

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien:

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

Vom 20. August 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinische Grundlagen.....	3
2.2	Beschreibung der Methode.....	4
2.3	Bewertung der Testgüte von NIPT-RhD	4
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	4
	2.4.1 Festlegung einer Mindesttestgüte	6
2.5	Durchführungsbestimmungen.....	7
	2.5.1 Aufklärung und Beratung	8
2.6	Weitere Änderungen.....	9
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
4.	Bürokratiekosten	11
5.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

2.1 Medizinische Grundlagen¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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 kann nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe 2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit).

2.2 Beschreibung der Methode³

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

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

2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT-RhD

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

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Nutzen für die Schwangere und ihr Ungeborenes sowie Ungeborene in folgenden Schwangerschaften durch Verhinderung einer Sensibilisierung und gegebenenfalls nachfolgender schwerwiegender Erkrankungen des Fetus wie Anämie, Hydrops und Fruchttod bei der Konstellation RhD-negative Mutter und *RHD*-positivem Fetus (siehe 2.1. Medizinische

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

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

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

Grundlagen), sollte den, wenn auch geringen Nebenwirkungen des Blutproduktes bei nicht-indizierter präpartaler Gabe von Anti-D-Immunglobulin gegenübergestellt werden.

Die postnatale Kontrolle des Neugeborenen entsprechend Abschnitt D.1. der Mu-RL wird fortgeführt, um zu gewährleisten, dass auch bei falsch negativen Befunden der antenatalen Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors eine postpartale Anti-D-Gabe erfolgt und Sensibilisierungen vermieden werden. Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter ist somit weiterhin unmittelbar nach der Geburt der RhD-Faktor unter Beachtung der Ergebnisse des direkten Coombs-tests zu bestimmen.

2.4.1 Festlegung einer Mindesttestgüte

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

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

Daher wird die Anwendung der Tests auf Einlingsschwangerschaften begrenzt.

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

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

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

Bei der Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sollte die DIN ISO 15189 Berücksichtigung finden. So sind auch Maßnahmen zu treffen, die eine ausreichende Qualität der zu analysierenden Probe sicherstellen. Die Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken

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

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

gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 4 Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG¹¹)¹² ist zu beachten.

2.5 Durchführungsbestimmungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.5.1 Aufklärung und Beratung

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

Die Gendiagnostikkommission²¹ hat bei der Einordnung für die nicht-invasive Pränataldiagnostik an fetaler DNA aus mütterlichem Blut (NIPT) und der diesbezüglichen Berufsqualifikation wie folgt Stellung genommen: „Es handelt sich um eine genetische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung, da sie an genetischem Material erfolgt. Die genetische Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen hat gemäß § 15 Abs. 3 entsprechend § 10 Abs. 2 und 3 GenDG zu erfolgen. Die Voraussetzung zur Durchführung der fachgebundenen genetischen Beratung durch Gynäkologinnen und Gynäkologen bei NIPT ist die Qualifikation, deren essentielle Grundlagen sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen (Richtlinie

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

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

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

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

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

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

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

Genetische Beratung²², Abschnitt VII.3.4.)“ Hiervon unberührt bleiben die bereits vorhandenen Beratungsqualifikationen von Fachärztinnen oder Fachärzten für Humangenetik bzw. Ärztinnen und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, sowie von Frauenärzten, die ihre Bescheinigung „fachgebundene genetische Beratung“ im Rahmen der Übergangsregelung bis zum 10. Juli 2016 erworben haben. Nach Ablauf der Übergangsregelung wird der direkte Zugang zur Wissenskontrolle für die fachgebundene genetische Beratung nur noch solchen Ärztinnen und Ärzten ermöglicht, die mindestens 5 Berufsjahre nach Anerkennung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt nachweisen können.²²

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

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

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

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

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

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

2.6 Weitere Änderungen

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

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

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

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

3. Würdigung der Stellungnahmen

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

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

4. Bürokratiekosten

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

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

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
18.08.2016	G-BA	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“
22.09.2016	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit Nutzenbewertung
20.03.2018		Übermittlung des IQWiG-Abschlussberichtes D16-01 „Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung“ an den G-BA
26.03.2020	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 i.V.m. § 8 Absatz 2 Satz 2 VerfO)
25.06.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none">• Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen• Anhörung

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
23.07.2020	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
20.08.2020	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss
26.10.2020		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
23.11.2020		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
24.11.2020		Inkrafttreten des Beschlusses

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken