD-positiv statt Rhesus-positiv, RhD-negativ statt Rhesus-negativ (gilt für die ganze Anlage 7)
- 4. Absatz: Statt „Etwa die Hälfte der Schwangeren“ muss es „Etwa 30-40 % der Schwangeren“ heißen.
- 7. Absatz: Statt „Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland“ sollte es „Anti-D-Prophylaxe in Deutschland bis 2020“ heißen. Die Verben dieses Absatzes müssen in die Zeitform des Präteritums geändert werden. Statt „...etwa die Hälfte aller rhesus-negativen Schwangeren ...“ muss es „etwa 30-40 % aller RhD-negativen Schwangeren ...“ heißen
- 9. Absatz: Der 2. Satz kann mit der unter Punkt 4. dieser Stellungnahme genannten Begründung entfallen.

13. Anlage 8

Diese Anlage kann mit der unter Punkt 6 genannten Begründung dieser Stellungnahme entfallen.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen im Rahmen der Anhörung als Vertretung der DGTI gerne zur Verfügung.


Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Tobias Legler
Göttingen



Prof. Dr. Peter Bugert
Mannheim



Prof. Dr. Gregor Bein
Gießen

Literatur

- ¹ Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) aufgestellt gemäß §§12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2017. Deutscher Ärzteverlag GmbH Köln, 2017.
- ² Legler TJ. Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen. Hämotherapie 2018;31:29-37
- ³ Minon JM, Gerard C, Senterre JM, et al. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. Transfusion 2008;48:373-381
- ⁴ Müller SP, Bartels I, Stein W, et al. The determination of the fetal RhD status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. Transfusion 2008;48:2292-301.
- ⁵ Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. Obstet Gynecol 2012;120:227-234.
- ⁶ Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014;349: g5243.
- ⁷ Legler T, Bein G, Bugert P, Schwartz D. Validierung von Testverfahren zur Bestimmung des fetalen RHD-Status aus dem Blut D-negativer Frauen in der Schwangerschaft. Transfusionsmedizin 2020;20:50-54
- ⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 607: Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung. Auftrag D16-01, Version 1.0, Stand 20.03.2018 [online, Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/d-projekte/d16-01-nichtinvasive-bestimmung-des-fetalen-rhesusfaktors-zur-vermeidung-einer-muetterlichen-rhesus-sensibilisierung.7579.html>
- ⁹ Bundesgesundheitsministerium. Anwendung des Gendiagnostikgesetzes auf die Bestimmung von Blutgruppen. Schreiben von Dr. Volker Grigutsch an den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer vom 28.04.2010 (Digitale Kopie als Anlage)

Anlage



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit - 53107 Bonn

Herrn
Prof. Dr. med. G. Bein
Bundesärztekammer
Wissenschaftlicher Beirat
Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin



HAUSANSCHRIFT
POSTANSCHRIFT

Dr. Volker Grigutsch
Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 31
Krankheitsbekämpfung, Allgemeine
Gesundheitsvorsorge, Biomedizin
Rochusstraße 1, 53123 Bonn
53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3100
FAX +49 (0)228 99 441-4931
E-MAIL volker.grigutsch@bmg.bund.de



Freiheit
Einheit
Demokratie

312-1600-1/1
Bonn, 28.04.2010

Anwendung des Gendiagnostikgesetzes auf die Bestimmung von Blutgruppen
Ihr Schreiben vom 05.11.2009 (Be/Bs/Ri)
Mein Schreiben vom 08.01.2010

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Bein,

ich nehme Bezug auf mein Schreiben vom 08. Januar 2010. Die Abstimmung mit den Bundesländern konnte erst jetzt zum Abschluss gebracht werden. Die Verzögerung der Beantwortung Ihrer Anfrage bitte ich deshalb zu entschuldigen.

Insgesamt haben sich alle Bundesländer, die eine Stellungnahme abgegeben haben, der Ansicht des BMG angeschlossen, wonach die seitens der Bundesärztekammer angeführten Kompatibilitätstestungen bei Transfusionen und Transplantationen und die Bestimmung von Blutgruppen im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge nicht vom Anwendungsbereich des GenDG erfasst werden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“):

Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL

Berlin, 26.06.2020

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Anlage 2 Abschlussbericht Mu-RL: NIPT-Rh-Prophylaxe

Stellungnahme der Bundesärztekammer
zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung
während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“): Nicht-invasive
Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 28. April 2020 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) - Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL – aufgefordert.

Der G-BA hat sich mit der Frage auseinandergesetzt, ob neuere diagnostische Möglichkeiten Auswirkungen auf die therapeutische Versorgung von bestimmten Risikogruppen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge haben. In diesem Zuge sei festgestellt worden, dass internationale Leitlinien bislang überwiegend die lückenlose Vornahme der pränatalen bzw. postpartalen Rhesusprophylaxe empfehlen, obwohl etwa ein Drittel der verabreichten pränatalen Rhesusprophylaxen nicht notwendig wäre (wenn das Kind eine rhesusnegative Blutgruppe aufweist).

Der G-BA hat deshalb geprüft, ob mittels eines nichtinvasiven pränatalen Testverfahrens (NIPT) zur Bestimmung des Rhesusfaktors des ungeborenen Kindes eine unnötige Anwendung von humanem Anti-D-Globulin vermieden werden kann. Bei dem in Frage kommenden Testverfahren kann durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut-Plasma der Rhesusfaktor des Ungeborenen bestimmt werden.

Im Ergebnis der Beratungen des G-BA sollen die Mutterschafts-Richtlinien dahingehend ergänzt werden, dass jeder RhD-negativen Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut angeboten werden soll.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise.



Präsident
Prof. Dr. Anton Scharl

DGGG e.V. • Jägerstr. 58-60 • 10117 Berlin

An den G-BA

████████████████████

per E-Mail

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Jägerstr. 58-60
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
stellungnahmen@dggg.de
www.dggg.de

22. Mai 2020

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) zur

Änderung der Richtlinien: „Über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“), hier: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL.“ durch den G-BA

Stellungnahme:

Wir begrüßen den Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL.

Folgende Punkte sind aus unserer Sicht nicht ausreichend im Entwurf geklärt:

1. Ein flächendeckendes Angebot des Tests in Deutschland ist derzeit kritisch zu bewerten, da unser Kenntnis nach die geforderte Testgüte der NIPT-RhD Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors von kommerziellen Anbietern in Deutschland nicht erreicht wird. Problematisch erscheint vor allem die geforderte Spezifität von mindestens 98 %. Anbieter des Testverfahrens sind nach Beschlussentwurf des G-BA verpflichtet, die Testqualität durch prospektiv verblindete Studien zu veröffentlichen. Diese strikten Voraussetzungen werden nach unserem Erachten derzeit von keinem Testanbieter vollständig erfüllt. Die Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut hängt vom Gestationsalter ab. Studien in Deutschland müssten daher zeigen, dass die geforderten Testkriterien ab 11+0 SSW valide erreicht



werden. In den bisherigen Publikationen wurde die Testvalidierung im ersten bis dritten Trimenon, mit dem überwiegenden Patientenanteil ab der 20. SSW durchgeführt.

2. Ein geringer Prozentsatz an Proben (ca. 1-3 %) kann mittels NIPT-RhD nicht ausgewertet werden (no call results). In den überarbeiteten Mu-RL sollte eindeutig festgelegt werden, wie das Vorgehen bei diesen ergebnislosen Tests gehandhabt wird.

3. Der Entwurf des G-BA sieht vor, dass weiterhin zur Sicherheit bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter unmittelbar nach der Geburt der Rhesusfaktor serologisch bestimmt wird. Wir halten es für sinnvoll, diesen Aspekt auch in der Versicherteninformation (Anlage 7, „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt“) den Schwangeren mitzuteilen, weil dadurch die falsch-negativen NIPT-RhD-Fälle detektiert werden und die Wöchnerinnen eine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten.

4. Anlage 7 – Versicherteninformation:

Dort heißt es: „Wird sie aber erneut schwanger und erwartet wieder ein rhesuspositives Kind, können die Antikörper dessen Entwicklung beeinträchtigen.“ Die Formulierung „dessen Entwicklung beeinträchtigen“ ist sehr unspezifisch. Es sollte konkret heißen: „können die Antikörper zu einer Blutarmut (Anämie) des Ungeborenen führen.“

5. In Deutschland ist derzeit in den Mu-RL festgelegt, dass alle RhD-negativen Schwangeren eine antepartale und bei der Geburt eines RhD-positiven Kindes auch eine postnatale Anti-D-Prophylaxe erhalten sollen. Die Umstände, bei denen auf eine antepartale Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden kann, sind im Abschnitt II Absatz 3c des novellierten Entwurfs zitiert. Wir geben zu bedenken,



dass der neu eingefügte Abschnitt eindeutiger formuliert werden sollte. Er besagt, dass eine Rhesusprophylaxe entfallen kann, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde oder RhD-negative Schwangere bereits Anti-D-Antikörper entwickelt haben (unabhängig vom Rhesusfaktor des Fetus).

6. Der G-BA stellt anheim, dass zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren das Servicedokument (Anlage 8) verwendet werden kann. Hier geht es einerseits um Aufklärung, die von jedem Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe geleistet werden kann und andererseits um genetische Beratung, die eine entsprechende Zusatzqualifikation erforderlich macht. Das Servicedokument ist in der derzeitigen Form in Bezug auf die Verständlichkeit und Praktikabilität im frauenärztlichen Alltag unzureichend gestaltet. In diesem Dokument haben die Frauen die Option, durch Unterschrift auf die Durchführung einer genetischen Beratung vor und nach der genetischen Untersuchung zur Rhesusfaktorbestimmung des Fetus zu verzichten, ohne das Ergebnis der Untersuchung zu kennen. Wir geben zu bedenken, dass jeglicher NIPT eine ärztliche Aufklärung und genetische Beratung nach GenDG erfordert. Die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung ist derzeit in Deutschland nicht flächendeckend vorhanden. Dies bedeutet, dass die meisten RhD-negativen Schwangeren entweder die genetische Beratung durch Frauenärztinnen und Frauenärzte ablehnen müssten bzw. von Humangenetikerinnen und Humangenetikern aufgeklärt werden.

Diese Stellungnahme wurde verfasst von Prof. Dr. med. Annegret Geipel (Bonn) und Prof. Dr. med. Christian Bamberg (Hamburg).

Herzliche Grüße!

Prof. Dr. Anton Scharl
Präsident der DGGG e.V.

Von: Schaefer, Birgit <Schaefer@vdgh.de>
Gesendet: Dienstag, 26. Mai 2020 17:15
An: MU-RL
Cc: Walger, Martin (Dr.)
Betreff: Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d SGB V | Mu-RL | NIPT-Rh-Prophylaxe | Spitzenorg. MP-Hersteller

Kennzeichnung: Zur Nachverfolgung
Kennzeichnungsstatus: Gekennzeichnet

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Möglichkeit der Abgabe einer Stellungnahme zum Beschlussentwurf zur Aufnahme der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in die Mutterschafts-Richtlinie.

Der VdGH begrüßt die vom G-BA im Beschlussentwurf enthaltene Ergänzung zur Mutterschafts-Richtlinie und verzichtet daher auf die Abgabe einer inhaltlichen Stellungnahme.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Freundliche Grüße
Birgit Schäfer

Birgit Schäfer
Rechtsanwältin
Stellv. Geschäftsführerin



Neustädtische Kirchstr. 8
10117 Berlin
Tel: 030-200 599 45
Mobil: 0160-7442469
Fax: 030-200 599 49
Email: schaefer@vdgh.de
www.vdgh.de
<https://www.facebook.com/VDGH.Diagnostics>

Datenschutzhinweis: Zur Erfüllung unserer Informationspflichten bezüglich der Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten verweisen wir auf unsere [Datenschutzbestimmungen](#). Dort finden Sie auch Erläuterungen, wie Sie Ihre Rechte als Betroffener (z.B. Auskunfts-, Berichtigungs- oder Widerspruchsrechte) geltend machen können.

Privacy notice: Complying with our information obligations regarding the processing of your personal data, we would refer you to our [data protection rules](#) where you will also find explanations on how you can exercise your rights as the data subject (e.g. rights of access, rectification or objection).

Von: [REDACTED]
Gesendet: Dienstag, 28. April 2020 14:17
Cc: MU-RL <mu-rl@g-ba.de>
Betreff: Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d SGB V | Mu-RL | NIPT-Rh-Prophylaxe | Spitzenorg. MP-Hersteller

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei übersenden wir Ihnen Unterlagen für die Wahrnehmung Ihres Stellungnahmerechts gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V zu einem geplanten Beschluss des G-BA, zur Änderung der Richtlinien über die ärztliche



Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.
zu
den Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur
Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors

Autorinnen: Elke Mattern M.Sc., Jennifer Eisenhardt, Prof. Dr. Dorothea Tegethoff

Datum: 25.05.2020

Die DGHWi nimmt Stellung zu dem Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors (NIPT-RhD) als kassenärztliche Leistung im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien. In den tragenden Gründen zu dem Beschlussentwurf wird davon ausgegangen, dass bei einer gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe nach erfolgtem NIPT-RhD ca. 40% der antepartalen Immunglobulin-Gaben eingespart werden können.

Dennoch ist die DGHWi dagegen, den NIPT-RhD als kassenärztliche Leistung in die Mutterschaftsrichtlinien des G-BA aufzunehmen.

Begründung:

Auch wenn therapeutische Maßnahmen wegfallen, sind doch zusätzliche diagnostische und beraterische Maßnahmen notwendig

1. Bei der derzeit praktizierten ungezielten Anti-D-Prophylaxe erhalten alle RhD-negativen schwangeren Frauen in der 27+0 bis 29+6 Schwangerschaftswoche (SSW) eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin. Nach der Geburt ihres Kindes erhalten dann nur die Frauen mit RhD-positivem Kind eine weitere Immunglobulin-Gabe.

Durch die nun geplante gezielte Anti-D-Prophylaxe soll zunächst der Rh-Faktor des Feten jeder RhD-negativen schwangeren Frau mittels NIPT-RhD getestet werden. Bei den schwangeren Frauen mit RhD-negativem Kind kann dann auf die Anti-D-Immunglobulin-Gabe verzichtet werden. Allerdings wird bei allen RhD-negativen schwangeren Frauen mit RhD-positivem Kind zu den weiterhin empfohlenen zwei Immunglobulin-Gaben zusätzlich noch der NIPT-RhD vorgenommen.

2. Um den NIPT-RhD gemäß Herstellerangaben durchführen zu können, ist zudem die sonografische Bestimmung des Gestationsalters und die Bestimmung der Anzahl der Embryonen oder Feten erforderlich.
3. Beim NIPT-RhD handelt es sich um eine gendiagnostische Untersuchung, vor der nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) eine ärztliche Aufklärung erfolgen soll.
4. Laut IQWiG-Abschlussbericht zum G-BA-Auftrag D16-01 gibt es keine Studienergebnisse, die auf eine Schädigung durch eine nicht indizierte Anti-D-Prophylaxe hindeuten [1]. Andererseits wird nach Einführung einer gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe durch NIPT-RhD mit höheren Kosten für jede RhD-negative schwangere Frau gerechnet [2]. Demnach soll eine bewährte Praxis zugunsten einer neuen aufwändigeren und teureren Vorgehensweise, die zudem für viele Frauen einen zusätzlichen, wenn auch nicht schwerwiegenden Eingriff (Venenpunktion) erfordert, umgestellt werden.

Für den Fall, dass sich der G-BA für die Einführung des NIPT-RhD als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) entscheidet, werden folgende Anmerkungen zur geplanten Textänderung gemacht:

1. Fließtext Mutterschaftsrichtlinie, Abschnitt C Punkt 2:

Als Anlage 8 der Mutterschaftsrichtlinien soll ein Service-Dokument eingefügt werden, das die genetische Beratung und Einwilligung der Frau zum NIPT-RhD dokumentiert. Nach Position A des G-BA soll an dieser Stelle ein Text eingefügt werden, der die Nutzung der Anlage 8 empfiehlt. Position B verzichtet auf diesen Hinweis.

Die DGHWi unterstützt die Position A mit leichter Textänderung. Da es sich um ein Dokument handelt, das auch der Frau in Kopie ausgehändigt werden sollte, sollte mehr Wert auf ein ansprechendes Layout gelegt werden.

Nach Position A kann „zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren das Dokument des G-BA (Service-Dokument Anlage 8) zur Einwilligung und genetischen Beratung verwendet werden“.

Die DGHWi bevorzugt den Satz: „Zur Dokumentation der Beratung und der Einwilligung der Schwangeren *soll* das Dokument des G-BA (Service-Dokument Anlage 8) *oder ein vergleichbares Dokument (auch digital)* zur Einwilligung und genetischen Beratung verwendet werden.“

Begründung:

Es soll sichergestellt und bewusst sein, dass die Beratung gemäß GenDG erfolgt und entsprechend dokumentiert ist. Die Frau bestätigt jeweils den Erhalt von Informationsmaterial, den Wunsch für oder gegen eine Beratung vor und nach der genetischen Untersuchung und die Zustimmung zur Durchführung. Jede Beratung und die Durchführung werden dokumentiert und ärztlicherseits durch Unterschrift bestätigt. Datum der Aufklärung und der Abnahme des Blutes bei der Frau dokumentieren eine angemessene Bedenkzeit.

2. Fließtext Mutterschaftsrichtlinie, Abschnitt C Punkt 2 a, Satz 2:

Zitat: „Die Testgüte zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors muss für den im konkreten Fall zum Einsatz kommenden Test im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein und eine Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 % aufweisen.“ Die DGHWi schlägt vor, den Textteil „*ab 11+0 SSW*“ nach 98% einzufügen.

Begründung:

Dem IQWiG-Abschlussbericht zum G-BA-Auftrag D16-01 ist zu entnehmen, dass die Sensitivität des NIPT-RhD sich im ersten Trimenon mit zunehmendem Schwangerschaftsalter

kontinuierlich verbessert. Da der Test ab 11+0 SSW eingesetzt werden soll, muss die angestrebte Testgüte ab 11+0 SSW sichergestellt sein.

3. Anmerkungen zu Anlage 7 „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“:

Als Anlage 7 der Mutterschaftsrichtlinien soll zur Unterstützung der Aufklärung zur NIPT-RhD eine Versicherteninformation mit dem Titel „Welchen Nutzen hat die Bestimmung des Rhesusfaktors vor der Geburt?“ eingefügt werden.

a: Falls der NIPT-RhD in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen wird, ist davon auszugehen, dass der Test als Kassenleistung längerfristig möglich wird. Es sollte deshalb vermieden werden, in der Anlage 7 den Test als „neu“ zu bezeichnen (Seite 1, Eingangssatz und Seite 2, 1. Zeile).

b: „Bisherige Anti-D-Prophylaxe in Deutschland“ (Seite 1 unten): Das Wort „bisherige“ kann wertend im Sinne von „veraltet“ verstanden werden. Dieses Vorgehen bleibt aber weiterhin bestehen, wenn der NIPT-RhD bei einer RhD-negativen Frau nicht durchgeführt wird. Zudem beziehen sich die beiden letzten Sätze dieses Kapitels (Seite 2) auf die ERSTE Anti-D-Prophylaxe, die als eventuell unnötig bezeichnet werden kann und nicht auf die gezielte Anti-D-Prophylaxe nach der Geburt des Kindes. Der Zusammenhang ist in der jetzigen Version unverständlich.

Auch ist hier die Rede von etwa der Hälfte der RhD-negativen Frauen, die unnötigerweise eine Anti-D-Prophylaxe erhalten. Im Erklärungstext der Tragenden Gründe ist die Rede von 40%.

c: Zuverlässigkeit des Tests (Seite 2): Trotz hoher Sensitivität und Spezifität kann es zu falschen Testergebnissen kommen. Dies sollte benannt sein.

d: In dem Informationsschreiben (Anlage 7) fehlen Angaben zum Zeitraum, in dem der Test durchgeführt werden kann und es wird auch nicht erwähnt, dass auch zusätzliche Anti-D-Prophylaxen nötig sein können. Es wird zudem nicht erwähnt, dass bei einem die Prophylaxe auslösenden Ereignis nicht zunächst der NIPT-RhD durchgeführt werden kann, weil die Prophylaxe innerhalb von 72 Stunden verabreicht werden muss, das Ergebnis des NIPT-RhD aber erst nach mindestens 72 Stunden vorliegt.

Literatur:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung. 2018. Köln: IQWiG.
2. Legler JT. Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen. Hämotherapie. 2018; 31:29-37.



DGPM-Geschäftsstelle • c/o Conventus GmbH • Carl-Pulfrich-Straße 1 • 07745 Jena

Gemeinsamer Bundesausschuss

Postfach 12 06 06,
10596 Berlin

Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen

mu-rl@g-ba.de

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PERINATALE MEDIZIN

Vorstand
der Deutschen Gesellschaft für Perinatale
Medizin (DGPM) e.V.

Präsident

Prof. Dr. med. Rolf Schlößer
Schwerpunkt Neonatologie

Universität Frankfurt
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

E-Mail
rolf.schloesser@kgu.de

Vizepräsident

Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner

1. Schriftführer

Prof. Dr. med. Mario Rüdiger

2. Schriftführer

Prof. Dr. med. Michael Abou-Dakn

Schatzmeister

Prof. Dr. med. Rolf Maier

Geschäftsstelle Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) e.V.

c/o Conventus Congress-
management & Marketing GmbH
Carl-Pulfrich-Straße 1
07745 Jena

Ihr Ansprechpartner:
Herr Sebastian Langner

Geschäftsstellenleitung
Telefon 03641 31 16-475
Telefax 03641 31 16-244

E-Mail gs@dgpm-online.org
Internet www.dgpm-online.org

Sparkasse Marburg-Biedenkopf
IBAN DE35 5335 0000 0013 0018
98
BIC HELADEF1MAR

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V hier: Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL

Sehr geehrte Damen und Herren,

Wir danken für die Möglichkeit als die interdisziplinäre Fachgesellschaft für Perinatale Medizin Stellung zu den geplanten Änderungen der Mutterschaftsrichtlinien nehmen zu können.

Als Geburtshelfer und Neonatologie begrüßen wir die Einbeziehung der NIPT des fetalen Rhesusfaktors in die Mutterschaftsrichtlinien.

Das geplante Servicedokument für den Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors (Anlage 1b) ist selbstverständlich notwendig und fachlich korrekt, erscheint aber mit 4 Seiten Text überdimensioniert und in der täglichen Praxis nur bedingt tauglich. Um die notwendige Beratungszeit auf den Inhalt zu fokussieren und nicht auf „Ausfüllanleitungen“ zu vergeuden, empfehlen wir eine gestrafftere und Patientinnen-verständlichere Gestaltung.

Bei den geplanten textlichen Änderungen haben sich zwei Inkorrektheiten eingeschlichen, die vor Beschlussfassung geändert werden müssen:

1. In Anlage 2 TRAGENDE GRÜNDE wurde unter Pkt 2.5 auf Seite 7 die angeführte Literaturquelle¹³ (Chitty et al. BMJ 2014; 349: g5243) falsch ins Deutsche übertragen.
< 11 completed weeks' gestation bedeutet nicht < 11. SSW, sondern sollte einheitlich korrekt < 11+0 SSW usw. bis > 23+0 SSW dargestellt werden
2. In Anlage 3 FLIEßTEXT Mu-RL-Rh-Prophylaxe wird auf Seite 3 unter 7. c) Serologische Untersuchungen auf Infektionen neu formuliert:

– bei begründetem Verdacht auf Infektionen, z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B, Toxoplasmose.....

Dies entspricht nicht den Festlegungen der Mu-RL, die für jede Frau – und nicht nur bei begründetem Verdacht - die Untersuchung auf Röteln ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues und Hepatitis B fordert! Der „begründete Verdacht“ bezieht sich nur auf die Toxoplasmose, nicht auf wie neu formuliert alle genannten serologischen Untersuchungen.

Wir empfehlen folgende Neufassung:

c) Serologische Untersuchungen auf Infektionen

– Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B und bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose.

Im Zuge der Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien möchten wir auch auf aus unserer Sicht nachfolgenden notwendigen textliche Anpassungen hinweisen, die mit zu beschließen zur einer Aktualisierung der MuRL führen würden:

1. Seite 7 b) *Frühzeitige Erkennung und besondere Überwachung von Risiko-schwangerschaften - **amnioskopische** und kardiotokeografische Untersuchungen, Ultraschalldiagnostik, Fruchtwasseruntersuchungen usw. - (siehe Abschnitt B.)*
Amnioskopisch streichen, da diese Untersuchungstechnik aus den 1980er Jahren seit über 20 Jahren nicht mehr angewendet wird
2. Seite 10 7d) **Amnioskopien** streichen, da diese Untersuchungstechnik aus den 1980er Jahren seit über 20 Jahren nicht mehr angewendet wird
3. Seite 10 7f) **Transzervikale Gewinnung von Chorionzottengewebe oder transabdominale Gewinnung von Plazentagewebe**
Transzervikale Gewinnung von Chorionzottengewebe streichen, da diese Methode auf Grund eine höheren Komplikationsrisikos nicht angewendet wird, sondern in Deutschland ausschließlich transabdominale Chorionzottenbiopsien / Plazentocentesen durchgeführt werden.
4. Seite 24 A. *Indikationen zur erstmaligen CTG*
- in der 26. und 27. Schwangerschaftswoche drohende Frühgeburt ersetzen durch Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit oder Hinweise auf Beeinträchtigung des fetalen Wohlbefindens ab der Lebensfähigkeit des Feten.
5. Seite 24 B. *Indikationen zur CTG-Wiederholung*
CTG-Alterationen ersetzen durch Verdacht auf Beeinträchtigung des fetalen Wohlbefindens durch suspektes oder pathologisches CTG-Muster

Gern erläutern wir Ihnen auch unsere Vorschläge detaillierter!

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Ekkehard Schleußner
Vizepräsident



Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Gendiagnostik
- Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission -

An den Gemeinsamen Bundesausschuss

[REDACTED]
Postfach 120606
10596 Berlin

per E-Mail an mu-rl@g-ba.de und [REDACTED]

Stellungnahme gem. § 16 Abs. 2 GenDG; Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL

Ihr Schreiben vom 28.4.2020; [REDACTED]

26.5.2020

Geschäftsstelle der GEKO
gendiagnostik@rki.de
Tel. +49 (0)30 18754-2828
Fax +49 (0)30 18754-2829

Besucheranschrift
Nordufer 20
13353 Berlin

Robert Koch-Institut
zentrale@rki.de
Tel.: +49 (0)30 18754-0
Fax: +49 (0)30 18754-2328
www.rki.de

Das Robert Koch-Institut
ist ein Bundesinstitut
im Geschäftsbereich des
Bundesministeriums für
Gesundheit.



[REDACTED],
ich darf auf Ihr o.a. Schreiben wie folgt antworten.

Wir haben uns in zwei Arbeitsgruppen unter Hinzuziehung unserer juristischen Experten mit Ihrer Anfrage und dem darin konkludent enthaltenen Antrag befasst, als Gendiagnostik-Kommission (GEKO) das geplante Verfahren in einer schriftlichen Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 S. 1 GenDG zu bewerten.

Aufgrund der uns vorliegenden Unterlagen gehen wir davon aus, dass es sich bei der geplanten nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der "Mutterschafts-Richtlinien" um keine genetische Reihenuntersuchung i.S.d. § 16 GenDG handelt. Eine weitere Bewertung nach § 16 Abs. 2 GenDG durch die GEKO ergibt sich somit nicht.

Es handelt sich bei dem geplanten Verfahren nach Auffassung der Arbeitsgruppen der GEKO zwar um eine diagnostische genetische Untersuchung. Insoweit verweise ich auf mein Schreiben vom 27.11.2018. Da die Auswahl der zu Untersuchenden aber aufgrund medizinischer Vorbefunde erfolgt, fehlt es am Merkmal der Reihenuntersuchung i.S. des GenDG.

Diese Einschätzung steht unter dem Vorbehalt, dass ihr die GEKO in ihrer nächsten Sitzung am 26.6.2020 beitrifft. Ich gehe aber davon aus, dass sich dort keine andere Bewertung ergeben wird. Ich werde Sie über das Ergebnis zeitnah unterrichten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Henning Rosenau

Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission



Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Gendiagnostik
- Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission -

An den Gemeinsamen Bundesausschuss

Postfach 120606

10596 Berlin

per E-Mail an mu-rl@g-ba.de und

**Stellungnahme gem. § 16 Abs. 2 GenDG; Nicht-invasive
Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im
Rahmen der Mu-RL**

30.6.2020

Ihr Schreiben vom 28.4.2020; unser Schreiben vom 26.05.2020;
Ihr Zeichen

Geschäftsstelle der
GEKO
gendiagnostik@rki.de
Tel. +49 (0)30 18754-
2828
Fax +49 (0)30 18754-
2829

Besucheranschrift
Nordufer 20
13353 Berlin

Robert Koch-Institut
zentrale@rki.de
Tel.: +49 (0)30 18754-0
Fax: +49 (0)30 18754
-2328

www.rki.de

wie in meinem Schreiben vom 26.05.2020 angekündigt, hat sich die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) der vorläufigen Bewertung angeschlossen, dass es sich aufgrund der uns vorliegenden Unterlagen bei der geplanten nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der "Mutterschafts-Richtlinien" um keine genetische Reihenuntersuchung i.S.d. § 16 GenDG handelt. Eine weitere, inhaltliche Bewertung nach § 16 Abs. 2 GenDG ist der GEKO somit verschlossen.

Es handelt sich bei dem geplanten Verfahren nach Auffassung der GEKO zwar um eine diagnostische genetische Untersuchung. Insoweit verweise ich auf mein Schreiben vom 27.11.2018. Da die Auswahl der zu Untersuchenden aber aufgrund medizinischer Vorbefunde erfolgt, fehlt es am Merkmal der Reihenuntersuchung i.S. des GenDG.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Henning Rosenau

Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission

Das Robert Koch-Institut
ist ein Bundesinstitut
im Geschäftsbereich des
Bundesministeriums für
Gesundheit.

