

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

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan**

Auftrag: D16-01
Version: 1.0
Stand: 22.05.2017

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 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Fragestellung“.....	2
2.2 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“.....	2
2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Literatur“	3
2.4 Literatur.....	4
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	5
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	5
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RhD	Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems

1 Dokumentation der Anhörung

Am 18.01.2017 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 11.01.2017 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.02.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurde 1 Stellungnahme form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahme ist im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Fragestellung“

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die Fragestellung folgendermaßen korrigiert und konkretisiert werden sollte: Welchen Nutzen hat die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren in Verbindung mit einer gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe unter der Voraussetzung, dass die gezielte postnatale Anti-D-Prophylaxe in Abhängigkeit vom Ergebnis der serologischen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen (mindestens für die in der Schwangerschaft als RhD-negativ bestimmten Fälle) beibehalten wird? Dies führe zu einer Änderung der Methodik.

Bei der Konkretisierung des Auftrages wurde durch den G-BA nicht festgelegt, ob die zu bewertende nicht invasive Bestimmung des fetalen RhD-Faktors die postnatale RhD-Bestimmung ersetzen oder ergänzen soll. Daher lässt sich eine spezifischere Konkretisierung der Fragestellung aus dem Auftrag nicht ableiten. Die Fragestellung wird offen formuliert beibehalten. Richtig ist jedoch, dass die Variante mit Beibehaltung der postnatalen Testung bisher im Berichtsplan nicht adäquat berücksichtigt wird. Daher werden beide Möglichkeiten des Einsatzes des pränatalen RhD-Tests (als Ergänzung oder Ersatz der postnatalen Tests) in der Methodik berücksichtigt und wird der Berichtsplan entsprechend angepasst. Zusätzlich wird die Fragestellung in Bezug auf die Intervention durch die Ergänzung von „in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe“ spezifiziert.

2.2 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die patientenrelevanten Endpunkte nicht differenziert auf die einzelnen Patientengruppen (Schwangere, Mutter, Fetus & Kind) eingingen.

Im Berichtsplan wird ein Satz ergänzt, um klarzustellen, dass sich die Endpunkte immer – soweit sinnvoll – auf alle Patientengruppen (Schwangere, Mütter, Feten, Kinder) beziehen.

Ein Stellungnehmer merkt an, dass nicht, wie im vorläufigen Berichtsplan geschrieben, mit hochwertigen Kohortenstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette gerechnet werden könne. Er argumentiert dabei mit der Notwendigkeit einer großen Fallzahl von Studienteilnehmern.

Der Einwand wird im Berichtsplan berücksichtigt und die Formulierung „Es ist zu erwarten“ ersetzt durch „Es ist möglich“.

2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Literatur“

Ein Stellungnehmender merkt an, dass eine zitierte NICE-Webseite nicht mehr aktuell sei und es seit November 2016 eine entsprechende Richtlinie gebe [1].

Die Quelle wird im Berichtsplan entsprechend angepasst.

2.4 Literatur

1. National Institute for Health and Care Excellence. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype [online]. 09.11.2016 [Zugriff: 28.02.2017]. (NICE Diagnostics Guidances; Band 25).

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/resources/highthroughput-noninvasive-prenatal-testing-for-fetal-rhd-genotype-1053691935685>.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 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
Klüter, Harald ¹ ; Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

¹ Version 11/2016

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)?

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	
e. V.	A 2

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V.

Autoren:

- Klüter, Harald

Projektnummer: D16-01

Projektbezeichnung

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

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan (Version 1.0 vom 11.01.2017) der

Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)

aus Offenbach (Main)

Februar 2017

Die Stellungnahme ist wie vom IQWiG gefordert wie folgt strukturiert:

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung,
2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

Anmerkung zur Fragestellung, Seite 2

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei Rh(D)-negativen Schwangeren zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß den Mutterschafts-Richtlinien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die Fragestellung bedarf einer Korrektur und Konkretisierung in folgendem Sinn:

1. Welchen Nutzen hat die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren in Verbindung mit einer **gezielten** pränatalen Anti-D-Prophylaxe unter der Voraussetzung, dass die gezielte postnatale Anti-D-Prophylaxe in Abhängigkeit vom Ergebnis der serologischen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen (mindestens für die in der Schwangerschaft als RhD-negativ bestimmten Fälle) beibehalten wird?

Aus dieser Änderung der Fragestellung ergibt sich ein grundsätzlicher Änderungsbedarf für den unter Abschnitt 4 dargestellten Methodenteil, auf den in dieser Stellungnahme jedoch nicht näher eingegangen wird.

Begründung

Im Berichtsplan wurde erwähnt, dass „es bei 4 bis 9 % der Geburten eines RhD-positiven Kindes zu einer Sensibilisierung“ kommt, wenn die Mutter keine Prophylaxe erhält. Bei Beibehaltung der serologischen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen und nachfolgender Rh-Prophylaxe muss jedoch zur Abschätzung der Folgen einer falsch negativen Bestimmung mit dem nicht-invasiven pränatalen Rhesus-Test mit einer Immunisierungsrate von ca. 1% der Geburten gerechnet werden.¹

Anmerkung zu 4.1.3/4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte, Seite 8 und Seite 11

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Auftreten einer hämolytischen Anämie des Fetus beziehungsweise Neugeborenen infolge einer Rh(D)-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen
- Unerwünschte Wirkungen der pränatalen Anti-D-Prophylaxe
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus dieser Aufstellung wird nicht deutlich, ob sich die erwähnten Endpunkte auf die Mutter, das Kind (Fetus oder Neugeborenes) in der aktuellen Schwangerschaft oder Kinder in Folgeschwangerschaften beziehen. Die nachfolgende Aufstellung wäre präziser:

- *Maternale Mortalität*
- *Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer Rh(D)-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen (fetale bzw. neonatale Mortalität, reduzierte neonatale gesundheitsbezogene Lebensqualität)*
- *Unerwünschte Wirkungen der pränatalen Anti-D-Prophylaxe bei Mutter oder Kind*
- *Maternale gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Begründung

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei diesen Fragestellungen um die drei Patientengruppen Mutter, Kinder in der aktuellen Schwangerschaft und Kinder in zukünftigen Schwangerschaften handelt, sollte auch die Nutzenbewertung alle Patientengruppen einbeziehen.

Anmerkung zu 4.1.4 Studientypen, 3. Absatz

Es ist zu erwarten, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien vorliegen.

Das Gegenteil ist zu vermuten: Es ist nicht zu erwarten, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien vorliegen.

Begründung

1. Die Sensibilisierungsrate von Frauen, die eine pränatale Anti-D-Prophylaxe erhalten haben, lässt sich nicht bei der Entbindung ermitteln, weil der Nachweis von Anti-D zu diesem Zeitpunkt meistens durch Reste des Anti-D aus dem Hyperimmunglobulin-Präparat hervorgerufen wird. Vielmehr ist die Gewinnung einer Blutprobe der Mutter mindestens 6 Monate nach Entbindung erforderlich, was den Rekrutierungserfolg einer solchen randomisierten Kohortenstudie deutlich in Frage stellt.
2. Bei einem Test auf Nicht-Unterlegenheit der gezielten Anti-D-Prophylaxe nach Durchführung der pränatalen fetalen RhD-Bestimmung lässt sich die erforderliche Gruppengröße wie folgt abschätzen: Unter der Annahme einer Immunisierungsrate von 0,4 % unter der derzeit empfohlenen Therapie und der Voraussetzung, dass eine Nicht-Unterlegenheit mit einer Power von 80% bei statistischer Signifikanz von $p < 0,05$ angenommen werden kann, wenn mit der gezielten Anti-D-Prophylaxe (neues Verfahren) die Immunisierungsrate nicht über 0,5% ansteigt, müssen in der Behandlungsgruppe und in der Kontrollgruppe jeweils 62.540 Patientinnen eingeschlossen werden.² Es ist unwahrscheinlich, dass sich in der Industrie oder bei einer staatlichen Einrichtung ein Sponsor für eine Studie mit einem solchen Ausmaß finden lässt.

Anmerkung zu 5 Literatur

In Ergänzung oder anstatt der unter 6. aufgeführten NICE Internetseite sollte folgende NICE Richtlinie aufgeführt werden:

National Institute for Health and Care Excellence. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype [online]. 11.2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25>

Begründung

Die unter 6. zitierte NICE Webseite ist nur eine Ankündigung der Veröffentlichung einer neuen NICE Richtlinie. Die eigentliche Richtlinie wurde im Anschluss an diese Ankündigung im November 2016 veröffentlicht.

Literatur

¹ Crowther CA, Middleton P, McBain RD. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD000020.

² nQuery Advisor Version 7.0, Statsols Europe HQ Statistical Solutions Ltd Ireland (Softwarepaket)