



IQWiG-Berichte – Nr. 1418

Anti-D-Prophylaxe

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon

Evidenzbericht

Auftrag: V21-12F
Version: 1.0
Stand: 13.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Anti-D-Prophylaxe – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Auftragsnummer

V21-12F

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kevin Rudolf
- Julia Gowik
- Claudia Mischke
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Rho(D)-Immunglobulin, Abort – Eingeleiteter, Systematische Übersicht

Keywords

Rho(D) Immune Globulin, Abortion – Induced, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
4 Methoden	4
4.1 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	4
4.2 Methodik gemäß Projektskizze.....	4
4.2.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	4
4.2.1.1 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	5
4.2.1.2 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	5
4.2.2 Informationsbeschaffung.....	5
4.2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	5
4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien.....	6
4.2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	6
4.2.2.4 Selektion relevanter Studien	7
4.2.3 Informationsdarstellung und Synthese	7
4.2.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	7
4.2.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)	9
4.2.3.3 Metaanalysen	9
4.2.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	10
4.2.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz.....	10
4.2.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz.....	11
4.2.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	13
5 Ergebnisse.....	14
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	14
6 Anmerkungen zu den Ergebnissen	17
7 Literatur	18
8 Studienlisten	20
8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten	20

8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	20
Anhang A	Suchstrategien.....	24
A.1	Bibliografische Datenbanken	24
A.2	Studienregister	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Participants Intervention Comparison Outcomes (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkte)
p. m.	post menstruationem (nach der letzten Menstruation)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RhD	Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D)
RD	absolute Risikodifferenz
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Weiterentwicklung der interdisziplinären S2k-Leitlinie „Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon“ (Registernummer der AWMF: 015-094) [2] zu einer S3-Leitlinie.

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Anti-D-Prophylaxe im Vergleich zu keiner Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-D(RhD)-negativen Frauen, bei denen ein medikamentöser oder operativer Schwangerschaftsabbruch bis zur Schwangerschaftswoche 14 + 0 nach Eintritt der letzten Menstruation (p. m.) durchgeführt wird.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 01.10.2021 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) bei der Weiterentwicklung einer interdisziplinären S2k-Leitlinie „Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon“ [2] zu einer S3-Leitlinie zu unterstützen.

Insgesamt wurden 8 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer internen Projektskizze einen Evidenzbericht erstellte. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatoren und Ansprechpartnerinnen und -partner des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen fand am 12.05.2022 statt. Die Evidenzberichte wurden an die Koordinatorinnen und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es gab keine Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.

4.2 Methodik gemäß Projektskizze

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus der Projektskizze wieder.

Die PICO-Fragestellung wird durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4]. Das PICO-Schema wurde von der Leitliniengruppe zur Weiterentwicklung der interdisziplinären S2k-Leitlinie „Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon“ (Registernummer der AWMF: 015-094) [2] zu einer S3-Leitlinie festgelegt.

4.2.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: RhD-negative Frauen, bei denen ein medikamentöser oder operativer Schwangerschaftsabbruch bis zur Schwangerschaftswoche 14 + 0 p. m. durchgeführt wird
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Anti-D-Prophylaxe innerhalb von 72 Stunden nach dem Schwangerschaftsabbruch
E3	Vergleichsintervention: keine Behandlung mit Anti-D-Prophylaxe
E4	Endpunkte: nachfolgende Anti-D-Isoimmunisierung / Sensibilisierung, Komplikationen bei nachfolgenden Schwangerschaften, allergische Reaktion auf Anti-D-Prophylaxe / Infektion durch Anti-D-Prophylaxe, Akzeptanz durch die Schwangere
E5	Studientypen: RCTs und ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien (schrittweiser Einschluss von niedrigeren Evidenzstufen bei ungenügender Zahl und / oder Qualität: quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien)
E6	Studiendauer: keine Einschränkung
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
E9	Publikationszeitraum: keine Einschränkung
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6], TREND- [7] oder STROBE-Statements [8] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; p. m.: nach der letzten Menstruation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RhD: Antigen D des Rhesus-Blutgruppensystems (Rhesus D); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

4.2.1.1 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der darzustellenden Intervention ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Evidenzbericht explizit vermerkt.

4.2.1.2 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt sind, können ggf. unberücksichtigt bleiben.

4.2.2 Informationsbeschaffung

4.2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 19.05.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ für die Evidenzdarstellung herangezogen werden, erfolgt nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten

systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2.2).

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls wird auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt: Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
 - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Autorenanfrage(n)

4.2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Hinsichtlich des Publikationszeitraums gab es keine Einschränkung. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien.

Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Hinsichtlich des Publikationszeitraums gab es keine Einschränkung. Mit der MEDLINE-Suchstrategie werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [9]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien (MEDLINE). In der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche werden Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.2.4 Selektion relevanter Studien

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

Duplikate werden mit Hilfe von EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.2.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgt durch eine Person und wird von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Das Vorgehen zu der Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.2.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Nach dieser Bewertung werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [10]. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wird als relativer Effektschätzer primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wird im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wird vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wird in der Regel durch den Median des Risikos der Kontrollgruppe in den eingeschlossenen Einzelstudien bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos werden mithilfe der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit werden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse berechnet. Wird keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgt eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wird standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [11] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [12] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wird dieses angegeben.

Für stetige Daten wird primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollen oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wird), wird außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse können ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden ist. Für die Entscheidung hierüber wird sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse können ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß ist. Als Orientierung für die Entscheidung dient ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

Die festgelegten Grenzen von 70 % und 15 Prozentpunkte können in begründeten Einzelfällen projektspezifisch verändert werden.

4.2.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wird zunächst endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand der unten aufgeführten Kriterien bewertet. Dazu erfolgt jeweils eine Bewertung mit „adäquat“, „unklar“ oder „nicht adäquat“. Die Voraussetzungen für eine Bewertung mit „adäquat“, sowie die wesentlichen Aspekte welche zu einer Bewertung mit „nicht adäquat“ führen können, werden im Folgenden für jedes Kriterium erläutert. Eine Bewertung mit „unklar“ erfolgt grundsätzlich dann, wenn keine bzw. keine ausreichenden Angaben zur adäquaten Bewertung zur Verfügung stehen. Im Evidenzprofil werden abschließend die Studienlimitationen studienübergreifend und endpunktspezifisch durch die Bewertungen „keine“, „schwerwiegend“, „sehr schwerwiegend“ dargestellt.

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [13] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [14]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive KI dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Sind in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wird aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Bei 3 und 4 Studien erfolgt vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ ist und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung besteht. Andernfalls wird ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, bleibt es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische

und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Kann die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wird das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [15]. Kann die Heterogenität nicht erklärt werden, so wird, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wird abgesehen, falls sich die KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen weisen.

4.2.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Personengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In den Evidenzbericht werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgenden Faktor bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Dauer der Schwangerschaft (≤ 9 oder > 9 Schwangerschaftswochen)

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

4.2.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. hinsichtlich möglicher Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden Endpunkt wird eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich des jeweiligen Vertrauens in die Effektschätzung getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [16,17]:

- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist hoch: Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei der Effektschätzung liegt.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist mäßig: Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei der Effektschätzung liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.

- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt: Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zur Effektschätzung sein kann.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist sehr gering: Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist.

Die Bewertung erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [16]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wird bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz werden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.2.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wird aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.2.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt [18].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wird bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgt anhand der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigt, wird die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. Ist der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wird die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wird die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wird die Inkonsistenz auch anhand dieser bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgt, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen kann z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wird.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wird bei starker oder sehr starker Indirektheit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit kann auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [19].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wird um 1 Stufe abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich ist.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassen eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruht, welche einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigt, welche Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen lässt [20].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wird wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür ist neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Außerdem können sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [21]. Bei ausreichender Personenzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. Mittelwertdifferenz oder standardisierte Mittelwertdifferenz im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt.

Andernfalls erfolgt eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen mittelgroßen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder -0,5 umfasst. In diesen Fällen, in denen ein mittelgroßer Effekt und gleichzeitig auch der Nulleffekt überdeckt wird, sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wird in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten KI-Grenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im KI enthalten sind.

4.2.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz wird in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe ist bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern könnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe kann bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 liegt, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorliegen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen KIs) geschätzt werden konnten [22].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz wird bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet [22].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz wird bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern oder Verzerrungsquellen aufgewertet [22].

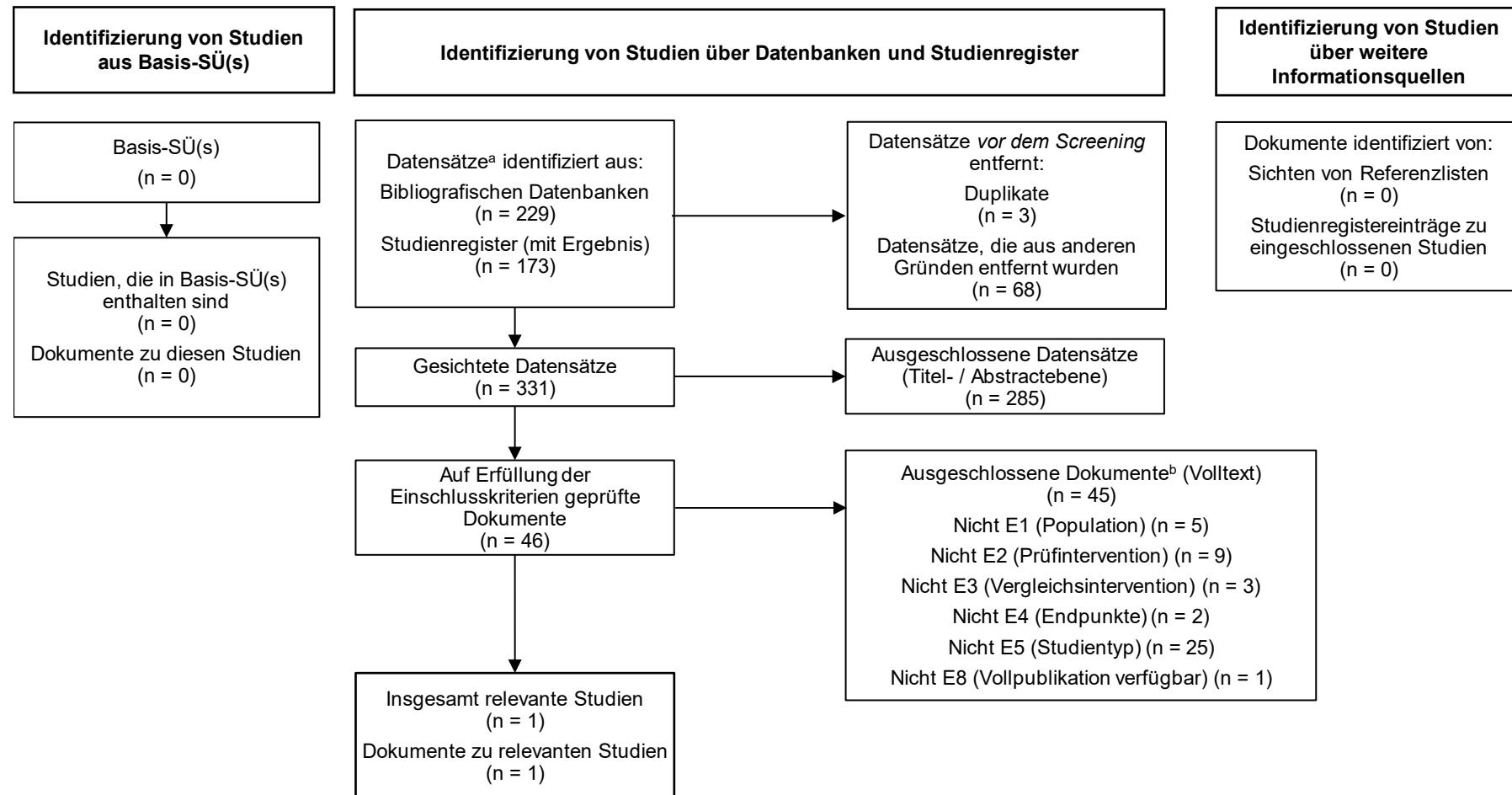
5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 17.06.2022) und der Suche in Studienregistern (letzte Suche am 19.07.2022) sind in Anhang A dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Von den 3 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt 1 relevante Studie identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Goldman 1972 ^a	ja [23]	nein / nein
a. In dieser Studie wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet.		

Die Daten aus der nicht randomisierten vergleichenden Studie Goldman 1972 waren für den Evidenzbericht nicht verwertbar. Die Angaben zu den eingesetzten Messinstrumenten waren unklar und Informationen zu den angewendeten statistischen Verfahren sowie zu Grenzwerten für die Einteilung der Anti-D-Isoimmunisierung fehlten. Darüber hinaus stellte die relevante Population nur eine Subgruppe innerhalb der Studie dar, für die keine Angaben zu gruppenspezifischen Charakteristika vorlagen. Die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn, die aufgrund der fehlenden Randomisierung unklar war, konnte somit nicht geprüft werden. Die fehlenden Informationen konnten aufgrund des bereits mehrere Jahrzehnte zurückliegenden Zeitpunkts der Publikation nicht durch Autorenanfragen eruiert werden.

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Das Ergebnis der Recherche unterstreicht die unzureichende Evidenzlage für die vorliegende Fragestellung, da weder relevante RCTs noch nicht randomisierte vergleichende Studien mit verwertbaren Daten zu den in Tabelle 1 aufgeführten Endpunkten identifiziert werden konnten.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Sicherer Schwangerschaftsabbruch [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ anmeldung/1/II/015-094.html>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. 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. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
9. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
11. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
12. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

13. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
14. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
16. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
17. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
23. Goldman JA, Eckerling B. Prevention of Rh immunization after abortion with Anti-Rh (D)-immunoglobulin. *Obstetrics & Gynecology* 1972; 40(3): 366-370.
24. Wong SS, 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.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Chan MC, Gill RK, Kim CR. Rhesus isoimmunisation in unsensitised RhD-negative individuals seeking abortion at less than 12 weeks' gestation: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Health* 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjsex-2021-201225>.
2. NICE. Abortion care: NICE guideline [NG140] [online]. 2019 [Zugriff: 18.05.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/evidence>.
3. Schmidt-Hansen M, Lord J, Hawkins J et al. Anti-D prophylaxis for rhesus D (RhD)-negative women having an abortion of a pregnancy up to 13+6 weeks' gestation: a systematic review and new NICE consensus guidelines. *BMJ Sex Reprod Health* 2020; 47(2): 84-89. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjsex-2019-200536>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Barron SL. Rh iso-immunization following abortion. *Journal of Reproduction & Fertility* 1971; 27(1): 157. <https://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0270157-a>.
2. Edwards RF. The place for anti-D gamma globulin in abortion. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1970; 10(2): 96-98. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828x.1970.tb00408.x>.
3. Finger H, Emmerling P. [Rhesus sensitization following abortion]. *Dtsch Med Wochenschr* 1970; 95(18): 1025-1028.
4. Gavin PS. Rhesus sensitization in abortion. *Obstetrics & Gynecology* 1972; 39(1): 37-40.
5. Hisanaga S, Arakawa K, Hamada T et al. RH (D)-isoimmunization of Japanese women. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1973; 20(1): 34-38.

Nicht E2

1. Rh immunisation and abortion. *Lancet* 1970; 2(7664): 141.
2. Bliss RT, Schwartz GA. Minimal risk of Rh sensitization in induced abortions. *Abdom Surg* 1978; 20(2): 35-36.
3. Hollan SR, Szelenyi JG, Soter VN et al. Therapeutic abortion as a possible source of Rh immunization. *Acta Med Acad Sci Hung* 1970; 27(3): 337-340.
4. Krieg H, Kasper C. [ABO incompatibility and abortion]. *Arch Gynakol* 1967; 204(2): 240-242. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01547285>.
5. Lakoff KM, Klein J, Bolognese RJ et al. Transplacental hemorrhage during voluntary interruption of pregnancy. *J Reprod Med* 1971; 6(6): 260-261.
6. Murray S, Barron SL. Rhesus isoimmunization after abortion. *Br Med J* 1971; 3(5766): 90-92. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5766.90>.

7. Queenan JT, Kubarych SF, Shah S et al. Role of induced abortion in rhesus immunisation. *Lancet* 1971; 1(7704): 815-817. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91493-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91493-0).

8. Szabo S, Asztalos M, Aszodi L. [Influence of the interruption of pregnancy on fetomaternal isoimmunization (preliminary report)]. *Zentralbl Gynakol* 1969; 91(38): 1244-1248.

9. Turczynski T. [Immunology of abortion in the light of the Hirsfeld theory of clinical investigations]. *Gynaecologia* 1960; 149: 376-382.

Nicht E3

1. Bajtai G, Ambrus M, Uj M et al. [Danger of Rh-isoimmunisation in induced abortion and its prevention using anti-Rh (D) immunoglobulin]. *Zentralbl Gynakol* 1972; 94(29): 922-925.

2. Kiss D, Szoke B. [Prevention of Rh-isoimmunization in connection with spontaneous abortion and interruption of pregnancy]. *Zentralbl Gynakol* 1974; 96(13): 398-401.

3. Simonovits I. Efficiency of anti-D IgG prevention after induced abortion. *Vox Sang* 1974; 26(4): 361-367. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1974.tb02706.x>.

Nicht E4

1. Judelsohn RG, Berger GS, Wallace RB et al. Rh-immune globulin in induced abortion: utilization in a high-risk population. *American Journal of Obstetrics &Gynecology* 1972; 114(8): 1031-1034. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90864-2](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(72)90864-2).

2. Judelsohn RG, Townsend MK, Branch BN. Optimal utilization of Rh immunoglobulin in induced abortion. *Obstetrics &Gynecology* 1973; 42(6): 827-830.

Nicht E5

1. Induced abortion. *Medical Letter on Drugs &Therapeutics* 1970; 12(24): 98-100.

2. Abortion sequel--Rh problems. *Northwest Med* 1971; 70(1): 29.

3. Barron SL. Induced abortion and Rh-isoimmunisation. *Lancet* 1969; 1(7606): 1159.

4. Beck A. [Rhesus-prophylaxis during interventions in early pregnancy]. *Wien Med Wochenschr* 1983; 133(23-24): 613-618.

5. Berger GS, Keith L. Utilization of Rh prophylaxis. *Clinical Obstetrics &Gynecology* 1982; 25(2): 267-275. <https://dx.doi.org/10.1097/00003081-198206000-00006>.

6. Bergmann H. [On the problem of abortion in Rh-immunized women]. *Wien Med Wochenschr* 1960; 110: 507-509.

7. Costley WB, Matthews AE. Transplacental haemorrhage in induced abortion. *Lancet* 1972; 1(7755): 843. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)90822-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(72)90822-7).

8. Danforth DN. Gynecology and obstetrics. *Surgery, Gynecology &Obstetrics* 1971; 132(2): 221-225.

9. Eklund J. Embryonic Rhesus-positive red cells stimulating a secondary response after early abortion. *Lancet* 1981; 2(8249): 748. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91070-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91070-9).

10. Freda VJ, Gorman JG, Galen RS et al. The threat of Rh immunisation from abortion. *Lancet* 1970; 2(7664): 147-148. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)92724-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(70)92724-8).
11. Ghosh SC. Induced abortion and Rh-isoimmunisation. *Lancet* 1969; 1(7603): 1021. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)91816-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)91816-9).
12. Goldsmith S. Early abortion in a family planning clinic. *Fam Plann Perspect* 1974; 6(2): 119-122.
13. Jorgensen J. Rhesus-antibody development after abortion. *Lancet* 1969; 2(7632): 1253-1254. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90785-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90785-5).
14. Katz J, Marcus R. The incidence of Rh iso-immunization in termination of early pregnancy. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 1972; 46(25): 843-844.
15. Kuller JA. Rh immune globulin prophylaxis for threatened abortions. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1991; 164(2): 703-704. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)80058-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(11)80058-x).
16. Maas DH. [Anti-D prophylaxis after abortions and interruptions]. *Fortschr Med* 1979; 97(4): 148-152.
17. Mark A, Foster AM, Grossman D et al. Foregoing Rh testing and anti-D immunoglobulin for women presenting for early abortion: a recommendation from the National Abortion Federation's Clinical Policies Committee. *Contraception* 2019; 99(5): 265-266. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2019.02.008>.
18. Matthews CD, Matthews AE, Gilbey BE. Antibody development in rhesus-negative patients following abortion. *Lancet* 1969; 2(7615): 318-319. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90073-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90073-7).
19. Miller JM. Medical abortion in South Australia. A critical assessment of early complications. *Med J Aust* 1973; 1(17): 825-830.
20. Murray S, Barron SL. Transplacental haemorrhage in induced abortion. *Lancet* 1972; 1(7757): 954-955. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)91513-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(72)91513-9).
21. Queenan JT. Role of Rho(D) immune globulin in induced abortions. *Mod Treat* 1971; 8(1): 159-168.
22. Russell KP. RhoGam--current status. *Calif Med* 1970; 113(6): 44-45.
23. Savage W, Paterson I. Abortion: methods and sequelae. *Br J Hosp Med* 1982; 28(4): 364, 369-372 passim.
24. Urquhart DR, Templeton A. Reduced risk of isoimmunisation in medical abortion. *Lancet* 1990; 335(8694): 914. [https://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90512-4](https://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)90512-4).
25. Woodrow JG. Rh-immunisation and its prevention. *Nord Med* 1971; 85(22): 704-705.

Nicht E8

1. Perrault R. Low concentration antibodies. VI. Immunogenesis of anti-f. A new look at the Rh system. Upsala Journal of Medical Sciences - Supplement 1972; 12: 1-65.

Anhang A Suchstrategien

A.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 18, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [24] – High specificity strategy

#	Searches
1	Rh-Hr Blood-Group System/
2	Rh Isoimmunization/
3	(RHD* or "rhesus D").ti,ab.
4	1 or 2 or 3
5	gamma-Globulins/
6	"Rho(D) Immune Globulin"/
7	Immunoglobulin G/
8	5 or 6 or 7
9	(prevention & control or "therapeutic use").fs.
10	8 and 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	10 or 11 or 12 or 13
15	4 and 14
16	Cochrane database of systematic reviews.jn.
17	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
18	meta analysis.pt.
19	16 or 17 or 18
20	19 not (exp animals/ not humans.sh.)
21	20 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
22	15 and 21

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	„Rh-Hr Blood-Group System“[mh]
2	„Rh Isoimmunization“[mh]
3	(RHD* or "rhesus D")[title] OR (RHD* or "rhesus D")[abs]
4	#1 OR #2 OR #3

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 16, 2022

#	Searches
1	exp Abortion Induced/
2	abortion*.ti,ab.
3	(terminat* adj3 pregnanc*).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	and/4,8
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	or/10-11
13	9 not 12
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 5 of 12, May 2022

#	Searches
#1	[mh "Abortion, Induced"]
#2	abortion*:ti,ab
#3	(terminat* NEAR/3 pregnanc*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Rh-Hr Blood-Group System"]
#6	[mh ^"Rh Isoimmunization"]
#7	(RHD* or "rhesus D"):ti,ab
#8	#5 or #6 or #7
#9	#4 and #8
#10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#12	#11 in Trials

A.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] (abortion OR miscarriage)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
abortion OR pregnancy termination OR miscarriage OR early pregnancy failure [with Results only]