

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.

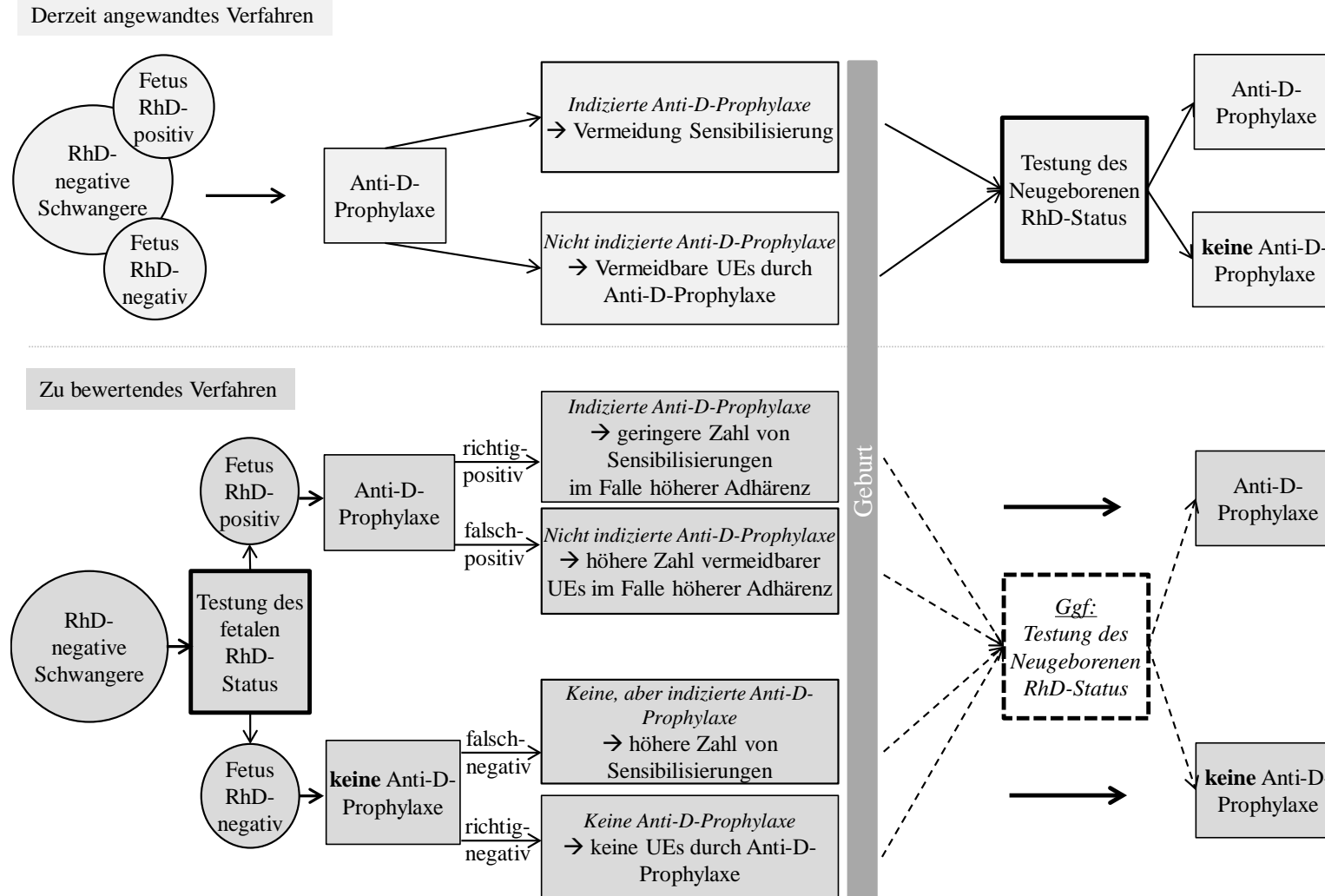


Abbildung 1: Darstellung potenzieller Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette im Vergleich zwischen bisherigem (oben) und neuem Vorgehen (unten) unter Hinzunahme des Pränataltests und ggf. Wegfall des postnatalen Tests

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
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. 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	

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
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. 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	

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
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. 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	

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 Studienselktion 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.

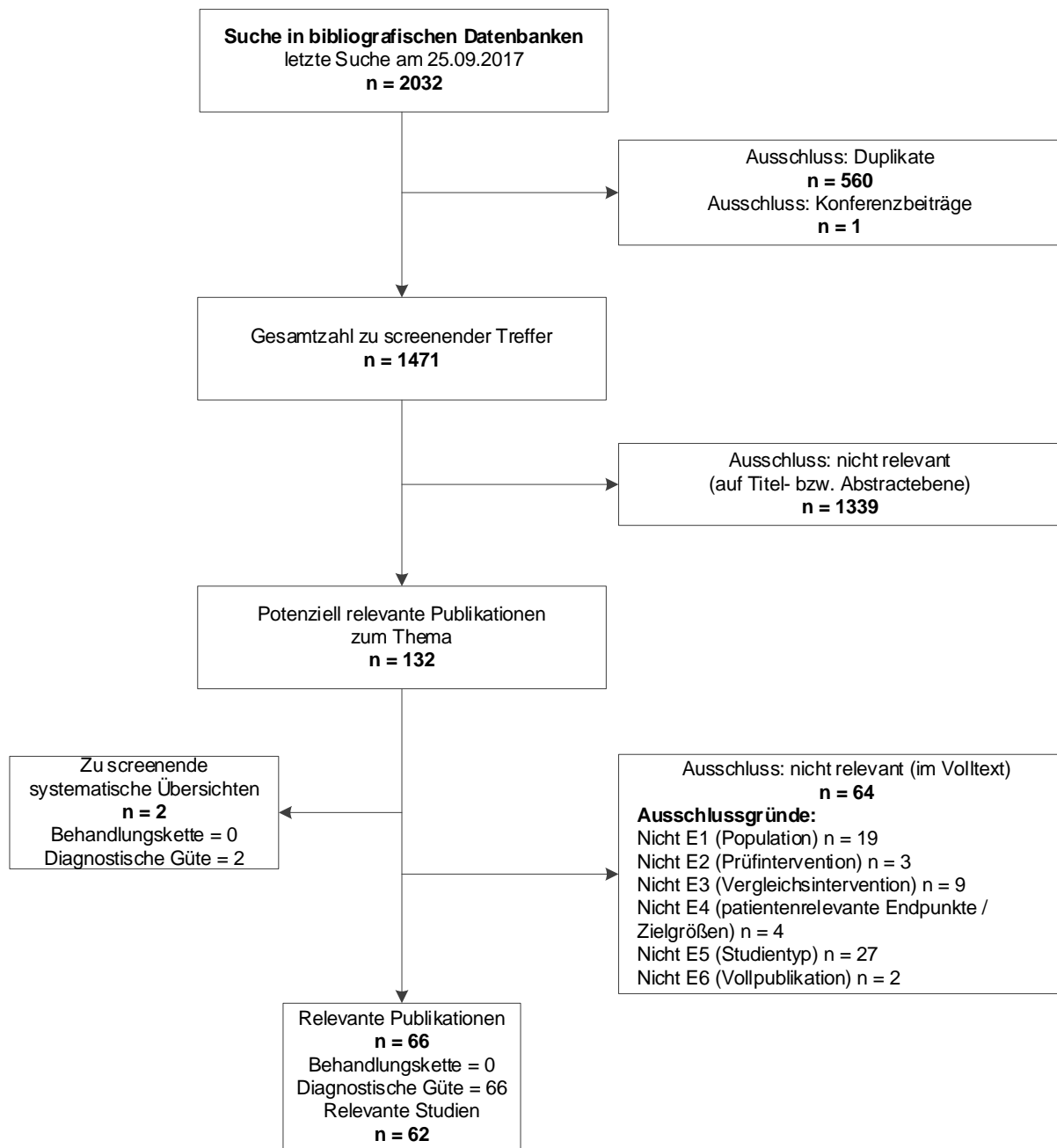


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte

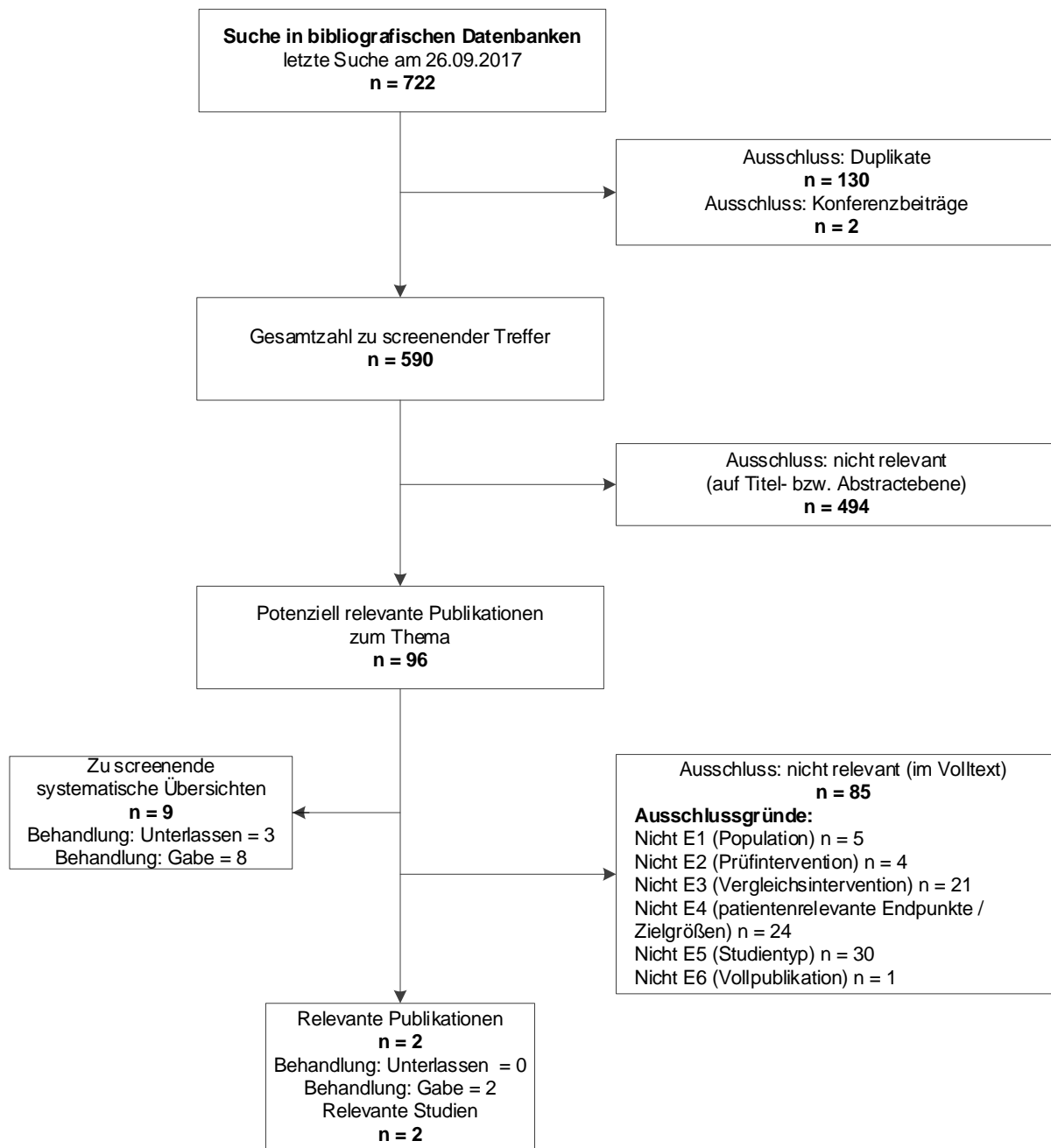


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)

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
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. b: Studie zur diagnostischen Güte				

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)

<p>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.</p>
--

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-Prophylaxe n	Keine Anti-D-Prophylaxe n	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 Geburtshilfeinrichtungen 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).

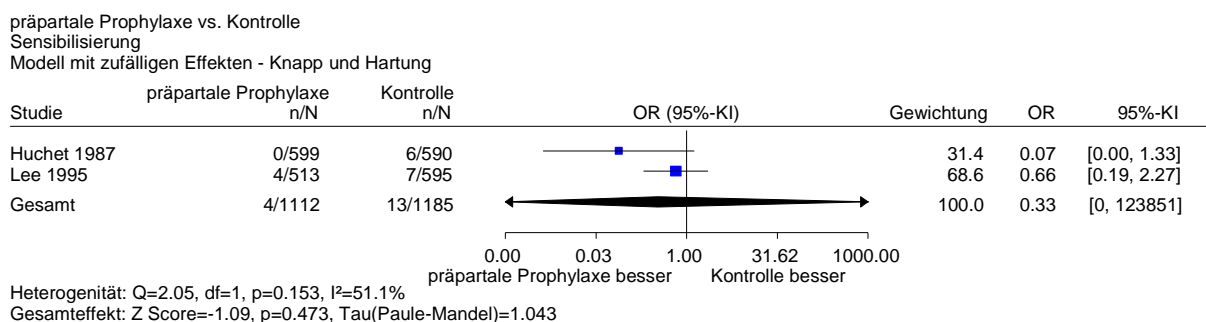
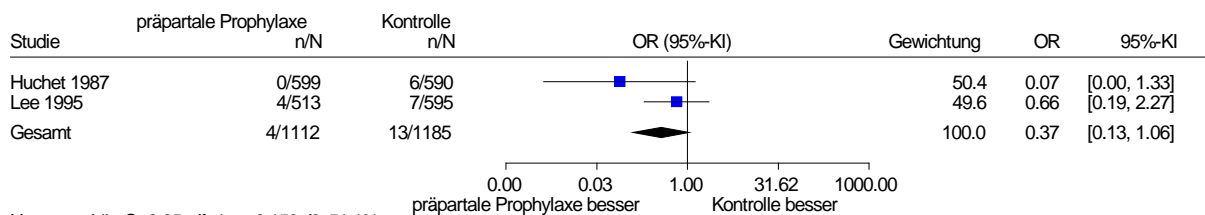


Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Knapp-Hartung)

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.

präpartale Prophylaxe vs. Kontrolle
Sensibilisierung
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=2.05$, $df=1$, $p=0.153$, $I^2=51.1\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.86, $p=0.063$

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-schwanger-schaften n	SSW Median [Min; Max]	Ethnie ^a	Anzahl nicht berücksichtigter Teilnehmerinnen (Gründe)
De Haas 2016	32 222 ^b	MW [SD] 30,8 [4,8]	ausge-schlossen	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.	ausge-schlossen	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 Referenz-test; 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.	ausge-schlossen	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 Referenz-test, 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 cfDNA 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.

cfDNA: 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	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	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. 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.
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. 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.
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: Higgins 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, Kuppasamy 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, Bowell 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 immunoprophylax*[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.