

**Nicht invasive Bestimmung
des fetalen Rhesusfaktors zur
Vermeidung einer
mütterlichen Rhesus-
sensibilisierung**

**Dokumentation der Anhörung zum
Vorbericht**

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	2
2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	2
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	7
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	7
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	8
3.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	8
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Erhöhung der Sensitivität für postpartale Prophylaxe durch zusätzlichen Pränataltest	9
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Testgüte auf Deutschland.....	17
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Ethische Aspekte: Immunisierung von Spendern, keine Produktion in Deutschland entgegen Transfusionsgesetz	22
3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	29
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	34

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)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RhD	Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 05.10.2017 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 22.09.2017 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.11.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 29.11.2017 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bamberg, Christian ¹ ; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mayer, Beate ¹ ; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Mildenberger, Eva ¹ ; Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Salama, Abdulgabar ¹ ; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Legler, Tobias ¹	ja	ja	ja	nein	ja	nein	Ja

2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bein, Gregor ²	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Polus, Stephanie ³	nein	nein	nein	ja	nein	nein

¹ Version 11/2016

² Version 11/2013

³ Version 12/2011

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.

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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, 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 Einrichtung⁵, 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?

⁵ 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 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Assmann-Polus, Stephanie	Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten / Herdecke
Bamberg, Christian	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Bein, Gregor	Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie / Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der UKGM, Uniklinik Gießen
Filla, Christoph	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Fleer, Daniel	IQWiG
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Legler, Tobias	privat
Overesch, Inga	IQWiG
Runkel, Britta	IQWiG
Sieben, Wiebke	IQWiG

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Mildenberger, Eva / Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Erhöhung der Sensitivität für postpartale Prophylaxe durch zusätzlichen Pränataltest
TOP 2	Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Testgüte auf Deutschland
TOP 3	Ethische Aspekte: Immunisierung von Spendern, keine Produktion in Deutschland entgegen Transfusionsgesetz
TOP 4	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 29.11.2017, 13:00 bis 14:25 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Stefan Lange

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Einen schönen guten Tag! Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Institutionsleiter, begrüße Sie zu der heutigen Veranstaltung. Wir nennen das hier eine wissenschaftliche Erörterung von Aspekten aus Ihren Stellungnahmen, die wir gerne mit Ihnen besprechen würden. Wir würden auch einen gewissen Klärungsbedarf sehen; daraus ist auch die Tagesordnung entstanden. Unter einem Punkt „Verschiedenes“ können Sie noch Dinge ansprechen, die Sie unbedingt loswerden wollen, jetzt aber nicht in der Tagesordnung wiederfinden. Wir würden uns aber ein Stück weit vorbehalten, ob wir in der Replik darauf eingehen können oder nicht. Aber das werden wir dann sehen.

Ich muss ein paar grundsätzliche Vorbemerkungen machen. Sie sind mit der Einladung zu dieser Veranstaltung darauf hingewiesen worden, dass wir das elektronisch aufzeichnen und auch ein Wortprotokoll erstellen, das dann auch als Bestandteil unseres Abschlussberichtes bzw. als gesondertes Dokument zum Abschlussbericht im Internet veröffentlicht wird; es ist also für alle Menschen einsehbar. Wenn sich Ihre Meinung bzw. Ihre Haltung dazu geändert haben sollte und Sie das nicht mehr wünschen bzw. Sie sich nicht mehr einverstanden damit erklären, müssten Sie jetzt den Raum verlassen. – Das scheint nicht der Fall. Also können wir so verfahren.

Ansonsten gilt: Obwohl wir ein überschaubarer Kreis sind, sollten wir diese Mikrofone benutzen, damit es der Stenograf später leichter hat, das Ganze nachzuvollziehen; sonst wird es auch mit der Aufnahme schwierig. Ich glaube, es können nicht mehr als zwei Mikros gleichzeitig an sein. Das heißt, wenn Sie Ihren Wortbeitrag beendet haben, sollten Sie das Mikro ausschalten; das geht in der Aufregung manchmal unter. Darüber hinaus wäre es schön, wenn Sie Ihre Namensschilder so platzieren würden, dass ich Ihre Namen gut lesen kann, und wenn Sie zu Beginn Ihres Wortbeitrages Ihren Namen nennen würden.

Habe ich etwas Grundsätzliches vergessen? Frau Sieben, Sie waren schon häufiger dabei. Fällt Ihnen etwas ein?

Wiebke Sieben: Nein.

Moderator Stefan Lange: Dann begrüße ich Sie nochmals ganz herzlich und bedanke mich für Ihr Erscheinen und Ihre Stellungnahmen. Das ist ein Verfahren, das wir sehr schätzen, weil es uns wichtige Anregungen gibt und uns unsere Arbeit erleichtert. Wir haben einen

Zeitraumen bis 15 Uhr. Ich bin mir allerdings nicht sicher, ob wir wirklich so lange brauchen. Vielleicht schaffen wir es auch in anderthalb Stunden. Das soll jetzt aber keine Begrenzung sein. Um 15 Uhr müssten wir aber tatsächlich fertig sein.

Gibt es grundsätzliche Fragen Ihrerseits? – Das ist nicht der Fall.

Dann steigen wir in die Tagesordnung ein. Wir handhaben das so, dass Frau Runkel die einleitende Frage verlesen wird und diese in die Runde stellt oder eine Person gezielt anspricht.

Dann fangen wir an mit:

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Erhöhung der Sensitivität für postpartale Prophylaxe durch zusätzlichen Pränataltest

Frau Runkel.

Britta Runkel: Ein Stellungnehmender merkt an, dass im Bericht der Postnataltest als Referenzstandard nicht kritisch betrachtet wurde. In zwei Testgütestudien sind Fälle von negativen Ergebnissen im Postnataltest dokumentiert, die jedoch im Pränataltest richtig als positiv klassifiziert wurden. In einer der genannten Studien wurden zwar neun falsch-negative Ergebnisse des Pränataltests identifiziert, andererseits ergab sich aber neben Probenverwechslungen bei 22 Proben im Postnataltest ein falsch-negatives Ergebnis aufgrund von schwachen RhD-Varianten mit verminderter Antigenexpression. Auf Basis dieser Ergebnisse wird in der Stellungnahme postuliert, dass die Einführung des zusätzlichen Pränataltests das Unterlassen einer indizierter postpartalen Anti-D-Prophylaxe bei 0,26 % der Frauen verhindert.

Deshalb möchten wir gerne fragen, ob es sinnvoll ist, zukünftig immer nach dem Testschema „believe the positive“ vorzugehen, also in allen Fällen mit diskordantem Ergebnis eine Anti-D-Prophylaxe durchzuführen. Ist es gerechtfertigt, das Blut von Neugeborenen mit verminderter Antigenexpression als richtig Test-positiv zu kategorisieren? Also, ist es ausreichend erforscht, ob deren Blut überhaupt zu einer Sensibilisierung der Frau führen kann, bzw. wie lässt sich das überhaupt feststellen?

Moderator Stefan Lange: An wen richtet sich die Frage, Frau Runkel?

Britta Runkel: An Herrn Legler.

Tobias Legler: Von meiner Seite auch vielen Dank für die Einladung. Zu dieser Verbesserung der Sensitivität der postnatalen Blutgruppenbestimmung haben wir ja viele Erfahrungen aus der Transfusionsmedizin. Bei der normalen Transfusionsmedizin, also Erythrozytenkonzentratanwendung, machen wir es ganz bewusst so, dass wir auf zwei Blutröhrchen, auf zwei Blutentnahmen bestehen, eine für die Blutgruppenbestimmung und dann noch mal eine zur Identitätssicherung für die Transfusion dann im Rahmen der

Kreuzprobe. Das heißt, wir haben über Jahre gelernt: Man kann nicht aufgrund eines Testergebnisses immer davon ausgehen, dass die richtige Blutprobe gekommen ist. Das liegt in der Größenordnung von 1 : 1.000, diese Fehlerrate. Das bestätigt sich auch aus vielen Untersuchungen, die die klinische Chemie macht, wo sie dann eben auch anhand der Laborwerte sieht, dass eine falsche Probe eingeschendet wurde. Ich denke, diese Überprüfung durch eine zweite Blutprobe – wie auch immer – wird auf jeden Fall zur Erhöhung der Sensitivität der postnatalen Blutgruppenbestimmung und der daraus folgenden Applikation von Anti-D nach der Geburt führen. Also, es wird dann eben unterlassen eine Anti-D-Immunsierung nach Entbindung – weitestgehend ausgeschlossen durch diese zwei Blutentnahmen. Das ist der Vorteil primär unabhängig von dieser Weak-D-Situation.

Diese Fälle, wo eine falsche Probe eingeschendet wurde – Das waren zehn Fälle in der Studie in Holland. Das sind in etwa diese 0,1 %. Also, wir haben unabhängig von den Weak-D ungefähr eine Sensitivität im Moment in der Blutgruppenserologie bei Neugeborenen von 99,9 %.

Jetzt können wir noch diskutieren, was für einen Vorteil diese Pränatalbestimmung zur Vermeidung einer Unterlassung sozusagen einer Anti-D-Prophylaxe bei Weak-D bietet. Da gibt es keine Studie, die ich jetzt zitieren könnte, wo das mal untersucht wurde. Die Historie hat ja damit angefangen, dass sozusagen die Forscher in den 60er-Jahren Leute immunisiert haben – ich würde sagen, nicht mal Freiwillige – und geguckt haben, ab welcher Dosis eine Anti-D-Immunsierung eingetreten ist. Das sind ungefähr 100 µl D-positives Blut von einer normalen D-positiven Probe, die als Immunsierungsschwelle erkannt wurden, und diese sozusagen abgestufte Immunsierung wurde dann nicht mehr mit Weak-D gemacht. Das heißt, da gibt es keinen Vergleich.

Was dann 1962 von Schmidt, Morrison und Shohl in „Blood“ publiziert wurde – und das ist eigentlich auch das Paper, das immer in diesen Arbeiten zitiert wird, um zu schauen, wie immunogen Weak-D eigentlich ist – hat er 45 Patienten untersucht, die bewusst Weak-D bekommen haben, damals noch als „D^w“ bezeichnet. „D^w“ ist sozusagen als ein Synonym für die heutige Weak-D-Bezeichnung zu sehen. Und von diesen 45 Patienten hat keiner ein Anti-D entwickelt.

Man muss aber sagen: Aus Studien der letzten Jahre wissen wir, dass Patienten mit einer Massivtransfusion nicht so leicht zu immunisieren sind wie Gesunde. Also, man kann das nicht unbedingt gleichsetzen mit den Versuchen, die vorher mit D-positivem Blut bei Gesunden gemacht wurden. Deswegen muss man noch mal berücksichtigen: 1987 haben die Holländer, die ja jetzt auch hier in dem Kontext als transfusionsmedizinische Vorreiter gelten und auch ein sehr gutes System der wissenschaftlichen Betrachtung von Transfusionsmedizin haben, beschlossen, die Weak-D-Testung bei Spendern einzustellen, zu sagen: Das ist ja nicht immunogen, da gibt es ja die Daten aus 1962, und wir haben ein paar mehr Proben neben diesen schwach D. Die nehmen wir für die Transfusion von D-negativen Empfängern. – Und nach anderthalb Jahren haben die bereits drei Fälle einer Anti-D-Immunsierung beobachtet

aufgrund dieser Weak-D-Transfusion, und seitdem macht die ganze Welt es eigentlich so, dass sie im Rahmen der Transfusionsmedizin Spender mit der Einstufung Weak-D, also D-Variante, als D-positiv deklariert und D-negative Empfänger eben nur noch komplett D-negatives Blut bekommen.

Jetzt ist die Menge einer fetomaternalen Transfusion natürlich nicht gleichzusetzen mit einer Blutkonserve von 250 ml Erythrozyten. Wir wissen aber auch – das ist eine eigene Arbeit, die wir 2005 publiziert haben –, dass es ganz, ganz schwache D-Varianten gibt. Also, die normalen Erythrozyten haben so 10.000 bis 20.000 Antigene auf der Oberfläche. Die ganz, ganz schwachen heißen DEL, die nur nachweisbar sind mit dem Elutions Absorptionstest und normalerweise als D-negativ auch als Spender deklariert werden. Und eine solche DEL-Spende hat zu einer Immunisierung bei einem Empfänger geführt. Und die Erythrozyten haben hier vielleicht 20, 22 Antigene auf jedem Erythrozyt. Also, eine sehr, sehr niedrige Antigendichte hat trotzdem zu einer Immunisierung geführt, also auch bei Spendern.

Jetzt fragt man sich natürlich: Wo bleiben denn die Beweise für eine Immunisierung durch schwache D-Varianten von Schwangeren? – Das ist vom Studiendesign sehr schwierig zu machen. Wir haben immer wieder Fälle von Frauen, die mit einem Anti-D kommen, und wir wissen nicht genau, woher dieses Anti-D eigentlich kommt. Wenn man jetzt hergeht und sagt: „Ich gucke mal in den Mutterpass. Was hatte denn die vorangegangene Schwangerschaft für eine Rhesuskonstellation? Wie war die Blutgruppe des Neugeborenen?“ und man sieht D-negativ und geht dem nicht weiter nach, dann macht man unter Umständen einen Fehler. Das heißt, eine solche Studie müsste jetzt vom Design her so sein, dass wir die 300 Fälle, die wir in Deutschland mit Anti-D-Immunisierung, nach der Ursache untersuchen, und das kann man noch nicht so lange. Denn wir können erst seit 15, 20 Jahren die Blutgruppen molekulargenetisch bestimmen. Davor, vor 1990, hätte man immer an das Blut von Kleinkindern herangehen müssen. Das wäre immer ein invasiver Eingriff gewesen. Das heißt, die Ethikkommissionen hätten gesagt: Was wollt ihr denn da für eine komische Studie machen? Die Frau hat ihren Antikörper, und ihr wollt jetzt dem Kind, das davor geboren wurde, noch mal Blut abnehmen. Das ist doch schon alles gemacht worden. – Also, das, glaube ich, wäre ein schwieriges Design bis 1990 gewesen. Heute kann ich mir das vorstellen, aber jetzt haben wir so wenige Fälle. Also, früher hatten wir viele Fälle mit Anti-D, also in den 60er-, 70er-Jahren. Jetzt sind es nur noch wenige, also es geht nur multizentrisch. Und die muss man auch erst mal haben. Die meisten Labore kennen nur wenige Fälle, die sie überblicken. Da wird nie eine akzeptable Anzahl von Fällen zusammenkommen.

Jetzt, wo wir pränatal in wenigen Laboren testen: Wie ist denn die Blutgruppenkonstellation des Feten? Jetzt ist das eher denkbar – Und das ist erst eine Situation, die in den letzten Jahren durch diese nicht invasive pränatale D-Testung bei Anti-D-Immunisierten entstanden ist. Dann müsste man hergehen und sagen: Okay, da, wo ich es nicht weiß, woher die Immunisierung kommt, brauche ich Wangenschleimhaut von den Geschwisterkindern, muss die untersuchen, und dann sind wir vielleicht weiter. – Aber heute kann ich Ihnen zur Immunogenität von Weak-D keine Studie nennen, die das einwandfrei belegt.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für diese sehr ausführliche Antwort. – Jetzt kommen noch zwei weitere Wortmeldungen.

Gregor Bein: Vielleicht darf ich das, was Herr Legler ausgeführt hat, noch kurz ergänzen. – Frau Runkel, Sie bezogen sich ja auf die Studie von De Haas, ein holländisches Screening-Programm, und in dieser Studie gab es die von Ihnen angesprochenen 22 Fälle, in denen eine Variante, D-Eigenschaft, aufgedeckt worden ist durch den nicht invasiven Pränataltest, die durch den Postnataltest nicht erkannt worden ist.

Herr Legler hat jetzt sehr lange ausgeführt. Es gibt dazu Einzelfallberichte zur Immunogenität von schwachen D-Varianten; die sind auch publiziert. Es ist nicht so, dass es da keine Fallberichte gibt. Ich könnte Ihnen jetzt einen nennen oder auch das Paper schicken von 1990, „British Journal for Haematology“, „Rh immunization by the partial D antigen of category D^{Vac}“. Das ist ein Beispiel einer D-Variante, die bei einer Schwangeren zur Immunisierung geführt hat. Da gibt es mehrere Fallberichte. Aber es gibt naturgemäß nur Fallberichte, weil diese Konstellation so selten ist.

Es ist aber heute Konsens, dass schwache D-Varianten, wenn es den Feten, das Neugeborene oder einen Blutspender betrifft, operational so gewertet werden, als sei diese Person RhD-positiv. Das hat auch Eingang in die Richtlinie Hämotherapie gefunden, die 2017 novelliert worden ist. In der Richtlinie Hämotherapie ist expressis verbis ausgeführt, dass solche Personen als RhD-positiv betrachtet werden. Das heißt, eine Schwangere, Weak-D, benötigt keine Rhesusprophylaxe, aber ein Spender gilt dann als RhD-positiv, und auch ein Neugeborenes gilt als D-positiv. Also, das hat sogar Eingang in eine Richtlinie gefunden, auch wenn es hier nur Fallbeschreibungen gibt.

Also, wir können sagen, diese 22 Fälle, die Sie angesprochen hatten, sind zum größeren Teil wahrscheinlich Fälle, in denen ein solches Neugeborenes als Fet die Mutter hätte immunisieren können. Aber die Daten, die wir dazu haben, sind nur Einzelfallberichte in der Literatur.

Moderator Stefan Lange: Danke. – Herr Bamberg.

Christian Bamberg: Herr Legler, ich wollte nur mal nachfragen. Sie haben gesagt, zwei Proben. Heißt das zwei Proben pränatal, also zwei Röhrchen, die abgenommen werden, zwei unterschiedliche Zeitpunkte? Oder was heißt das?

Tobias Legler: Nein, eine pränatale D-Bestimmung genetisch, sozusagen zur Indikation der Prophylaxe – da hat man schon das erste Ergebnis –, und dann postnatal serologisch, wie bisher. Dann haben wir zwei Ergebnisse, was die Sicherheit deutlich erhöht, ähnlich wie wir es bei der Bluttransfusion sonst auch haben.

Christian Bamberg: Also, das ist ja so, wie es die Richtlinie Hämotherapie vorsieht, dass nach der Geburt immer noch aus Nabelschnurblut der Rhesusfaktor bestimmt werden soll beim Neugeborenen.

Tobias Legler: Ja, genau.

Moderator Stefan Lange: Was mir jetzt gerade aufgefallen ist bei den Ausführungen: Sie haben „nur Fallberichte“ gesagt. Warum „nur“? Ich meine, wenn es doch darum geht, ob es überhaupt möglich ist, dass es auf Basis von schwach Anti-D zu einer Immunisierung kommt, und ich habe dann Fallberichte, dann würde es mir persönlich ausreichen als Proof of Concept, dass es eben geht. Aber vielleicht haben Sie ja noch was anderes im Kopf.

Gregor Bein: Klar, das sind so seltene Fälle, dass es immer nur Fallberichte geben wird. Man kann da keine Kohortenstudien durchführen zu solchen seltenen Konstellationen, und operational gelten diese schwachen D-Varianten als Rh-positiv, wenn es um die Frage geht: Kann eine solche Person oder können Erythrozyten einer solchen Person eine Schwangere immunisieren? – Das ist jetzt operational so in der Richtlinie Hämotherapie festgelegt. Wir haben gehört, offensichtlich haben die Holländer mal versucht, das anders zu sehen, sind aber damit auf den Bauch gefallen. Heute gilt, dass sie diese Personen als RhD-positiv betrachten.

Moderator Stefan Lange: Jetzt frage ich mal unsere Leute: Haben wir das alles verstanden? Gibt es von unserer Seite aus dazu Nachfragebedarf? Frau Runkel? Daniel Fler? – Herr Legler ist noch etwas eingefallen. Bitte.

Tobias Legler: Ich möchte noch mal darauf hinweisen: Wir haben auch im Vorfeld geschaut, wie es eigentlich mit der Effektivität der pränatalen und postnatalen Prophylaxe ist. Da gibt es eine Metaanalyse – die kennen Sie ja auch –, wo das ja ein bisschen schwankt. Wir haben wirklich diese 0,3 % – ich glaube, das bestätigt sich mal wieder – an Restimmunisierung/Sensibilisierung in den Ländern, wo prä- und postnatale Prophylaxe durchgeführt wird, und wir wissen tatsächlich nicht genau, was die Ursachen für diese Rest-Anti-D-Fälle trotz dieser Programme sind. Ich meine, auch das zeigt, es gibt irgendwo eine Lücke. Möglicherweise ist ja diese nicht ausreichende Beachtung der schwachen D-Varianten nach Entbindung eine dieser Lücken, die anderen sind die Verwechslungen. Es gibt Fälle von Makrotransfusionen. Da hat man dann versucht, die Anti-D-Dosis in Studien zu erhöhen. Man hat ja angefangen mit diesen 500 Units, ist dann auf 1.000, auf 1.500 Units gegangen. Die Leute haben halt auch versucht, über die Dosis diese Lücke zu schließen, aber wir haben nach wie vor auch mit einer hohen Dosis – 300 µg – Fälle, die wir nicht wirklich ganz erklären können, und das wäre ein möglicher Erklärungsansatz. Wenn wir jetzt diese Lücke angehen, sehen wir möglicherweise einen Rückgang der Sensibilisierungsrate in der Zukunft.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank. – Daniel Fler.

Daniel Fleer: Dazu habe ich eine Frage. Diese Lücke entsteht doch dann bei den Frauen, die einen Rhesus-positiven Test hatten beim Neugeborenen. Also, vom Prinzip wäre das doch nur bei den Fällen, wenn die Frauen quasi eigentlich immunisiert werden, aber eigentlich ist der Status des Kindes Rhesus negativ, und dann wäre das ein Argument. Denn nur in den Fällen wäre es gegebenenfalls ein übersehener Fall beim Postnataltest. Ich weiß nicht, ob man das –
– Oder wie sehen Sie das?

Tobias Legler: Ich meine das so: Wir wissen bei diesen 300 Fällen in Deutschland nicht genau, warum sie immunisiert sind.

Daniel Fleer: Sie beziehen sich nur auf diese Fälle.

Tobias Legler: Auf die 300 Fälle.

Daniel Fleer: Dann ist es klar.

Tobias Legler: Möglicherweise wurde da was übersehen. Das meine ich.

Daniel Fleer: Denn ich dachte, es geht um die Dosis der Erhöhung, und die können Sie ja nur bei den erhöhen, wo Sie die – –

Tobias Legler: Genau. Das wurde alles ausgereizt, und trotzdem haben wir immer noch diese 300 Fälle. Also, wir haben vieles unternommen – deswegen habe ich das angeführt –, um – –

Daniel Fleer: Aber diese 300 Fälle – jetzt muss ich noch mal nachhaken – sind Frauen, deren Kind eigentlich Rhesus negativ ist, denkt man

Tobias Legler: Nein, das sind Frauen, die jetzt ein Anti-D haben und eine Schwangerschaft, wo es zum Morbus haemolyticus neonatorum kommt.

Daniel Fleer: Okay. Also, das heißt, bei – – Was ist denn dann unklar bei diesen 300 Fällen, ...

Tobias Legler: Warum haben wir früher – –

Daniel Fleer: ... und warum sind sie trotzdem immunisiert worden?

Tobias Legler: Genau.

Daniel Fleer: Gut. Das führt uns aber nicht zu der Frage, ob der Postnataltest Leute übersieht und dass sie deswegen immunisiert sind.

Tobias Legler: Nein. Das wäre eine mögliche Antwort.

Daniel Fleer: Das ist was and – – Nein, das ist keine Möglichkeit, weil sonst würden Sie es ja sehen. Dann wären das Frauen, die im Postnataltest Rhesus negativ sind, also das Kind, und sie sind trotzdem immunisiert. Das wären die Fälle, die uns jetzt eigentlich interessieren.

Tobias Legler: Die Immunisierung ist immer beim Kind davor, und das Kind davor ist ja untersucht worden.

Daniel Fleer: Ja, ich meine, das beziehe ich natürlich auf das Kind davor.

Gregor Bein: Darf ich das kurz kommentieren, Herr Fleer? – Die Fälle, die Sie meinen, fallen aus dem Follow-up völlig heraus. Die werden nicht nachverfolgt. In den Studien zur Wirksamkeit der Anti-D-Prophylaxe werden ja nur die nachverfolgt, die dann infolge eines RhD-positiven Neugeborenen dann diese Prophylaxe erhalten haben. Die, die falsch-negativ bestimmt worden sind, sind in diesen Prophylaxestudien gar nicht enthalten. Das ist ja keine Kohortenstudie, die dann die gesamte Kohorte eines Jahrgangs untersucht.

Daniel Fleer: Noch mal: Also, vom Prinzip her sind doch die, die uns interessieren, die, bei denen das Kind als Rhesus negativ bestimmt wurde, postnatal, und die sind trotzdem immunisiert worden. Das ist eigentlich das, was uns in dem Kontext jetzt hier interessiert. Denn das sind die Fälle, wo wir uns fragen: Ist der Pränataltest dann ein Vorteil, weil er die rausfischt? – Und die Frage beantworte ich mit den 300 nicht. Das sind die Fälle, wo man nicht weiß, ob die Dosis stimmt. Da habe ich Sie richtig verstanden, nicht wahr? Oder das ist ein Rest und hat nichts direkt mit unserem Problem zu tun.

Tobias Legler: Es gibt mehrere Möglichkeiten. Entweder war die Dosis nicht ausreichend. Das kann eine Ursache sein. Es gibt aber auch die denkbare Möglichkeit der Fehlbestimmung in der Schwangerschaft. Also, wir wissen nicht, woher die 300 Fälle kommen.

Moderator Stefan Lange: Jetzt versuche ich, es auch noch mal zu sortieren. Also, es ist eine Mischung – eine Mischung entweder aus Fällen, wo tatsächlich ein weiterer Test die Sensitivität erhöht hätte, oder aus Fällen, wo die Immunisierung nicht ausreichend gewesen ist. Das kann man aber nicht mehr – sagen Sie – bei diesen 300 Fällen im Nachhinein klären. Also, ein bisschen differenzieren müssen wir, wenn man es denn so machte, wie Sie sagten, dass man im Nachhinein noch mal die Kinder auf gegebenenfalls schwache D-Varianten untersucht. Dann wüsste man das doch vielleicht. Dann könnte man das differenzieren.

Tobias Legler: Genau das war ja Initial meiner Ausführungen, dass ich so ein Studiendesign mir vorstellen könnte, aber mir ist nicht bekannt, dass es jemand untersucht hat.

Moderator Stefan Lange: Danke. – Daniel.

Daniel Fleer: Nur damit ich mir sicher bin, dass ich es auch verstanden habe: Also, Sie haben eine Frau, die hat jetzt im Moment ein Rhesus-positives Kind gekriegt und ist trotz Prophylaxe immunisiert worden. Dann könnte es aber auch daran liegen, dass sie immunisiert

wurde von einem Kind davor, das Rhesus-negativ deklariert wurde, aber eigentlich doch immunogen war, und deswegen wurde keine Prophylaxe gegeben. – Alles klar.

Moderator Stefan Lange: Jetzt, Herr Legler, hake ich doch noch mal nach. Eigentlich kann man es doch viel einfacher differenzieren. Also, die, die möglicherweise eine zu geringe Dosis bekommen haben, müssen überhaupt eine Prophylaxe bekommen haben. Oder haben alle 300 eine Prophylaxe bekommen? Es haben doch gar nicht alle 300 eine Prophylaxe bekommen, oder doch?

Gregor Bein: Nein.

Moderator Stefan Lange: Nein. Eben. Also, eigentlich müsste man das doch differenzieren können – denn Sie haben von den 300 Fällen gesprochen –, um es auf die Fälle zu beschränken, die Herrn Fleer umtreiben. Das wären doch weniger als 300.

Tobias Legler: Mit Sicherheit.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Aber das könnte man ja sehr leicht herauskriegen, oder?

Tobias Legler: Ich glaube, hier im Raum hat keiner Zugriff auf diese 300 Patienten. Die sind über ganz Deutschland verteilt.

Moderator Stefan Lange: Ich habe verstanden: Die kennen wir gar nicht.

Tobias Legler: Die sehen wir in der Krankenhausstatistik. Die meldet sozusagen das Krankenhaus an unser Bundesamt für Statistik, und wir können im nächsten Jahr die Zahlen sehen, aber wir haben keinen Zugriff auf die Daten.

Moderator Stefan Lange: Dann habe ich es jetzt verstanden. – Danke.

Gregor Bein: Darf ich das noch mal kommentieren?

Moderator Stefan Lange: Bitte, Herr Bein.

Gregor Bein: Es ist deshalb nicht so einfach, weil die Immunisierung ja in der vorausgegangenen Schwangerschaft stattfindet, und der Fet der vorausgegangenen Schwangerschaft kann von einem anderen Mann abstammend haben. Der Fet hat auch immer nur einen Chromosomenteil von seinem Vater ererbt, und ein Mann kann gemischterbig sein für ein normales RhD-Gen und ein variantes RhD-Gen. Das heißt, wenn der Vater positiv ist, heißt das nicht unbedingt, dass er ein normales RhD-Gen an seinen Feten vererbt.

Also, es ist – mit anderen Worten – komplex. Man müsste die vorangegangenen Schwangerschaften untersuchen und die Nachkommen dieser Frau genetisch untersuchen, um das herauszufinden. Diese Studie ist sehr komplex und ist wahrscheinlich noch nicht durchgeführt worden.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Dann frage ich noch mal: Bei uns sind alle Unklarheiten beseitigt? Unsere Fragen sind beantwortet? – Gut. Dann können wir den Tagesordnungspunkt abschließen und kommen zu:

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Testgüte auf Deutschland

Britta Runkel: Ein Stellungnehmender merkt an, dass die Ergebnisse zur nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut auf Studien beruhen und diese möglicherweise nicht die in der Praxis tatsächlich erzielbare Sensitivität und Spezifität reflektieren. Des Weiteren wird angemerkt, dass, solange keine Methode zum routinemäßigen Nachweis fetaler DNA bei der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors existiert, eine flächendeckende Anwendung des Tests in Deutschland routinemäßig kritisch zu bewerten ist. In einem Schreiben von der DGTI wurde darauf hingewiesen, dass diese Fachgesellschaft eine Empfehlung zur Validierung des bewerteten Pränataltests bereits erstellt hat.

Jetzt möchten wir gerne fragen, auf welcher methodischen Basis wir die in der Praxis tatsächlich erzielbare Testgüte bewerten sollen, wenn nicht auf der Basis von Studien.

Da richte ich mich direkt an Herrn Bamberg von der DGGG.

Christian Bamberg: Vielen Dank für die Frage. – Der Punkt fiel in unserer Stellungnahme. Wir haben das zusammen bearbeitet mit Herrn Prof. Salama und Frau Dr. Mayer von der Transfusionsmedizin aus der Charité in Berlin. Ich bin der geburtsmedizinische Kollege und kann zur Testgüte nur wenige Aussagen treffen. Daher bin ich mit der konkreten Frage etwas überfordert; das muss ich zugeben.

Nichtsdestotrotz: Wenn ich mir die Literatur und die Ergebnisse aus Dänemark und Holland ansehe, wo diese Tests flächendeckend angewendet werden – verschiedene Exone werden im Rhesusgen bestimmt –, ist es meiner Meinung nach schon möglich, und diese Test sind validiert. Ob es flächendeckend in Deutschland möglich ist, kann ich aus meiner Sicht nicht sagen. Das ist eine Frage an die Transfusionsmedizin. Ich denke, es müssten etwa 100.000 bis 110.000 Untersuchungen im Jahr durchgeführt werden. In Holland ist es ganz zentral organisiert; da ist es nur ein Labor. In Dänemark sind es fünf Labore.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich zugegebenermaßen noch nicht ganz verstanden. Ich hatte die Frage von Frau Runkel so verstanden, dass möglicherweise aus der Stellungnahme hervorgegangen ist, dass wir eine artifiziell erhöhte Testgüte in unserem Bericht beschrieben haben, dass aber in der Praxis eigentlich alles viel schlechter aussieht, und das könne man auf Basis von Studien gar nicht eruieren. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt: Wie ist es denn mit der Frage, ob wir es flächendeckend machen können, wenn hier wesentliche Fragen der Qualitätssicherung gar nicht beantwortet sind? Vielleicht könnte jemand von Ihnen noch etwas dazu sagen. – Herr Legler.

Tobias Legler: Zu den Studien in Holland. Die haben angefangen mit einer initialen Pilotstudie, die ungefähr 1.000 Patienten umfasste. Wir haben auch diese Pilotstudie mit 1.000 Patienten gemacht, und auch in Großbritannien waren es ungefähr 1.000 Patienten. Dann ist in Holland der Test 2012 in die Routine gegangen, und das, was jetzt im „British Medical Journal“ 2016 publiziert wurde, ist Ergebnis einer Anwendungsbeobachtung. Also, nur die Nachverfolgung des Neugeborenenstatus des RhD beim Neugeborenen ist das Studiendesign. Der Pränataltest ist da gar nicht mehr unter Studienbedingungen durchgeführt worden, sondern es ist ein Routinelabor aufgebaut worden, dann wurde die Routine getestet, und diese Anwendungsbeobachtung ist notwendig – eigentlich auch in Deutschland, wenn wir das einführen –, um eine Anwendungsbeobachtung zu machen, dass man eine Kontrolle hat, wie sich das bewährt. Aber da sind wir jetzt schon sehr weit. Also, wir entscheiden jetzt nicht nach 1.000 oder 3.000, sondern wir entscheiden nach einem Ergebnis in einem Routinelabor mit 25.000 Proben.

Von der Anwendbarkeit in Deutschland her ist es so, dass wir beobachtet haben, dass das ein kleiner Teufelskreis ist. Die Diagnostikindustrie entwickelt Tests für einen Markt. Der Markt war aber die letzten Jahre gar nicht da, weil die Mutterschaftsrichtlinien einen Markt zunichte gemacht haben. Die Firma Bio-Rad hat versucht, ihren Test, der in Frankreich gut getestet wird in Routinelaboren, in Deutschland zu vermarkten, und hat dieses Vorhaben wieder eingestellt, weil sich kein Labor gefunden hat, das diesen Test in großem Umfang eingesetzt hat. Das lag aber nicht daran, dass die Transfusionsmediziner oder Labormediziner nicht in der Lage waren, diesen Bio-Rad-Test einzusetzen, sondern es lag eben daran, dass es gar keine Proben gab, weil wir bei bestehenden Mutterschaftsrichtlinien natürlich weder von Patientenseite noch von Gynäkologenseite erwarten, dass viele Proben geschickt werden. Das heißt, wir müssen irgendwo einen Anfang machen.

Der Anfang ist gemacht worden mit der Formulierung in der Bundesärztekammer-Richtlinie, dass sozusagen rein wissenschaftlich betrachtet ein Testverfahren genauso sicher ist wie eine generelle Anti-D-Prophylaxe, wenn es jetzt nur um die Häufigkeit der Sensibilisierung geht. Dann ist noch die Hürde des Gemeinsamen Bundesausschusses. Das ist sozusagen der Grund, warum wir hier sitzen, weil der Gemeinsame Bundesausschuss Sie beauftragt hat, eine wissenschaftliche Bewertung vorzunehmen, und dann muss der Gemeinsame Bundesausschuss sagen, ob das eine Kassenleistung ist. Also, wir gehen schrittweise vor. In Holland und Dänemark sind es etwas andere Strukturen. Die haben das zentral – zum Beispiel in Amsterdam – nach den ersten Zahlen beredet, diskutiert, beschlossen, mit ähnlichen Argumenten, die wir heute auch diskutieren, dass das sinnvoll ist. Da ist es 2011 eingeführt worden. Das ist für uns ein Vorteil, weil wir sehen, welche Plattform sich dafür gut eignet. Das ist dieses Roche MagNA Pure Compact System, das in der Studie eingesetzt wurde, mit einem hohen Durchsatz, wo ein Apparat oder eins mit Backup sozusagen 25.000 Spenden

oder Patientenproben automatisiert abarbeiten kann. Dieses Gerät ist in gleicher Weise zum Beispiel in der Nähe von Hamburg, in Geesthacht, vorhanden. Ich habe auch dort mit den Laborärzten schon mal Kontakt aufgenommen und sie gefragt, ob sie noch irgendwelche technischen Hindernisse sehen. Sie sehen überhaupt keine technischen Hindernisse. Also, das ist ein molekularbiologischer Test, Real-Time PCR, eine seit vielen, vielen Jahren etablierte Technik in den niedergelassenen Laboren.

Wir haben auch eine gewisse Zentralisierung in Deutschland durch die Laborverbände, also im niedergelassenen Bereich. Die gynäkologischen Proben werden dann vermutlich doch nicht in 70, 80 Labors landen, sondern in Labors, die in der Lage sind, eine gute Qualitätssicherung zu betreiben, die mit Real-Time PCR gut umgehen können, die die Automaten und auch entsprechende Labor-EDV haben, um nicht durch Eingaben oder so was Fehler zu machen. Also, ich glaube, die Strukturen in diesen großen Labors sind absolut vergleichbar mit denen in Holland.

Ich denke allerdings, wir haben ein Problem bei der postnatalen Blutgruppenbestimmung. Die kriegen wir nicht zentralisiert. Also, da ist es tatsächlich so, dass es viele, viele kleine Labors in Krankenhäusern sind, in denen Entbindungen durchgeführt werden, wo rund um die Uhr eine MTA Kreuzblutgruppenbestimmung und so was und auch die Bestimmung des RhD-Status beim Neugeborenen macht. Ich war auch überrascht, als wir 1.000 Fälle untersucht haben; ich meine diese Publikation 2008. Davon waren 666 oder 662 Rh-positiv, und wir hatten drei Fehlbestimmungen bei diesen Neugeborenen, eine Verwechslung, und das bei unterschiedlichsten Krankenhäusern. Daher denke ich, dass wir da an Qualität, wenn wir das ganz in Ruhe pränatal untersuchen -- einmal aus einer Person -- da gibt es keine Verwechslungsgefahr wie nach der Entbindung -- Mutter/Kind, immer Kreißsaal, Stress usw., Zwillinge -- eine Person in der Praxis. Da ist offenbar nach unseren Erfahrungen die Verwechslungsgefahr nicht so häufig wie im Krankenhaus mit mehreren Patienten nebeneinander, viel Parallelbetrieb. Also, wenn ich mal die Verwechslungsdaten von Einsenderlaboren und Krankenhauslaboren vergleiche -- Und daher, sowohl logistisch als auch technisch, kann ich Sie eigentlich nur beruhigen. Das wird von der Sensitivität her genau da landen, wo es auch in Holland gelandet ist. Wir haben das auch mit unserer Studie mit 1.000 Proben -- das waren jetzt nicht so viele -- genau so gezeigt. Bei uns lag die Sensitivität auch bei 99,8 % im kleineren Umfang. Also, wichtig ist Automatisierung. Ein gewisses Probenaufkommen braucht man dafür. Aber in der Umsetzung sehe ich tatsächlich keine Schwierigkeiten.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank. -- Daniel Flier.

Daniel Flier: Könnten Sie noch mal kurz erklären, warum es hier für die Qualitätssicherung ganz wichtig ist, dass Sie sagen, es müssten große Zentrallaboratorien sein? Ich gehe davon aus, dass die Qualität dieser lokalen Messungen der serologischen Bestimmung über eine Art Standardkit sichergestellt wird. Die Firma hat das validiert, und dann kann das lokal überall angewendet werden. Ist das in dem Bereich nicht vorstellbar bei PCR? Ist das eine Technik,

die so viel Probendurchsatz erfordert, oder was ist der Grund, warum das unbedingt zentral gemacht werden muss?

Tobias Legler: Also, wir reden hier nicht über viele Proben. Für ein diagnostisches Labor sind 120.000 Proben nicht viel. Sie müssen das runterbrechen auf den Tag. Also: Wie viele Proben hat man pro Wochen? – Das sind vielleicht 50 – das ist nicht viel - und 50 Proben braucht man schon, wenn man jede Woche den Test ansetzt, um das halbwegs ökonomisch mit einer automatisierten Plattform abzuarbeiten. Sie müssen ja die Abschreibung von den Nukleinsäureextraktionsgeräten kalkulieren, von den Real-Time-PCR-Geräten, von dem Personal, das da eingearbeitet werden muss, von den ganzen Kontrollen. Das wird man natürlich auch für drei oder vier Proben machen können, aber dann wird es ungefähr dreimal so teuer, wenn man es mit der gleichen Qualität machen will. Das ist einfach der Markt, der da eine Rolle spielt. Deswegen – das ist meine Prognose – glaube ich nicht, dass es so viele Labore sein werden, aber es wird danach noch eine Verhandlung im Erstattungsausschuss der Krankenkassen geben, wo man dann auch argumentieren muss: Warum brauche ich denn 150 € für so einen Test? – Wenn dann das einzige Argument ist, dass man nur zehn Proben in der Woche hat, dann werden die sagen: Das ist aber jetzt nicht das Problem der Krankenkassen, sondern da muss die Laborgesellschaft zu einer Regelung kommen, damit dieser Preis eine vernünftige Größenordnung hat, damit die Krankenkassen das auch finanzieren können. Das ist in der Labormedizin nun einmal so. Nicht jedes Labor wird jeden Test anbieten können. Das ist auch heute schon so. Das liegt nicht an der Technik, sondern es liegt an der Zahl der Proben, die man für einen Test braucht, um ihn wirtschaftlich durchführen zu können.

Daniel Fleer: Da möchte ich noch einmal nachhaken, denn der Ausgangspunkt des TOP war eigentlich, dass es um Qualität geht. Deswegen wäre es mir wichtig, dass Sie noch einmal darstellen, ob das auch einen Einfluss auf die Qualität hat. Wenn Sie nämlich sagen, es ist in erster Linie effizienter und es wird sich vermutlich nachher so ergeben, weil es günstiger ist, dann ist das für unseren Bericht kein Thema.

Für uns ist es wichtig, ob es bedeutsam ist, in dem Bericht noch einmal darzustellen, dass das Qualitätsproblem bestehen könnte, wenn man sagt: Wir lassen den Markt entscheiden, und wenn sich kleinere Labors dafür interessieren, dann sollen sie das tun. – Dann würden wir das ja nicht schildern. Das ist ja kein Thema für uns. Sind Sie der Überzeugung, dass das etwas mit der Qualität zu tun hat, das so zentral zu organisieren, oder würden Sie daran zweifeln?

Tobias Legler: Wie ich schon sagte, ist es eher eine Frage der Kosten als der Qualität. Also, Sie können auch wenige Proben – mit höheren Kosten allerdings dann –, aber einer sehr guten Qualität natürlich auch gut typisieren. Das machen wir auch tagtäglich, weil wir im Moment wenige Proben von immunisierten Patientinnen bekommen und wir natürlich eine gute Qualität haben. Ich habe noch keinen einzigen Fall gehört, wo wir mal eine Fehlbestimmung gehabt hätten in den letzten Jahren. Das hätte mir sicherlich jemand berichtet. Es geht an der Stelle nicht um die Probenzahl. Die Qualität können Sie auch aufrechterhalten, wenn Sie 100

Labors in Deutschland betreiben. Das ist tatsächlich eher eine Frage, wie es sich dann im Markt ergibt. Da gebe ich Ihnen recht.

Moderator Stefan Lange: Danke. – Ich halte jetzt noch einmal fest, damit wir es sortiert bekommen: Ein Missverständnis gab es schon mal; da ging es um die Studienfrage. Es ist wohl eine Frage der Definition: Was verstehe ich unter Studien? – Sie haben das jetzt Anwendungsbeobachtung genannt. Grundsätzlich teile ich Ihre Skepsis in Bezug auf die Klassifikation als Studie bei typischen Anwendungsbeobachtungen aus der Pharmaindustrie. Diese zum Beispiel finden, dass das auch Studien sind.

Lange Rede, kurzer Sinn: Sie meinen schon, das sollte auf einem empirischen Erkenntnisgewinn basieren. Daher haben wir das möglicherweise falsch verstanden, dass das nicht aus Studien – – Das sind dann eben andere Studien. Sie haben jetzt ein Beispiel genannt. Das war vielleicht ein Missverständnis.

Das Zweite: Es ist, glaube ich, kein Missverständnis. Denn wir haben die Frage an eine stellungnehmende Institution gestellt, die aber im Augenblick gar nicht in der Lage ist, das so zu vertreten, die so einen Qualitätssicherungspunkt aufgemacht hat. Sie sagen jetzt aber als jemand, der eine andere Institution vertritt: Nein, ein Qualitätsproblem sehen wir gar nicht, sondern das ist eher eine ökonomische Frage, wenn man das so organisiert, und eigentlich gibt es auch schon Routinen. Also, das Argument zählt sozusagen nicht, dass wir gar keine Routinen haben. – Okay. Dann nehmen wir das erst mal so zur Kenntnis. Ja, wir nehmen es erst mal so zur Kenntnis, würde ich vorschlagen.

Möchte noch jemand etwas zu diesem Punkt beitragen? – Herr Bein.

Gregor Bein: Es gibt ja von der Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, einen Vorschlag zur Validierung solcher Testverfahren. Dieser ist, soweit ich informiert bin, auch öffentlich zugänglich, oder?

(Tobias Legler: Das ist mir nicht bekannt!)

– Bitte?

Tobias Legler: Ich meine schon, dass der Vorstand den hat. Aber ich weiß jetzt nicht, ob er schon veröffentlicht wurde.

Gregor Bein: Okay. Der ist erarbeitet worden und ist bekannt bzw. wird in Kürze veröffentlicht. Das heißt, ein Labor, das diesen Test durchführen will und diesen Test selber entwickelt, wie das in Holland und Dänemark gemacht worden ist, wäre gut beraten, eine solche Validierung durchzuführen. Das wäre auch Voraussetzung für die Akkreditierung eines solchen Tests und Laboratoriums. Das wäre der eine Weg.

Der andere Weg wäre, ein Hersteller der Diagnostikindustrie validiert einen solchen Test und erwirkt eine CE-Markierung mit bestimmten Qualitätsmerkmalen dieses Tests. Wenn der dann von einem Labor eingesetzt wird, das Qualitätssicherung betreibt und akkreditiert ist, dann kann man davon ausgehen, dass die Testgüte auch übertragbar ist von der Anwendungsbeobachtung in Holland auf Deutschland.

Ich vertrete nun auch nicht die Fachgesellschaft für Gynäkologie. Ich weiß nicht, was der Hintergrund dieser Frage war, dass dieses Thema eröffnet wurde. Aber ich sehe überhaupt keinen Anlass, daran zu zweifeln, dass Laboratorien in Deutschland, die diesen Test entweder mit einem fertigen Testbesteck der Diagnostikindustrie oder einen eigenentwickelten Test nach Maßgabe der international publizierten Daten und diesem Validierungsvorschlag der DGTI durchführen, die einen solchen Test dann intern validieren und anbieten, eine schlechtere Testgüte haben als die Laboratorien im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung. Ich sehe gar keinen Anlass, daran zu zweifeln. Ich verstehe das Argument nicht, warum wir in Deutschland diese Testgüte nicht erzielen sollten.

Moderator Stefan Lange: Okay. Das nehmen wir so zur Kenntnis. Herr Bamberg hatte ja gesagt, dass er im Augenblick keine weitere Einschätzung dazu vornehmen kann. Insofern müssten wir es jetzt einfach mal dabei belassen.

Vielleicht noch zwei Punkte. Sie hatten eben das Erstattungsverfahren erwähnt. So weit sind wir jedoch noch nicht. Das ist auch nicht unsere Baustelle, sondern das ist die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses, ob es gegebenenfalls in den ambulanten Bereich eingeführt wird. Dann käme das zum Zuge, was Sie gesagt haben, Herr Legler.

Ich bin bei der CE-Zertifizierung ehrlich gesagt nicht ganz so optimistisch wie Sie, dass das sozusagen sofort alle Fragen beantwortet, die man an ein solches Produkt hat, welches in Europa eine CE-Zertifizierung erhält. Wir haben dazu eine etwas andere Haltung, wie Sie wissen. Das mag in der Diagnostik noch ein bisschen anders sein als bei sonstigen Medizinprodukten. So ganz optimistisch sind wir bei dieser Kennzeichnung ehrlich gesagt noch nicht. Aber das spielt hier vielleicht auch keine Rolle.

Damit haben wir diesen TOP geklärt und müssen uns überlegen, wie wir ggf. im Bericht damit umgehen.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Ethische Aspekte: Immunisierung von Spendern, keine Produktion in Deutschland entgegen Transfusionsgesetz

Diesen Tagesordnungspunkt finde ich persönlich sehr spannend. – Frau Runkel.

Britta Runkel: Ein Stellungnehmender weist auf zwei ethische Aspekte hin, die im Bericht nicht entsprechend gewürdigt seien. Dabei geht es zum einen um die Produktion der Anti-D-Prophylaxe durch Immunisierung von gesunden Spendern. Dadurch wird deren eigene Möglichkeit des Erhalts von Bluttransfusionen eingeschränkt. Zum anderen wird darauf

hingewiesen, dass es dem Transfusionsgesetz nicht entspricht, dass die Produktion der Anti-D-Prophylaxe nicht in Deutschland stattfindet.

Prinzipiell sind ethische Aspekte sind in der Regel kein integraler Bestandteil unserer Berichte. Deshalb möchten wir jetzt gerne fragen, ob Sie diesem Aspekt einen so großen Stellenwert beimessen, dass allein deshalb die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur gezielten Anti-D-Prophylaxe erfolgen sollte.

Diese Frage richtet sich in erster Linie wieder an Herrn Bamberg.

Christian Bamberg: Als Geburtsmediziner und Frauenarzt finde ich es schon ethisch bedenklich, wenn 40 % der Rhesus-negativen Frauen ein Medikament erhalten, das ein Blutprodukt von Spendern ist. Wir wissen, dass es als sehr sicher gilt, aber wir können auch nicht hundertprozentig ausschließen, dass damit Krankheiten übertragen werden oder auch allergische Reaktionen hervortreten können.

Aus meiner Sicht gibt es jetzt ein Testverfahren, bei dem wir mit fast 100%iger Sicherheit und Sensitivität diese 40 % der Schwangeren, die Rhesus-negativ sind, identifizieren können, die dann nicht diese Anti-D-Prophylaxe pränatal benötigen.

Es gibt ein Selbstbestimmungsrecht der Schwangeren, und aus meiner Sicht sind die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien nicht so angelegt, dass die Frauen in Deutschland dieses Selbstbestimmungsrecht so wahrnehmen können. Sie haben nur die Chance, zu sagen, sie nehmen die Anti-D-Prophylaxe. Sie wissen nicht, ob ihr Kind bzw. ihr Fet Rhesus positiv oder Rhesus negativ ist, es sei denn, sie gehen ins Ausland und lassen sich dort testen, oder sie lehnen es ab, mit dem Risiko, dass es in der Schwangerschaft oder postnatal zu einer Immunisierung kommt.

Der andere Punkt ist – da wissen die Transfusionsmediziner wahrscheinlich besser Bescheid – , dass wir 100 % der Immunglobuline für Anti-D aus Amerika importieren, soweit ich weiß. Dort werden gesunde männliche Probanden immunisiert, um dieses Produkt herzustellen. Es gab Engpässe in der Lieferung. Wir sind nicht autark auf dem Gebiet und können nicht selbst unsere eigenen Medikamente dafür verwenden.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank. Das hat die Frage nicht ganz beantwortet – oder vielleicht doch. Doch, Sie haben die Frage schon ein Stück weit beantwortet, indem Sie gesagt haben, das ist schon ein starkes Argument, damit man den Bedarf sozusagen reduzieren kann.

Ich habe zugegebenermaßen vorher nicht gewusst, dass das bei uns zu 100 % aus dem Ausland bezogen wird. Ich habe die Argumente dafür, die ich dazu gelesen habe, wiederum verstanden. Das ist möglicherweise auch Ausdruck einer erfolgreichen Medizin. Aber mich würde interessieren, ob Sie etwas dazu sagen können, was Herr Bamberg gerade sagte, dass

man zu diesem Zweck natürlich in der Tat in die körperliche Integrität gesunder Personen eingreift. – Herr Bein.

Gregor Bein: Die Frage, die zunächst beantwortet werden muss, ist: Woher stammt eigentlich das Anti-D, das wir in Deutschland einsetzen? – Nach meiner Information, die aber jetzt insofern nicht zitierfähig ist, als es dazu keine Publikation gibt, stammt dieses Anti-D aus den USA. Belastbare Informationen könnte man aber eigentlich nur von den Herstellern erfahren, wenn man sie direkt fragt. Es gibt zwei Hersteller, die Anti-D in Deutschland vertreiben. Jedenfalls ist das die Information, die ich habe.

Die Voraussetzung dafür, um Anti-D herzustellen, ist in aller Regel die Immunisierung von gesunden Spendern. Es gibt auch einige wenige Spender, denen zufällig, zum Beispiel im Rahmen eines Unfalls, Massivtransfusionen mit RhD-positivem Blut transfundiert worden sind und die Anti-D-Antikörper gebildet haben und anschließend zu einem Anti-D-Plasmaspender geworden sind. Das sind aber eher seltenere Fälle. Die meisten Spender werden aktiv immunisiert. Das erfordert eine mehrfache Gabe von RhD-positiven Erythrozyten nach einem bestimmten Immunisierungsschema. Das ist also, wenn Sie so wollen, eine menschliche Versuchsperson, die dann zu einem regelmäßigen Plasmaspender wird.

Moderator Stefan Lange: Entschuldigung, darf ich einmal dazwischenfragen? Gibt es da Risiken?

Gregor Bein: Natürlich, es bestehen alle Risiken, die wir kennen, die mit der Übertragung von Blut assoziiert sind. Die bestehen auch dabei, wobei man bei diesen Immunisierungsprogrammen – zumindest in Deutschland würde man das so tun; ich weiß nicht, ob das in den USA gemacht wird – die Erythrozyten, die für die Immunisierung vorgesehen sind, zunächst einmal tiefgefrierend in Quarantäne lagern und erst vier Monate, nachdem der Spender erneut für die relevanten Viren getestet worden ist, für die Immunisierung freigeben. Ich weiß aber nicht, ob das in den USA mit quarantänegelagerten Erythrozyten erfolgt. Grundsätzlich ist immer ein Übertragungsrisiko von Krankheitserregern gegeben. Das ist letztlich das Risiko, das Sie mit jeder Transfusion haben. Es sind zwar kleine Mengen, das Risiko mag dann etwas geringer sein. Wenn wir quarantänegelagerte Erythrozyten einsetzen würden – das würde man zumindest in Deutschland so machen –, dann wäre das Risiko der Übertragung von Krankheitserregern auch geringer, aber nicht ausgeschlossen.

Sie wissen, dass wir auch Anfang/Mitte der 1990er-Jahre davon ausgegangen sind, dass der Rinderwahn nicht durch Blut übertragbar ist. Es hat sich dann doch erwiesen. Ungefähr 150 Personen – im Wesentlichen in Großbritannien – sind mit Rinderwahn über Bluttransfusionen angesteckt worden. Entschuldigung es waren nur einige wenige über eine Bluttransfusion, die anderen über die Nahrung.

Das ist also ein Risiko für den Spender. Das beinhaltet auch, dass solche Personen die Rhesus-negativ sind, dann erschwert mit Erythrozytenkonzentraten versorgt werden können, weil primär 85 % der Spender nicht kompatibel sind, weil sie Rhesus-positiv sind. Das kann bei Polytrauma ein Versorgungsproblem darstellen für solche Personen.

Jetzt haben wir folgende Situation: Wir haben in wenigen, hochindustrialisierten oder hochentwickelten Ländern – ich weiß nicht, wie man das heute sagt –, also in Nordamerika, in Europa, die prä- und postpartale Rhesusprophylaxe. Es gibt aber viele Länder, die diese Prophylaxe überhaupt nicht implementiert haben, zum Beispiel in Osteuropa oder in Afrika. Und solche Länder wollen jetzt auch beginnen, ihren Schwangeren diese Prophylaxe zur Verfügung zu stellen, und daraus ergeben sich Engpässe. Das heißt, es ist international gesehen letztlich auch ein sehr knappes Gut.

Jetzt ist die Frage: Warum stellen wir in Deutschland kein Anti-D her? Schließlich könnte es auch in Deutschland solche Immunisierungsprogramme geben. Diese Frage kann ich Ihnen leider nicht beantworten, ich kann es nur vermuten. Ich kann vermuten, dass Unternehmen, die Impfstoffe herstellen, diese Immunisierungsprogramme scheuen, weil unklar ist, wie man die Probanden versichert – schließlich ist es ein Eingriff in die körperliche Unversehrtheit –, und einfach das Risiko scheuen oder die Versicherungsprämien scheuen, solche Immunisierungsprogramme aufzulegen.

Wir können nur feststellen, dass offensichtlich – aber auch das nur als Vermutung – bzw. mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in Deutschland keine Immunisierungsprogramme durchgeführt werden. Das hatte auch zur Folge, dass eine Richtlinie zur Immunisierung von Spendern der Bundesärztekammer von 2002 kürzlich außer Kraft gesetzt worden ist, weil die Bundesärztekammer und auch Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts der Auffassung waren, dass es momentan gar keine Immunisierungsprogramme in Deutschland gibt und man deswegen diese Richtlinie außer Kraft gesetzt hat. Belastbar wäre es, wenn man das Paul-Ehrlich-Institut direkt fragen würde, ob es zurzeit Immunisierungsprogramme in Deutschland gibt. Dann müsste man eine offizielle Anfrage an das Paul-Ehrlich-Institut richten.

Aber zusammengefasst gesagt zu Ihrer Frage: Wir haben ein Mangelprodukt, das in den USA mit Einschränkungen hergestellt – ich kann es nicht belastbar belegen – und nach Deutschland geliefert wird. Es ist international ein knappes Gut, und daher könnte man der Auffassung sein – das IQWiG hat nicht die Aufgabe, festzustellen, ob etwas ethisch vertretbar ist oder nicht –, aus Gründen des Spenderschutzes des Immunglobulins oder Hyperimmunglobulins ist es ethisch nicht vertretbar, dieses Produkt verschwenderisch einzusetzen, und auch aus Gründen der nationalen und internationalen Versorgungssicherheit ist es nicht sinnvoll, dieses Produkt verschwenderisch einzusetzen.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Daniel Fleer.

Daniel Fleer: Zu einem der genannten Argumente habe ich doch noch eine Nachfrage. Das erscheint mir nicht ganz konsistent. Einerseits wird argumentiert, dass diese Spender gegebenenfalls einen Nachteil dadurch hätten, dass sie jetzt quasi kein Universalempfänger mehr sind. Man muss jetzt genau die Blutgruppe verabreichen, die sie auch brauchen. Auf der anderen Seite wird aber argumentiert, es gibt in Deutschland überhaupt nur 300 Frauen, die jemals immunisiert wurden, und es gibt auch keine natürlichen Spender, weil es so gut wie keine Immunisierung jemals gab; denn wenn ich jemandem das falsche Blutprodukt gebe, müsste ich ihn doch immunisieren.

Also, ich finde, das widerspricht sich ein wenig. Einerseits gibt es eigentlich kaum jemanden, der durch die Gabe eines falschen Blutprodukts jemals aktiv immunisiert wurde. Andererseits wird argumentiert, die Spender würden darunter leiden, dass man ihnen jetzt eben nicht mehr das falsche Blutprodukt geben könnte, weil diese Option dann fehlt. Oder habe ich da etwas missverstanden?

Gregor Bein: Da haben Sie etwas missverstanden. Es gibt sehr viele Patienten, die Anti-D bilden, weil wir aus Gründen der mangelnden Versorgung mit universalverträglichem Blut Null Rhesus negativ Empfängern in Notfallsituationen ganz bewusst auch RhD-positives Blut geben müssen. Es gibt eine ganze Reihe von Patienten, die dann Anti-D bilden; das sind etwa 40 %. Das sind aber in der Regel ältere Personen, die dann nicht mehr als Spender für Anti-D infrage kommen. Aber solche Personen gibt es in jedem Universitätsklinikum. Jedes Jahr müssen wir 10, 20 Patienten umstellen – so nennt man das –, und, obwohl sie Rhesus negativ sind, Rhesus-positives Blut transfundieren, weil es in Notfallsituationen kein Blut gibt. Es gibt Patienten, die benötigen 20, 30 Blutkonserven, und wenn sie die Blutgruppe null Rhesus negativ haben, dann sind die Vorräte sehr schnell erschöpft. Dann transfundiert man auch Rhesus positiv. Das ist in Notfällen auch zulässig. Aber diese Personen sind dann nicht als Spender für Plasma geeignet, weil das in der Regel ältere Personen sind.

Moderator Stefan Lange: Danke für diese Klarstellung. Gut, ich habe verstanden, dass Sie gegenwärtig keine belastbaren Belege für die Aussage haben, dass das zu 100 % aus dem Ausland und speziell aus den USA kommt. Aber gesetzt den Fall, es wäre so, wofür es, glaube ich, neben Ihrer persönlichen Ansicht schon auch weitere Indizien gibt, widerspricht das dann dem Transfusionsgesetz?

Tobias Legler: Ich möchte noch einmal etwas Belastbares dazu sagen. Im Bundesgesundheitsblatt 2013 sind die Zahlen nach § 21 TFG für die Jahre 2010 und 2011 vom Paul-Ehrlich-Institut veröffentlicht. Darin steht, dass auf dem deutschen Markt 95 kg Anti-D verkauft wurden, wovon 3 kg aus dem europäischen Ausland nach Deutschland und 92 kg aus dem nichteuropäischen Ausland importiert wurden. Daraus geht zwar nicht hervor, ob es aus den USA stammt, aber 92 von 95 kg, die hier verbraucht werden, stammen zumindest aus dem nichteuropäischen Ausland. Das heißt, der überwiegende Teil kommt aus dem nichteuropäischen Ausland. Dass es sich um die USA handelt, hatte Frau Seidel, glaube ich, einmal in einem Zeitungsinterview gesagt, und das ist auch im Internet nachlesbar. Es

gibt zwar keine typische Publikation dazu, aber Frau Seidel ist Leiterin der ARGE Plasmapherese und kennt sich bei der Herstellung in Deutschland aus.

Moderator Stefan Lange: Ich unterbreche Sie nur ungern, aber nur zur Klarstellung: Sie sagen, 3 kg stammen aus dem europäischen, 92 kg aus dem nichteuropäischen Ausland. 3 kg plus 92 kg gleich 95 kg. Das ist doch dann alles.

Tobias Legler: Ja, das ist alles.

Moderator Stefan Lange: Das heißt, es ist nichts in Deutschland.

Tobias Legler: Genau.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Tobias Legler: Ja, null. Das steht hier. – Darf ich noch etwas zur Ethik sagen?

Moderator Stefan Lange: Sorry, nein. Ich möchte nicht unhöflich sein. Aber meine Frage war: Ich habe das jetzt nicht geprüft, aber gehen wir dann in dieser Frage tatsächlich nicht gesetzeskonform vor? Denn das Argument der Stellungnehmenden war ja, dass das Transfusionsgesetz verlangt, dass solche Produkte, die hier verabreicht werden, nicht zu 100 % sozusagen eingeführt werden, sondern dass auch im eigenen Land produziert werden muss.

Tobias Legler: Das Transfusionsgesetz sieht ja vor, dass eine Eigenversorgung anzustreben ist. Es sieht aber keine Strafe dafür vor, dass man importierte Blutprodukte anwendet.

Moderator Stefan Lange: Ich meine nicht, dass man überhaupt, sondern dass man zu 100 % importierte Blutprodukte anwendet. Sie sagen also, es liegt keine Strafe vor?

Tobias Legler: Genau, das steht nicht unter Strafe. Es ist eben das Bestreben des Gesetzgebers nach dem Aids-Skandal gewesen, 1998 sozusagen einen Aufruf an die Hersteller zu erlassen. Die Rahmenbedingungen sollten so sein, dass man in Deutschland eine Selbstversorgung von 100 % erreicht. Damals war es nicht so, und man hat sich vielleicht vorgestellt, dass dies in wenigen Jahren durch Gesetzesänderungen so sein wird. Aber wir sehen auch 20 Jahre später, dass die Idee des Gesetzgebers nicht umgesetzt worden ist.

Moderator Stefan Lange: Ich hatte Sie unterbrochen. Sie wollten noch etwas zur Ethik sagen.

Tobias Legler: Ja, ich würde es gerne einmal anders herum formulieren. Drehen wir einmal die Zeit in das Jahr 1990 zurück, zu einem Zeitpunkt vor Einführung der pränatalen Rhesus-Prophylaxe, und stellen uns vor, wir hätten einen Test gehabt. In den 60er-Jahren gab es den postnatalen Test. Jetzt gehen wir einmal davon aus, wir hätten den pränatalen Test. Dann würde Herr Bowman aus Kanada sagen: Wir wollen jetzt die pränatale Rhesusprophylaxe

einführen. – Wäre es dann 1990 ethisch Voraussetzung – wir haben einen pränatalen Test –, eine generelle pränatale Prophylaxe einzuführen, oder hätte man dann nicht, wie in den 60er-Jahren bei der postnatalen Prophylaxe, ganz klar gefordert, erst zu testen und dann ein Blutprodukt zu applizieren?

Moderator Stefan Lange: Daniel.

Daniel Fleer: Herr Bein, ich muss noch einmal bei dem Argument von eben einhaken. Habe ich es richtig verstanden, dass die Applikationen eines nicht passenden Blutproduktes in erster Linie bei älteren, nicht spenderfähigen Personen passieren?

Der Witz ist nämlich: Wenn Sie dann argumentieren, dass die Leute, die im spenderfähigen Alter sind, gefährdet würden, beißt sich dieses Argument. Denn wenn Sie in erster Linie nur den Älteren die falschen Blutprodukte geben müssen, sind das ja nicht die Spender, sondern die im Spenderalter. Somit werden die allenfalls im Alter gefährdet, aber nicht in der Zeit, in der sie spenden. Somit würde höchstens das Argument gelten, dass sie im Alter einmal einer höheren Gefährdung ausgesetzt wären. Habe ich das richtig verstanden?

Gregor Bein: Wird dieses Protokoll publiziert?

(Heiterkeit)

Moderator Stefan Lange: Herr Bein, das hatte ich zu Beginn gesagt. Es wird im Internet veröffentlicht.

Gregor Bein: Ja, deswegen muss ich jetzt überlegen, wie ich darauf antworte, ohne dass ich hinterher Schelte bekomme. – Es gibt immer wieder Situationen in der Klinik, die dadurch gekennzeichnet sind, dass Patienten sehr dringend durch massivsten Blutverlust sehr viele Erythrozytenkonzentrate benötigen. Da wir nur 15 % Rhesus-negative Spender haben, können Sie sich vorstellen, wenn ein Blutdepot 100 Erythrozytenkonzentrate umfasst, dann sind das 15 Rhesus-negative. Wenn ein Patient aber 30 oder 60 oder 90 Erythrozytenkonzentrate in einem sehr kurzen Zeitraum benötigt, dann können Sie diesen Patienten nicht mehr mit Rhesus-negativem Blut versorgen. Sofern er nicht vorimmunisiert ist, erhält er dann Rhesus-positives Blut. Das heißt, er wird umgestellt.

Das sind einfach deshalb auch häufig ältere Personen, weil es viele Krankheiten oder Zustände gibt, die eben eher im höheren Lebensalter auftreten. Jetzt wird es medizinisch. Ein rupturiertes Bauchaortenaneurysma tritt zum Beispiel erst bei Personen auf, die 60 Jahre und älter sind. Ein anderes Beispiel sind Herzoperationen oder Krebsoperationen mit Komplikationen, bei denen sehr viel Blut verloren wird. Das tritt erst bei älteren Personen auf. Es kommt auch durchaus vor, dass ein junges politraumatisiertes Unfallopfer umgestellt werden muss. Aber das ist statistisch gesehen einfach seltener.

Aber worauf zielte Ihre Frage, Herr Fleer?

Daniel Fleer: Dann muss man es einfach so betrachten, dass es eigentlich nicht um die Zeit geht, in der der Spender spendefähig ist, sondern in Gefahr kommt er quasi erst, wenn er selbst das Alter erreicht hat, in dem er eine Fusion in größeren Mengen benötigt. Dann wäre er in Gefahr. Das ist zeitverschoben, aber die Gefahr kommt dann noch mit dem Alter. Dann habe ich das auch verstanden, klar.

Gregor Bein: Genau, das ist dann zeitverschoben. Denn das mediane Alter der Transfusionsempfänger an unserem Klinikum beträgt 75 Jahre. Das heißt, die Bluttransfusionen benötigen in erster Linie ältere Personen. Wenn jemand als 30-Jähriger immunisiert wird, um im Laufe seines Lebens zum Beispiel Plasma für die Anti-D-Herstellung zu spenden, dann kann er im Alter von 75 Jahren im Rahmen einer Herzoperation 40 Jahre später Blut benötigen, und in dem Fall wäre dann seine Versorgungssicherheit eingeschränkt. Aber ich glaube, das ist hier nicht das Kernproblem. Das ist eine unerwünschte Einschränkung der Transfundierbarkeit einer solchen Person, aber das ist nicht das Kernproblem.

Moderator Stefan Lange: Okay. Gut, das ist eine abstrakte Gefährdung. Nichtsdestotrotz ist sie da. Ich glaube, das haben Sie klar beschrieben. Ich halte es trotzdem für einen nicht unerheblichen Faktor, insbesondere im Zusammenhang damit, dass sich Deutschland sozusagen – ich formuliere es einmal ganz böse – nicht die Hände schmutzig macht, indem es solche Programme nicht selber macht und das lieber ins Ausland verlagert, gegebenenfalls in ein Ausland, das sich diese sehr teuren Produkte gar nicht leisten kann, die wir auch noch abschöpfen.

Man kann sich also sicher schon einmal die Frage stellen, ob wir, unabhängig von unserem Berichtsergebnis, in dieser Hinsicht nicht noch mehr tun müssen.

Damit haben wir unseren Teil der Tagesordnungspunkte abgearbeitet. Somit bleibt noch:

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Haben Sie heute etwas vermisst? Oder gibt es noch etwas, was Sie uns mit auf den Weg geben wollen? Ich schaue einmal in die Runde. – Ich sehe eher ein Kopfschütteln als ein Nicken. Doch, Herr Bein hat noch eine Bemerkung. Bitte.

Gregor Bein: Darf es auch eine Frage sein? Frau Assmann-Polus, Sie betreuen doch die Biometrie. Für mich ist die zentrale Frage: Was wäre, wenn ...? Gesetzt den Fall, die indikationsgesteuerte Rhesusprophylaxe nach Maßgabe des Ergebnisses einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors würde eingeführt, dann stellt sich die Frage: Mit wie vielen zusätzlichen Immunisierungen müssen wir im Falle eines falsch-negativen Befundes rechnen? Das ist letztlich eine Kernfrage.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage an Frau Assmann-Polus oder Sie als Vertreter von IQWiG, unter welchen Annahmen man dieses Risiko dann betrachtet. In dem Vorbericht

ist die Annahme des Worst-Case-Szenarios niedergelegt. Das heißt, diejenigen, die falsch-negativ getestet werden, werden immunisiert. Eine fehlerhafte Prophylaxe führt dann zur Immunisierung mit der Wahrscheinlichkeit, die aus Studien bekannt ist. Die Frage ist: Trifft das zu?

In dem Zusammenhang stellt sich auch die Frage an die Biometrie: Wie kann man denn wissenschaftlich korrekt und bestmöglich eine Folgeabschätzung vornehmen, wenn wir aus nichtrandomisierten Studien wissen, dass die präpatale Rhesusprophylaxe etwa nur die Inzidenz der Immunisierung auf die Hälfte reduziert? Denn dieser Faktor ist bisher in dieser Kalkulation nicht zugrunde gelegt worden.

Stephanie Assmann-Polus: Ich glaube, das IQWiG kann diese Fragen besser beantworten. Ich kenne nur dieses Worst-Case-Szenario, das sowieso im Bericht dargelegt wird, und da ist diese 50%ige Rate, soweit ich weiß, bereits eingerechnet worden.

Moderator Stefan Lange: Frau Sieben, mögen Sie etwas dazu sagen?

Wiebke Sieben: Wir haben ein Worst-Case-Szenario gerechnet. Wenn ich mich richtig erinnere, haben wir aber nicht den Ansatz gewählt, dass jedes falsch-negative Ergebnis auch sofort in einer Sensibilisierung mündet. Vielmehr haben wir angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit ohne präpatale, aber mit postpataler Prophylaxe bei 1 % liegt. Beantwortet das Ihre Frage?

Gregor Bein: Okay.

Wiebke Sieben: Meinten Sie, dass die präpatale Prophylaxe alle Sensibilisierungen verhindert hätte?

Gregor Bein: Ja.

Wiebke Sieben: Das ist ein Worst-Case-Szenario, richtig. Aber wir wissen auch nicht, wie der Effekt tatsächlich aussieht.

Gregor Bein: Genau. Sie stellen der Sensibilisierungsrate von 1 % bei richtig vorgenommener postpataler Rhesusprophylaxe eine Reduktion auf null bei richtig durchgeführter präpataler Rhesusprophylaxe gegenüber.

Wiebke Sieben: auf null.

Gregor Bein: Genau. – Ist das zulässig? Das war jetzt die Frage in Richtung der Biometrie. Denn wir haben keine prospektiv randomisierten Studien mit ausreichender Evidenz. Wir haben aber eine ganze Reihe an Vorher-Nachher-Studien, und man kann, glaube ich, sagen, die präpatale Rhesusprophylaxe halbiert das Immunisierungsrisiko.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, man kann viele Dinge so oder so machen. Sie geben uns jetzt eine Anregung. Ich meine, der Begriff „Worst Case“ sagt ganz klar aus, was passiert, wenn im Grunde genommen die ungünstigste Situation eintritt. Sie sagen, die ungünstigste Situation sei nicht realistisch. Das haben Worst-Case-Szenarien typischerweise an sich. Natürlich kann man auch Best-Case-Szenarien darstellen. Dann hat man eine Spanne zwischen Best und Worst Case. Das ist jedoch leider häufig nichtssagend, weil man dann in der Aussage sozusagen zwischen null und unendlich liegt. Ich weiß nicht, ob das hier der Fall ist. – Frau Sieben schüttelt den Kopf.

Also, wir nehmen das einfach als Anregung auf, dass das nicht gottgegeben ist. Ich glaube, das war uns auch klar. Ich hätte jetzt, ähnlich wie Sie, einfach aus der Lamäng, aus dem Bauch heraus gesagt, 50 % sind auch ein ganz guter Best Guess.

(Gregor Bein: Das scheint realistisch zu sein!)

Wir können das einfach für uns so mitnehmen. Oder wollen Sie noch etwas dazu sagen? Sie gucken mich mit großen Augen an.

Wiebke Sieben: Ich überlege noch. Ich glaube, die Unterschiede sind tatsächlich gering, einfach weil es so wahnsinnig selten ist, ein falsch-negatives Ergebnis zu produzieren. Was die Auswirkungen betrifft, so haben wir die Folgeschwangerschaften usw. auch mit eingerechnet. Ich habe Zweifel, dass, selbst wenn wir null und 100 ansetzen, etwas maßgeblich anderes dabei herauskommt und wir dann hier auf einer ganz anderen Zahlengrundlage diskutieren würden.

Moderator Stefan Lange: Bitte.

Christian Bamberg: Ich würde auch gerne noch eine Ergänzung machen.

Moderator Stefan Lange: Zu dem Punkt oder zu einem anderen Punkt?

Christian Bamberg: Zu falsch-negativen Ergebnissen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Bitte.

Christian Bamberg: In der Literatur gibt es Ergebnisse von 0,03 % falsch-negativen Raten aus der niederländischen Arbeit, und kürzlich war im Review von 0,07 % die Rede, was, denke ich, noch niedriger ist als das, was Sie angenommen haben.

Ich möchte noch auf einen anderen Punkt eingehen. Nach der Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe nach NIPT in Schweden hat man sogar gesehen, dass die Sensibilisierungsrate im Vergleich zu der Kohortenstudie vorher um die Hälfte gesunken ist. Daher finde ich es nicht korrekt, zu sagen, wir führen den NIPT ein für die fetale Rhesusbestimmung, und das führt gleichzeitig zu einer erhöhten Immunisierungsrate. So, denke ich, ist es nicht korrekt.

Man hat auch gesehen, dass die Frauen, die in diesen Programmen mit NIPT sind, eine sehr hohe Compliance haben und, wenn ihr Fet als Rhesus-positiv getestet worden ist, dann auch über 95 % die Anti-D-Prophylaxe bekommen haben. Ich denke, es ist mehr, als wenn sie im Rahmen der generellen Anti-D-Prophylaxe mit dabei sind.

Moderator Stefan Lange: Gut. Ich nehme das jetzt erst einmal so zur Kenntnis. Ich glaube, Sie haben das auch in Ihrer Stellungnahme angeführt. Insofern werden wir uns dazu sowieso noch äußern bzw. damit auseinandersetzen. Ich habe anfangs vergessen, zu sagen, dass selbstverständlich die Punkte, die Sie in Ihrer Stellungnahme adressiert haben, die heute nicht auf der Tagesordnung waren, von uns gesehen worden sind und auch berücksichtigt werden in der Gestalt, dass sie entweder zu einer Änderung des Berichts führen oder aber wir begründen, warum wir glauben, dass das ein Argument ist, das uns nicht überzeugt. Dazu gibt es ein gesondertes Dokument mit dem Titel „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ - ne das kommt dann im Abschlussbericht als eigener Abschnitt. Das werden Sie dann sehen. – Herr Legler, bitte.

Tobias Legler: Die Stelle, die Herr Bein angesprochen hatte, war genau diejenige, die mich zu meiner Stellungnahme ermuntert hat. Wenn man das als Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses liest, muss man sagen, die Fakten, die Sie genannt haben, waren alle sehr neutral gehalten, aber dann kam dieses Worst-Case-Szenario, und man denkt: Oh Gott, da passiert jetzt etwas Schlimmes, und zwar ohne Bezug auf den Hintergrund der tatsächlichen Immunisierung. – Dann ist dort von einer zusätzlichen Sensibilisierung die Rede, aber es wird nicht gesagt, dass es sowieso schon 288 Sensibilisierungen sind und damit dann 289. Das sollte meiner Meinung nach in dem korrigierten Bericht verständlicher dargestellt werden.

Meine Bitte ist, dass man diese Bezugsgröße nennt und sagt: Das ist die aktuelle Sensibilisierungsrate in Deutschland oder wo auch immer, und diese liegt zwischen 0,31 und 0,4 %. – Des Weiteren sollte man den Bezug dazu herstellen und sagen: Das ist das Szenario, das wir erwarten, nämlich ein bisschen mehr Sensibilisierung durch falsch-negative Pränataltests und ein bisschen weniger Immunisierung durch bessere postnatale Prophylaxe auf Basis des pränatalen Ergebnisses.

In diese Richtung sollte das gehen. Schließlich muss derjenige, der sich überhaupt nicht mit dem Thema auskennt, irgendwo in dem Bericht eine Basis finden. – Danke.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für den Hinweis. Das steht wahrscheinlich auch so in Ihrer Stellungnahme. Dann werden wir uns auf jeden Fall damit befassen. – Herr Bamberg hat auch noch einen Punkt. Aber Sie müssen jetzt nicht alles aus Ihrer Stellungnahme vortragen.

Christian Bamberg: Nein, nein, ich möchte bitte eine Frage stellen. Gibt es aus Ihrer Sicht nur ein Entweder-oder oder auch beide Verfahren gleichzeitig?

Moderator Stefan Lange: Das kann ich Ihnen jetzt gar nicht beantworten. Für uns stellt sich die Frage, eine Empfehlung für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses

auszusprechen, die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in den Leistungskatalog im ambulanten Bereich aufzunehmen. Punkt. Dazu geben wir eine Empfehlung ab.

Ich fürchte, dass das jetzt vielleicht eine etwas formale Antwort ist, die Ihre Frage nicht vollumfänglich beantwortet. Aber so möchte ich es erst einmal ausdrücken. Ich habe wohl verstanden, was Sie fragen, aber ich bin nicht ganz sicher, ob sozusagen die Grundlage Ihrer Frage tatsächlich berechtigt ist.

Christian Bamberg: Ich denke, meine Frage ist sehr berechtigt. Entweder gibt es ein flächendeckendes Screening, das flächendeckend angewendet wird, oder aber wir sagen: „Wir bleiben so, wie es vorher war“ oder aber wir sagen: Wenn man möchte, kann man auch NIPT machen.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht bin ich jetzt nicht ausreichend in der Materie drin, um diese Differenzierung nachvollziehen zu können. Wir nehmen diesen Hinweis aber gerne auf und schauen, wie wir damit umgehen. – Daniel Fleer.

Daniel Fleer: Wir haben den Auftrag erst einmal neutral so interpretiert, dass das prinzipiell eine Option ist, und wir haben die Option auch im Bericht auch als Modell dargestellt. Ich denke, dass der G-BA entsprechend entscheiden wird, ob er diese Information für relevant hält oder nicht. In dem Auftrag ist nicht klar enthalten, dass wir das nicht bewerten sollen. Weil das eine mögliche Option ist, haben wir das einmal in die Modellrechnung aufgenommen. Aber das ist nicht in unserer Hand, sondern wir haben uns lediglich zu den Konsequenzen geäußert. Aber wir sind ja nicht diejenigen, die nachher die Entscheidung treffen.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Nochmals vielen Dank für Ihr Engagement, für die interessante Diskussion, für Ihre Anregungen. Wir haben eine Punktladung. Ich hatte ungefähr anderthalb Stunden prognostiziert, die wir jetzt auch eingehalten haben. Wir bedanken uns, wie gesagt, für Ihre Mühe und möchten Sie draußen gerne mit einer kleinen Stärkung belohnen, wenn Sie noch Zeit und Lust haben, bevor Sie die beschwerliche Heimreise antreten müssen.

Vielen Dank noch einmal. Bis zum nächsten Mal!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	A 6
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 8
A.2.1 – Legler, Tobias.....	A 8

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

Autoren:

- Bamberg, Christian
- Mayer, Beate
- Salama, Abdulgabar



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

berichte@iqwig.de

cc/ s-iqwig@awmf.org

cc/ Prof. Salama, Dr. Mayer, PD Bamberg

cc/ Prof. Seelbach-Göbel, Fr. Fragale, Fr. Nalewski

Präsidentin

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin

Geburtshilfe

Klinik für Frauenheilkunde und

Geburtshilfe

Universität Regensburg – St. Hedwig

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D – 10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 [REDACTED]

Telefax: +49 (0) 30 [REDACTED]

info@dggg.de

www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik

Universitätsklinikum Erlangen

Universitätsstraße 21-23

91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131- [REDACTED]

+49 (0) 9131- [REDACTED]

Telefax: +49 (0) 9131- [REDACTED]

E-Mail: [REDACTED]

[REDACTED]

www.frauenklinik.uk-erlangen.de

06.11.2017

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
zum Thema**

**D16-01 Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer
mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung**

Wir stimmen den wesentlichen Aussagen des Vorberichts des IQWiG zu. Wie die Autoren herausstellten, liegen derzeit keine vergleichenden Interventionsstudien vor, in denen die nicht-invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur gezielten Anti-D-Prophylaxe untersucht wurde. Daher ist die Evidenz ausstehend, inwiefern sich aus der Einführung einer gezielten Anti-D-Prophylaxe ein patientenrelevanter Nutzen oder Schaden ergeben könnte. Es liegen jedoch zahlreiche aktuelle Berichte aus Ländern vor, die regional oder national das NIPT Rhesusscreening etabliert haben. Folgende Punkte sind aus unserer Sicht nicht ausreichend im Bericht gewürdigt:

1. Die Ergebnisse der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut beruhen auf Studien. Diese reflektieren möglicherweise nicht die in der Praxis tatsächlich erzielbare Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors, insbesondere da diese vom Gestationsalter abhängig ist. Es konnte gezeigt werden, dass nach der 11. SSW die Resultate sehr valide sind.
2. In Dänemark wurde 2010 landesweit das Screening von rhesusnegativen, nicht-immunisierten Schwangeren in der 25. SSW bezüglich des fetalen Rhesusfaktors aus maternalem Blut eingeführt. Ein zweijähriges follow-up ergab eine falsch-positive Rate von 0.087% (95% CI: 0,04-0,16%) (Banch-Clausen F et al., Prenatal Diagn, 2014).

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften • Hausvogteiplatz 12 • D – 10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 [REDACTED] • Telefax +49 (0) 30 [REDACTED] • info@dggg.de • www.dggg.de

\\Nas-Fa0efsk1.Medads.Uk-Erlangen.De\Fk1-Data\$\DGGG-Leitlinien\Neue Archivierung\IQWiG\D16-01 Bestimmung
Fetaler Rh(D)-Faktor\D16-01 Nichtinvasive Bestimmung Des Fetalen Rhesusfaktors.Docx



Auch in den Niederlanden wurde das NIPT-RHD Ergebnis mit dem serologisch ermittelten RhD Status des Neugeborenen verglichen. Es wurden acht falsch-negative Testergebnisse auf 25.000 Untersuchungen (0,03%) beschrieben. Die Autoren des IQWIG Vorberichts gehen von einer mittleren falsch-positiven Rate von 0,2% aus, wodurch eine deutlich höhere Rate an Immunisierungen folgen könnte.

3. Das Risiko einer zusätzlichen Immunisierung nach Einführung des NIPT Rhesus Screenings durch falsch-negative Resultate wird im Bericht überbewertet. Durch die Durchführung von zusätzlichen Kontrollreaktionen im Labor kann die Rate von falsch-negativen Befunden weiter reduziert werden (T. J. Legler, Transfusionsmed., 2014). Chitty et al. beziffern das Risiko einer zusätzlichen Rhesusimmunisierung nach Einführung des NIPT Rhesuscreenings auf 0,07 auf 100.000 Geburten (Chitty LS et al., BMJ, 2014). Eine schwedische Beobachtungsstudie konnte zeigen, dass nach der regionalen Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe die Immunisierungsrate postnatal sogar signifikant reduziert wurde im Vergleich zur historischen Kohorte (Tiblad E et al., Plos One, 2013).
4. Solange keine Methode zum routinemäßigen Nachweis fetaler DNA bei der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors existiert, ist eine flächendeckende Anwendung des Tests in Deutschland routinemäßig kritisch zu bewerten. Dennoch geht der IQWIG Vorbericht 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 kann.
5. Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften ist die Datenlage gering, sodass alle Aussagen bezüglich der NIPT Untersuchung bezüglich des fetalen Rhesusfaktors ausschließlich für Einlinge gelten können.
6. In Deutschland ist derzeit in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegt, dass alle rhesusnegativen Schwangeren eine präpartale und bei der Geburt eines rhesuspositiven Kindes auch eine postnatale Anti-D-Prophylaxe erhalten sollen. Einige Länder haben nur die postnatale Anti-D-Prophylaxe eingeführt. Dieser Punkt kann kritisch diskutiert werden, ist jedoch nicht Teil der Untersuchung. Daher ist die Aussage im IQWIG Vorbericht auf Seite 9, dass es keine Evidenz gibt, ob eine zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe das Auftreten hämolytischer Anämien reduzieren kann, nicht relevant.
7. Die für die Gewinnung des Anti-D erforderliche Immunisierung gesunder Spender sowie die Tatsache, dass in Deutschland kein Anti-D Immunglobulin hergestellt wird (ethischer Aspekt bei nicht-indizierter präpartaler Anti-D-Prophylaxe sowie mangelnde Selbstversorgung mit Blut- und Blutprodukten wie gemäß Transfusionsgesetz gefordert), wurde nur teilweise bzw. gar nicht berücksichtigt.
8. Der Stellenwert einer erythrozytären Alloimmunisierung für zukünftige Transfusionen (Probleme bei der Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten sowie die Gefahr einer hämolytischen Transfusionsreaktion) sowohl der Spender des Anti-D als auch der



Schwangeren, die durch eine nicht durchgeführte Prophylaxe immunisiert werden, wurde nicht berücksichtigt.

9. Die Risikobetrachtung des Vorberichts, falls das Ergebnis des präpartalen Tests als Ersatz für die postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors herangezogen wird, ist rein hypothetisch und entspricht nicht der aktuellen Praxis. Ein solches Vorgehen („Pränataltest ersetzt bisherigen Postnataltest“) ist ferner nicht in Übereinstimmung mit der der aktuell gültigen Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer (Gesamtnovelle 2017). Diese sieht eine Bestimmung des Rhesusfaktors D nach der Geburt, vorzugsweise aus Nabelschnurblut, vor. Ferner kann laut Richtlinie Hämotherapie eine Rhesusprophylaxe entfallen, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde. Die entsprechenden Abschnitte des Vorberichts sollten daher nur unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie formuliert und neu diskutiert werden.

Die Stellungnahme wurde von

Prof. Dr. A. Salama, Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. B. Mayer, Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

PD Dr. C. Bamberg, OA Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Herzliche kollegiale Grüße



Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Präsidentin der DGGG e.V.



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin

Autoren:

- Mildenberger, Eva

Von: Mildenberger, Eva [mailto: [REDACTED]@unimedizin-mainz.de]

Gesendet: Montag, 30. Oktober 2017 19:44

An: Rommel, Katharina [REDACTED]

Cc: [REDACTED]@awmf.org

Betreff: WG: IQWiG - Auftrag D16-01 Vorbericht "Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung"

Sehr geehrte Frau Rommel,

der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, DGPM, ist der Ansicht, dass die Datenlage nicht ausreichend ist, als dass vom bisherigen Vorgehen der Rhesus-Prophylaxe abgewichen werden könnte.

Die Formblätter zur Stellungnahme werde ich in der nächsten Woche nachreichen.

Beste Grüße,

E. Mildenberger

Präsidentin der DGPM

Univ.-Prof. Dr. Eva Mildenberger

Neonatologie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langenbeckstr. 1

55131 Mainz

Germany

Tel [REDACTED]

e-mail [REDACTED]@unimedizin-mainz.de

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Legler, Tobias

Projektnummer: D16-01

Projektbezeichnung

Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung

Stellungnahme zum Vorbericht (Version 1.0 vom 22.09.2017, veröffentlicht am 05.10.2017) von

apl. Prof. Dr. med. Tobias J. Legler, Oberarzt, Universitätsmedizin Göttingen,
Abteilung Transfusionsmedizin

03. November 2017

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Vorbericht bleiben nach meiner Einschätzung folgende zwei wesentlichen Fragen zur Beurteilung des Nutzens oder Schadens einer gezielten Anti-D-Prophylaxe unbeantwortet:

1. Mit welcher Häufigkeit kommt es unter Anwendung der seit Jahren in Deutschland praktizierten ungezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe kombiniert mit der gezielten postnatalen Anti-D-Prophylaxe zu einer mütterlichen Rhesus-sensibilisierung?
2. Zu wieviel Anti-D Immunisierungen kommt es voraussichtlich jährlich unter Anwendung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in Verbindung mit der gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe kombiniert mit der gezielten postnatalen Anti-D-Prophylaxe?

Der Vorbericht muss daher um Antworten auf diese Fragen in den Kapiteln „Kernaussage“ (Fragen 1 und 2), „1. Hintergrund“ (Frage 1), „5. Einordnung des Arbeitsergebnisses“ sowie „6. Fazit“ (Fragen 1 und 2) ergänzt werden. Zusätzlich müssen die Details zum Bericht um diese Punkte ergänzt werden.

Es folgen die Antworten des Stellungnehmenden auf die oben genannten Fragen.

Mit welcher Häufigkeit kommt es unter Anwendung der seit Jahren in Deutschland praktizierten ungezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe kombiniert mit der gezielten postnatalen Anti-D-Prophylaxe zu einer mütterlichen Rhesus-sensibilisierung?

In die im Vorbericht auf S. 51 zitierten prospektiven Studien (Huchet 1987, Lee 1995)^{1,2} wurden insgesamt 1112 Patientinnen in die Gruppen mit prä- und postnataler Anti-D-Prophylaxe eingeschlossen. Davon entwickelten 4, d.h. 0,36% eine Anti-D Immunisierung. In einer weiteren Kohortenstudie wird die Häufigkeit einer Primärimmunisierung in der ersten Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Feten mit 0,31% (95% CI 0,21%-0,41%) angegeben (Koelewijn 2008).³ Bezogen auf die im Vorbericht bezogenen 60.500 Schwangerschaften RhD-negativer Frauen mit RhD-positivem Feten sind das in Deutschland 188 bis 218 Immunisierungen pro Jahr. Wenn davon 50% mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% eine hämolytische Anämie entwickeln (Annahmen analog zu

S.16 im Bericht), so resultieren hieraus 56 bis 65 Fälle einer hämolytischen Anämie des Neugeborenen pro Jahr in Deutschland.

Zu wieviel Anti-D Immunisierungen kommt es voraussichtlich jährlich unter Anwendung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in Verbindung mit der gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe kombiniert mit der gezielten postnatalen Anti-D-Prophylaxe?

Die Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors in der Schwangerschaft wird in manchen Fällen positiv sein, obwohl die Untersuchung des Neugeborenen ein RhD-negatives Ergebnis zeigen wird. Diese Diskrepanz wird entweder auf ein falsch positives Ergebnis im pränatalen Test, auf ein richtig positives Ergebnis bei einer Mutter mit *RHD*-Gen, auf ein richtig positives Ergebnis bei einem Kind mit nicht exprimierendem *RHD*-Gen, oder auf ein falsch negatives Testergebnis bei der Neugeborenenenserologie zurück zu führen sein. Die behandelnden Ärzte werden in diesen Fällen nicht ohne Weiteres auf eine postnatale Anti-D Prophylaxe verzichten, sondern entweder auf Grundlage des pränatalen RhD Status bestimmt aus mütterlichem Blut eine postnatale Anti-D Prophylaxe verabreichen oder aus einer weiteren kindlichen Blutprobe die Bestimmung des fetalen RhD Status mit einer möglichst empfindlichen serologischen Methode veranlassen, um so eine Probenverwechslung, die fälschliche Entnahme von mütterlichem Blut oder eine RhD Variante mit schwacher Antigenexpression auszuschließen. Auf diese Weise ist die pränatale nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors geeignet, um eine Rhesus-sensibilisierung auf Grundlage einer fälschlicherweise unterlassenen postnatalen Anti-D-Prophylaxe zu verhindern.

In der Publikation über das niederländische nationale Programm zur gezielten Anti-D-Prophylaxe wurde die Häufigkeit der oben genannten Fälle beschrieben (de Haas 2016).⁴ Zu den 15.825 serologisch RhD positiv getesteten Fällen wurden 42 Fälle aufgedeckt, bei denen die serologische Bestimmung falsch negativ war. Bei diesen 42 Fällen war in 10 Fällen eine falsche Probe eingesendet worden, in 9 Fällen wurde mütterliches Blut verwendet, in einem Fall lag eine Probenverwechslung vor und in 22 Fällen wurde eine schwache RhD-Variante mit verminderter Antigenexpression mit der richtlinienkonform durchgeführten immunhämatologischen RhD Bestimmung nicht erkannt. In diesen 22 Fällen lagen RhD-Varianten vor, die bei einer RhD-negativen Mutter zu einer Anti-D Immunisierung führen können. Die Sensitivität der postnatalen serologischen Bestimmung des RhD-Status vom Neugeborenen beträgt demnach 99,74%. In einer Untersuchung aus Deutschland wurde bei einer kleineren Zahl (n=662) RhD-positiver Neugeborener eine ähnliche Sensitivität von 99,5% beschrieben (Müller 2008).⁵

Auf S. 14 des Berichts im Kapitel „Potenzieller Nutzen des Pränataltests muss daher ergänzt werden:

Pränataltest zusätzlich zum Postnataltest

Ausgehend von folgenden Annahmen

- 60.500 RhD-positiven Schwangerschaften in Deutschland pro Jahr
- Einer Immunisierungsrate von 0,31 % bis 0,36 % durch die ungezielte prä- und gezielte postnatale Prophylaxe mit 188 bis 218 Sensibilisierungen jährlich
- Einer Sensitivität des pränatalen Tests von 99,8 % und einer Wahrscheinlichkeit für eine Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen ohne präpartale aber mit postpartaler Anti-D-Prophylaxe von 1% in diesen Fällen mit 1,21 zusätzlichen Immunisierungen jährlich

- Einer Sensitivität des postnatalen Tests von 99,74 % und einer Wahrscheinlichkeit von 99,8 %, dass durch die pränatale erhobenen RhD-positiven Testergebnisse das Unterlassen der postnatalen Anti-D-Prophylaxe in 157 Fällen (0,26 % von 60.500) verhindert wird.
- Einer Wahrscheinlichkeit, dass die Häufigkeit einer Sensibilisierung nach pränataler Anti-D Prophylaxe bei einem RhD-positiven Kind und einer unterlassenen postnatalen Prophylaxe 4% beträgt und somit durch den Pränataltest 6,28 Immunisierungen jährlich verhindert werden
- Anteil an Frauen mit Folgeschwangerschaft: 50 % (laut Bericht S.16)
- Anteil an Feten, die bei einer Rhesusinkompatibilität im Mutterleib eine hämolytische Anämie entwickeln: 60 % (laut Bericht S.16)

wäre in 5 bis 6 Fällen mehr als unter der aktuell praktizierten Anti-D-Prophylaxe Strategie jährlich mit einer Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-sensibilisierung zur rechnen,

wäre mit der Vermeidung von jährlich einem Fall einer hämolytischen Anämie zu rechnen.

Die Zahlen sollten für die Öffentlichkeit und die Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses übersichtlich in einer Tabelle dargestellt werden, hier ein Vorschlag:

Tabelle 1: Auswirkungen der gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe in Verbindung mit der gezielten postnatalen Anti-D-Prophylaxe auf die Häufigkeit einer mütterlichen Sensibilisierung und einer kindlichen hämolytischen Anämie durch Anti-D in Deutschland pro Jahr.

	ungezielte prä- und gezielte postnatale Anti-D-Prophylaxe		gezielte prä- und gezielte postnatale Anti-D-Prophylaxe	
	Koelewijn ¹	Metaanalyse ²	Koelewijn ¹	Metaanalyse ²
RhD positive Schwangerschaften	60500	60500	60500	60500
Immunisierungsrate	0,31%	0,36%	0,31%	0,36%
Sensibilisierungen/Jahr	188	218	188	218
zusätzliche Sensibilisierung/Jahr bei einer Sensitivität des Tests von 99,8%	-	-	1,21	1,21
verhindertes Unterlassen der postnatalen Prophylaxe ³	-	-	-6,28	-6,28
Erwartete Anzahl der Sensibilisierungen/Jahr	188	218	182	213
50% Folgeschwangerschaften	94	109	91	106
60% hämolytische Anämie	56	65	55	64

¹ Koelewijn 2008³

² Gepoolte Daten aus Huchet 1987 und Lee 1995 (s. Vorbericht S. 51)

³ Postnatale Anti-D-Prophylaxe auf Grundlage eines RhD-positiven pränatalen Testergebnisses bei falsch-negativem Ergebnis in der serologischen Bestimmung des RhD-Status vom Neugeborenen nach Entbindung.

Die letzten drei Absätze im Fazit des Vorberichts (S. 17) müssen konsequenterweise neu formuliert werden:

Zusammenfassend könnte mit der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität einem großen Teil der RhD-negativen Schwangeren gegenüber dem aktuell praktizierten Verfahren eine nicht indizierte präpartale Anti-D-Prophylaxe erspart werden.

Bei etwa 1 RhD-negativen Frau jährlich käme es durch ein falsch negatives pränatales Testergebnisses zu einer zusätzlichen Anti-D-Immunsierung wohingegen bei ca. 6 RhD-negativen Frauen jährlich eine Anti-D-Immunsierung verhindert wird, weil es viele Fälle gibt, bei denen derzeit auf Grundlage einer falsch negativen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen eine eigentlich indizierte Anti-D-Prophylaxe nicht appliziert wird.

Es ist weiterhin zu erwarten, dass neben den beschriebenen Fällen einer vermiedenen Immunsierung durch die Nicht-invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors jährlich 1 Fall einer hämolytischen Anämie beim Neugeborenen verhindert wird.

Literatur

¹ Huchet J, et al. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1987;16(1): 101-111 (Vorbericht A5 Literatur Nr. 7, S. 67)

² Lee D, Rawlinson VI. Transfus Med 1995; 5(1): 15-19. (Vorbericht A5 Literatur Nr. 8, S. 67)

³ Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ, van der Schoot E. One single dose of 200 µg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. Transfusion 2008 Aug 48:1721-1729.

⁴ De Haas M, et al. BJM 2016; 355: i5789 (Vorbericht A6.1, Literatur, S. 77)

⁵ Müller SP, et al. Transfusion 2008; 48(11): 2292-2301 (Vorbericht A6.1, Literatur, S. 78)