

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

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: D16-01  
Version: 1.0  
Stand: 22.09.2017

# 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

**Schlagwörter:** Genotypisierungstechniken, Rh-Hr-Blutgruppensystem, Fetus, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Genotyping Techniques, Rh-Hr Blood-Group System, Fetus, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß den Mutterschafts-Richtlinien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die Bewertung wird durchgeführt im Vergleich zur gegenwärtig angewandten Methode der regelhaften Gabe der Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren ohne pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.

### ***Fazit***

Es lagen keine vergleichenden Interventionsstudien vor, in denen die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der Anti-D-Prophylaxe untersucht wurde. Ebenso fanden sich keine Studien dazu, welche möglichen Vorteile das Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe mit sich bringt.

Es wurden 2 vergleichende Interventionsstudien zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe identifiziert. Diese konnten jedoch nur ergänzend herangezogen werden, da als Intervention eine niedrige, in Deutschland nicht zugelassene Dosierung verwendet wurde. Deren Ergebnisse zeigten keine Effekte, weder für die Vermeidung von Sensibilisierungen noch für unerwünschte Ereignisse.

Die 10 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zeigen eine sehr hohe Sensitivität von 99,8 % (95 %-KI [99,3; 99,9]) und eine sehr hohe Spezifität von 98,8 % (95 %-KI [98,2 %; 99,2 %]) des Tests. 9 von 10 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien vergleichbar zu der der niedrig verzerrten Studie ausfällt.

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. Gleichzeitig würde einem kleinen Teil der RhD-negativen Schwangeren mit einem RhD-positivem Fetus eine indizierte präpartale Anti-D-Prophylaxe aufgrund eines falsch-negativen Testergebnisses vorenthalten werden.

Inwiefern sich aus der Abwägung zwischen vorteilhaften und nachteiligen Effekten (vermiedene potenzielle Nebenwirkungen gegenüber zusätzlichen hämolytischen Anämien) ein patientenrelevanter Nutzen oder Schaden ergeben könnte, ist unklar, da für die Abschätzung beider ausreichend valide Daten fehlen.

Würde der Test als Ersatz für die derzeit übliche postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes herangezogen, erhielten die pränatal falsch-negativ Getesteten auch keine postpartale Anti-D-Prophylaxe. In diesem Fall käme es zu zusätzlichen Sensibilisierungen und entsprechenden Auswirkungen bei Folgeschwangerschaften. Denn zum einen besteht durch den Geburtsvorgang ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung, und zum anderen ist der Effekt der postpartalen Anti-D-Prophylaxe unstrittig.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
<b>4.2 Ergebnisse zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe</b> .....	<b>7</b>
4.2.1 Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe.....	7
4.2.2 Vorhandene bewertungsrelevante Endpunkte.....	8
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	8
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	9
<b>4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte</b> .....	<b>10</b>
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte.....	10
4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen.....	11
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	11
4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen Sensitivität und Spezifität.....	12
<b>4.5 Studien unklarer Relevanz</b> .....	<b>13</b>
<b>4.6 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>14</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>17</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>18</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>18</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>18</b>
<b>A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>18</b>
<b>A2 Details der Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan</b> .....	<b>20</b>

A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung .....	23
A2.1.1.1	Population .....	23
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	23
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	24
A2.1.1.4	Studientypen .....	24
A2.1.1.5	Studiendauer .....	25
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	25
A2.1.1.7	Studien im Anreicherungsdesign .....	26
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe in die Untersuchung.....	26
A2.1.2.1	Population .....	26
A2.1.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	26
A2.1.2.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	26
A2.1.2.4	Studientypen .....	26
A2.1.2.5	Studiendauer .....	27
A2.1.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	27
A2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe .....	28
A2.1.3.1	Population .....	28
A2.1.3.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	28
A2.1.3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	28
A2.1.3.4	Studientypen .....	29
A2.1.3.5	Studiendauer .....	29
A2.1.3.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	29
A2.1.4	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte .....	30
A2.1.4.1	Population .....	30
A2.1.4.2	Indextest.....	30
A2.1.4.3	Referenztest.....	30
A2.1.4.4	Zielgrößen .....	30
A2.1.4.5	Studientypen .....	30
A2.1.4.6	Studiendauer .....	31
A2.1.4.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	31
A2.1.5	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	31
A2.1.6	Informationsbeschaffung .....	32
A2.1.6.1	Primäre Suchquellen .....	32
A2.1.6.1.1	Bibliografische Recherche .....	32

A2.1.6.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	32
A2.1.6.2	Weitere Suchquellen .....	32
A2.1.6.2.1	Systematische Übersichten .....	32
A2.1.6.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	32
A2.1.6.2.3	Durch den G BA übermittelte Dokumente .....	32
A2.1.6.2.4	Anhörung .....	33
A2.1.6.2.5	Autorenanfragen .....	33
A2.1.6.2.6	Selektion relevanter Studien .....	33
A2.1.7	Informationsbewertung .....	34
A2.1.7.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien .....	34
A2.1.7.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte .....	35
A2.1.8	Informationssynthese und -analyse .....	35
A2.1.8.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	36
A2.1.8.2	Metaanalysen .....	36
A2.1.8.2.1	Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien .....	36
A2.1.8.2.2	Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte .....	37
A2.1.8.3	Aussagen zur Beleglage .....	38
A2.1.8.4	Sensitivitätsanalysen .....	38
A2.1.8.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	39
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik .....</b>	<b>39</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>41</b>
A3.1.1	Primäre Suchquellen .....	41
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche .....	41
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	43
A3.1.2	Weitere Suchquellen .....	44
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	44
A3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	45
A3.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	45
A3.1.2.4	Anhörung .....	45
A3.1.2.5	Autorenanfragen .....	45
A3.1.3	Resultierender Studienpool .....	45
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz .....	48
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe .....</b>	<b>48</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	48
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	50
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte .....</b>	<b>50</b>

A3.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen .....	50
A3.3.2	Ergebnisse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.....	50
A3.3.3	Metaanalysen .....	51
A3.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
<b>A3.4</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....</b>	<b>52</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	52
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	56
A3.4.2.1	Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2.....	56
A3.4.2.2	Bedenken der Übertragbarkeit nach QUADAS 2.....	57
<b>A3.5</b>	<b>Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....</b>	<b>58</b>
A3.5.1	Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität.....	58
A3.5.2	Sensitivitätsanalysen.....	60
A3.5.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>63</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>63</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>64</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>64</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>67</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>77</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>77</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>83</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>84</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten .....</b>	<b>94</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>95</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>95</b>
A7.1.1	Suchstrategie nach Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und zur diagnostische Güte.....	95
A7.1.2	Suchstrategie nach Studien zum Nutzen des Unterlassens und einer Gabe der Anti-D-Prophylaxe .....	98
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>102</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette) .....	25
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe) .....	27
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe) .....	30
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	31
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	38
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	44
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	44
Tabelle 8: In Dokumenten vom G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	45
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung .....	46
Tabelle 10: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe .....	48
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe .....	48
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe .....	49
Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe .....	49
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	50
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen .....	50
Tabelle 16: Ergebnisse der Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe: Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt.....	51
Tabelle 17: Charakterisierung der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte.....	53
Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den bewerteten Studien.....	54
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – bewertete Studien zur diagnostischen Güte .....	55
Tabelle 20: Index- und Referenztest – bewertete Studien zur diagnostischen Güte .....	56
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte .....	57
Tabelle 22: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte .....	57
Tabelle 23: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte.....	59

Tabelle 24: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte bei Mehrlingsschwangerschaften .....	61
Tabelle 25: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte differenziert nach Gestationsalter bei Testdurchführung .....	62

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Darstellung potenzieller Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette im Vergleich zwischen bisherigem (oben) und neuem Vorgehen (unten) unter Hinzunahme des Pränataltests und ggf. Wegfall des postnatalen Tests .....	21
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte.....	42
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe) .....	43
Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Knapp-Hartung) .....	51
Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Mantel-Haenszel).....	52

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (Internationale Einheit)
MALDI-TOF MS	Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung „time of flight“ Massenspektrometrie
PCR	Polymerase-Chain-Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RhD	Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems

## 1 Hintergrund

Rhesus-D(RhD)-negative Schwangere können bei Übertritt von fetalen Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf Anti-D-Antikörper bilden, wenn das Kind RhD-positiv ist. Diesen Vorgang bezeichnet man als Sensibilisierung und diese führt zu einer Inkompatibilität zwischen mütterlichen Antikörpern und fetalen Erythrozyten. Sie wird in der Regel manifest in einer Folgeschwangerschaft mit einem abermals RhD-positiven Kind und kann aufgrund des plazentaren Transports mütterlicher Anti-D-Antikörper in die fetale Zirkulation zu einem Abbau der fetalen Erythrozyten und in dessen Folge zu schwerwiegenden Erkrankungen des Feten wie Anämie, Hydrops und Fruchttod führen. In 25 bis 35 % der Fälle von RhD-Inkompatibilität kommt es bei der Geburt zu einer Anämie mit Hyperbilirubinämie, die ohne Therapie zum Kernikterus und damit zu Hirnschäden führen kann. Eine neonatale Hyperbilirubinämie wird mittels Fototherapie und gegebenenfalls mittels eines Blutaustauschs behandelt. Weitere 20 bis 25 % der Feten bei Rhesusinkompatibilität entwickeln bereits im Mutterleib eine hämolytische Anämie, die zu einem Hydrops fetalis mit Herzinsuffizienz und Fruchttod führen kann. Die fetale Anämie kann je nach Gestationsalter und Ausprägung der Anämie durch eine oder mehrere Bluttransfusionen in die Nabelschnurvene behandelt werden [1].

Laut den Mutterschafts-Richtlinien [2] werden zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe der Schwangeren die mütterliche Blutgruppe und der Rhesusfaktor bestimmt sowie ein Antikörper-Suchtest durchgeführt. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren in der 24. bis 27. Schwangerschaftswoche vorgesehen. Sind bei RhD-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, erhalten diese prophylaktisch in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (300 µg) Anti-D-Immunglobulin, um eventuell vom fetalen in den mütterlichen Kreislauf übertretende Erythrozyten im Zeitraum bis zur Geburt abzufangen und damit eine Sensibilisierung zu verhindern. Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter ist unmittelbar nach der Geburt der Rhesusfaktor des Kindes zu bestimmen. Bei RhD-positivem Kind ist der Mutter innerhalb von 72 Stunden post partum eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin zu applizieren. Durch diese Prophylaxe soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen RhD-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Anti-D-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern. Auch nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch [2] sowie nach einem Bauchtrauma oder anderen Vorkommnissen mit der Möglichkeit des Übertritts fetalen Bluts in den mütterlichen Kreislauf wird eine Anti-D-Prophylaxe gegeben [1]. Dabei handelt es sich um humanes Anti-D-Immunglobulin, das von sensibilisierten Spendern gewonnen wird. Als Nebenwirkungen der Präparate werden z. B. allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) und Hautreaktionen (gelegentlich) genannt. Die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln könne nicht vollständig ausgeschlossen werden [3,4].

Erhält die Mutter keine Prophylaxe, kommt es bei 4 bis 9 % der Geburten eines RhD-positiven Kindes zu einer Sensibilisierung, ebenso in 4 % der Fälle nach einer Abortkürettage oder vaginalen Blutung und in 2 bis 5 % der Fälle nach einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese. Im 2. und 3. Trimenon kommt es spontan bei etwa 1 % zu einer Sensibilisierung [1].

Der Anteil RhD-negativer Menschen an der mitteleuropäischen Gesamtbevölkerung beträgt 15 %. Bei rund 12,5 % aller europäischen Paare besteht eine Rhesuskonstellation während der Schwangerschaft, das heißt, die Mutter ist RhD-negativ und der Vater RhD-positiv. Da ein Teil der Väter heterozygot ist und das *RHD*-Gen nicht weitervererbt, reduziert sich der Anteil RhD-negativer Schwangerer mit RhD-positiven Feten auf rund 8,2 % [1]. Da in Deutschland der RhD-Status des Vaters nicht regelhaft bestimmt wird, erhalten insgesamt 6,8 % der Schwangeren bei dem derzeitigen Verfahren eine Anti-D-Prophylaxe, für die keine Indikation besteht. Bei 737 575 Geburten pro Jahr in 2015 [5] betrifft dies etwa 50 000 Schwangere in Deutschland.

Die zu prüfende Intervention stellt einen nicht invasiven molekulargenetischen Test dar, der zum Beispiel anhand zellfreier fetaler DNA aus dem mütterlichen Plasma den Rhesusfaktor des Fetus bestimmt. Erhält eine RhD-negative Schwangere ein negatives Testergebnis und trägt damit ein RhD-negatives Kind aus, könnte aufgrund des neuen Tests auf die Gabe von nicht indiziertem Anti-D-Immunglobulin verzichtet werden. Zudem ist es denkbar, dass durch Einführung des zusätzlichen Tests die Adhärenz hinsichtlich der Anti-D-Prophylaxe verbessert werden könnte, da den Frauen dadurch das Immunisierungsrisiko in der aktuellen Schwangerschaft bekannt wird. Dadurch könnte gegebenenfalls die Zahl von Sensibilisierungen gesenkt werden [6].

Die phänotypische Ausprägung des RhD-Antigens an der Membran von Erythrozyten wird durch die Expression des *RHD*-Gens gesteuert. Die nicht invasive Bestimmung des fetalen RhD-Status durch Nachweis eines oder mehrerer Exons des *RHD*-Gens in zellfreiem mütterlichen Plasma ist immer nur eine Vorhersage des fetalen Phänotyps. Der fetale Phänotyp wird nicht direkt ermittelt. Die Phänotyp-Vorhersage kann z. B. bei Vorliegen seltener fetaler Genvarianten fehlerhaft sein. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf diese Limitation im folgenden Text nicht immer separat hingewiesen.

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß den Mutterschafts-Richtlinien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Die Bewertung wird durchgeführt im Vergleich zur gegenwärtig angewandten Methode der regelhaften Gabe der Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren ohne pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.

### 3 Methoden

In die Nutzenbewertung sollten vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette eingeschlossen werden. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Qualität vorlagen, war eine Bewertung vergleichender Interventionsstudien zur Gabe oder zum Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette vorgesehen (Linked Evidence).

#### **Vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette**

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung anhand vergleichender Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bildeten RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen. Die Prüfindervention bildete eine nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors und regelhaftes Unterlassen einer präpartalen bzw. einer prä- und postpartalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen RhD-negativen Fetus anzeigt. Als Vergleichsintervention galt die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen,
- unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

War eine Bewertung auf Basis des Endpunktes Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen nicht möglich, wurde auf folgenden Endpunkt zurückgegriffen:

- Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen

Es sollten primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden, gegebenenfalls auch nicht randomisierte prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette mit zeitlich

paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

In die Bewertung sollten auch Studien im Anreicherungsdesign einfließen, die ausschließlich Effekte bei Schwangeren mit einem bestimmten Testergebnis (Fetus RhD-positiv oder RhD-negativ) untersuchen.

### **Vergleichende Interventionsstudien zum Nutzen und Schaden einer Anti-D-Prophylaxe** *Vergleichende Interventionsstudien zum Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe*

Um den Nutzen eines Unterlassens (Schaden) einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe zu erfassen, sollten vergleichende Interventionsstudien zum Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe eingeschlossen werden. Die Zielpopulation bildeten RhD-negative Schwangere und Frauen post partum jeweils ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen. Als Vergleichsintervention galt eine zulassungsgemäße Gabe einer Anti-D-Prophylaxe. Es sollte die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet werden (abgesehen vom Auftreten einer hämolytischen Anämie und von damit zusammenhängenden Komplikationen). Es sollten primär RCTs eingeschlossen werden, gegebenenfalls auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich). Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### *Vergleichende Interventionsstudien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe*

Um den Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe zu erfassen wurden vergleichende Interventionsstudien zur Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe eingeschlossen. Die Zielpopulation bildeten RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen. Als Vergleichsintervention galt ein Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe. Es wurden die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es wurden primär RCTs eingeschlossen, gegebenenfalls auch vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Studien zur diagnostischen Güte**

In die Bewertung wurden Studien mit RhD-negativen Schwangeren ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen eingeschlossen. Der Indextest war die nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors. Den Referenztest bildete die postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes. Eingeschlossen wurden prospektiv geplante Kohortenstudien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte des Indextestes ableitbar waren.

### **Informationsbeschaffung und Ergebnisdarstellung**

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente und die aus den Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autorinnen und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Fragestellungen und Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 66 Publikationen zu 62 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 03.02.2017 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 3 zusätzliche relevante Dokumente zu 3 Studien identifiziert.

Es wurden 2 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurde 1 laufende Studie identifiziert.

Insgesamt wurden 63 Studien (69 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Für die Nutzenbewertung lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette vor. Aufgrund dessen wurden vergleichende Interventionsstudien zur Gabe oder zum Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe sowie Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Es lagen auch keine vergleichenden Interventionsstudien zum Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe vor. Somit standen für die Bewertung ausschließlich Daten zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe (2 Studien, 2 Dokumente) und zur Testgüte (61 Studien, 67 Dokumente) zur Verfügung. Die nachfolgende Ergebnispräsentation beschränkt sich daher auf diese beiden Fragestellungen.

In den 2 Studien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe wurde nicht die in Deutschland zulässige Dosis angewendet, sondern nur ein Drittel bzw. die Hälfte der zulassungsgemäßen 1500 IU. Da diese beiden Studien jedoch die einzigen Daten zu dieser Fragestellung aus RCTs bzw. prospektiv vergleichenden Interventionsstudien darstellen, werden die Ergebnisse ergänzend betrachtet.

### 4.2 Ergebnisse zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe

#### 4.2.1 Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe wurden 2 vergleichende Interventionsstudien ergänzend betrachtet.

In der prospektiv vergleichenden Interventionsstudie von **Huchet 1987** [7] waren 1969 RhD-negative Schwangere aus 23 Entbindungskliniken aus der Region Paris eingeschlossen. In einem ungeraden Jahr geborene Frauen wurden der Interventionsgruppe zugeteilt (n = 927) und in einem geraden Jahr geborene Frauen der Kontrollgruppe (n = 955). Nur die

Interventionsgruppe erhielt zwischen der 26. und 29. sowie zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche eine Anti-D-Prophylaxe von 500 IU. Postpartal erhielten beide Gruppen eine Anti-D-Prophylaxe. Insgesamt waren 1189 Kinder RhD-positiv (Intervention = 599; Kontrolle = 590), die die relevante Studienpopulation darstellen. Die Autorinnen und Autoren machen Angaben zum Sensibilisierungszustand während der Schwangerschaft, bei Geburt und zwischen 2 und 12 Monate nach Entbindung. Bei den Angaben bis zu 12 Monate nach der Geburt lag die Studienabbrecher-Quote bei ca. 50 %. Somit wurde für den vorliegenden Bericht nur die Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt betrachtet.

Die randomisiert kontrollierte Studie von **Lee 1995** [8] schloss 2541 RhD-negative Schwangere in die multizentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich ein. Ausgewertet wurden 513 Teilnehmerinnen mit RhD-positivem Kind aus der Interventionsgruppe und 595 aus der Kontrollgruppe. Nur die Interventionsgruppe erhielt in der 28. und in der 34. Schwangerschaftswoche eine Anti-D-Prophylaxe von 250 IU. Postpartal erhielten beide Gruppen eine Anti-D-Prophylaxe. Die Autorinnen und Autoren machten Angaben zu der Sensibilisierungsrate bei Geburt und bis zu 12 Monate nach der Geburt. Auch hier war die Studienabbrecher-Quote in der Nachbeobachtung sehr hoch, sodass nur der Erhebungszeitpunkt Geburt betrachtet wurde.

#### **4.2.2 Vorhandene bewertungsrelevante Endpunkte**

Der Surrogatendpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen wurde in beiden ergänzenden Studien als einziger relevanter Endpunkt berichtet. Zu den Endpunkten Mortalität, hämolytische Anämie und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Die Studien enthielten auch keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen einer Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe und waren daher nicht für die in Kapitel 3 beschriebene Fragestellung (Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe) relevant.

#### **4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die beiden Studien zur Gabe der indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe als hoch eingestuft.

Die Studie von Huchet 1987 [7] ist keine randomisierte Studie, da dort die Zuteilung der Gruppen nach Geburtsjahr der Probandinnen vorgenommen wurde. Die Gruppen wurden zwar zeitlich parallel beobachtet, jedoch wurden keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen, der Verblindung der Patienten bzw. der behandelnden Personen oder einer Fallzahlplanung gemacht. Die 2. Studie von Lee 1995 [8] ist zwar als randomisiert beschrieben, jedoch fehlen die Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Des Weiteren werden keine Angaben zu der Verblindung der Patienten bzw. der behandelnden Personen gemacht. Da von der ursprünglichen Fallzahlplanung abgewichen wurde, liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss ist zudem intransparent.

Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich direkt auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nieder. Zudem wurden bei beiden Studien weder Angaben zu statistischen Verfahren berichtet noch fehlende Daten adäquat ersetzt. Die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse wird dadurch erheblich erschwert.

#### **4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **Ergebnisse zum Endpunkt Sensibilisierung**

Die primär geplante Metaanalyse der beiden ergänzend dargestellten Studien nach der Methode von Knapp-Hartung zeigt mit einem p-Wert von 0,473 keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl Frauen mit Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio 0,33, 95 %-KI [0; 123 851]). Die resultierende Effektschätzung ist sehr unpräzise. Daher wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen mit variierenden Metaanalyse-Methoden durchgeführt, wobei auch bei diesen kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen war. Insgesamt lässt sich aus der Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe hinsichtlich Sensibilisierungen bei Geburt ableiten.

#### **4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe**

Es lagen weder vergleichende Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette, noch vergleichende Interventionsstudien zum Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe vor. Daher lagen auch keine Daten zu den durch eine Anti-D-Prophylaxe bewirkten unerwünschten Ereignissen vor. Auf Basis der 2 ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe, mit einer niedrigen und somit nicht zulassungsgemäßen Dosis, ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ableiten. Zu unerwünschten Ereignissen lagen auch in diesen Studien keine Daten vor.

Zusammenfassend lässt sich also anhand der vorliegenden Evidenz weder zeigen,

- ob die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe, die durch den Pränataltest gesteuert werden soll, das Auftreten hämolytischer Anämien reduziert, noch
- in welchem Maße das Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe Nebenwirkungen der Arzneimittelgabe vermeiden kann.

Der Pränataltest könnte in Deutschland jedoch auch so eingesetzt werden, dass er die postnatale RhD-Bestimmung ersetzt. In diesem Fall hätte seine Anwendung zur Folge, dass falsch-negativ getestete Frauen auch keine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten, deren Effekt unstrittig ist. Um eine Abschätzung dieses Risikos zu ermöglichen, wird im nachfolgenden Abschnitt 4.4 die Testgüte der pränatalen nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bewertet.

## 4.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

### 4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Es wurden 61 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen. Bei allen Studien handelt es sich um prospektive Kohortenstudien.

Somit lag umfangreiche Evidenz zur Testgüte des zu bewertenden Pränatal-Tests vor und zugleich eine hohe Anzahl an Studien mit vergleichsweise kleinen Teilnehmerzahlen. Daher werden in diesem Bericht nur die 10 größten der eingeschlossenen Studien [9-18] bewertet. Bei insgesamt ca. 54 600 RhD-negativen Schwangeren, welche in den eingeschlossenen Studien ausgewertet wurden, flossen mit den 10 größten Studien knapp 50 000, d. h. über 90 % der ausgewerteten Studienteilnehmerinnen in die Bewertung ein.

Die 10 betrachteten Studien wurden alle in Westeuropa durchgeführt. Der Indextest war bei allen Studien die Bestimmung des fetalen RhD-Status durch die Untersuchung zellfreier zirkulierender DNA aus mütterlichem Plasma. Analysiert wurden dabei mittels Real-Time-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) verschiedene *RHD* Exons. Der Referenztest bestand bei allen Studien aus der postnatalen serologischen Bestimmung des RhD-Antigens durch die Untersuchung des Nabelschnurblutes oder des Blutes des Neugeborenen.

**De Haas 2016** [9] beschreibt die Ergebnisse eines nationalen Screening-Programms in den Niederlanden von Juli 2011 bis Oktober 2012. Die Daten von 25 789 RhD-negativen Schwangeren wurden ausgewertet. Die Probenentnahme für die PCR-Analyse wurde im Mittel in der 27. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die Autoren verwendeten einen Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und Exon 7. Das PCR-Protokoll bzw. der voreingestellte Computersoftware-Algorithmus in dieser Studie wurde zwischenzeitlich geändert.

Die Studie **Clausen 2014** [10] berichtet die Ergebnisse von 12 668 RhD-negativen Schwangeren. Dieses nationale Screeningprogramm aus allen 5 Regionen Dänemarks wurde von Januar 2010 bis Dezember 2011 durchgeführt. Die pränatale Testung fand circa in der 25. Schwangerschaftswoche mit einer PCR-Analyse zum Nachweis der *RHD* Exons 5, 7 oder 10 statt.

**Wikman 2012** [11] berichten von 3652 RhD-negativen Schwangeren, welche in 83 Zentren in Schweden im Zeitraum von September 2009 bis Mai 2011 getestet wurden. Ein Test zum Nachweis von *RHD* Exon 4 wurde im Median in der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt.

7 Geburtszentren in England nahmen an der Studie von **Chitty 2014** [12] mit insgesamt 2288 ausgewerteten RhD-negativen Schwangeren zwischen den Jahren 2009 und 2012 teil. Im Median wurde der Test in der 19. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren verwendeten einen PCR-Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7. Die Autorinnen und Autoren beziehen sich bei der Methodik auf die von Finning 2008 publizierte [13].

**Finning 2008** [13] berichtet Screening-Ergebnisse aus Mittel- und Nordengland von 1869 RhD-negativen ausgewerteten Schwangeren. Im Median wurde in der 28. Schwangerschaftswoche ein PCR-Test zum Nachweis der *RHD* Exons 5 und 7 durchgeführt.

In einer deutschen Studie von **Müller 2008** [14] wurden 1022 RhD-negative Schwangere von 173 Gynäkologinnen und Gynäkologen rekrutiert und ab dem Jahr 2006 ausgewertet. Der Indextest wurde im Median in der 25. Schwangerschaftswoche mittels einer PCR-Analyse zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 durchgeführt. Der Fokus der Publikation liegt auf dem Vergleich von 2 DNA-Extraktionsmethoden.

In der Studie von **Macher 2012** [15] wurden 1012 für diese Bewertung relevante RhD-negative Schwangere untersucht. Die Studie lief im Jahr 2010 in Spanien und gibt einen Untersuchungszeitraum zwischen der 10. und 28. Schwangerschaftswoche an. Auch in dieser Studie wurde ein Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 durchgeführt.

**Akolekar 2011** [16] beschreibt die Ergebnisse einer Studie aus dem Vereinigten Königreich, welche keine Angaben zum Erhebungszeitraum macht. 586 RhD-negative Schwangere wurden im Median in der 12. Schwangerschaftswoche mittels PCR-Analyse zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 untersucht.

**Minon 2008** [17] beschreibt die Ergebnisse der Untersuchung von 545 RhD-negativen Schwangeren aus Belgien, welche zwischen November 2002 und Dezember 2006 erhoben wurden. Im Median wurde der PCR-Test zum Nachweis von *RHD* Exon 4, 5 und 10 in der 17. Schwangerschaftswoche eingesetzt.

In der kleinsten hier ausgewerteten Studie von **Soothill 2015** [18] wurden 499 Frauen aus 3 Geburtszentren in England zwischen April und September 2013 analysiert. Angaben zur Schwangerschaftswoche bei Testdurchführung lagen nicht vor. Der Indextest war ein Test zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7. Die Autoren setzten die von Finning 2008 [13] publizierte Methode ein.

#### 4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen

Aus den 10 größten eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte [9-18] wurden Daten für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Sensitivität und Spezifität konnten als Maß der diagnostischen Güte bewertet werden.

#### 4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Bei 9 von 10 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte wurde zusammenfassend ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Bei 8 von 10 Studien wurde das Verzerrungspotenzial des Indextests mit unklar bewertet, da es keine Angaben dazu gab, ob der Cut-off-Wert, d. h. der „threshold cycle“ (Ct-Wert), prospektiv festgelegt worden ist, was sich direkt auf die Endbewertung niederschlug. Teilweise war gar keine Angabe zur Höhe dieses Cut-off-Wertes zu finden. Bei einem Großteil der Studien war zusätzlich unklar, ob

Index- und Referenztest jeweils ohne Kenntnis des Ergebnisses des anderen Tests ausgewertet wurden. Bei 4 Studien wurde der Patientenfluss und der zeitliche Ablauf der Testung als problematisch bewertet. In diesen Studien hatten nicht alle RhD-negative Schwangeren den Referenztest erhalten und es wurden auch nicht alle in die Analyse mit einbezogen. Bei allen Studien wurden die Bedenken der Übertragbarkeit als gering bewertet.

#### 4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen Sensitivität und Spezifität

Aus 61 eingeschlossenen Studien wurden die Daten der 10 größten Studien und damit über 90 % der Gesamtpopulation ausgewertet. In der Metaanalyse zeigen sich sehr hohe Werte für die diagnostische Güte einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors bei RhD-negativen Schwangeren mittels Real Time PCR:

- Sensitivität: 99,8 % (95 %-KI [99,3 %; 99,9 %]),
- Spezifität: 98,8 % (95 %-KI [98,2 %; 99,2 %]).

Die Ergebnisse der Studien sind homogen. Die niedrigste Sensitivität wurde in der Studie Wikman 2012 [11] ermittelt, mit einem Wert von 97,6 % (95 %-KI [96,9 %; 98,2 %]). Den geringsten Wert für die Spezifität zeigte sich in der Studie De Haas 2016 [9]: 97,7 % (95 %-KI [97,4 %; 98,0 %]). 9 von 10 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien vergleichbar zu der der niedrig verzerrten Studie ausfällt. Bei den Studien, für die explizite Angaben zum Anteil der unbestimmbaren Proben gemacht wurden, variieren die Anteile zwischen 0,4 und 17,2 %. Bei den Publikationen, die keine unbestimmbaren Proben berichten, ist nicht auszuschließen, dass die unbestimmbaren Proben ausgeschlossen wurden, ohne dies zu dokumentieren.

Hinsichtlich Mehrlingsschwangerschaften lagen nur für 2 der bewerteten Studien verwertbare Daten vor. Aus den Angaben zu insgesamt nur 31 Schwangerschaften lassen sich keine Aussagen zum Einfluss dieses Faktors auf die diagnostische Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ableiten.

In 3 Studien wurden die Ergebnisse differenziert nach Gestationsalter berichtet. Während bei der Spezifität kein Einfluss dieses Faktors zu erkennen ist, wird der erhöhte Anteil falsch-negativer Ergebnisse bei 2 dieser Studien bei Frauen in der Frühphase der Schwangerschaft deutlich. So wird in der Studie Wikman 2012 [11] in Tests vor der 8. Schwangerschaftswoche nur noch eine Sensitivität von 85,7 % erreicht (95 %-KI [80,4 %; 90,0 %]). Auch in der Studie Chitty 2014 [12] wird in der Gruppe mit Tests vor der 11. Schwangerschaftswoche ein erkennbar geringerer Wert für die Sensitivität gemessen als im Vergleich zu den anderen Schwangerschaftswochen: 96,2 % (95 %-KI [93,8 %; 97,8 %]).

#### **4.5 Studien unklarer Relevanz**

Es wurden 2 abgeschlossene und 1 laufende Studie zur diagnostischen Güte unklarer Relevanz identifiziert, die jedoch keinen Einfluss auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung haben.

#### **4.6 Landkarte der Beleglage**

Auf eine tabellarische Darstellung der Beleglage wird aufgrund der übersichtlichen Evidenzlage verzichtet.

Für die Nutzenbewertung lagen weder Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette noch zum Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe vor. Auch in den 2 ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe zum Endpunkt Sensibilisierung zeigte sich kein Effekt dieser Intervention.

Daher ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt, dass der zu bewertende Pränataltest durch eine gezielte Indikation zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe einen Nutzen bringt.

Die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte zeigen, dass diese mit einer Sensitivität von 99,8 % (95 %-KI [99,3 %; 99,9 %]) und Spezifität von 98,8 % (95 %-KI [98,2 %; 99,2 %]) als sehr hoch bewertet werden kann. 9 von 10 Studien weisen allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Falls der Pränataltest in Deutschland so eingesetzt würde, dass er die postnatale RhD-Bestimmung ersetzt, und so die Anwendung der postpartalen Anti-D-Prophylaxe steuert, deren Effekt unstrittig ist, wäre eine sehr hohe diagnostische Güte von besonderer Bedeutung.

## **5 Einordnung des Arbeitsergebnisses**

Da die aktuelle Mutterschaftsrichtlinie eine Behandlung aller RhD-negativen Schwangeren mit präpartaler Anti-D-Prophylaxe vorsieht, hat die Einführung eines Pränataltests zur Identifikation der Schwangeren mit RhD-positivem Fetus in erster Linie 2 potenzielle Effekte. Es könnte einem Teil der Schwangeren eine nicht indizierte Behandlung erspart werden (richtig negativ Getestete). Andererseits würde ein Teil der Schwangeren mit RhD-positivem Fetus keine präpartale und ggf. bei Verzicht auf den bisherigen postnatalen Test auch keine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten (falsch negativ Getestete).

### **Potenzieller Nutzen des Pränataltests**

Da keine relevanten Daten zu unerwünschten Ereignissen, d. h. zu möglichen Nebenwirkungen einer Anti-D-Prophylaxe, identifiziert wurden, bleibt der patientenrelevante Nutzen der Vermeidung einer nicht indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe unklar. Eine Testeinführung würde die Anzahl der Anti-D-Prophylaxen bei Schwangeren fast halbieren, da statt bislang etwa 15 % [1] nur noch 8,2 % der Schwangeren eine Prophylaxe erhielten. Inwieweit sich infolge der Testeinführung Ressourcen sparen ließen, gehört nicht zum Auftrag dieser Bewertung. Gesundheitsökonomisch wären primär die Kosten der Präparate zur Anti-D-Prophylaxe gegenüber den Kosten der RhD-Testung abzuwägen. Ebenfalls nicht untersucht wurde die ethische Frage einer nicht indizierten Medikamentengabe. Anti-D-Immunglobulin wird aus Plasma-Pools menschlicher Spender gewonnen. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann davon ausgegangen werden, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Krankheitserregern erfolgt. Die Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene [3,4]. Vor diesem Hintergrund ist denkbar, dass sich die Adhärenz der Schwangeren durch die Testeinführung und den damit verbundenen gezielten Einsatz der indizierten Anti-D-Prophylaxe verbessern lässt.

Ob die präpartale Anti-D-Prophylaxe grundsätzlich sinnvoll ist, konnte im vorliegenden Bericht allein anhand von 2 hilfsweise bzw. ergänzend dargestellten Studien untersucht werden. Hierbei fand sich (auf der Basis von diesen 2 nur sehr begrenzt aussagekräftigen Studien) zwar kein Anhaltspunkt für einen Nutzen; dies sollte jedoch nicht dahin gehend interpretiert werden, dass diese Prophylaxe aus der Schwangerenversorgung entfernt werden sollte. Da die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe allenfalls minimales Schadenspotenzial hat, erscheint es vertretbar, den möglichen Nutzen hier höher zu gewichten, so wie der G-BA es in den Mutterschaftsrichtlinien seit vielen Jahren festgelegt hat.

### **Potenzieller Schaden des Pränataltests**

Auf Basis der Ergebnisse des Berichts lässt sich zumindest der Schaden grob abschätzen, der durch das Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe infolge des Pränataltests bei Schwangeren mit RhD-positivem Fetus entstehen könnte.

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 737 575 Lebendgeborene zur Welt gebracht [5]. Das aktuelle Vorgehen stellt sicher, dass alle RhD-negativen Schwangeren mit RhD-positivem Fetus, also 8,2 % der Schwangeren (ca. 60 500), eine präpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten [1]. Bei ca. 60 500 Schwangeren in Deutschland pro Jahr, bei denen eine Indikation besteht, ist aufgrund der geschätzten Sensitivität von 99,8 % [99,3; 99,9] mit etwa 60 bis 423 Fällen zu rechnen, die ein falsch-negatives Testergebnis hätten und die Prophylaxe nicht erhalten würden.

Es besteht für einen Teil der Frauen bei Weglassen der indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe das Risiko einer Sensibilisierung. In den beiden ergänzend dargestellten Studien wurden bei insgesamt 1185 RhD-negativen Schwangeren in den Kontrollgruppen 13 (ca. 1 %) Sensibilisierungen bis zur Geburt beobachtet.

Geht man von 60 bis 423 Schwangeren aus, die trotz Indikation infolge eines falsch-negativen Pränataltests keine präpartale Anti-D-Prophylaxe in Deutschland erhalten würden, bedeutet das, dass ca. 1 bis 4 von einer Sensibilisierung während der Schwangerschaft betroffen wären.

Auch trotz Gabe einer präpartalen Prophylaxe kann es zu Sensibilisierungen kommen. Um wie viel sich die Anzahl der Sensibilisierungen durch die Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe verringern würde, ist nach der Auswertung der Studien unklar. Hier konnte keine Datengrundlage gefunden werden, die für eine valide Schätzung des Effekts ausreicht (siehe Abschnitt 4.2.4).

Würde der Test so eingesetzt, dass auf die postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes verzichtet wird, ist zu beachten, dass die falsch-negativ Getesteten auch keine postpartale Anti-D-Prophylaxe erhielten. Dadurch wäre mit zusätzlichen Sensibilisierungen zu rechnen, da zum einen durch den Geburtsvorgang ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung besteht und der Effekt der postpartalen Anti-D-Prophylaxe unstrittig ist [20].

Bei der Einordnung der Bedeutung der potenziellen zusätzlichen Sensibilisierungen ist zu berücksichtigen, dass sich nicht aus jeder Sensibilisierung eine hämolytische Anämie ergibt.

### ***Grobe Abschätzung des möglichen Schadens einer Einführung des Pränataltests***

Die folgende Abschätzung der Anzahl möglicherweise betroffener Schwangerschaften dient nur als grobe Orientierung, da die hierbei getroffenen Annahmen zum Teil auf in Tertiärliteratur berichteten Angaben basieren. Diese Abschätzung basiert somit nicht allein auf den Ergebnissen des vorliegenden Berichts. Die Konsequenzen einer Testeinführung werden anhand der hämolytischen Anämie (inklusive ihrer klinischen Konsequenzen – „Hämolytische Krankheit“), betrachtet.

*Pränataltest zusätzlich zum Postnataltest*

Ausgehend von folgenden Annahmen

- 60 bis 423 falsch-negative Testergebnisse pro Jahr,
- Wahrscheinlichkeit für eine Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen ohne präpartale, aber mit postpartaler Anti-D-Prophylaxe: 1 %,
- Anteil an Frauen mit Folgeschwangerschaft: 50 % (Annahme angelehnt an [21]),
- Anteil an Feten, die bei einer Rhesusinkompatibilität im Mutterleib eine hämolytische Anämie entwickeln: 60 % (maximale Annahme angelehnt an [1]),

wäre mit etwa 1 Fall von hämolytischer Anämie in 1 bis 6 Jahren zu rechnen.

*Pränataltest ersetzt bisherigen Postnataltest*

Ausgehend von folgenden Annahmen

- 60 bis 423 falsch-negative Testergebnisse pro Jahr,
- Wahrscheinlichkeit für eine Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen ohne präpartale und ohne postpartale Anti-D-Prophylaxe: 10 % (maximale Annahme angelehnt an [1]),
- Anteil an Frauen mit Folgeschwangerschaft: 50 %,
- Anteil an Feten, die bei einer Rhesusinkompatibilität im Mutterleib eine hämolytische Anämie entwickeln: 60 % (maximale Annahme angelehnt an [1]),

wäre mit etwa 2 bis 13 Fällen von hämolytischer Anämie pro Jahr zu rechnen.

Die oben genannte Zahl an Fällen würde jeweils nach Einführung des Pränataltests zusätzlich zum bisherigen Vorgehen unter folgenden Annahmen auftreten: Die Adhärenz bezüglich der Anti-D-Prophylaxe ist ohne und unter der Anwendung des Pränataltests jeweils 100 %. Eine Behandlung mit einer indizierten Anti-D-Prophylaxe kann das Auftreten von Sensibilisierungen komplett verhindern (Worst Case Scenario).

Gemäß den Ergebnissen dieser Bewertung liegen für die präpartalen Anti-D-Prophylaxe keine validen Daten vor, um deren Effekt auf Sensibilisierungen und somit hämolytische Anämien abzuschätzen. Bei der postpartalen Prophylaxe ist hingegen davon auszugehen, dass sie die geschätzten Fälle (2 bis 13 pro Jahr) größtenteils verhindern kann [20].

Die von der Bundesärztekammer 2017 veröffentlichte Richtlinie zur Hämotherapie [19] erachtet die präpartale Anti-D-Prophylaxe bei Schwangeren als nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde, und empfiehlt in solchen Fällen weiterhin die Bestimmung des Merkmal RhD nach der Geburt, vorzugsweise aus Nabelschnurblut.

## 6 Fazit

Es lagen keine vergleichenden Interventionsstudien vor, in denen die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Steuerung der Anti-D-Prophylaxe untersucht wurde. Ebenso fanden sich keine Studien dazu, welche möglichen Vorteile das Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe mit sich bringt.

Es wurden 2 vergleichende Interventionsstudien zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe identifiziert. Diese konnten jedoch nur ergänzend herangezogen werden, da als Intervention eine niedrige, in Deutschland nicht zugelassene Dosierung verwendet wurde. Deren Ergebnisse zeigten keine Effekte, weder für die Vermeidung von Sensibilisierungen noch für unerwünschte Ereignisse.

Die 10 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zeigen eine sehr hohe Sensitivität von 99,8 % (95 %-KI [99,3; 99,9]) und eine sehr hohe Spezifität von 98,8 % (95 %-KI [98,2 %; 99,2 %]) des Tests. 9 von 10 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wobei die gepoolte Schätzung der diagnostischen Güte aus allen Studien vergleichbar zu der der niedrig verzerrten Studie ausfällt.

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. Gleichzeitig würde einem kleinen Teil der RhD-negativen Schwangeren mit einem RhD-positivem Fetus eine indizierte präpartale Anti-D-Prophylaxe aufgrund eines falsch-negativen Testergebnisses vorenthalten werden.

Inwiefern sich aus der Abwägung zwischen vorteilhaften und nachteiligen Effekten (vermiedene potenzielle Nebenwirkungen gegenüber zusätzlichen hämolytischen Anämien) ein patientenrelevanter Nutzen oder Schaden ergeben könnte, ist unklar, da für die Abschätzung beider ausreichend valide Daten fehlen.

Würde der Test als Ersatz für die derzeit übliche postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes herangezogen, erhielten die pränatal falsch-negativ Getesteten auch keine postpartale Anti-D-Prophylaxe. In diesem Fall käme es zu zusätzlichen Sensibilisierungen und entsprechenden Auswirkungen bei Folgeschwangerschaften. Denn zum einen besteht durch den Geburtsvorgang ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung, und zum anderen ist der Effekt der postpartalen Anti-D-Prophylaxe unstrittig.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.09.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung einer nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.01.2017 wurde am 18.01.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.02.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 22.05.2017) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- In Kapitel 1 wurde die Literaturstelle zur NICE-Richtlinie aktualisiert.
- In Kapitel 2 wurde die Fragestellung in Bezug auf die Intervention durch die Ergänzung von „in Verbindung mit der gezielten Indikation zur Anti-D-Prophylaxe“ spezifiziert.
- In Abschnitt A2.1 und Abschnitt A2.1.1 wurde die Beibehaltung der postnatalen Bestimmung des Rhesusfaktors des Neugeborenen als Möglichkeit des Einsatzes der zu bewertenden Intervention ergänzt. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Bewertung des Nutzens einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe. In Abschnitt 4.3 sind die daraus resultierenden zusätzlichen Einschlusskriterien beschrieben.

- In Abschnitt A2.1.1.4 wurde die Formulierung „Es ist zu erwarten, dass hochwertige Kohortenstudien vorliegen“ ersetzt durch „Es ist möglich, dass ...“.
- In den Abschnitten A2.1.1.3, A2.1.2.3 und A2.1.3.3 zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde ergänzt, dass sich immer alle Endpunkte – soweit sinnvoll und nicht spezifiziert – auf alle Patientengruppen (Schwangere, Mütter, Feten, Kinder) beziehen. Zusätzlich wurde in den gleichen Abschnitten die Endpunktbezeichnung „unerwünschte Wirkungen“ ersetzt durch die in den Studien zu erwartende Operationalisierung „unerwünschte Ereignisse“.
- Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben. Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

Der Nutzen des pränatalen Tests zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

#### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette**

Der Nutzen von diagnostischen Verfahren lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bewerten. Dabei werden Personen (idealerweise zufällig) unterschiedlichen Strategien zugeteilt [22]. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

Abbildung 1 stellt die potenziellen Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette unter Hinzunahme des zu bewertenden Pränataltests dar.

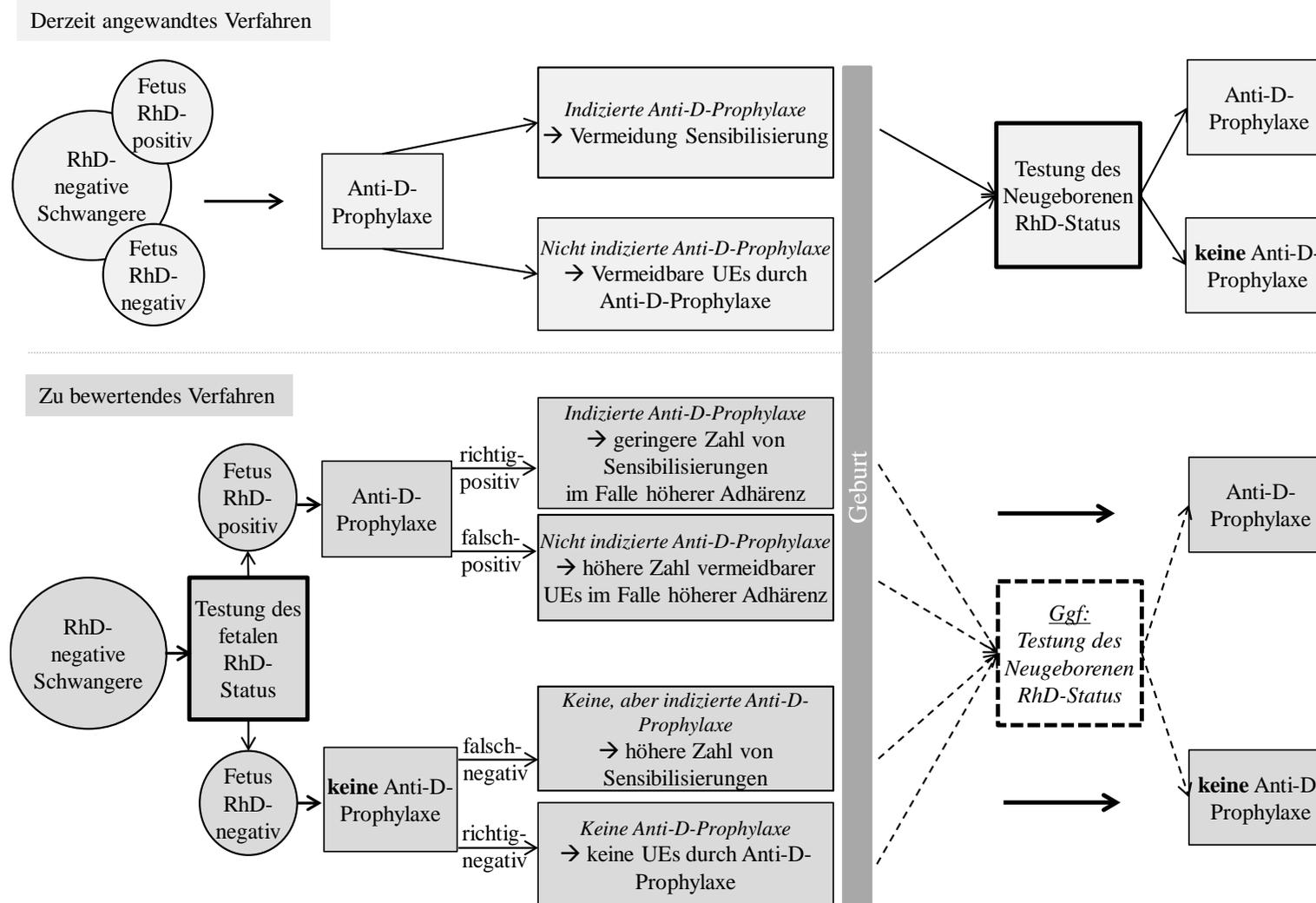


Abbildung 1: Darstellung potenzieller Effekte der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette im Vergleich zwischen bisherigem (oben) und neuem Vorgehen (unten) unter Hinzunahme des Pränataltests und ggf. Wegfall des postnatalen Tests

In die Bewertung fließen auch Studien im Anreicherungsdesign ein, die ausschließlich Effekte bei Schwangeren mit einem bestimmten Testergebnis (Fetus RhD-positiv oder RhD-negativ) untersuchen.

Details zu diesem Vorgehen finden sich in Abschnitt A2.1.1.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

Liegen vergleichende Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gemäß Abbildung 1 gegenübergestellt und die diagnostische Güte untersucht.

Ein Nutzen lässt sich insgesamt nur dann feststellen, wenn entsprechende Erkenntnisse mindestens zu folgenden Teilfragen vorliegen:

- diagnostische Güte der pränatalen Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors
- Nutzen und Schaden des Unterlassens der Anti-D-Prophylaxe bei negativem Testergebnis (richtig-negative und falsch-negative Testung des fetalen Rhesusfaktors)

In der Subgruppe der Schwangeren mit richtig-negativem Testergebnis des fetalen Rhesusfaktors könnte ein Nutzen entstehen, insbesondere wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe vermieden werden können. Umgekehrt könnte ein Schaden entstehen, wenn nach falsch-negativem Test auf eine prä- und ggf. postpartale Anti-D-Prophylaxe verzichtet wird, was dann zu Sensibilisierungen führen könnte.

Der pränatale RhD-Test kann als Ersatz oder in Ergänzung zum postnatalen Test angewendet werden.

Dadurch entstehen hinsichtlich des Effektes bei falsch-negativem Testergebnis die nachfolgenden 2 Varianten:

- Variante 1: Der pränatale Test des fetalen RhD-Status ergänzt den bisherigen postnatalen Test am Neugeborenen.

Schwangere mit einem falsch-negativen pränatalen Testergebnis erhalten präpartal keine Anti-D-Prophylaxe. Es könnte zu zusätzlichen Sensibilisierungen kommen. Weil der Nutzen der (zusätzlichen) präpartalen Anti-D-Prophylaxe nicht hinreichend klar ist [23], erfolgt hierzu im Rahmen des vorliegenden Berichts eine Bewertung (siehe Abschnitt A2.1.3).

- Variante 2: Der pränatale Test des fetalen RhD-Status ersetzt den bisherigen postnatalen Test am Neugeborenen.

Schwangere mit einem falsch-negativen Testergebnis erhalten nicht nur präpartal, sondern auch postpartal keine Anti-D-Prophylaxe. Es ist mit einer höheren Zahl von Sensibilisierungen zu rechnen, da der Effekt der postpartalen Anti-D-Prophylaxe unstrittig ist [20]. Daher erscheint eine Bewertung des Nutzens der postpartalen Anti-D-Prophylaxe (im Vergleich zu keiner Prophylaxe) im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht erforderlich.

Um einen Nutzen des Pränataltests anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte bewerten zu können, werden daher zusammenfassend folgende Arten von Studien betrachtet:

- 1) Studien zum Unterlassen einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe (vermeidbare unerwünschte Ereignisse) (Abschnitt A2.1.2)
- 2) Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe (vermeidbare Sensibilisierungen / hämolytische Anämien) (Abschnitt A2.1.3)
- 3) Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt A2.1.4)

Die Effekte eines negativen Pränatal-Testergebnisses lassen sich mit den oben genannten Studien untersuchen, was jedoch nicht für Effekte eines positiven Pränatal-Testergebnisses gilt. Untersuchungen zur Subgruppe der Schwangeren mit positivem Testergebnis des Fetus (Effekte aufgrund veränderter Adhärenz) sind ohne Einsatz des Pränataltests nicht möglich und werden gemäß Abschnitt A2.1.1.7 berücksichtigt.

### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung**

#### **A2.1.1.1 Population**

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

#### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfintervention ist eine nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors und ein regelhaftes Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen RhD-negativen Fetus anzeigt. Eine zulassungsgemäße präpartale Anti-D-Prophylaxe erhalten ausschließlich die Frauen mit einem pränatalen Testergebnis, das einen RhD-positiven Fetus anzeigt. Es werden Strategien betrachtet, die die Entscheidung über die Gabe einer zusätzlichen postpartalen Anti-D-Prophylaxe auf Basis der pränatalen oder einer weiteren postnatalen Rhesusfaktorbestimmung treffen.

Die Vergleichsintervention stellt die regelhafte präpartale zulassungsgemäße Anti-D-Prophylaxe bei allen RhD-negativen Schwangeren ohne pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors dar. Die RhD-negativen Frauen, bei denen ein postnataler Test ein RhD-positives Neugeborenes anzeigt, erhalten eine zusätzliche postpartale Anti-D-Prophylaxe.

#### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen,
- unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

Ist eine Bewertung auf Basis des Endpunktes Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen nicht möglich, wird auf folgenden Endpunkt zurückgegriffen:

- Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen

Der Laborwert Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen wird als ausreichend valider Surrogatendpunkt betrachtet, da ausreichende Evidenz dafür vorliegt, dass aus einer Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen ein Schaden in relevanter Größenordnung resultieren kann, der ohne Sensibilisierung nicht möglich ist (siehe Kapitel 1).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist möglich, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien vorliegen. Sollte die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)

<b>Einschlusskriterien</b>	
Ea1	Population: RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Ea2	Prüfintervention: nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors und regelhaftes Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe bei einem Testergebnis, das einen RhD-negativen Fetus anzeigt (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
Ea3	Vergleichsintervention: Gabe einer Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
Ea4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
Ea5	RCTs, gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
Ea6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [24] oder TREND-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>Anti-D: gegen das RhD-Antigen gerichtetes Immunglobulin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.1.1.7 Studien im Anreicherungsdesign**

In die Bewertung fließen auch Studien im Anreicherungsdesign ein, die ausschließlich Effekte bei Schwangeren mit einem bestimmten Testergebnis (Fetus RhD-positiv oder RhD-negativ) untersuchen. Bei Schwangeren mit einem Pränatal-Testergebnis, das einen RhD-positiven Fetus anzeigt, lassen sich die Effekte aufgrund veränderter Adhärenz mit und ohne Kenntnis des Testergebnisses untersuchen. Die Effekte einer veränderten Behandlungsstrategie (mit und ohne Anti-D-Prophylaxe) können an Schwangeren mit RhD-negativ getestetem Fetus erforscht werden.

### **A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe in die Untersuchung**

#### **A2.1.2.1 Population**

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere und Frauen post partum jeweils ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

#### **A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfindervention ist das Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe.

Die Vergleichsintervention ist die zulassungsgemäße Gabe von Anti-D-Prophylaxe.

#### **A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.2.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es ist denkbar, dass die zu prüfende Intervention einen dramatischen Effekt hinsichtlich unerwünschter Ereignisse aufweist, der sich auch in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Wenn die auf RCTs basierende Datenlage nicht reicht, um den patientenrelevanten Nutzen des Unterlassens einer prä- und postpartalen Anti-D-Prophylaxe mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung daher auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Auf Basis solcher Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### A2.1.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### A2.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer nicht indizierten Anti-D-Prophylaxe)

<b>Einschlusskriterien</b>	
Eb1	Population: RhD-negative Schwangere und Frauen post partum jeweils ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Eb2	Prüfintervention: Unterlassen einer Anti-D-Prophylaxe
Eb3	Vergleichsintervention: zulassungsgemäße Gabe einer Anti-D-Prophylaxe
Eb4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert
Eb5	RCTs, gegebenenfalls Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
Eb6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [24], TREND- [25] oder STROBE-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>Anti-D: gegen das RhD-Antigen gerichtetes Immunglobulin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe**

#### **A2.1.3.1 Population**

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

#### **A2.1.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfintervention ist die zulassungsgemäße präpartale Gabe einer Anti-D-Prophylaxe.

Die Vergleichsintervention ist das Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe.

Das Vorgehen hinsichtlich der Gabe einer postpartalen Anti-D-Prophylaxe ist bei der Prüf- und Vergleichsintervention gleich.

#### **A2.1.3.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ einer Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe wird mit der Methodik gemäß Abschnitt A2.1.2 untersucht. Die entsprechenden Ergebnisse fließen auch in die Gesamtabwägung zum Nutzen der Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe ein.

Alle aufgeführten Endpunkte beziehen sich, soweit sinnvoll und nicht spezifiziert, auf Schwangere, Mütter, Feten und Kinder.

Ist eine Bewertung auf Basis des Endpunktes Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen nicht möglich, wird auf folgenden Endpunkt zurückgegriffen:

- Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolytischen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.3.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.3.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist möglich, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien vorliegen. Sollte die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend sein, werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### **A2.1.3.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.3.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zum Nutzen einer Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe)

<b>Einschlusskriterien</b>	
Ec1	Population: RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Ec2	Prüfintervention: zulassungsgemäße Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
Ec3	Vergleichsintervention: Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
Ec4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3.3 formuliert
Ec5	RCTs, gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle (siehe auch A2.1.3.4)
Ec6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [24] oder TREND-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>Anti-D: gegen das RhD-Antigen gerichtetes Immunglobulin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## **A2.1.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte**

### **A2.1.4.1 Population**

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen.

### **A2.1.4.2 Indextest**

Der Indextest ist eine nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.

### **A2.1.4.3 Referenztest**

Den Referenztest stellt die postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes dar.

### **A2.1.4.4 Zielgrößen**

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Ergebnisse zum prä- und postnatal bestimmten Rhesusfaktor zur Berechnung der diagnostischen Güte des Indextestes ableitbar sind.

### **A2.1.4.5 Studientypen**

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors möglichst unverzerrt bestimmen zu können, fließen prospektive diagnostische Kohorten-

studien mit pränataler (Indextest) und postnataler (Referenztest) Rhesusfaktor-Bestimmung in die Nutzenbewertung ein. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Frauen und die Dokumentation fehlender Werte notwendig.

#### A2.1.4.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### A2.1.4.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

<b>Einschlusskriterien</b>	
Ed1	Population: RhD-negative Schwangere ohne Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen
Ed2	Indextest: nicht invasive molekulargenetische pränatale Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors
Ed3	Referenztest: postnatale Bestimmung des Rhesusfaktors des Kindes
Ed4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.1.4.4)
Ed5	prospektiv geplante Kohortenstudien wie in Abschnitt A2.1.4.5 beschrieben
Ed6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [27] oder STROBE-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

#### A2.1.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3

(Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie, beziehungsweise Referenztest bei Diagnosestudien).

## **A2.1.6 Informationsbeschaffung**

### **A2.1.6.1 Primäre Suchquellen**

#### **A2.1.6.1.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

#### **A2.1.6.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

#### **A2.1.6.2 Weitere Suchquellen**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

##### **A2.1.6.2.1 Systematische Übersichten**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

##### **A2.1.6.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

##### **A2.1.6.2.3 Durch den G BA übermittelte Dokumente**

Die vom G BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

#### **A2.1.6.2.4 Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A2.1.6.2.5 Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **A2.1.6.2.6 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- durch den G BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 1 Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **A2.1.7 Informationsbewertung**

#### **A2.1.7.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann

vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

#### **A2.1.7.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [28]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **A2.1.8 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

### **A2.1.8.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (bei Interventionsstudien) und Zielgrößen (bei Studien zur diagnostischen Güte) werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### **A2.1.8.2 Metaanalysen**

#### **A2.1.8.2.1 Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [22] genannt sind. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [31].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [32]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [33], siehe Abschnitt A2.2). Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.8.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.8.5).

#### **A2.1.8.2.2 Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [34] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität eine bivariate Metaanalyse durchgeführt [35]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [36,37]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird für die metaanalytische Zusammenfassung auf den negativen prädiktiven Wert (NPV) zurückgegriffen.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch dargestellt. Ergebnisse verschiedener Indextests, die aus derselben Studie stammen, werden durch eine Verbindungslinie gekennzeichnet. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [38].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

### A2.1.8.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

### A2.1.8.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **A2.1.8.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [33], siehe Abschnitt A2.2). Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.8.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Gestationsalter bei Testdurchführung
- Mehrlingsschwangerschaft

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## **A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

### **Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

- Es lag umfangreiche Evidenz zur Testgüte des zu bewertenden Pränatal-Tests vor und zugleich eine hohe Anzahl an Studien mit vergleichsweise kleinen Teilnehmerzahlen. Daher werden in diesem Bericht nur die 10 größten der eingeschlossenen Studien bewertet. Von insgesamt ca. 54 600 RhD-negativen Schwangeren, welche in den eingeschlossenen Studien ausgewertet wurden, flossen mit den 10 größten Studien über 90 % der ausgewerteten Studienteilnehmerinnen in die Bewertung ein.

**Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Im Vergleich zum Berichtsplan ergeben sich im Vorbericht Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden [33] erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte der Methodik gemäß Berichtsplan:

- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.1.8.5 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- In Metaanalysen wird ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.1.8.2.1 der Methodik gemäß Berichtsplan).

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Suchquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Recherche**

Nachfolgend sind die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss dargestellt.

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der Suche nach Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte. Die letzte Suche fand am 11.01.2017 statt.

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der Suche nach Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe). Die letzte Suche fand am 03.02.2017 statt.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

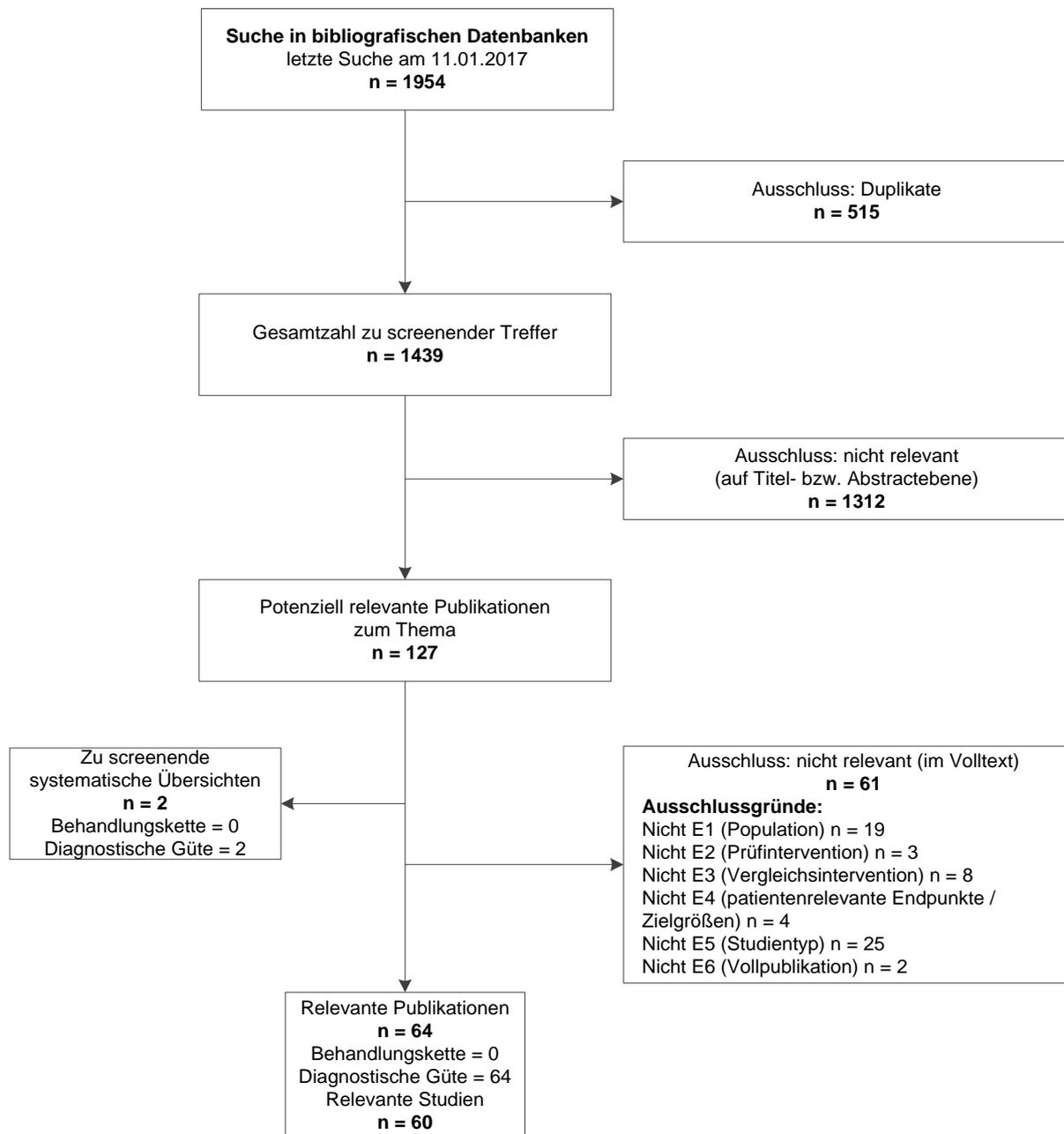


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette sowie zur diagnostischen Güte

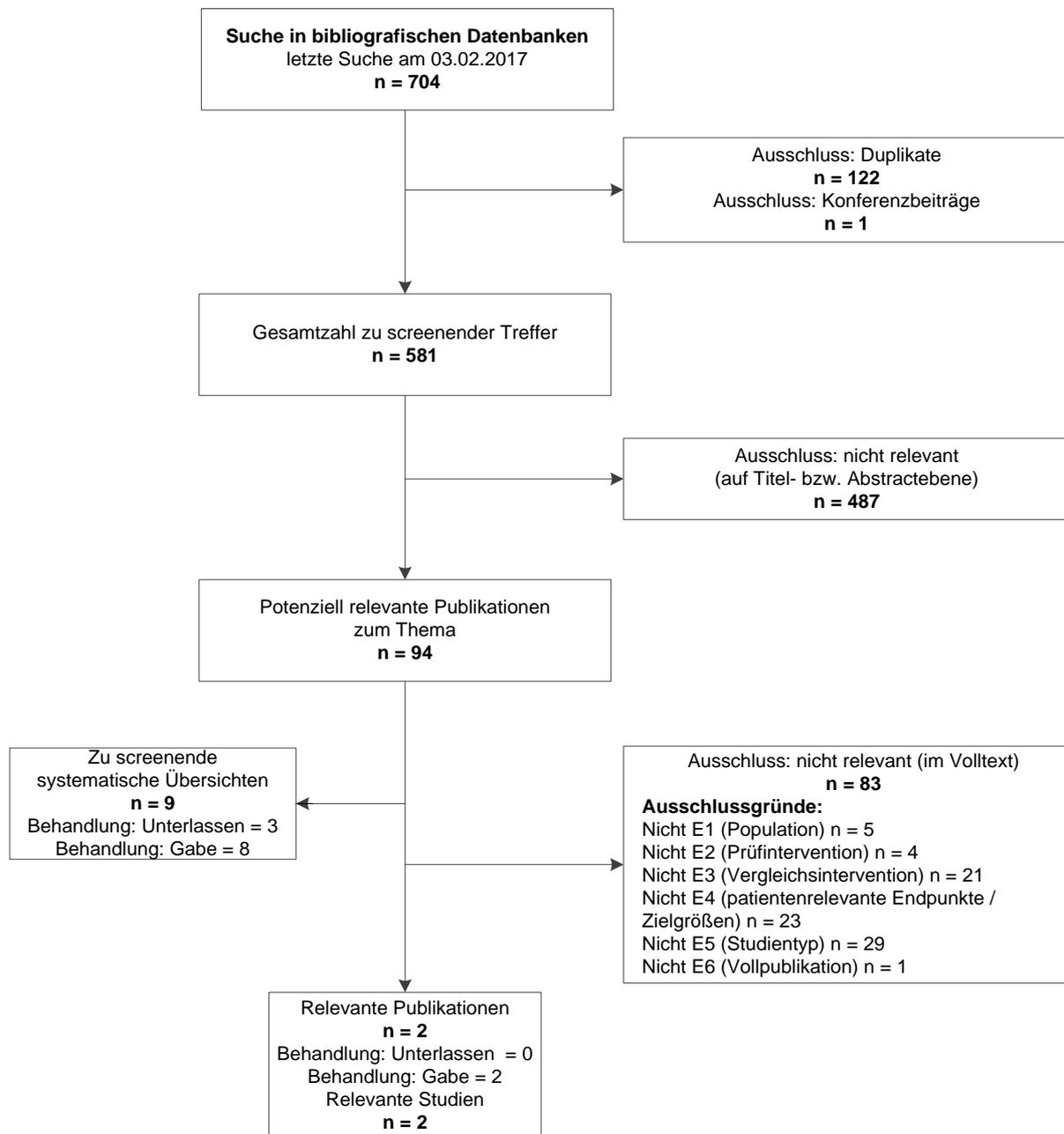


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion: Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)

### A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde folgende relevante Studie bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00871195	Moise 2013 <sup>a</sup>	ClinicalTrials.gov [39]	Nein
a: Studie zur diagnostischen Güte			

Für die in Tabelle 7 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00832962	Routine Fetal RhD Genotyping for RhD-Pregnant Women (GENIFERH)	ClinicalTrials.gov [40]	abgeschlossen <sup>b</sup>	nein
NCT01054716	Evaluation of a Noninvasive Fetal RHD Genotyping Test (IRIS)	ClinicalTrials.gov [41]	abgeschlossen <sup>b</sup>	nein
NCT02787486	Expanded Noninvasive Genomic Medical Assessment: The Enigma Study	ClinicalTrials.gov [42]	laufend <sup>b</sup>	nein
<p>a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.</p> <p>b: Studie zur diagnostischen Güte</p>				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 07.02.2017 statt.

### A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA / FDA wurden keine öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente identifiziert.

### A3.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 8):

Tabelle 8: In Dokumenten vom G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
De Haas 2016 <sup>a</sup>	Primärpublikation [43]
Clausen 2014 <sup>a</sup>	Primärpublikation [44]
Lo / Wainscoat <sup>a</sup>	Patentbericht [45]
a: Studie zur diagnostischen Güte	

### A3.1.2.4 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.5 Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 63 relevante Studien (69 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 9). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
<b>Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette</b>		
Es wurde keine Studie identifiziert.		
<b>Studien zum Nutzen eines Unterlassens einer Anti-D-Prophylaxe</b>		
Es wurde keine Studie identifiziert.		
<b>Ergänzend dargestellte Studien zum Nutzen einer Gabe einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe</b>		
Huchet 1987	[7]	nein
Lee 1995	[8]	nein
<b>Studien zur diagnostischen Güte (für die Bewertung betrachtet)<sup>a</sup></b>		
De Haas 2016	[9,43,46]	nein
Clausen 2014	[10,44,47]	nein
Wikman 2012	[11]	nein
Chitty 2014	[12]	nein
Finning 2008	[13]	nein
Müller 2008	[14,48]	nein
Macher 2012	[15]	nein
Akolekar 2011	[16]	nein
Minon 2008	[17]	nein
Soothill 2015	[18]	nein
<b>Studien zur diagnostischen Güte<sup>a</sup> (für die Bewertung nicht verwertet)<sup>b</sup></b>		
Moise 2016	[49]	nein
Boggione 2016	[50]	nein
Grande 2013	[51]	nein
Gautier 2005	[52]	nein
Minon 2005	[53]	nein
Bombard 2011	[54]	nein
Guinchard 2014	[55]	nein
Ziza 2017	[56]	nein
Dovc-Drnovsek 2013	[57]	nein
Hyland 2009	[58]	nein
Manzanares 2014	[59]	nein
Moise 2013	[60]	nein
Randen 2003	[61]	nein
Cardo 2010	[62]	nein
Costa 2002	[63]	nein
Benachi 2012	[64]	nein
Zhou 2005	[65]	nein
Cunningham 1999	[66]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
<b>Studien zur diagnostischen Güte<sup>a</sup> (für die Bewertung nicht verwertet<sup>b</sup>)</b>		
Sedrak 2011	[67]	nein
Amaral 2011	[68]	nein
Machado 2006	[69]	nein
Wang 2009	[70]	nein
Dricot 2006 <sup>c</sup>	[71]	nein
Sapa 2014 <sup>c</sup>	[72]	nein
Moussa 2012	[73]	nein
Sesarini 2009 <sup>c</sup>	[74]	nein
Lo 1998	[75]	nein
Grootkerk-Tax 2006	[76]	nein
Al-Yatama 2007	[77]	nein
Gielezynska 2011 <sup>c</sup>	[78]	nein
Gonenc 2015	[79]	nein
Moezzi 2016	[80]	nein
Sillence 2015	[81]	nein
Hromadnikova 2005	[82]	nein
Clausen 2005	[83,84]	nein
Zhang 2000	[85]	nein
Turner 2003	[86]	nein
Ahmadi 2016	[87]	nein
Aykut 2013	[88]	nein
Guz 2004 <sup>c</sup>	[89]	nein
Siva 2003	[90]	nein
Keshavarz 2015	[91]	nein
Di Simone 2006	[92]	nein
Hromadnikova 2005	[93]	nein
Zhang 2010 <sup>c</sup>	[94]	nein
Mohammed 2010	[95]	nein
Al-Mufti 1998	[96]	nein
Rouillac-Le Sciellour 2004	[97]	nein
Kimura 2008	[98]	nein
Sekizawa 1996	[99]	nein
Lo / Wainscoat	[45]	nein
<p>a: jeweils geordnet nach absteigender Zahl der Teilnehmer</p> <p>b: Diese Studien werden im weiteren Verlauf aufgrund der geringen Studiengröße nicht weiter betrachtet. Eine Erläuterung dazu findet sich in Abschnitt A2.2.</p> <p>c: Publikation, die weder in englischer noch deutscher Sprache verfasst, nur auf Basis des englischen Abstracts eingeschlossen und daher nur eingeschränkt auf Relevanz geprüft wurde.</p>		

### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Bei allen 3 in Studienregistern identifizierten Studien unklarer Relevanz handelt es sich um Studien zur diagnostischen Güte, von denen vor dem Hintergrund der umfangreichen vorliegenden Evidenz kein Einfluss auf das Fazit zu erwarten ist.

## A3.2 Charakteristika der für die Bewertung ergänzend dargestellten Studien zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 10: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie	Studiendesign	N	Anti-D-Prophylaxe n	keine Anti-D-Prophylaxe n	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte
Huchet 1987	prospektive vergleichende Interventionsstudie <sup>a</sup>	1969	927 <sup>b</sup>	955 <sup>b</sup>	23 Entbindungskliniken in der Region Paris; Januar 1983 bis Juni 1984	Sensibilisierung
Lee 1995	RCT	2541	1268	1273	multizentrisch durch Geburtshilfeinrichtungen in ganz UK; Zeitraum: k. A.	Sensibilisierung

a: Gruppenzuteilung: ungerades / gerades Geburtsjahr  
b: 87 ausgeschlossene Studienteilnehmerinnen ohne Gruppenzuteilung  
k. A.: keine Angaben; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmerinnen; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Huchet 1987	▪ RhD-negative Einlingsschwangerschaften	▪ k. A.
Lee 1995	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Erstgebärende <sup>a</sup>	▪ sensibilisierte RhD-negative Erstgebärende

a: Schwangere Frauen, welche bereits eine Anti-D-Prophylaxe erhalten hatten und noch Antikörper aufwiesen, wurden eingeschlossen.  
k. A.: keine Angabe

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Anzahl RhD- positiver Kinder n	Anzahl RhD- negativer Kinder <sup>a</sup> n	Studien- / Therapie- abbrecher
Huchet 1987					
Intervention	927	k. A.	599	328	k. A.
Kontrolle	955	k. A.	590	365	k. A.
Lee 1995					
Intervention	1268	k. A.	513	393	362 <sup>b</sup>
Kontrolle	1273	k. A.	595	398	280 <sup>c</sup>
<p>a: Im weiteren Studienverlauf wurde der Anteil der Frauen mit RhD-negativen Kindern nicht mehr betrachtet, weil sie für die Erhebung des Endpunktes keine Rolle spielen.</p> <p>b: 52 Frauen haben nur eine Dosis Anti-D-Ig erhalten, weshalb sie aus der Analyse ausgeschlossen wurden; bei 27 Kindern ist der RhD-Status nicht bekannt; 19 Frauen wurden bei Geburt nicht getestet, erhielten aber die Anti-D-Prophylaxe; zu den anderen 264 Abbrechern wurden k. A. gemacht.</p> <p>c: Bei 21 Kindern ist der RhD-Status nicht bekannt; 1 Frau hat ihr Kind in der 13. SSW verloren; 53 Frauen wurden bei Geburt nicht getestet; zu den anderen 205 Abbrechern wurden k. A. gemacht.</p> <p>Ig: Immunglobulin; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche</p>					

Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention – Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe

Studie	Intervention	Vergleich
Huchet 1987	Gabe von 100 µg <sup>a</sup> Anti-D-Immunglobulin, je eine Dosis zwischen der 26. und 29. Schwangerschaftswoche sowie zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche	keine Gabe von Anti-D-Immunglobulin
Lee 1995	Gabe von 250 IU Anti-D-Immunglobulin, je eine Dosis in der 28. und 34. Schwangerschaftswoche	keine Gabe von Anti-D-Immunglobulin
<p>a: 100 µg entsprechen 500 IU (eigene Berechnung). IU: international unit (Internationale Einheit)</p>		

### A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Zeitliche Parallelität	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
					Patient	Behandelnde Personen			
Huchet 1987	-	ja	-	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Lee 1995	unklar	-	unklar	-	unklar	unklar	nein	nein	hoch

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Huchet 1987	hoch	unklar	nein	ja	nein	hoch
Lee 1995	hoch	unklar	nein	ja	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

#### A3.3.2 Ergebnisse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen

Die nachfolgende Tabelle 16 stellt die Ergebnisse der beiden ergänzend dargestellten Studien zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt dar. Es lagen auch Angaben zu der Sensibilisierungsrate erhoben zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche (Huchet 1987) und bis zu 12 Monate nach der Geburt (beide Studien) vor. Die Erhebung der Sensibilisierungsrate vor der Geburt erfasst jedoch nicht die ganze Phase, in der Ereignisse auftreten können. In der Auswertung der Zeitspanne bis 12 Monate nach der Geburt waren die Angaben zur Zahl der ausgewerteten Teilnehmerinnen der Studie nicht nachvollziehbar. Daher wurden diese beiden Analysen nicht betrachtet.

Tabelle 16: Ergebnisse der Studien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe: Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt

Studie	Anti-D-Prophylaxe		keine Anti-D-Prophylaxe		Intervention versus Vergleich OR [95 %-KI] p-Wert
	N	Anzahl Frauen mit Sensibilisierung n (%)	N	Anzahl Frauen mit Sensibilisierung n (%)	
Huchet 1987	599	0 (0) <sup>a</sup>	590	6 (1,0) <sup>a</sup>	k. A.
Lee 1995	513	4 (0,8) <sup>a</sup>	595	7 (1,2) <sup>a</sup>	k. A.

a: eigene Berechnung  
N: Anzahl relevanter Studienteilnehmerinnen mit Rhesus-positivem Neugeborenem; OR: Odds-Ratio

### A3.3.3 Metaanalysen

Die 2 ergänzend dargestellten Studien mit mäßiger (Lee 1995) bzw. geringer qualitativer Ergebnissicherheit (Huchet 1987) berichten die Anzahl der Frauen mit Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen zum Zeitpunkt Geburt. Als primäre Analyse war eine Zusammenfassung der beiden Studien für das Odds Ratio anhand der Methode nach Knapp-Hartung geplant (Abbildung 4).

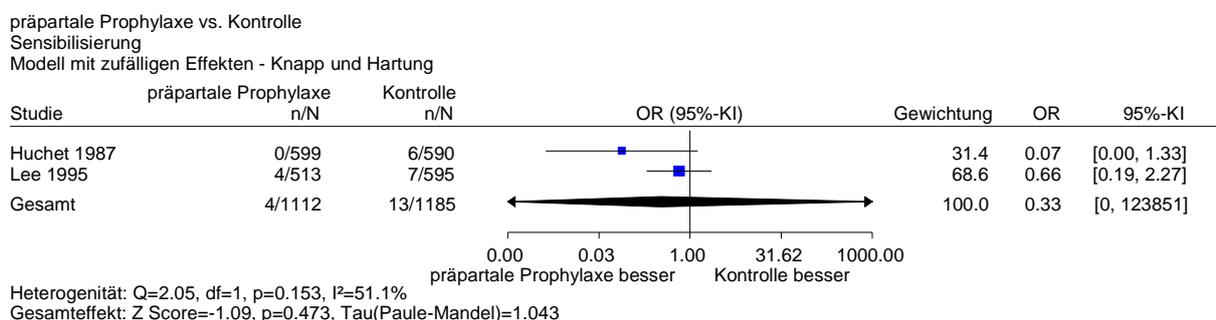


Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Knapp-Hartung)

Die Effektschätzung der primär geplanten Analyse zum Endpunkt Frauen mit Sensibilisierung bei Geburt ist sehr unpräzise und zeigt eine unzureichende Datenlage. Daher wurden – nachfolgend dargestellt – 2 Sensitivitätsanalysen für das Odds Ratio anhand der Methode nach Mantel-Haenszel (Abbildung 5) und ein Beta-Binomial-Modell (ohne Abbildung) durchgeführt.

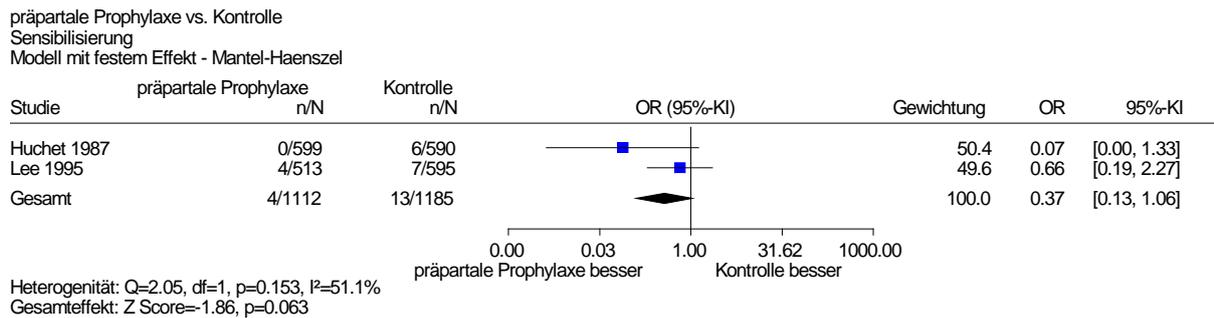


Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen bei Geburt (Odds Ratio, Mantel-Haenszel)

Abbildung 5 zeigt die Sensitivitätsanalyse für das Odds Ratio anhand der Methode nach Mantel-Haenszel. Der Effekt ist nicht statistisch signifikant.

Die resultierende Effektschätzung des Beta-Binomial-Modells ist 0,30 (95 %-KI: [0,07; 1,26]), p-Wert: 0,100, es zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend lässt sich aus der ergänzend dargestellten Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt der präpartalen Anti-D-Prophylaxe hinsichtlich Sensibilisierungen ableiten.

### A3.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da keine ausreichenden Daten vorlagen.

## A3.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

### A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Es lagen 61 relevante Studien zur diagnostischen Güte vor, von denen 51 nicht in die Bewertung einfließen, da sie jeweils nur eine vergleichsweise geringe Anzahl Teilnehmerinnen (2 bis 467) in die Auswertung eingeschlossen haben. Diese Studien umfassen mit insgesamt ca. 4700 Schwangeren weniger als 10 % der Studienteilnehmerinnen aller eingeschlossenen Studien. Mit wenigen Ausnahmen wurde in diesen Studien die PCR für die Durchführung des Pränataltests verwendet, also das gleiche Verfahren, das auch in den betrachteten 10 größten Studien Verwendung fand. Die anderen verwendeten Verfahren (Abschnitt A4.3) werden vor dem Hintergrund ihrer vergleichsweise geringen klinischen Verbreitung und Bedeutung in dieser Bewertung nicht betrachtet.

Die diagnostische Güte der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors wird somit ausschließlich auf Basis der 10 größten eingeschlossenen Studien bewertet, die zusammen mehr als 90 % der Studienteilnehmerinnen der eingeschlossenen Studien umfassen. In den

folgenden Tabellen sind die Studien- und Testcharakteristika, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Studienpopulation dieser Studien beschrieben.

Tabelle 17: Charakterisierung der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Studiendesign <sup>a</sup>	N	n	Ort und Zeitraum der Durchführung
De Haas 2016	prospektive Kohortenstudie	32 222	25 789	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niederlande (Nationales Screening-Programm)</li> <li>▪ 1 Analyselabor Amsterdam</li> <li>▪ Juli 2011 bis Oktober 2012</li> </ul>
Clausen 2014	prospektive Kohortenstudie	14 547	12 668	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dänemark (nationales Screening-Programm – in allen 5 Regionen)</li> <li>▪ 5 regionale Analyselabore</li> <li>▪ ab Januar 2010 für 2 Jahre</li> </ul>
Wikman 2012	prospektive Kohortenstudie	4118	3652	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schweden (83 Zentren rund um Stockholm)</li> <li>▪ 1 Analyselabor</li> <li>▪ September 2009 bis Mai 2011</li> </ul>
Chitty 2014	prospektive Kohortenstudie	3039 <sup>b</sup>	2288	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ England (7 Geburtszentren)</li> <li>▪ mehrere Analyselabore<sup>c</sup></li> <li>▪ 2009-2012</li> </ul>
Finning 2008	prospektive Kohortenstudie	1997	1869	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittel- und Nordengland</li> <li>▪ 2 Analyselabore<sup>c</sup></li> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Müller 2008	prospektive Kohortenstudie	1113	1022	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deutschland (173 Gynäkologen)</li> <li>▪ 1 Analyselabor Göttingen</li> <li>▪ 2006 bis k. A.</li> </ul>
Macher 2012	prospektive Kohortenstudie	1012 <sup>d</sup>	1012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spanien (Sevilla)</li> <li>▪ 1 Analyselabor</li> <li>▪ 2010</li> </ul>
Akolekar 2011	prospektive Kohortenstudie	591	586	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vereinigtes Königreich – London</li> <li>▪ 1 Analyselabor Bristol<sup>c</sup></li> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Minon 2008	prospektive Kohortenstudie	563	545	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Belgien</li> <li>▪ 1 Analyselabor</li> <li>▪ November 2002 bis Dezember 2006</li> </ul>
Soothill 2015	prospektive Kohortenstudie	529	499	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ England (3 Geburtszentren)</li> <li>▪ 1 Analyselabor<sup>c</sup></li> <li>▪ April bis September 2013</li> </ul>
<p>a: Alle eingeschlossenen Studien entsprechen der Phase 3 nach [100].  b: eigene Berechnung  c: Analyselabore der “International Blood Group Reference Laboratory“ Organisation  d: In dieser Studie (N = 2127) wurde nur eine Teilpopulation betrachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse wurden nur 1012 Kinder geboren und somit diese Zahl als N betrachtet.  N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmerinnen; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen</p>				

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den bewerteten Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
De Haas 2016	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere	▪ Frauen mit Anti-D-Antikörpern ▪ Mehrlingsschwangerschaften
Clausen 2014	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere	▪ k. A.
Wikman 2012	▪ nicht sensibilisierte RhD-negative Schwangere	▪ k. A.
Chitty 2014	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ Mehrlingsschwangerschaften <sup>b</sup>
Finning 2008	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ k. A.
Müller 2008	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ Frauen nach der 32. SSW
Macher 2012	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ k. A.
Akolekar 2011	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ Mehrlingsschwangerschaften
Minon 2008	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ k. A.
Soothill 2015	▪ RhD-negative Schwangere <sup>a</sup>	▪ k. A.
<p>a: Der Sensibilisierungszustand der Frauen wird in diesen Studien nicht thematisiert. Es ist aber davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der Frauen nicht sensibilisiert ist, da keine therapeutischen Interventionen gegen eine drohende hämolytische Anämie oder Ähnliches erwähnt werden.</p> <p>b: Trotz Ausschlussgrund wurden 30 Mehrlingsschwangerschaften zunächst in den Studienpool aufgenommen.</p> <p>k. A.: keine Angaben; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems; SSW: Schwangerschaftswoche</p>		

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	N	Alter [Jahre]	Mehrlings- schwanger- schaften n	SSW Median [Min; Max]	Ethnie <sup>a</sup>	Anzahl nicht berücksichtigter Teilnehmerinnen (Gründe)
De Haas 2016	32 222 <sup>b</sup>	MW [SD] 30,8 [4,8]	ausgeschlossen	MW [SD] 27 + 6 [0 + 6] <sup>c</sup> [Min; Max] [27; 29]	90,4 % „Europäer“ <sup>cd</sup>	6433 <sup>e</sup> (ohne Referenztest)
Clausen 2014	14 547	k. A.	k. A.	25 [k. A.]	k. A.	1879 <sup>e</sup> (k. A.)
Wikman 2012	4118	MW [Min; Max] 31 [14; 51]	61	10 [3; 40]	k. A.	466 (ohne Referenztest)
Chitty 2014	3069 <sup>e</sup>	k. A.	ausgeschlossen	19 [5; 35]	78 % Weiße, 12,3 % unbekannt	781 <sup>f</sup>
Finning 2008	1997	k. A.	13	28 [8; 38]	55 % Weiße, 33 % unbekannt oder nicht angegeben	128 (4 fetale Todesfälle; 124 ohne Referenztest)
Müller 2008	1113	Median [Min; Max] 31 [16; 46]	13	25 [6; 32]	k. A.	91 <sup>e</sup> (63 ohne Referenz- test; 23 ungeeignete Proben; 5 Frauen mit RhD-Varianten)
Macher 2012	1012	k. A.	0 <sup>e</sup>	k. A. [10; 28] <sup>g</sup>	k. A.	0
Akolekar 2011	591	k. A.	ausgeschlossen	12,4 [11; 14]	77,3 % Kaukasier, 19,3 % Afrikaner, 2,2 % Mixed	5 (zu geringe DNA- Konzentration)
Minon 2008	563	k. A.	18	17,5 [10; 38]	3,9 % <sup>e</sup> Afrikaner <sup>h</sup>	k. A.
Soothill 2015	529	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30 (27 ohne Referenz- test, 3 zu geringe DNA-Konzentration)
<p>a: Die Angaben zur Ethnie werden hier zum Teil nicht vollständig aufgeführt, sondern nur die für den Bericht relevanten Angaben.</p> <p>b: 62 von den 32 222 Frauen waren während des Studienzeitraums 2 x schwanger.</p> <p>c: Angabe in Wochen + Tage, basierend auf 21 579 RhD-negativen Schwangeren</p> <p>d: basierend auf 21 536 RhD-negativen Schwangeren</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Ausschlussgründe: 172 Proben mit extremer Hämolyse; 22 zu geringe Probenvolumina; 30 Mehrlingsschwangerschaften; 185 fehlende Nabelschnurblutproben; 372 fehlende schriftliche Einverständniserklärungen</p> <p>g: Angabe bezieht sich auf die 2127 Schwangeren der Studiengesamtpopulation.</p> <p>h: keine weiteren Angaben zu den Teilnehmern dieser belgischen Studie</p> <p>k. A.: keine Angabe; DNA: Desoxyribonukleinsäure; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmerinnen; SD: Standardabweichung; SSW: Schwangerschaftswoche bei Testdurchführung;</p> <p>u. a.: unter anderem</p>						

Tabelle 20: Index- und Referenztest – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Indextest	Referenztest
De Haas 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Clausen 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5, 7 oder 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Wikman 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exon 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Blutprobe des Neugeborenen</li> </ul>
Chitty 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Finning 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Müller 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Macher 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Akolekar 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Blutprobe des Neugeborenen</li> </ul>
Minon 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 4, 5 und 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
Soothill 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cff DNA aus mütterlichem Plasma</li> <li>▪ Real time PCR</li> <li>▪ <i>RHD</i> Exons 5 und 7<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postnatale Bestimmung aus Nabelschnurblut des Neugeborenen</li> </ul>
<p>a: Hier wird nur auf die Methodik von Finning 2008 [13] verwiesen.            cff DNA: zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation; PCR: Polymerase-Chain-Reaktion (Polymerase-Kettenreaktion); <i>RHD</i>: <i>RHD</i>-Gen</p>		

### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS 2 [28] (siehe Abschnitt A2.1.7.2).

#### A3.4.2.1 Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Im Folgenden ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials (Tabelle 21) der 10 Studien dargestellt, deren Ergebnisse für den Bericht verwertet wurden.

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenztest (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
De Haas 2016	niedrig	unklar	niedrig	hoch	hoch
Clausen 2014	niedrig	unklar	unklar	hoch	hoch
Wikman 2012	niedrig	unklar	unklar	hoch	hoch
Chitty 2014	unklar	niedrig	unklar	hoch	hoch
Finning 2008	unklar	unklar	niedrig	niedrig	hoch
Müller 2008	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Macher 2012	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Akolekar 2011	unklar	unklar	unklar	niedrig	hoch
Minon 2008	niedrig	unklar	unklar	niedrig	hoch
Soothill 2015	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig

#### A3.4.2.2 Bedenken der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Tabelle 22: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2 – bewertete Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenztest (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
De Haas 2016	gering	gering	gering	gering
Clausen 2014	gering	gering	gering	gering
Wikman 2012	gering	gering	gering	gering
Chitty 2014	gering	gering	gering	gering
Finning 2008	gering	gering	gering	gering
Müller 2008	gering	gering	gering	gering
Macher 2012	gering	gering	gering	gering
Akolekar 2011	gering	gering	gering	gering
Minon 2008	gering	gering	gering	gering
Soothill 2015	gering	gering	gering	gering

### **A3.5 Ergebnisse zur diagnostischen Güte**

#### **A3.5.1 Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität**

Die nachfolgende Tabelle 23 stellt die Ergebnisse der 10 bewerteten Studien zur diagnostischen Güte dar. Am Fuß der Tabelle findet sich die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors. Auf eine grafische Darstellung wurde verzichtet, da die Studienergebnisse kaum variieren.

Tabelle 23: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Unbestimmbar (%) <sup>a, b</sup>	Sensitivität in % [95 %-KI] <sup>b</sup>	Spezifität in % [95 %-KI] <sup>b</sup>
De Haas 2016	25 789	15 816	9	225	9739	0 (0) <sup>c</sup>	99,9 [99,9; 100]	97,7 [97,4; 98,0]
Clausen 2014	12 668	7636	11	41	4706	274 (2,2)	99,9 [99,7; 99,9]	99,1 [98,8; 99,4]
Wikman 2012	3652	2236	55	15	1331	15 <sup>b</sup> (0,4)	97,6 [96,9; 98,2]	98,9 [98,2; 99,4]
Chitty 2014	956 <sup>d</sup>	535	1	4	341	75 (7,8)	99,8 [99,0; 100]	98,8 [97,1; 99,7]
	2288 <sup>e</sup>	2563	19	18	1920	393 (17,2)	99,3 [98,9; 99,6]	99,1 [98,5; 99,4]
Finning 2008	1869	1118	3	14	670	64 (3,4)	99,7 [99,2; 99,9]	98,0 [96,6; 98,9]
Müller 2008 „Spin column“ <sup>ff</sup> „Magnetic tips“ <sup>ff</sup>	1022	660 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	357 <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	99,7 [98,9; 100]	99,2 [97,6; 99,8]
		661 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>	7 <sup>b</sup>	353 <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	99,8 [99,2; 100]	98,1 [96,0; 99,2]
Macher 2012	1012	619	0	7	386	0 (0)	100 [99,4; 100]	98,2 [96,4; 99,3]
Akolekar 2011	586	332	6	0	164	84 (14,3)	98,2 [96,2; 99,3]	100 [97,8; 100]
Minon 2008	545	360	0	0	185	0 (0)	100 [99,0; 100]	100 [98,0; 100]
Soothill 2015	499	267	0	1	170	61 <sup>g</sup> (12,2)	100 [98,6; 100]	99,4 [96,8; 100]
Gepoolter Effekt <sup>h</sup>							99,8 [99,3; 99,9]	98,8 [98,2; 99,2]
<p>a: Anteil Unbestimmbarer an ausgewerteten Studienteilnehmerinnen                      b: eigene Berechnung                      c: 0,21 % der Proben waren unbestimmbar (weil es sich um Frauen mit RHD-Genvarianten handelte). Diese Proben wurden in der Studie bei den positiven Ergebnissen mit eingerechnet.                      d: Ergebnisse der SSW 11 bis 13 mit der größten Kohorte, welche in die Metaanalyse am Fuß der Tabelle einfließen.                      e: Aufsummierte Angaben für 2288 ausgewertete Frauen mit insgesamt 4913 Daten mit bis zu 4 Messzeitpunkten (Mehrfachmessungen). Somit ist hier die Anzahl an Blutproben dargestellt.                      f: „Spin column“ und „Magnetic tips“ sind 2 verschiedene Methoden zur Extraktion der cfDNA aus den Plasma-Proben.                      g: behandelt als positive Proben                      h: Hierbei sind Chitty 2014 mit SSW 11 bis 13 und Müller 2008 mit „Spin column“ eingegangen; generalisiertes lineares Modell zur Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen Sensitivität und Spezifität.                      FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; SSW: Schwangerschaftswoche</p>								

### **A3.5.2 Sensitivitätsanalysen**

Auf die Sensitivitätsanalyse wird verzichtet, da die in den Studien berichteten Ergebnisse kaum variieren und keine bedeutsame Heterogenität zu beobachten ist.

### **A3.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Im Folgenden werden die in den bewerteten Studien vorliegenden Angaben zu Mehrlingsschwangerschaften und zum Gestationsalter bei Testdurchführung dargestellt.

Tabelle 24: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte bei Mehrlingsschwangerschaften

Studie	n	Mehrlings- schwangerschaften n	RP	FN	FP	RN	Beide Neugeborene unter- schiedliche RhD-Ausprägung	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]
Wikman 2012	3652	61 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	8	k. A.	k. A.
Finning 2008	1869	13 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Müller 2008	1022	13	10	0	0	2	1	100 [69,2; 100] <sup>c</sup>	100 [15,8; 100] <sup>c</sup>
Minon 2008	545								
1. Neugeborenes		18	13 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	1 <sup>d</sup>	100 [75,3; 100] <sup>c</sup>	80,0 [28,4; 99,5] <sup>c</sup>
2. Neugeborenes		18	13 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	1 <sup>d</sup>	100 [75,3; 100] <sup>c</sup>	80,0 [28,4; 99,5] <sup>c</sup>

a: Alle pränatalen RhD-Bestimmungen waren korrekt bestimmt worden (RhD-positiv, wenn ein Fetus das RhD-Gen trug).  
 b: Die Genotypisierung vom mütterlichen Plasma war RhD-positiv, wenn eins von den Neugeborenen RhD-positiv war.  
 c: eigene Berechnung  
 d: wurde schon unter den FP mit eingerechnet (Schwangere 1: 1. Neugeborene FP; Schwangere 4: 2. Neugeborenes FP)  
 FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Tabelle 25: Ergebnisse der bewerteten Studien zur diagnostischen Güte differenziert nach Gestationsalter bei Testdurchführung

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Unbestimmbar (%) <sup>a, b</sup>	Sensitivität in % [95 %-KI] <sup>a</sup>	Spezifität in % [95 %-KI] <sup>a</sup>
Wikman 2012								
bis SSW 8	361 <sup>a</sup>	191 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	135 <sup>a</sup>	2 (0,6)	85,7 [80,4; 90,0]	99,3 [96,0; 100]
ab SSW 8	3291 <sup>a</sup>	2045	23	14	1196	13 (0,4)	98,9 [98,3; 99,3]	98,8 [98,1; 99,4]
Chitty 2014								
SSW < 11	2288 <sup>c</sup>							
	865 <sup>d</sup>	400	16	1	337	111 (12,8)	96,2 [93,8; 97,8]	99,7 [98,4; 100]
SSW 11-13	956 <sup>d</sup>	535	1	4	341	75 (7,8)	99,8 [99,0; 100]	98,8 [97,1; 99,7]
SSW 14-17	542 <sup>d</sup>	272	1	1	225	43 (7,9)	99,6 [98,0; 100]	99,6 [97,6; 100]
SSW 18-23	888 <sup>d</sup>	492	1	5	321	69 (7,8)	99,8 [98,9; 100]	98,5 [96,5; 99,5]
SSW > 24	1662 <sup>d</sup>	864	0	7	696	95 (5,7)	100 [99,6; 100]	99,0 [98,0; 99,6]
Minon 2008								
SSW 10-13	545							
	39	26	0	0	13	0 (0)	100 [86,8; 100]	100 [75,3; 100]
SSW 14-26	396	260	0	0	136	0 (0)	100 [98,6; 100]	100 [97,3; 100]
SSW 27-38	110	74	0	0	36	0 (0)	100 [95,1; 100]	100 [90,3; 100]
a: eigene Berechnung								
b: Anteil Unbestimmbarer an ausgewerteten Studienteilnehmerinnen								
c: Bis zu 4 Analysen pro Frau; 436 hatten nur 1 Messung, 1132 hatten 2, 667 hatten 3 und 53 Frauen hatten 4 Messungen.								
d: Anzahl an Blutproben								
FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; SSW: Schwangerschaftswoche bei Testdurchführung								

## A4 Kommentare

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Folgenden werden Aspekte aus 5 systematischen Übersichten aufgeführt, welche die Fragestellung des Berichts bearbeitet haben.

Das Cochrane-Review von **McBain 2015** [23] schloss genau die 2 Studien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ein, die in dem vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt wurden [7,8]. Die Autoren fassen entsprechend dieser Nutzenbewertung zusammen, dass diese 2 Studien keinen schlüssigen Nachweis liefern, dass die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe im Vergleich zur postpartalen Anti-D-Prophylaxe vorteilhaft ist.

In dem Review von **Pilgrim 2009** [101] zur präpartalen Anti-D-Prophylaxe kommen die Autorinnen und Autoren zu dem Ergebnis, dass die eingeschlossene Evidenz Hinweise gibt, dass die präpartale Anti-D-Prophylaxe die Inzidenz von Sensibilisierungen reduziert. Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass es keine Evidenz dazu gibt, dass aufgrund der Anti-D-Prophylaxe unerwünschte Ereignisse mit Konsequenzen für Mütter oder Kinder auftreten. In der Übersicht wurden abweichend von dieser Nutzenbewertung insgesamt 12 Studien mit teils niedrigerer Evidenz (historische Kontrollen, retrospektiv, „community intervention trial“) eingeschlossen. Die im vorliegenden Bericht nur ergänzend dargestellte Studie von Lee 1995 [8] wurde in der Analyse von Pilgrim ebenfalls ausgeschlossen, da die Anti-D-Prophylaxe aus 2 Einheiten mit jeweils 250 IU als eine zu niedrige und unlicenzierte Dosis eingestuft wurde.

In einem weiteren Review von **Turner 2012** [102] wurde in einer adjustierten Metaanalyse von 10 Studien zur Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ein gepooltes Odds Ratio von 0,31 (95 %-KI [0,17; 0,56]) für den Endpunkt Sensibilisierung berechnet. Unter diesen 10 Studien befanden sich auch die beiden in dem vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien [7,8] sowie weitere Studien mit historischen Kontrollgruppen. Die Autoren schließen aus dem Ergebnis, dass deutliche Evidenz dafür vorliegt, dass die präpartale Anti-D-Prophylaxe Sensibilisierungen vorbeugt.

In der Recherche zum vorliegenden Bericht wurden keine Studien zum Unterlassen der Anti-D-Prophylaxe gefunden. Auch die ergänzend dargestellten Studien zur Gabe einer indizierten Prophylaxe berichteten keine Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse. Die Datenlage zu unerwünschten Ereignissen ist somit mangelhaft. In der systematischen Übersichtsarbeit von **Chilcott 2003** [103] ergab sich aus 2 Herstelleranfragen, dass nach insgesamt etwa 3,5 Millionen Gaben der Anti-D-Prophylaxe nur 3 schwere unerwünschte Ereignisse (darunter ein anaphylaktischer Schock) gemeldet worden waren. Dies deutet für die Autorinnen und Autoren auf die Seltenheit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses hin. Weiter führt Pilgrim 2009 [101] 2 Studien [104,105] mit sehr seltenen und milden unerwünschten Ereignissen auf, welche jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen wurden.

**Mackie 2017** [106] hat 30 Studien zur nicht invasiven Bestimmung des fetalen RhD-Faktors ausgewertet und fand eine Sensitivität von 99,3 % (95 %-KI [98,2 %; 99,7 %]) und eine Spezifität von 98,4 % (95 %-KI [96,4 %; 99,3 %]). Dieses Ergebnis liegt in einem Bereich, der mit dem des vorliegenden Berichts vergleichbar ist.

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Zur Gabe der Anti-D-Prophylaxe existiert eine **NICE Guideline von 2008** [107], welche sich auf das Review von Pilgrim 2009 [101] stützt und seine Schlussfolgerungen übernimmt. Der Vergleich dieses Reviews mit dem vorliegenden Bericht findet sich im vorangegangenen Abschnitt A4.1.

In dem **NICE Report von 2016** [108] zur diagnostischen Güte werden 8 Studien ausschließlich mit der „high throughput“-Technologie eingeschlossen. Diese kommen zu einem ähnlichen Ergebnis wie im vorliegenden Bericht, dass bei einer Testdurchführung nach der 11. Schwangerschaftswoche nur 1 % der Proben ein inkorrektes Testergebnis haben (fast alle falsch-positiv) und circa 7 % der Proben ein unbestimmbares Ergebnis aufweisen. Die Verwendung der „high throughput“-Technologie wird somit als ein nicht invasiver Pränataltest zum Vermeiden einer unnötigen Anti-D-Prophylaxe ohne eine wesentliche Veränderung der Sensibilisierungsrate angesehen (gepoolte Rate falsch-negativer Ergebnisse 0,34 % [95 %-KI [0,15 %; 0,76 %]]) und ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Sensitivität des vorliegenden Berichts (99,8 % [95 %-KI [99,3 %; 99,9 %]]). Infolge der ausschließlichen Gabe der präpartalen Anti-D-Prophylaxe an RhD-negative Schwangere mit positiv getesteten Fetus wird an dieser Stelle eine Kosteneinsparung von £500 000 pro Jahr geschätzt [109]. Auch wenn der postnatale Test wegfiele, sei es unwahrscheinlich, dass das Sensibilisierungsrisiko wesentlich steigt. Auf Grundlage einer Simulation kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei Verzicht auf die postnatale Testung ca. 10 Sensibilisierungen pro 100 000 RhD-negative Frauen auftreten, was aus ihrer Sicht ethisch als akzeptabel betrachtet werden kann [108].

Die Bewertung der diagnostischen Güte durch die **HAS** von 2011 [110,111] beruht auf 31 Studien, die jedoch nicht metaanalytisch zusammengefasst wurden. Die Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung wie die vorliegende Nutzenbewertung: Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien (22 von 31) berichtete eine Sensitivität und Spezifität von je über 95 %. Die HAS schlussfolgerte, dass der erwartete Vorteil des Tests ausreichend ist, um von den Krankenkassen erstattet zu werden, und empfiehlt eine 1. Anwendung zwischen der 11. und 28. Schwangerschaftswoche. In Frankreich wurde der Test in der Zwischenzeit in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen.

#### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

##### **Surrogatendpunkt Sensibilisierung**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde „Sensibilisierung gegen das RhD-Antigen“ als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten einer hämolyti-

schen Anämie von Feten beziehungsweise Neugeborenen infolge einer RhD-Inkompatibilität und damit zusammenhängende Komplikationen eingeschlossen. Laut Methodenpapier des IQWiG [33] werden Surrogatendpunkte in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Dass eine solche explizite Validierung des Endpunktes Sensibilisierung vorliegt, ließ sich im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht erkennen. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird. Für den Endpunkt Sensibilisierung ist dies der Fall, denn der Zusammenhang einer RhD-Sensibilisierung einer Schwangeren mit dem Auftreten von hämolytischen Anämien von Feten beziehungsweise Neugeborenen ist unstrittig. Die infolge einer Sensibilisierung mögliche RhD-Inkompatibilität wird als Krankheitsursache der entsprechenden Anämie betrachtet. Das therapeutische Konzept der Gabe einer Anti-D-Prophylaxe basiert genau auf dieser Annahme. So kam es nach Einführung der Anti-D-Prophylaxe in den 60er-Jahren zu einer deutlichen Reduktion der mit RhD-Inkompatibilität zusammenhängenden Komplikationen in den meisten Industrieländern [13,20].

### **Beschränkung der Bewertung der diagnostischen Güte auf die 10 größten Studien**

Es lagen 61 relevante Studien zur diagnostischen Güte vor, wobei 51 jeweils nur eine vergleichsweise geringe Anzahl Teilnehmerinnen (2 bis 467) in die Auswertung eingeschlossen haben. Die Auswertung der Studien zur diagnostischen Güte wurde auf die 10 größten Studien begrenzt, die über 90 % der im gesamten Studienpool ausgewerteten Studienteilnehmerinnen umfassen. Somit konnte mit deutlich reduziertem Aufwand eine ausreichend genaue Bestimmung der diagnostischen Güte des Pränataltests auf Basis der Real Time PCR zellfreier fetaler DNA durchgeführt werden, da nicht zu erwarten ist, dass die Ergebnisse der kleineren Studien das Ergebnis relevant verändern würden.

### **Beschränkung der Bewertung der diagnostischen Güte auf die Real Time PCR zellfreier fetaler DNA**

In den eingeschlossenen, aber nicht bewerteten Studien zur diagnostischen Güte wurden neben der Real Time PCR zellfreier fetaler DNA auch 4 andere Analysemethoden untersucht:

- 3 Studien [49,54,60] untersuchten eine DNA-Analyse mittels MALDI-TOF MS (Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung „time of flight“ Massenspektrometrie),
- 3 Studien [66,92,96] analysierten DNA, die mittels Reverse-Transkriptase-PCR aus fetaler RNA generiert wurde,
- 1 Studie, die nur polnischsprachig vorlag [78], untersuchte die fetale Genotypisierung anhand von zellulärer DNA und
- 1 Studie führt anstelle der Real Time PCR eine konventionelle PCR mit anschließender Agarose-Gelelektrophorese durch [90].

Auf eine Bewertung dieser Methoden wurde in diesem Bericht verzichtet, da die zu diesen Methoden vorhandenen Studien mehrheitlich klein waren. Auch lässt sich aufgrund der geringen Studienanzahl vermuten, dass es sich um Außenseitermethoden handelt, welche sich nicht etabliert haben. Es ist davon auszugehen, dass die methodischen Varianten der RhD-Bestimmung bei breiterer Anwendung einer Qualitätssicherung unterliegen, sodass Mindestanforderungen an die Testgüte etabliert würden.

## A5 Literatur

1. Zimmermann R. Alloimmunerkrankungen und Schwangerschaft. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Ed). Die Geburtshilfe. Berlin: Springer; 2016. S. 615-627.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 06.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL\\_2016-04-21\\_2016-07-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf).
3. CSL Behring. Rhophylac 300: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Octapharma. Rhesonativ: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; Lebendgeborene und Gestorbene [online]. [Zugriff: 06.10.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev04.html;jsessionid=BF9F7E0616671C7A44A20581DCE1A64E.cae4>.
6. 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>.
7. Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in Rhesus-negative women: parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells; results of a multicenter study carried out in the Paris region [Französisch]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1987; 16(1): 101-111.
8. Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. Transfus Med 1995; 5(1): 15-19.
9. De Haas M, Thurik FF, Van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. BMJ 2016; 355: i5789.
10. Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR et al. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women: 2 years of screening experience from Denmark. Prenat Diagn 2014; 34(10): 1000-1005.
11. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. Obstet Gynecol 2012; 120(2 Pt 1): 227-234.

12. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g5243.
13. Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008; 336(7648): 816-818.
14. Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M et al. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(11): 2292-2301.
15. Macher HC, Noguerol P, Medrano-Campillo P, Garrido-Marquez MR, Rubio-Calvo A, Carmona-Gonzalez M et al. Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: results in clinical benefits and cost saving. *Clin Chim Acta* 2012; 413(3-4): 490-494.
16. Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaidis KH. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(4): 301-306.
17. Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(2): 373-381.
18. Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG* 2015; 122(12): 1682-1686.
19. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017 [online]. 17.02.2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie\\_Haemotherapie\\_2017.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_2017.pdf).
20. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000021.
21. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch: Deutschland und Internationales; 2016. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2016. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2016.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2016.pdf?__blob=publicationFile).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).

23. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD000020.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
26. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
27. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
28. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
31. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
32. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden: Version 5.0*. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
34. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
35. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
36. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.

37. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54.
38. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
39. Sequenom. A noninvasive test for fetal RHD genotype (NAFTnet RHD): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2012 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871195>.
40. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Routine fetal RhD genotyping for RhD-pregnant women (GENIFERH): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.03.2015 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832962>.
41. Sequenom. Evaluation of a noninvasive fetal RHD genotyping test (IRIS) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.09.2011 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054716>.
42. Progenity. Expanded noninvasive genomic medical assessment: the Enigma Study; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.05.2016 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787486>.
43. De Haas M, Van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F et al. A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 164-167.
44. Dziegiel MH. Noninvasive prenatal screening for RHD: the 1st national antenatal directed anti-D prophylaxis program; the Danish model or a guide to robust prediction of need of anti-D. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 160-163.
45. Lo YMD, Wainscoat JS. Non-invasive prenatal diagnosis: WO 1998039474 A1 [online]. In: *Google Patents*. [Zugriff: 11.10.2016]. URL: <http://www.google.com/patents/WO1998039474A1?cl=un>.
46. Van der Ploeg CP, Hirschberg HJ, De Haas M, Abbink F. Foetal Rhesus-D typing added to antenatal screening for infectious diseases and erythrocyte immunisation [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A8315.
47. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion (Paris)* 2012; 52(4): 752-758.
48. Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, Van den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 251.e1-251.e6.
49. Moise KJ Jr, Gandhi M, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM et al. Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(6): 1340-1346.

50. Boggione CT, Lujan Brajovich ME, Mattaloni SM, Di Monaco RA, Garcia Borrás SE, Biondi CS et al. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfusion* 2016; 15(1): 66-73.
51. Grande M, Ordonez E, Cirigliano V, Cid J, Grau E, Pericot A et al. Clinical application of midtrimester non-invasive fetal RHD genotyping and identification of RHD variants in a mixed-ethnic population. *Prenat Diagn* 2013; 33(2): 173-178.
52. Gautier E, Benachi A, Giovannardi Y, Ernault P, Olivi M, Gaillon T et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: a two-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 666-669.
53. Minon JM, Schaaps JP, Retz MC, Dricot JF, Foidart JM, Senterre JM. Prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(5): 448-453.
54. Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, VanAgtmael AL, Aquino F, Oeth P et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn* 2011; 31(8): 802-808.
55. Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. Non-invasive fetal RHD genotyping: validation of the method with 200 patients [Französisch]. *Transfus Clin Biol* 2014; 21(1): 1-14.
56. Ziza KC, Liao AW, Dezan M, Dinardo CL, Jens E, Francisco RP et al. Determination of fetal RHD genotype including the RHD pseudogene in maternal plasma. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(3): e22052.
57. Dovc-Drnovsek T, Klemenc P, Toplak N, Blejec T, Bricl I, Rozman P. Reliable determination of fetal RhD Status by RHD genotyping from maternal plasma. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(1): 37-43.
58. Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *Med J Aust* 2009; 191(1): 21-25.
59. Manzanares S, Entrala C, Sanchez-Gila M, Fernandez-Rosado F, Cobo D, Martinez E et al. Noninvasive fetal RhD status determination in early pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 7-12.
60. Moise KJ Jr, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, Baxter JK et al. Circulating cell-free fetal DNA for the detection of RHD status and sex using reflex fetal identifiers. *Prenat Diagn* 2013; 33(1): 95-101.
61. Randen I, Hauge R, Kjeldsen-Kragh J, Fagerhol MK. Prenatal genotyping of RHD and SRY using maternal blood. *Vox Sang* 2003; 85(4): 300-306.
62. Cardo L, Garcia BP, Alvarez FV. Non-invasive fetal RHD genotyping in the first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(8): 1121-1126.

63. Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohmann L, Nataf V, El Halali N et al. Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 2002; 119(1): 255-260.
64. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of Rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162(1): 28-32.
65. Zhou L, Thorson JA, Nugent C, Davenport RD, Butch SH, Judd WJ. Noninvasive prenatal RHD genotyping by real-time polymerase chain reaction using plasma from D-negative pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 1966-1971.
66. Cunningham J, Yates Z, Hamlington J, Mason G, Mueller R, Miller D. Non-invasive RNA-based determination of fetal Rhesus D type: a prospective study based on 96 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(10): 1023-1028.
67. Sedrak M, Hashad D, Adel H, Azzam A, Elbeltagy N. Use of free fetal DNA in prenatal noninvasive detection of fetal RhD status and fetal gender by molecular analysis of maternal plasma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(9): 627-631.
68. Amaral DR, Credidio DC, Pellegrino J Jr, Castilho L. Fetal RHD genotyping by analysis of maternal plasma in a mixed population. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(2): 100-104.
69. Machado IN, Castilho L, Pellegrino J Jr, Barini R. Fetal rhd genotyping from maternal plasma in a population with a highly diverse ethnic background. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 232-235.
70. Wang XD, Wang BL, Ye SL, Liao YQ, Wang LF, He ZM. Non-invasive foetal RHD genotyping via real-time PCR of foetal DNA from Chinese RhD-negative maternal plasma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(7): 607-617.
71. Dricot JF, Minon JM, Schaaps JP, Dewez P, Foidart JM. Fetal RHD in maternal plasma in prenatal follow-up [Französisch]. *Rev Med Liege* 2006; 61(12): 820-826.
72. Sapa A, Jonkisz A, Zimmer M, Klosek A, Wozniak M. Diagnostic utility of RHD-gene detection in maternal plasma in the prophylaxis of feto-maternal Rh-incompatibility [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(8): 570-576.
73. Moussa H, Tsochandaridis M, Jemni-Yacoub S, Hmida S, Khairi H, Gabert J et al. Fetal RhD genotyping by real time quantitative PCR in maternal plasma of RhD-negative pregnant women from the Sahel of Tunisia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70(6): 683-688.
74. Sesarini C, Gimenez ML, Redal MA, Izbizky G, Aiello H, Argibay P et al. Non invasive prenatal genetic diagnosis of fetal RhD and sex through the analysis of free fetal DNA in maternal plasma [Spanisch]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5): 405-409.
75. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1734-1738.

76. Grootkerk-Tax MG, Soussan AA, De Haas M, Maaskant-van Wijk PA, Van der Schoot CE. Evaluation of prenatal RHD typing strategies on cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Transfusion (Paris)* 2006; 46(12): 2142-2148.
77. Al-Yatama MK, Mustafa AS, Al-Kandari FM, Khaja N, Zohra K, Monem RA et al. Polymerase-chain-reaction-based detection of fetal Rhesus D and Y-chromosome-specific DNA in the whole blood of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Med Princ Pract* 2007; 16(5): 327-332.
78. Gielezynska A, Fabijanska-Mitek J, Debska M. Calculation of feto-maternal haemorrhage volume using various morphological parameters and various formulas [Polnisch]. *Pol Merkuriusz Lek* 2011; 30(177): 228-230.
79. Gonenc G, Isci H, Yigiter AB, Hancer V, Buyukdogan M, Guducu N et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal RhD by using free fetal DNA. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(3): 344-346.
80. Moezzi L, Keshavarz Z, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Fetal RHD genotyping using real-time polymerase chain reaction analysis of cell-free fetal DNA in pregnancy of RhD negative women in South of Iran. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1): 62-70.
81. Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE et al. Fetal sex and RHD genotyping with digital PCR demonstrates greater sensitivity than real-time PCR. *Clin Chem* 2015; 61(11): 1399-1407.
82. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Kulovany E et al. Non-invasive fetal RHD exon 7 and exon 10 genotyping using real-time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(4): 275-280.
83. Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Reliable test for prenatal prediction of fetal RhD type using maternal plasma from RhD negative women. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 1040-1044.
84. Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Antenatal determination of fetal RhD-blood type based on fetal DNA in plasma from the RhD-negative mother [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(26-32): 2568-2570.
85. Zhang J, Fidler C, Murphy MF, Chamberlain PF, Sargent IL, Redman CW et al. Determination of fetal RhD status by maternal plasma DNA analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 153-155.
86. Turner MJ, Martin CM, O'Leary JJ. Detection of fetal Rhesus D gene in whole blood of women booking for routine antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(1): 29-32.
87. Ahmadi MH, Hantuoshzadeh S, Okhovat MA, Nasiri N, Azarkeivan A, Amirizadeh N. Fetal RHD genotyping from circulating cell-free fetal DNA in plasma of rh negative pregnant women in iran. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32(4): 447-453.

88. Aykut A, Onay H, Sagol S, Gunduz C, Ozkinay F, Cogulu O. Determination of fetal Rhesus D status by maternal plasma DNA analysis. *Balkan J Med Genet* 2013; 16(2): 33-38.
89. Guz K, Brojer E, Zupanska B, Orzinska A, Kalinska A, Bec JR. Non-invasive fetal RhD typing and RhD negative pregnant women: preliminary observations [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2004; 75(1): 21-25.
90. Siva SC, Johnson SI, McCracken SA, Morris JM. Evaluation of the clinical usefulness of isolation of fetal DNA from the maternal circulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(1): 10-15.
91. Keshavarz Z, Moezzi L, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Evaluation of a modified DNA extraction method for isolation of cell-free fetal DNA from maternal serum. *Avicenna J Med Biotechnol* 2015; 7(2): 85-88.
92. Di Simone N, Lai M, Rumi C, Riccardi P, D'Asta M, Leone G et al. Non-invasive detection of fetal Rhesus D status: a comparison between polymerase chain reaction and flow cytometry. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(5): 404-409.
93. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Vlk R. Non-invasive fetal RHD and RHCE genotyping using real-time PCR testing of maternal plasma in RhD-negative pregnancies. *J Histochem Cytochem* 2005; 53(3): 301-305.
94. Zhang Y, Jiang L, Yuan XL, Yang ZJ. Prenatal determination of fetal RhD genotype by real-time PCR examination of fetal DNA in maternal plasma [Chinesisch]. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2010; 31(3): 283-287.
95. Mohammed N, Kakal F, Somani M, Zafar W. Non-invasive prenatal determination of fetal RhD genotyping from maternal plasma: a preliminary study in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20(4): 246-249.
96. Al-Mufti R, Howard C, Overton T, Holzgreve W, Gaenshirt D, Fisk NM et al. Detection of fetal messenger ribonucleic acid in maternal blood to determine fetal RhD status as a strategy for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 210-214.
97. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8(1): 23-31.
98. Kimura M, Sato C, Hara M, Ishihara O, Ikebuchi K. Noninvasive fetal RHD genotyping by maternal plasma with capillary electrophoresis. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(6): 1156-1163.
99. Sekizawa A, Watanabe A, Kimura T, Saito H, Yanaihara T, Sato T. Prenatal diagnosis of the fetal RhD blood type using a single fetal nucleated erythrocyte from maternal blood. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4): 501-505.
100. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.

101. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(10): iii, ix-xi, 1-103.
102. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, Smith GC, Spiegelhalter DJ, Squires H et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One* 2012; 7(2): e30711.
103. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003; 7(4): iii-v, 1-62.
104. MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, Lunan CB, Stewart P, Al-Azzawi F et al. Efficacy and safety of a new, chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117(2): 154-161.
105. Bowman JM. The advantages of intravenous Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 341-347.
106. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative [online]. 27.08.2008 [Zugriff: 06.06.2017]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 156). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156/resources/routine-antenatal-antid-prophylaxis-for-women-who-are-rhesus-d-negative-pdf-82598318102725>.
108. CRD/CHE Technology Assessment Group. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: a systematic review and economic evaluation [online]. 13.05.2016 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/documents/diagnostics-assessment-report>.
109. National Institute for Health and Care Excellence. New blood test for pregnant women could help thousands avoid unnecessary treatment [online]. 14.07.2016 [Zugriff: 02.09.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/news/article/new-blood-test-for-pregnant-women-could-help-thousands-avoid-unnecessary-treatment>.
110. Haute Autorité de Santé. Détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel: avis sur les actes [online]. 01.2011 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis\\_genotypage\\_foetal.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf).

111. Haute Autorité de Santé. Détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel: rapport d'évaluation technologique [online]. 01.2011 [Zugriff: 08.08.2017].

URL: <https://www.has->

[sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1108581](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1108581).

112. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

113. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0.

03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL:

[http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### **Vergleichenden Interventionsstudien zur Gabe einer indizierten präpartalen Anti-D-Prophylaxe (nur ergänzend dargestellt)**

Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in Rhesus-negative women: parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells; results of a multicenter study carried out in the Paris region [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987; 16(1): 101-111.

Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfus Med* 1995; 5(1): 15-19.

#### **Studien zur diagnostischen Güte – für die Bewertung betrachtet**

Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaides KH. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(4): 301-306.

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

Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR et al. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women: 2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn* 2014; 34(10): 1000-1005.

Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion (Paris)* 2012; 52(4): 752-758.

Dziegiel MH. Noninvasive prenatal screening for RHD: the 1st national antenatal directed anti-D prophylaxis program; the Danish model or a guide to robust prediction of need of anti-D. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 160–163.

De Haas M, Thurik FF, Van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 2016; 355: i5789.

De Haas M, Van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F et al. A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Science Series* 2012; 7(1): 164-167.

Van der Ploeg CP, Hirschberg HJ, De Haas M, Abbink F. Foetal Rhesus-D typing added to antenatal screening for infectious diseases and erythrocyte immunisation [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A8315.

Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008; 336(7648): 816-818.

Macher HC, Noguerol P, Medrano-Campillo P, Garrido-Marquez MR, Rubio-Calvo A, Carmona-Gonzalez M et al. Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: results in clinical benefits and cost saving. *Clin Chim Acta* 2012; 413(3-4): 490-494.

Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(2): 373-381.

Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M et al. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(11): 2292-2301.

Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, Van den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 251.e1-251.e6.

Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG* 2015; 122(12): 1682-1686.

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

#### **Studien zur diagnostischen Güte – für die Bewertung nicht verwertet**

Ahmadi MH, Hantuoshzadeh S, Okhovat MA, Nasiri N, Azarkeivan A, Amirizadeh N. Fetal RHD genotyping from circulating cell-free fetal DNA in plasma of rh negative pregnant women in iran. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32(4): 447-453.

Al-Mufti R, Howard C, Overton T, Holzgreve W, Gaenshirt D, Fisk NM et al. Detection of fetal messenger ribonucleic acid in maternal blood to determine fetal RhD status as a strategy for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 210-214.

Al-Yatama MK, Mustafa AS, Al-Kandari FM, Khaja N, Zohra K, Monem RA et al. Polymerase-chain-reaction-based detection of fetal Rhesus D and Y-chromosome-specific DNA in the whole blood of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Med Princ Pract* 2007; 16(5): 327-332.

Amaral DR, Credidio DC, Pellegrino J Jr, Castilho L. Fetal RHD genotyping by analysis of maternal plasma in a mixed population. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(2): 100-104.

Aykut A, Onay H, Sagol S, Gunduz C, Ozkinay F, Cogulu O. Determination of fetal Rhesus D status by maternal plasma DNA analysis. *Balkan J Med Genet* 2013; 16(2): 33-38.

Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of Rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162(1): 28-32.

Boggione CT, Lujan Brajovich ME, Mattaloni SM, Di Monaco RA, Garcia Borrás SE, Biondi CS et al. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfusion* 2016; 15(1): 66-73.

Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, VanAggmael AL, Aquino F, Oeth P et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn* 2011; 31(8): 802-808.

Cardo L, Garcia BP, Alvarez FV. Non-invasive fetal RHD genotyping in the first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(8): 1121-1126.

Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Reliable test for prenatal prediction of fetal RhD type using maternal plasma from RhD negative women. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 1040-1044.

Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Nielsen LK, Lundquist R, Finning K et al. Antenatal determination of fetal RhD-blood type based on fetal DNA in plasma from the RhD-negative mother [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(26-32): 2568-2570.

Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohmann L, Nataf V, El Halali N et al. Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 2002; 119(1): 255-260.

Cunningham J, Yates Z, Hamlington J, Mason G, Mueller R, Miller D. Non-invasive RNA-based determination of fetal Rhesus D type: a prospective study based on 96 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(10): 1023-1028.

Di Simone N, Lai M, Rumi C, Riccardi P, D'Asta M, Leone G et al. Non-invasive detection of fetal Rhesus D status: a comparison between polymerase chain reaction and flow cytometry. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(5): 404-409.

Dovc-Drnovsek T, Klemenc P, Toplak N, Blejec T, Brič I, Rozman P. Reliable determination of fetal RhD Status by RHD genotyping from maternal plasma. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(1): 37-43.

Dricot JF, Minon JM, Schaaps JP, Dewez P, Foidart JM. Fetal RHD in maternal plasma in prenatal follow-up [Französisch]. *Rev Med Liege* 2006; 61(12): 820-826.

Gautier E, Benachi A, Giovangrandi Y, Ernault P, Olivi M, Gaillon T et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: a two-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 666-669.

Gielezyska A, Fabijanska-Mitek J, Debska M. Calculation of feto-maternal haemorrhage volume using various morphological parameters and various formulas [Polnisch]. *Pol Merkuriusz Lek* 2011; 30(177): 228-230.

Gonenc G, Isci H, Yigiter AB, Hancer V, Buyukdogan M, Guducu N et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal RhD by using free fetal DNA. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(3): 344-346.

Grande M, Ordonez E, Cirigliano V, Cid J, Grau E, Pericot A et al. Clinical application of midtrimester non-invasive fetal RHD genotyping and identification of RHD variants in a mixed-ethnic population. *Prenat Diagn* 2013; 33(2): 173-178.

Grootkerk-Tax MG, Soussan AA, De Haas M, Maaskant-van Wijk PA, Van der Schoot CE. Evaluation of prenatal RHD typing strategies on cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Transfusion (Paris)* 2006; 46(12): 2142-2148.

Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. Non-invasive fetal RHD genotyping: validation of the method with 200 patients [Französisch]. *Transfus Clin Biol* 2014; 21(1): 1-14.

Guz K, Brojer E, Zupanska B, Orzinska A, Kalinska A, Bec JR. Non-invasive fetal RhD typing and RhD negative pregnant women: preliminary observations [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2004; 75(1): 21-25.

Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Kulovany E et al. Non-invasive fetal RHD exon 7 and exon 10 genotyping using real-time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(4): 275-280.

Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Vlk R. Non-invasive fetal RHD and RHCE genotyping using real-time PCR testing of maternal plasma in RhD-negative pregnancies. *J Histochem Cytochem* 2005; 53(3): 301-305.

Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *Med J Aust* 2009; 191(1): 21-25.

Keshavarz Z, Moezzi L, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Evaluation of a modified DNA extraction method for isolation of cell-free fetal DNA from maternal serum. *Avicenna J Med Biotechnol* 2015; 7(2): 85-88.

Kimura M, Sato C, Hara M, Ishihara O, Ikebuchi K. Noninvasive fetal RHD genotyping by maternal plasma with capillary electrophoresis. *Transfusion (Paris)* 2008; 48(6): 1156-1163.

Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1734-1738.

Lo YMD, Wainscoat JS. Non-invasive prenatal diagnosis: WO 1998039474 A1 [online]. In: Google Patents. [Zugriff: 11.10.2016]. URL:

<http://www.google.com/patents/WO1998039474A1?cl=en>.

Machado IN, Castilho L, Pellegrino J Jr, Barini R. Fetal rhd genotyping from maternal plasma in a population with a highly diverse ethnic background. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 232-235.

Manzanares S, Entrala C, Sanchez-Gila M, Fernandez-Rosado F, Cobo D, Martinez E et al. Noninvasive fetal RhD status determination in early pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 7-12.

Minon JM, Schaaps JP, Retz MC, Dricot JF, Foidart JM, Senterre JM. Prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(5): 448-453.

Moezzi L, Keshavarz Z, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M et al. Fetal RHD genotyping using real-time polymerase chain reaction analysis of cell-free fetal DNA in pregnancy of RhD negative women in South of Iran. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1): 62-70.

Mohammed N, Kakal F, Somani M, Zafar W. Non-invasive prenatal determination of fetal RhD genotyping from maternal plasma: a preliminary study in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20(4): 246-249.

Moise KJ Jr, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, Baxter JK et al. Circulating cell-free fetal DNA for the detection of RHD status and sex using reflex fetal identifiers. *Prenat Diagn* 2013; 33(1): 95-101.

Moise KJ Jr, Gandhi M, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM et al. Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(6): 1340-1346.

Moussa H, Tsochandaridis M, Jemni-Yacoub S, Hmida S, Khairi H, Gabert J et al. Fetal RhD genotyping by real time quantitative PCR in maternal plasma of RhD-negative pregnant women from the Sahel of Tunisia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70(6): 683-688.

Randen I, Hauge R, Kjeldsen-Kragh J, Fagerhol MK. Prenatal genotyping of RHD and SRY using maternal blood. *Vox Sang* 2003; 85(4): 300-306.

Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8(1): 23-31.

Sapa A, Jonkisz A, Zimmer M, Klosek A, Wozniak M. Diagnostic utility of RHD-gene detection in maternal plasma in the prophylaxis of feto-maternal Rh-incompatibility [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(8): 570-576.

Sedrak M, Hashad D, Adel H, Azzam A, Elbeltagy N. Use of free fetal DNA in prenatal noninvasive detection of fetal RhD status and fetal gender by molecular analysis of maternal plasma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(9): 627-631.

Sekizawa A, Watanabe A, Kimura T, Saito H, Yanaihara T, Sato T. Prenatal diagnosis of the fetal RhD blood type using a single fetal nucleated erythrocyte from maternal blood. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4): 501-505.

Sesarini C, Gimenez ML, Redal MA, Izbizky G, Aiello H, Argibay P et al. Non invasive prenatal genetic diagnosis of fetal RhD and sex through the analysis of free fetal DNA in maternal plasma [Spanisch]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5): 405-409.

Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE et al. Fetal sex and RHD genotyping with digital PCR demonstrates greater sensitivity than real-time PCR. *Clin Chem* 2015; 61(11): 1399-1407.

Siva SC, Johnson SI, McCracken SA, Morris JM. Evaluation of the clinical usefulness of isolation of fetal DNA from the maternal circulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(1): 10-15.

Turner MJ, Martin CM, O'Leary JJ. Detection of fetal Rhesus D gene in whole blood of women booking for routine antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108(1): 29-32.

Wang XD, Wang BL, Ye SL, Liao YQ, Wang LF, He ZM. Non-invasive foetal RHD genotyping via real-time PCR of foetal DNA from Chinese RhD-negative maternal plasma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(7): 607-617.

Zhang J, Fidler C, Murphy MF, Chamberlain PF, Sargent IL, Redman CW et al. Determination of fetal RhD status by maternal plasma DNA analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 153-155.

Zhang Y, Jiang L, Yuan XL, Yang ZJ. Prenatal determination of fetal RhD genotype by real-time PCR examination of fetal DNA in maternal plasma [Chinesisch]. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2010; 31(3): 283-287.

Zhou L, Thorson JA, Nugent C, Davenport RD, Butch SH, Judd WJ. Noninvasive prenatal RHD genotyping by real-time polymerase chain reaction using plasma from D-negative pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 1966-1971.

Ziza KC, Liao AW, Dezan M, Dinardo CL, Jens E, Francisco RP et al. Determination of fetal RHD genotype including the RHD pseudogene in maternal plasma. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(3): e22052.

## A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

### Übersichten zur diagnostischen Güte

1. Freeman K, Szczepura A, Osipenko L. Non-invasive fetal RHD genotyping tests: a systematic review of the quality of reporting of diagnostic accuracy in published studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142(2): 91-98.
2. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD000020.

### Übersichten zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)

1. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003; 7(4): iii-v, 1-62.
2. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000021.
3. Fyfe TM, Ritchey MJ, Taruc C, Crompton D, Galliford B, Perrin R. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 411.
4. Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Emerg Med* 2006; 24(4): 487-489.
5. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD009617.
6. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD000020.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative [online]. 27.08.2008 [Zugriff: 06.06.2017]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 156). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156/resources/routine-antenatal-antid-prophylaxis-for-women-who-are-rhesus-d-negative-pdf-82598318102725>.
8. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(10): iii, ix-xi, 1-103.
9. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, Smith GC, Spiegelhalter DJ, Squires H et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One* 2012; 7(2): e30711.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und zur diagnostischen Güte**

##### **Nicht E1 (Population)**

1. Achargui S, Tijane M, Benchemsi N. Fetal RHD genotyping by PCR using plasma from D negative pregnant women [Französisch]. *Transfus Clin Biol* 2011; 18(1): 13-19.
2. Brojer E, Zupanska B, Guz K, Orzinska A, Kalinska A. Noninvasive determination of fetal RHD status by examination of cell-free DNA in maternal plasma. *Transfusion (Paris)* 2005; 45(9): 1473-1480.
3. Chan FY, Cowley NM, Wolter L, Stone M, Carmody F, Saul A et al. Prenatal RHD gene determination and dosage analysis by PCR: clinical evaluation. *Prenat Diagn* 2001; 21(4): 321-326.
4. Chinen PA, Nardoza LM, Martinhago CD, Camano L, Daher S, Pares DB et al. Noninvasive determination of fetal Rh blood group, D antigen status by cell-free DNA analysis in maternal plasma: experience in a Brazilian population. *Am J Perinatol* 2010; 27(10): 759-762.
5. Clausen FB, Krog GR, Rieneck K, Rasmark EE, Dziegiel MH. Evaluation of two real-time multiplex PCR screening assays detecting fetal RHD in plasma from RhD negative women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(2): 155-163.
6. Cotorruelo C, Biondi C, Garcia Borrás S, Di Monaco R, Racca A. Early detection of RhD status in pregnancies at risk of hemolytic disease of the newborn. *Clin Exp Med* 2002; 2(2): 77-81.
7. Crombach G, Niederacher D, Larbig D, Picard F, Tutschek B, Beckmann MW et al. Reliability and clinical application of fetal RhD genotyping with two different fluorescent duplex polymerase chain reaction assays: three years' experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2 Pt 1): 435-440.
8. Finning K, Martin P, Daniels G. A clinical service in the UK to predict fetal Rh (Rhesus) D blood group using free fetal DNA in maternal plasma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1022: 119-123.
9. Geifman-Holtzman O, Bernstein IM, Berry SM, Holtzman EJ, Vadnais TJ, DeMaria MA et al. Fetal RhD genotyping in fetal cells flow sorted from maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 818-822.
10. Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4): 1163-1173.

11. Grill S, Banzola I, Li Y, Rekhviashvili T, Legler TJ, Müller SP et al. High throughput non-invasive determination of foetal Rhesus D status using automated extraction of cell-free foetal DNA in maternal plasma and mass spectrometry. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(4): 533-537.
12. Günel T, Kalelioglu I, Ermis H, Aydinli K. Detection of fetal RhD gene from maternal blood. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2010; 11(2): 82-85.
13. Gunel T, Kalelioglu I, Gedikbasi A, Ermis H, Aydinli K. Detection of fetal RHD pseudogene (RHDPSI) and hybrid RHD-CE-Ds from RHD-negative pregnant women with a free DNA fetal kit. *Genet Mol Res* 2011; 10(4): 2653-2657.
14. Legler TJ, Lynen R, Maas JH, Pindur G, Kulenkampff D, Suren A et al. Prediction of fetal Rh D and Rh CcEe phenotype from maternal plasma with real-time polymerase chain reaction. *Transfus Apher Sci* 2002; 27(3): 217-223.
15. Li Y, Zimmermann B, Zhong XY, Gupta AK, Holzgreve W, Hahn S. Determination of RHD zygosity using real-time quantitative PCR. *Swiss Med Wkly* 2003; 133(31-32): 442-445.
16. Lo YM, Powell PJ, Selinger M, Mackenzie IZ, Chamberlain P, Gillmer MD et al. Prenatal determination of fetal Rhesus D status by DNA amplification of peripheral blood of Rhesus-negative mothers. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 731: 229-236.
17. Ordonez E, Rueda L, Canadas MP, Fuster C, Cirigliano V. Development and validation of multiplex real-time PCR assay for noninvasive prenatal assessment of fetal RhD status and fetal sex in maternal plasma. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(1): 13-18.
18. Orzinska A, Guz K, Debska M, Uhrynowska M, Celewicz Z, Wielgo M et al. 14 years of Polish experience in non-invasive prenatal blood group diagnosis [Polnisch]. *Transfus Med Hemother* 2015; 42(6): 361-364.
19. Schmidt LC, Cabral AC, Faria MA, Monken F, Tarazona-Santos E, Martins ML. Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma in an admixed Brazilian population. *Genet Mol Res* 2014; 13(1): 799-805.

#### **Nicht E2 (Intervention / Indextest)**

1. Aubin JT, Le Van Kim C, Mouro I, Colin Y, Bignozzi C, Brossard Y et al. Specificity and sensitivity of RHD genotyping methods by PCR-based DNA amplification. *Br J Haematol* 1997; 98(2): 356-364.
2. Cotorruelo C, Biondi C, Borrás SG, Galizzi S, Di Monaco R, Racca A. Molecular determination of RhD phenotype by DNA typing: clinical applications. *Ann Clin Biochem* 2000; 37(Pt 6): 781-789.
3. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation: outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013; 8(8): e70984.

**Nicht E3 (Vergleich / Referenztest)**

1. Dif-Couvreux D, Houfflin-Debauge V, Delsalle A, Dourieux S, Dubreucq S, Manessier L et al. Evaluation of conventional hemi nested PCR analysis for fetal RHD determination in maternal plasma [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(7): 658-664.
2. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion (Paris)* 2002; 42(8): 1079-1085.
3. Legler TJ, Liu Z, Heermann KH, Hempel M, Gutensohn K, Kiesewetter H et al. Specific magnetic bead-based capture of free fetal DNA from maternal plasma. *Transfus Apher Sci* 2009; 40(3): 153-157.
4. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG* 2016; 123(8): 1337-1346.
5. Rijnders RJ, Christiaens GC, Bossers B, Van der Smagt JJ, Van der Schoot CE, De Haas M. Clinical applications of cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1): 157-164.
6. Rouillac-Le Sciellour C, Serazin V, Brossard Y, Oudin O, Le Van Kim C, Colin Y et al. Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma: use of a new developed free DNA fetal kit RhD. *Transfus Clin Biol* 2007; 14(6): 572-577.
7. Tounta G, Vrettou C, Kolialexi A, Papantoniou N, Destouni A, Tsangaris GT et al. A multiplex PCR for non-invasive fetal RHD genotyping using cell-free fetal DNA. *In Vivo* 2011; 25(3): 411-417.
8. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. Risk free simultaneous prenatal identification of fetal Rhesus D status and sex by multiplex real-time PCR using cell free fetal DNA in maternal plasma. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(5-6): 70-74.

**Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte / Zielgrößen)**

1. Clausen FB, Jakobsen TR, Rieneck K, Krog GR, Nielsen LK, Tabor A et al. Pre-analytical conditions in non-invasive prenatal testing of cell-free fetal RHD. *PLoS One* 2013; 8(10): e76990.
2. Costa JM, Benachi A, Olivi M, Dumez Y, Vidaud M, Gautier E. Fetal expressed gene analysis in maternal blood: a new tool for noninvasive study of the fetus. *Clin Chem* 2003; 49(6): 981-983.
3. Nelson M, Eagle C, Langshaw M, Popp H, Kronenberg H. Genotyping fetal DNA by non-invasive means: extraction from maternal plasma. *Vox Sang* 2001; 80(2): 112-116.

4. Thurik FF, Ait Soussan A, Bossers B, Woortmeijer H, Veldhuisen B, Page-Christiaens GC et al. Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy. *Prenat Diagn* 2015; 35(8): 754-760.

#### **Nicht E5 (Studententyp)**

1. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population-based cohort study. *Obstet Gynecol Surv* 2015; 70(1): 5-7.

2. Clausen FB. Non-invasive foetal RhD genotyping in admixed populations. *Blood Transfus* 2016; 15(1): 4-5.

3. Clausen FB, Damkjaer MB, Dziegiel MH. Noninvasive fetal RhD genotyping. *Transfus Apher Sci* 2014; 50(2): 154-162.

4. Costa JM. New non-invasive technique for prenatal diagnosis: analysis of maternal blood [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32(1 Suppl): 1S48-1S49.

5. Daniels G, Finning K, Martin P, Summers J. Fetal RhD genotyping: a more efficient use of anti-D immunoglobulin. *Transfus Clin Biol* 2007; 14(6): 568-571.

6. Dey M, Agarwal S, Sharma S. Non-invasive prenatal diagnosis: a review. *Int J Pharm Sci Res* 2013; 4(4): 1348-1355.

7. Dos Santos CF. Molecular testing for high-risk anti-D HDFN screening of RH negative expectant mothers. *MLO Med Lab Obs* 2014; 46(11): 36-37.

8. Forsyth C, Nelson M, Popp H, Peat B, Boogert A, Gibson J. First trimester antigen typing of fetal red cells using a flow cytometric technique. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35(1): 97-98.

9. Hahn S, Zhong XY, Burk MR, Troeger C, Holzgreve W. Multiplex and real-time quantitative PCR on fetal DNA in maternal plasma: a comparison with fetal cells isolated from maternal blood. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 148-152.

10. Lo YMD. Fetal DNA in maternal plasma/serum: The first 5 years. *Pediatr Res* 2003; 53(1): 16-17.

11. Mohan A, Seth S. Foetal RhD genotyping using DNA extracted from maternal plasma. *Natl Med J India* 1999; 12(3): 118-119.

12. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1132-1139.

13. Motavaf M, Sadeghizadeh M. Noninvasive prenatal test by cell-free fetal DNA in maternal plasma: current progress and prospective clinical applications. *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2014; 5(3): e23254.

14. Norton ME. Noninvasive prenatal testing to analyze the fetal genome. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113(50): 14173-14175.
15. Page-Christiaens GCML, Van Der Schoot CE, Rijnders RJP, De Haas M. New techniques in obstetrics: Detection of fetal DNA in maternal plasma [Niederländisch]. Tijdschr Kindergeneeskde 2005; 73(4): 137-142.
16. Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal plasma: emerging clinical applications. Obstet Gynecol 2001; 98(3): 483-490.
17. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okai T. Detection and quantification of fetal DNA in maternal plasma by using LightCycler technology. Methods Mol Biol 2008; 444: 231-238.
18. Rieneck K, Clausen FB, Dziegiel MH. Noninvasive antenatal determination of fetal blood group using next-generation sequencing. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6(1): a023093.
19. Tutschek B, Thomas M, Williamson R, Rodeck CH. Nichtinvasive Pränataldiagnostik an fetalen Zellen im mütterlichen Blut. Gynakologe 1995; 28(5): 289-301.
20. Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, Van Den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. Obstet Gynecol Surv 2011; 66(7): 404-405.
21. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. Hum Reprod Update 2009; 15(1): 139-151.
22. Zeleznik K, Dovc-Drnovsek T, Rozman P, Brič I. Prevention and diagnostics of haemolytic disease of the fetus and newborn [Slowenisch]. Zdravniški Vestnik 2012; 81(Suppl 2): II312-II321.
23. Zhu YJ, Zheng YR, Li L, Zhou H, Liao X, Guo JX et al. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: a meta analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(18): 1839-1844.
24. Zimmermann BG. Nicht-invasive Pränataldiagnostik durch Analyse fetaler DNA im mütterlichen Blut. LaboratoriumsMedizin 2007; 31(4): 165-170.
25. Zimmermann BG, Maddocks DG, Avent ND. Quantification of circulatory fetal DNA in the plasma of pregnant women. Methods Mol Biol 2008; 444: 219-229.

#### **Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. Hromadnikova I, Benesova B, Vechetova L, Vesela K, Doucha J, Vlk R. Non-invasive foetal RHD, RHC and RHE genotyping from maternal plasma in RhD negative pregnancies [Tschechisch]. Transfuzie a Hematologie Dnes 2004; 10(1): 13-18.
2. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Linhartova E et al. Non-invasive fetal RHD genotyping on DNA isolated from maternal plasma in RhD negative pregnancies [Tschechisch]. Transfuzie a Hematologie Dnes 2003; 9(4): 151-158.

**Studien zur Behandlung (Unterlassen und Gabe der Anti-D-Prophylaxe)****Nicht E1 (Population)**

1. Berge H. Anti-D-Sensibilisierungen im Bezirk Leipzig, die 1980 und 1981 erfasst wurden, und ihre Beziehungen zur IgG-Anti-D(Rh0)-Immunprophylaxe. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1983; 110(1): 133-145.
2. Gottvall T, Selbing A. Consumption of anti-D in the erythroblastotic fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(5): 500-503.
3. Hummel K. Ausbleibender Schutz vor Anti-Rh-Sensibilisierung bei Verwendung von Rh(D)-Antikörpern des erbgleichen Zwillings. *Z Immunitätsforsch Allerg Klin Immunol* 1971; 141(2): 152-168.
4. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, O'Connor RR, Ho TY, Tripodi D. Studies on Rh prophylaxis; 1: relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion (Paris)* 1971; 11(6): 333-339.
5. Wong KS, Connan K, Rowlands S, Kornman LH, Savoia HF. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD008267.

**Nicht E2 (Intervention)**

1. Bolton-Maggs PH, Davies T, Poles D, Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG* 2013; 120(7): 873-878.
2. Charles AG, Alpern WM. Management of the Rh-negative gravida. *Am Fam Physician* 1971; 3(3): 104-119.
3. Gupte SC, Kulkarni SS. Incidence of Rh immunization between 1981 and 1992. *Natl Med J India* 1994; 7(2): 65-66.
4. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG* 2016; 123(8): 1337-1346.

**Nicht E3 (Vergleich)**

1. Aickin DR. Rhesus immunization before delivery of the first baby. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1970; 10(2): 93-95.
2. Althoff W, Schellong G, Stahl M. Praktische Probleme bei der Immunprophylaxe der Rh-Sensibilisierung. *Munch Med Wochenschr* 1969; 111(25): 1386-1395.
3. Bajtai G, Ambrus M, Uj M, Hasitz S, Dobak E. Gefahr der Rh-Isoimmunisation beim artefiziellen Abortus und ihre Prophylaxe mit Hilfe von Anti-Rh (D)-Immunoglobulin. *Zentralbl Gynakol* 1972; 94(29): 922-925.

4. Ben-David G, Sheiner E, Levy A, Erez O, Mazor M. An increased risk for non allo-immunization related intrauterine fetal death in RhD-negative patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(4): 255-259.
5. Bowman JM. The advantages of intravenous Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 341-347.
6. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118(6): 623-627.
7. Clarke CA, Finn R, Lehane D, McConnell RB, Sheppard PM, Woodrow JC. Dose of anti-D gamma-globulin in prevention of Rh-haemolytic disease of the newborn. *Br Med J* 1966; 1(5481): 213-214.
8. Davey MG. Prevention of Rhesus immunization in Australia: the first seven years. *Med J Aust* 1975; 2(7): 263-267.
9. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W, Robertson JG, Jennings ER, Sullivan JF. Prevention of Rh isoimmunization: progress report of the clinical trial in mothers. *JAMA* 1967; 199(6): 390-394.
10. Hensleigh PA, Leslie W, Dixon E, Hall E, Kitay DZ, Jackson JE. Reduced dose of Rho(D) immune globulin following induced first-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(4): 413-416.
11. Kiss D, Szöke B. Prävention der Rh-Isimmunisation in Verbindung mit Spontanabortus und Schwangerschaftsunterbrechungen. *Zentralbl Gynakol* 1974; 96(13): 398-401.
12. Litwak O, Taswell HF, Banner EA. Transplacental fetal bleeding in spontaneous abortion. *Lancet* 1969; 2(7631): 1161.
13. Litwak O, Taswell HF, Banner EA, Keith L. Fetal erythrocytes in maternal circulation after spontaneous abortion. *JAMA* 1970; 214(3): 531-534.
14. Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J, Merlob P. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(1): F60-F62.
15. Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007885.
16. Pollock J, Lewis M, Kaita H, Chown B, Bowman JM. Rh prophylactic treatment during pregnancy: an attempt to select for treatment those at possible risk. *Vox Sang* 1974; 26(1): 26-33.
17. Queenan JT, Kubarych SF, Shah S, Holland B. Role of induced abortion in Rhesus immunisation. *Lancet* 1971; 1(7704): 815-817.
18. Sebring ES, Polesky HF, Schanfield MS. The risk of immunization IgG following Rh immune globulin therapy. *Transfusion (Paris)* 1974; 14(3): 220-225.

19. Simon NV, Virgilio LA, Deveney LB. Closing the Rh immune globulin utilization gap. *Am J Clin Pathol* 1979; 72(3): 456-458.

20. Stewart FH, Burnhill MS, Bozorgi N. Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1978; 51(3): 318-322.

21. Tabsh KM, Lebherz TB, Crandall BF. Risks of prophylactic anti-D immunoglobulin after second-trimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(2): 225-226.

#### **Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte)**

1. Prevention of Rh-haemolytic disease: results of the clinical trial; a combined study from centres in England and Baltimore. *Br Med J* 1966; 2(5519): 907-914.

2. Prevention of Rh-haemolytic disease: final results of the "high-risk" clinical trial; a combined study from centres in England and Baltimore. *Br Med J* 1971; 2(5762): 607-609.

3. Bergmann H, Leinzinger E, Pazdernik I, Haider M. Praktische Erfahrungen mit der Anti-D-IgG-Prophylaxe der Rh-Immunisierung. *Wien Med Wochenschr* 1969; 119(1): 9-12.

4. Bishop GJ, Krieger VI. One millilitre injections of Rh (D) immune globulin (human) in prevention of Rh immunization: a further report on the clinical trial. *Med J Aust* 1969; 2(4): 171-174.

5. Bishop GJ, Krieger VI, Tait M, Walsh C. Clinical trial of one millilitre injections of RHO (D) immune globulin (human) in the prevention of Rh immunization: preliminary report. *Med J Aust* 1968; 1(26): 1122-1127.

6. Börner P, Deicher H, Hoppe HH, Hitschhold H, Holtz S, Seifert A. Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung durch intravenöse Gabe von Immunglobulin G Anti-D; I: klinische Ergebnisse und Untersuchungen zur Anti-D-Dosierung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1969; 29(3): 203-212.

7. Bryant EC, Hart GD, Cairns D, Gamarra JA, de Veber LL, Holland CG et al. Clinical evaluation of Rho(D) immune globulin (human) in Canada. *Can Med Assoc J* 1969; 101(12): 82-83.

8. Clarke CA. Prevention of Rhesus iso-immunisation. *Lancet* 1968; 2(7558): 1-7.

9. Dudok de Wit C, Borst-Eilers E, Weerdt CM, Kloosterman GJ. Prevention of Rhesus immunization: a controlled clinical trial with a comparatively low dose of anti-D immunoglobulin. *Br Med J* 1968; 4(5629): 477-479.

10. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. Suppression of the primary Rh immune response with passive Rh IgG immunoglobulin. *N Engl J Med* 1967; 277(19): 1022-1023.

11. Gupta I, Jolly JG, Gupta AN. Immunoprophylaxis with anti D immunoglobulins in Rh negative women. *Indian J Med Res* 1987; 85: 656-658.

12. Hensleigh PA. Preventing Rhesus isoimmunization: antepartum Rh immune globulin prophylaxis versus a sensitive test for risk identification. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(7): 749-755.
13. Hermann M, Kjellman H, Ljunggren C. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 micrograms anti-D immunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984; 124: 1-15.
14. Kulkarni SV, Gupte SC, Bhatia HM. Efficacy of prophylactic anti-D immunoglobulin injections. *Indian J Med Res* 1987; 85: 181-183.
15. MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 year study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(5): 492-497.
16. Nakamura Y, Sato S, Saito Y. Safety for the fetuses of mothers treated with Rh immune globulin during pregnancy. *Hirosaki Igaku* 1989; 41(4): 420-423.
17. Robertson EG, Farrell AG, Du Toit I, Kent A. The prevention of Rhesus immunization. *S Afr Med J* 1971; 45(44): 1247-1249.
18. Robertson JG. Rh prevention programme in Edinburgh, Scotland. *Prog Immunobiol Stand* 1970; 4: 282-283.
19. Thornton JG, Page C, Foote G, Arthur GR, Tovey LA, Scott JS. Efficacy and long term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. *BMJ* 1989; 298(6689): 1671-1673.
20. Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ, Taverner J. The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. *Lancet* 1983; 2(8344): 244-246.
21. Trolle B. Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68(1): 45-47.
22. White CA, Visscher RD, Visscher HC, Wade ME. Rho (D) immune prophylaxis: a double-blind cooperative study. *Obstet Gynecol* 1970; 36(3): 341-346.
23. Woodrow JC, Clarke CA, McConnell RB, Towers SH, Donohoe WT. Prevention of Rh-haemolytic disease: results of the Liverpool "low-risk" clinical trial. *Br Med J* 1971; 2(5762): 610-612.

#### **Nicht E5 (Studententyp)**

1. Rhesus sensitization and abortion. *Br Med J* 1969; 4(5675): 61.
2. Rho (D) immune globulin i.v. for prevention of Rh isoimmunization and for treatment of ITP. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38(966): 6-8.
3. Berger GS, Keith L. Utilization of Rh prophylaxis. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 267-275.
4. Bowman J. Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(1): 27-34.

5. Bowman JM. Rh erythroblastosis fetalis 1975. *Semin Hematol* 1975; 12(2): 189-207.
6. Bowman JM. Total prevention of Rh hemolytic disease: possible or impossible? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3(3): 323-330.
7. Duerbeck NB, Seeds JW. Rhesus immunization in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48(12): 801-810.
8. Finger H, Emmerling P. Zur Frage der Rhesus-Sensibilisierung nach Abort. *Dtsch Med Wochenschr* 1970; 95(18): 1025-1028.
9. Finn R. Some residual problems concerning Rh prophylaxis. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1970; 92(7): 436-439.
10. Freda VJ, Gorman JG, Galen RS, Treacy N. The threat of Rh immunisation from abortion. *Lancet* 1970; 2(7664): 147-148.
11. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(9): 765-773.
12. Ghosh SC. Induced abortion and Rh-isoimmunisation. *Lancet* 1969; 1(7603): 1021.
13. Gorman JG. The future of Rh immune globulin. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1970; 92(7): 422-426.
14. Grant J, Hyslop M. Underutilization of Rh prophylaxis in the emergency department: a retrospective survey. *Ann Emerg Med* 1992; 21(2): 181-183.
15. Hindemann P, Hinselmann M, Frey P. Rhesussensibilisierung und Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin. *Gynaecologia* 1969; 167(5): 276-279.
16. Hirose TG, Mays DA. The safety of RhIG in the prevention of haemolytic disease of the newborn. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(6): 545-557.
17. Keith L, Cuva A, Houser K, Webster A. Suppression of primary Rh-immunization by anti-Rh. *Transfusion (Paris)* 1970; 10(3): 142-147.
18. Kochenour NK, Beeson JH. The use of Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25(2): 283-291.
19. Maas DHA. Anti-D-Prophylaxe bei Aborten und Interruptionen. *Fortschr Med* 1979; 97(4): 148-152.
20. Maas DHA, Schneider J. Neue Empfehlungen zur Durchführung der Rhesusprophylaxe mit Anti-D. *Immun Infekt* 1982; 10(6): 244-249.
21. Maresch W. Serologie und Prophylaxe des Rhesus-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum. *Wien Med Wochenschr* 1966; 116(46): 972-974.
22. McConnell RB, Woodrow JC. Immuno-prevention of Rh hemolytic disease of the newborn. *Annu Rev Med* 1974; 25: 165-178.

23. Mollison PL. Suppression of Rh-immunization by passively administered anti-Rh. *Br J Haematol* 1968; 14(1): 1-4.
24. Monchamont P, Juron Dupraz F, Vignal M, Rigal D, Meyer F, Debeaux P. Haemolytic disease of the newborn infant: long term efficiency of the screening and the prevention of alloimmunization in the mother; thirty years of experience. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 248(4): 175-180.
25. Nusbacher J, Bove JR. Rh immunoprophylaxis: is antepartum therapy desirable? *N Engl J Med* 1980; 303(16): 935-937.
26. Romm AJ. Rho(D) immune globulin: pros, cons, indications, and alternatives. *Birth Gaz* 1999; 15(2): 18-21.
27. Wible-Kant J, Beer AE. Antepartum Rh immune globulin. *Clin Perinatol* 1983; 10(2): 343-355.
28. Wickham S. Anti-D; part 2: risks and benefits. *Pract Midwife* 1999; 2(6): 38-39.
29. Woodrow JG. Rh-immunisation and its prevention. *Nord Med* 1971; 85(22): 704-705.

#### **Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. London: NICE; 2002. (NICE Technology Appraisals; Band 41).

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten**

##### **Nicht E5 (Studientyp)**

1. Bettelheim D, Deutinger J, Högy B. Die Rhesusprophylaxe. *Die gelben Hefte* 2001; 41: 53-59.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2016 [online]. 04.05.2016 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2016.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2016.pdf).
3. Legler T. Fetale molekulargenetische Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Plasma. *Transfusionsmedizin* 2014; 4(2): 73-78.

##### **Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. De Haas M, Van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Verlinden DA, Hirschberg H, Scheffer P et al. Fetal RHD typing can be safely used to target both antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *Vox Sang* 2013; 105(Suppl 1): 13.

**A7 Suchstrategien****A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken****A7.1.1 Suchstrategie nach Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und zur diagnostische Güte****1. Embase*****Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2017 January 10

#	Searches
1	Fetus/
2	fetus blood sampling/
3	(fetal* or fetus* or foetal*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp rhesus antibody/
6	rhesus D antigen/
7	blood group rhesus system/
8	rhesus incompatibility/
9	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
10	or/5-9
11	ec.fs.
12	maternal plasma/
13	maternal blood/
14	genotyping*.ti,ab.
15	(maternal adj3 (plasma* or blood* or serum*)).ti,ab.
16	(cffDNA* or DNA*).ti,ab.
17	or/11-16
18	and/4,10,17
19	18 not (exp animal/ not exp humans/)
20	19 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

**2. MEDLINE*****Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 10, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 10, 2017

- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 07, 2016

#	Searches
1	exp Fetus/
2	Fetal Diseases/
3	(fetal* or fetus* or foetal*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Rh-Hr Blood-Group System/
6	Rh Isoimmunization/
7	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
8	or/5-7
9	blood.fs.
10	genetics.fs.
11	genotyping*.ti,ab.
12	(maternal adj3 (plasma* or blood* or serum*)).ti,ab.
13	(cffDNA* or DNA*).ti,ab.
14	or/9-13
15	and/4,8,14
16	15 not (comment or editorial).pt.

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search fetal* [TIAB] OR fetus* [TIAB] OR foetal* [TIAB]
#2	Search RHD* [TIAB] OR "rhesus D"[TIAB]
#3	Search genotyping*[TIAB]
#4	Search maternal [TIAB] AND (plasma* [TIAB] OR blood* [TIAB] OR serum* [TIAB])
#5	Search cffDNA*[TIAB] OR DNA*[TIAB]
#6	Search #3 OR #4 OR #5
#7	Search #1 AND #2 AND #6
#8	Search #7 NOT Medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 1 of 12, January 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2016
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh Fetus]
#2	[mh ^"Fetal Diseases"]
#3	(fetal* or fetus* or foetal*):ti,ab
#4	fetal* or fetus* or foetal*
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#8	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#9	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#10	RHD* or "rhesus D"
#11	#7 or #8 or #9
#12	#7 or #8 or #10
#13	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Blood - BL]
#14	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Genetics - GE]
#15	genotyping*:ti,ab
#16	(maternal near/3 (plasma* or blood* or serum*)):ti,ab
#17	cffDNA* or DNA*:ti,ab
#18	genotyping*
#19	maternal near/3 (plasma* or blood* or serum*)
#20	cffDNA* or DNA*
#21	#13 or #14 or #15 or #16 or #17
#22	#13 or #14 or #18 or #19 or #20
#23	#5 and #11 and #21 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#24	#5 and #11 and #21 in Trials
#25	#6 and #12 and #22 in Other Reviews
#26	#6 and #12 and #22 in Technology Assessments

## A7.1.2 Suchstrategie nach Studien zum Nutzen des Unterlassens und einer Gabe der Anti-D-Prophylaxe

### 1. Embase

#### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2017 February 02

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [112] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [112] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	blood group rhesus system/
2	rhesus isoimmunization/
3	rhesus incompatibility/
4	rhesus immunization/
5	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
6	or/1-5
7	immunoglobulin/
8	exp rhesus antibody/
9	((anti-d or RH) adj3 (immun* or gamma*).ti,ab.
10	((prophyla* or prevention*) adj3 (RH* or rhesus* or anti-d)).ti,ab.
11	(rh adj3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*).ti,ab.
12	or/7-11
13	immunoglobulin/ae, to [Adverse Drug Reaction, Drug Toxicity]
14	exp rhesus antibody/ae, to
15	immunoglobulin D antibody/ae, to
16	or/13-15
17	or/9-11
18	(safe or safety or side-effect* or undesirable effect* or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab.
19	6 and (16 or (17 and 18))
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	or/20-21
23	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
24	6 and 12 and (22 or 23)

25	or/19,24
26	25 not medline.cr.
27	26 not (exp animal/ not exp humans/)
28	27 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

## 2. MEDLINE

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 4 2017
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 02, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 02, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 02, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [112] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [113] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Rh-Hr Blood-Group System/
2	Rh Isoimmunization/
3	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
4	or/1-3
5	gamma-Globulins/
6	"Rho(D) Immune Globulin"/
7	Immunoglobulin G/
8	or/5-7
9	(prevention & control or "therapeutic use").fs.
10	and/8-9
11	((anti-d or RH) adj3 (immun* or gamma*)).ti,ab.
12	((prophyla* or prevention*) adj3 (RH* or rhesus* or anti-d)).ti,ab.
13	(rh adj3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)).ti,ab.
14	or/10-13
15	(ae or co or de).fs.
16	(safe or safety or side-effect* or undesirable effect* or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab.

17	or/15-16
18	Randomized Controlled Trial.pt.
19	Controlled Clinical Trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21
23	exp animals/ not humans/
24	22 not 23
25	cochrane database of systematic reviews.jn.
26	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
27	meta analysis.pt.
28	or/25-27
29	4 and 14 and (17 or 24 or 28)
30	29 not (comment or editorial).pt.

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search RHD* [TIAB] OR "rhesus D"[TIAB]
#2	Search (anti-d[tiab] or RH[tiab]) AND (immun*[tiab] or gamma*[tiab])
#3	Search (prophyla*[TIAB] or prevention*[TIAB]) AND (RH*[TIAB] or rhesus*[TIAB] or anti-d[TIAB])
#4	Search rh[TIAB] AND (immunisa*[TIAB] or immuniz*[TIAB] or immunoprophylax*[TIAB])
#5	Search #2 OR #3 OR #4
#6	Search (safe [TIAB] OR safety [TIAB] OR side-effect* [TIAB] OR undesirable effect* [TIAB] OR treatment emergent [TIAB] OR tolerability [TIAB] OR toxicity [TIAB] OR adrs [TIAB] OR (adverse [TIAB] AND (effect [TIAB] OR effects [TIAB] OR reaction [TIAB] OR reactions [TIAB] OR event [TIAB] OR events [TIAB] OR outcome [TIAB] OR outcomes [TIAB])))
#7	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#8	Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab]

#9	Search #1 AND #5 AND (#6 OR #7 OR #8)
#10	Search #9 NOT Medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2017
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#2	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#3	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#4	RHD* or "rhesus D"
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	MeSH descriptor: [gamma-Globulins] this term only
#8	MeSH descriptor: [Rho(D) Immune Globulin] this term only
#9	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G] this term only
#10	((anti-d or RH) near/3 (immun* or gamma*)):ti,ab
#11	((prophyla* or prevention*) near/3 (RH* or rhesus* or anti-d)):ti,ab
#12	(rh near/3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)):ti,ab
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#14	(anti-d or RH) near/3 (immun* or gamma*)
#15	(prophyla* or prevention*) near/3 (RH* or rhesus* or anti-d)
#16	rh near/3 (immunisa* or immuniz* or immunoprophylax*)
#17	#7 or #8 or #9 or #14 or #15 or #16
#18	#5 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#19	#5 and #13 in Trials
#20	#6 and #17 in Other Reviews
#21	#6 and #17 in Technology Assessments

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
RHD OR rhesus

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
RHD* OR rhesus

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
RHD OR rhesus