



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

**Präsident**  
Prof. Dr. Diethelm Wallwiener  
Ärztlicher Direktor  
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Hausvogteiplatz 12  
D – 10117 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30 514883333  
Telefax: +49 (0) 30 51488344  
info@dggg.de  
www.dggg.de

**DGGG-Stellungnahmensekretariat**  
Frauenklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Universitätsstraße 21-23  
91054 Erlangen  
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063  
+49 (0) 9131-85-33507  
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951  
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-  
erlangen.de  
[www.frauenklinik-uk-erlangen.de](http://www.frauenklinik-uk-erlangen.de)

04.10.2016

### 237. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Es soll sich um ein relevantes Gesundheitsproblem handeln.	
1. Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht der Umstand, dass allen Rhesus-D negativen Müttern (bei ca. 715.000 Geburten /15 % ca. 107.250 Schwangeren) eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden muss, auf die in Fällen verzichtet werden könnte, in denen das ungeborene Kind selbst Rhesus-D negativ ist und somit weder eine Abwehrreaktion bei der Mutter verursacht noch einer Gefahr durch mütterliche Anti-Rhesus-D Antikörper ausgesetzt wird?	1998 erschien die erste Publikation <sup>1</sup> , die davon berichtete, dass bei Schwangeren mittels molekulargenetischer Untersuchung die fetalen Blutgruppenmerkmale im Rhesussystem bestimmt werden können. Seitdem haben in Europa zahlreiche Länder national <sup>2-5</sup> als auch regional <sup>6, 7</sup> dieses Verfahren etabliert, um die pränatale Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Frauen gezielt durchzuführen.  Es spricht einiges dafür, auch in Deutschland diesen innovativen, pränatalen, nicht-invasiven Test (NIPT) des fetalen Rhesusstatus aus mütterlichem Blut einzuführen.
2. Ist das gegenwärtig gemäß den geltenden Mu-RL praktizierte Vorgehen mittels Anti-D-Prophylaxe, aus Ihrer Sicht angemessen?	Einige internationale Studien haben zeigen können, dass bereits im 1. Trimenon valide der fetale Rhesusfaktor aus maternalem Blut bestimmt werden kann <sup>7, 8</sup> . Rhesus-negative Frauen ohne Alloimmunisierung sollten die Option bekommen, eine gezielte Anti-D-Prophylaxe in der Schwan-



	<p>gerschaft durchführen zu lassen. Vom ethischen Standpunkt kann argumentiert werden, dass geeignete nicht-invasive Testverfahren etabliert wurden, die es ermöglichen, den fetalen Rhesusfaktor sicher zu bestimmen und daher nicht-indizierte Applikationen von humanen Immunglobulinen zu verhindern.<sup>9</sup></p> <p>Aus Sicht des Autors ist eine Änderung der Mutterschaftsrichtlinie diesbezüglich in Deutschland wünschenswert. Die Vorteile sind in der Frage 6) beantwortet.</p>
<p>3. Welcher Test (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu geräte-technischen Voraussetzungen) ist aus Ihrer Sicht geeignet, um den Rhesus-D-Faktor des Ungeborenen sicher zu bestimmen und zu welchem Zeitpunkt soll dieser Test durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Test möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit bei Mehrlingsschwangerschaften an.</p>	<p>Das Rhesus-Blutgruppensystem ist komplex, und es wurden mehr als 200 Genvarianten beschrieben. Der Nachweis von spezifischen Polymorphismen im RHD-Gen erfolgt molekulargenetisch mittels Real-Time-PCR in Kombination mit geeigneten Nachweisverfahren. Im Folgenden werden einige Literaturstellen aufgelistet, die die entsprechenden Kenngrößen der Testverfahren beschreiben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Banch Clausen et al.<sup>4</sup>: 2-Jahres-Follow-up (n=12.668) nach Einführung eines nationalen nicht-invasiven Tests für Rhesus-negative Schwangere in Dänemark (25 SSW). Sensitivität: 99,86%, Spezifität: 99,14%, Falsch positive: 0,32%, Falsch negative: 0,08%.</li><li>-Müller et al.<sup>10</sup>: Feasibility-Studie aus Göttingen. Bei initial 1.022 Schwangeren in der 6.-32. SSW durchgeführt. Sensitivität: 99,7%, Spezifität: 98,1-99,2%, Positiver Vorhersagewert: 99,0-99,5%, Negativer Vorhersagewert: 99,4-99,7%</li><li>-Mackie et. al.<sup>11</sup>, aktuelle Metaanalyse von 2016. 13 Studien mit 10.290 Tests. Sensitivität: 99,3% (Real time quantitative PCR), Spezifität: 98,4%.</li></ul> <p>Mehrlingsschwangerschaften: Hierzu sind die Daten sehr limitiert. Minon et al.<sup>12</sup> beschrieben 18 Zwillingschwangere, bei denen die pränatale nicht-invasive Rhesusbestimmung in allen Fällen korrekt war. Die NIPT ergab einen positiven Test, sobald mindestens ein Zwilling Rhesus-positiv war (bei di-chorialen Zwillingen sind unterschiedliche Rhesus-Blutgruppen möglich).</p>



<p>4. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?</p>	<p>Die Göttinger Arbeitsgruppe<sup>10</sup> verwendete ein vom SAFE (Special Non-invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation Network) publiziertes Protokoll.</p> <p>Bis dato existiert kein einheitliches Protokoll zur Durchführung der fetalen RHD-Genotypisierung aus maternalem Plasma. Es werden sowohl in-house bzw. national / international etablierte Protokolle (siehe z.B. das von PD Dr. Bamberg zitierte Protokoll, Literatur Nr. 10) als auch kommerzielle Kits (z.B. Free DNA Fetal Kit® RhD) verwendet.</p>
<p>5. Wie hoch ist der Anteil der Tests, die zu keinem aussagekräftigen Befund führen und welche Gründe haben dazu geführt?</p>	<p>In 2,2-12% muss mit einem nicht aussagekräftigen Testergebnis gerechnet werden<sup>4, 6</sup>. In der Literatur werden diese als Rhesus-positiv gewertet und eine antenatale Rhesus-Prophylaxe durchgeführt.</p>
<p>6. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für die Zielgruppe gegenüber dem derzeit verwendeten Verfahren und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?</p>	<p>In Deutschland erhalten jährlich ca. 40.000 Rhesus-negative Schwangere unnötig eine präpartale Anti-D-Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Arzneimittel Kostenersparnis: 40.000 x 91,39 Euro (Rhophylac®, Rote Liste 2016)=3.655.600 Euro</li> <li>-Potenzielle Infektionsvermeidung: Bei der Anti-D-Prophylaxe handelt es sich um Immunglobuline von Spendern, daher können Infektionskrankungen durch die Übertragung von Erregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Es wurden Fälle von Hepatitis C<sup>13</sup> und Creuzfeld Jakob beschrieben.</li> <li>-Verhinderung von allergoiden/anaphylaktischen Reaktionen auf die Anti-D-Prophylaxe</li> <li>-Verkürzung des stationären Klinikaufenthaltes, da Rhesus-negative Wöchnerinnen bei einem positiven pränatalen Test unmittelbar nach der Geburt die Anti-D-Prophylaxe erhalten können.</li> <li>-Humanes Anti-D Immunglobulin wird von immunisierten Spendern gewonnen und importiert. Ein monoklonal hergestelltes Präparat steht derzeit noch nicht zur Verfügung</li> </ul>
<p>7. Welche negativen Folgen sind durch den Test zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch-negative Befunde)?</p>	<p>Eine Limitation der fetalen molekulargenetischen Bestimmung des Rhesusfaktors stellen falsch-negative Befunde (0,03-0,08%)<sup>4, 5</sup> dar. Hierbei würde keine Anti-D-Prophylaxe appliziert und</p>



	<p>eine Rhesusimmunisierung (0,007/100.000 Geburten) könnte die Folge sein.</p> <p>Ursachen falsch-negativer Befunde sind:</p> <p>-Zu geringe Konzentration von zellfreier fetaler DNA im maternalen Blut. Die Durchführung von Kontrollreaktionen, die die Konzentration fetaler DNA in der Blutprobe quantifiziert, wäre ein Ansatz. Alternativ eine zweite Analyse in einer höheren Schwangerschaftswoche<sup>14</sup>.</p> <p>Bei falsch-positiven Befunden würde eine Rhesus-negative Schwangere unnötig die pränatale Anti-D-Prophylaxe erhalten.</p> <p>Insgesamt kann durch die Automatisierung der Probenanalyse die Rate an Kontamination und Probenverwechslung reduziert werden.</p>
<p>8. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um den Test durchzuführen?</p>	<p>Das ist schwierig einzuschätzen. Voraussetzung ist, dass die Bundesärztekammer in den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten bei der Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Frauen die Regelung verändern würde, sodass generell eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren nicht notwendig ist, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren Rhesus-negativ getestet wurde. Somit wäre die rechtliche Grundlage aus Sicht der Transfusionsmedizin geschaffen.</p> <p>Im aktuellen (2016) Entwurf der „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) ist folgende Formulierung unter 4.12.1.5 vorgesehen „Eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren ist nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren Rh-negativ (D negativ) bestimmt wurde“.</p> <p>Nach unserer Kenntnis und Einschätzung, wird die RHD-Genotypisierung von zellfreier fetaler DNA aus mütterlichem Plasma bisher in Deutschland nur an einigen wenigen, ausgewählten Zentren durchgeführt. Diese Labore sollten auch primär involviert werden.</p> <p>Bei einer bundesweiten Einführung in Deutschland müssten pro Jahr ca. 107.000 Rhesus-negative Schwangere untersucht werden. In Dänemark wurden 5 Laboratorien mit 9.500 Proben pro Jahr etabliert<sup>4</sup>. Die Niederländer verfolgen</p>



	<p>einen zentralistischen Ansatz, wo nur ein Labor jährlich 23.000 Blutproben analysiert<sup>5</sup>.</p> <p>Alternativ kann in einer Übergangsphase der nicht-invasive, pränatale Test zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors den entsprechenden Frauen angeboten werden, die dann zwischen der NIPT oder dem konventionellen Management mit einer generellen Anti-D-Prophylaxe zwischen 28-30 SSW wählen.</p> <p>Soothill und Kollegen<sup>6</sup> haben 2014 berichtet, dass in einer Pilotstudie in drei Regionen Südwest-Englands die nicht-invasive Bestimmung des fetalen Rhesus-faktors aus maternalen Blut (nicht immunisierte Rhesus-negative Schwangere) angeboten wurde. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass ohne weitere Investitionen die Testung möglich war, und sie empfahlen die nationale Einführung dieses Verfahrens im NHS.</p> <p>Aus logistischer Sicht können die Blutproben nach der Abnahme 5-8 Tage bei Raumtemperatur gelagert bzw. transportiert werden.</p> <p>Um eine Degradierung zellfreier DNA und daraus resultierend eine mögliche falsch-negative Bestimmung zu vermeiden, müssen die Proben möglichst umgehend, jedoch spätestens innerhalb von 48 h nach Abnahme im Labor sein.</p>
<p>9. Welche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für die Bestimmung des Anti-D-Faktors beim Ungeborenen für erforderlich?</p>	<p>Grundsätzlich sollte die Bestimmung des fetalen RHD-Genotyps spezialisierten Laboratorien vorbehalten bleiben, die über Personal mit ausreichender Erfahrung auf diesem Gebiet verfügen</p> <p>mögliche Qualitätsvorgaben könnten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bestimmung von mind. 2 RHD-Exonen-Wiederholung der RHD-Genotypisierung mit einer neuen Blutprobe bei negativem Ergebnis oder falls die Erstbestimmung aus einer Probe vor der 18. SSW erfolgte*</li><li>- Mitführen interner Positiv- und Negativkontrollen sowie Extraktions- und PCR-(Blank-) Kontrollen bei jeder Bestimmung</li><li>- Regelmäßige Teilnahme an externen Qualitätskontrollen (z.B. WHO-Referenz Qualitätskontrolle)</li></ul>



	<p>* alternativ bzw. ergänzend wäre zu fordern, dass eine gleichzeitige Bestimmung einer zuverlässigen Positivkontrolle für das Vorhandensein fetaler DNA erfolgt; diese ist jedoch aktuell weder etabliert noch allg. verfügbar.</p>
<p>10. Zu welchem Zeitpunkt sollte der Test durchgeführt werden?</p>	<p>In der Literatur werden unterschiedliche Gestationsalter für den Test beschrieben. Sowohl in Studien als auch in etablierten Screeningprogrammen wurde ab der 8. SSW bis zur 40. SSW der Test durchgeführt.</p> <p>Da die Konzentration der zellfreien fetalen DNA im maternalen Blut vom Gestationsalter abhängig ist, wird empfohlen, die Blutprobe nach der 12. SSW zu gewinnen. Die aktuelle Publikation von Chitty et al.<sup>8</sup> zeigte, dass in der 11.–13. SSW die Sensitivität für den Nachweis von rhesuspositiven Feten bei 99,83% lag.</p> <p>Bei einer Testung in der 12. SSW könnte bei einem negativen Ergebnis und folgenden Ereignissen auf eine Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden<sup>15</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Invasive, pränatale, diagnostische Verfahren (Chorionzottenbiopsien, Amniozentesen, Chordozentese)</li> <li>-andere intrauterine Eingriffe (Shuntanlage, Embryoreduktion, Fetoskopien)</li> <li>- vaginale Blutungen</li> <li>- Äußerer Wendungsversuch</li> <li>-Stumpfes Bauchtrauma</li> </ul> <p>Auch auf die empfohlene Wiederholung der Rhesusprophylaxe 12 Wochen nach der ersten Applikation kann bei einem negativen NIPT verzichtet werden.</p> <p>Insgesamt erscheint eine Analyse zwischen der 12. und 22. SSW sinnvoll, beispielsweise, wenn das Ultraschall Erst- oder Zweittrimester Screening durchgeführt wurde. Bezüglich der Wirtschaftlichkeit des Tests wird das 1. Trimenon empfohlen (siehe Frage 11).</p>
<b>Einschätzung der Wirtschaftlichkeit</b>	
<p>11. Wie beurteilen Sie die Wirtschaftlichkeit des von Ihnen empfohlenen Tests im Vergleich zur derzeit praktizierten</p>	<p>Hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Relation sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gestationsalter des Screenings: Eine französi-</li> </ul>



<p>Anti-D-Prophylaxe bei allen Rhesus-D negativen Frauen?</p>	<p>sche Pilotstudie<sup>16</sup> zeigte, dass die Kosten im 1. Trimenon geringer waren als im 3. Trimenon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anzahl der untersuchten Genpolymorphismen im Rhesus Gen: RHD Exon 4, RHD Exon 5 +7, RHD Exon 5 +10, RHD Exon 7 +10</li> <li>-Simultane Kontrollreaktion zur Bestimmung der zellfreien, fetalen DNA-Konzentration im maternalen Blut</li> <li>-Fortsetzung oder Beenden der Rhesusbestimmung aus Nabelschnurblut bei Rhesus-negativen Frauen</li> </ul> <p>Eine aktuelle theoretische Analyse aus Kanada kommt zu dem Schluss, dass die Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Schwangeren Kosten reduzieren und die ungewollte Immunisierungsrate nicht erhöhen würde<sup>17</sup>.</p>
<p>12. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Tests pro Untersuchung?</p>	<p>Hierzu gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen. Die Kosten pro Analyse werden in einem Screeningprogramm zwischen 20 und 150 Euro betitelt<sup>14</sup>. Dabei ist der internationale Vergleich erschwert, da Laborkosten etc. erheblich variieren können. Es ist aber davon auszugehen, dass die Testverfahren kostengünstiger werden.</p> <p>Weiterhin nehmen die Lizenzgebühren durch den internationalen Patentschutz einen großen Anteil ein.</p> <p>Wir haben kürzlich eine Kalkulation der Kosten für eine pränatale nichtinvasive Diagnostik des fetalen RHD-Genotyps durchgeführt. Wir ermittelten dabei in Europa mittlere Kosten von 200 € (Spannbreite 149 – 279 €). Die Gesamtkosten für das (einmalige) Screening aller Rh-negativen Schwangeren (lt. Stat. Bundesamt gab es 714.927 Geburten im Jahre 2014, davon sind ca. 15%, also 107.239 Frauen Rh-negativ) würden damit 15,9 bis 29,9 Mio Euro / Jahr betragen.</p>
<p>13. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Testung aller Rhesus-D-negativen Schwangeren?</p>	<p>Siehe Frage 12.</p>



Literatur:

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, Poon PM, Redman CW, Wainscoat JS
	TI:	Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma
	SO:	N Engl J Med 1998, 339:1734-1738
2	AU:	Clausen FB
	TI:	Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care
	SO:	Prenat Diagn 2014, 34:409-415
3	AU:	Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, Madsen RD, Jensen K, Krog GR, Rieneck K, Sprogøe U, Homburg KM, Grønnet N, Dziegiel MH
	TI:	Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis
	SO:	Transfusion 2012, 52:752-758
4	AU:	Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR, Krog GR, Madsen RD, Nielsen KR, Rieneck K, Sprogøe U, Homburg KM, Bæch J, Dziegiel MH, Grønnet N
	TI:	Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark
	SO:	Prenat Diagn 2014, 34:1000-1005
5	AU:	de Haas M, van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F, van der Schoot CE
	TI:	A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D
	SO:	ISBT Science Series 2012, 7:164-167
6	AU:	Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G
	TI:	Use of cffDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative
	SO:	implementation in the NHS, BJOG 2014, 122:1682-1686
7	AU:	Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M
	TI:	Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy
	SO:	Obstet Gynecol 2012, 120:227-234
8	AU:	Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, Daniels G, Massey E
	TI:	Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation





	SO:	population based cohort study, BMJ 2014, 349:g5243
9	AU:	Kent J, Farrell AM, Soothill P
	TI:	Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice
	SO:	BMC Pregnancy Childbirth 2014, 14:87
10	AU:	Muller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Kohler M, Legler TJ
	TI:	The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible
	SO:	Transfusion 2008, 48:2292-2301
11	AU:	Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD
	TI:	The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis
	SO:	BJOG 2016
12	AU:	Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM
	TI:	Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium
	SO:	Transfusion 2008, 48:373- 381
13	AU:	Kenny-Walsh E
	TI:	Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti- D immune globulin. Irish Hepatology Research Group
	SO:	N Engl J Med 1999, 340:1228-1233
14	AU:	Legler t
	TI:	Fetale molekulargenetische Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Plasma
	SO:	Transfusionsmedizin 2014, 4:73-78
15	AU:	Bettelheim D, Deutinger J, Högy B
	TI:	Die Rhesusprophylaxe
	SO:	Die gelben Hefte 2001, 41:53-59
16	AU:	Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM
	TI:	Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study
	SO:	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012, 162:28-32
17	AU:	Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM
	TI:	Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination
	SO:	Ultrasound Obstet Gynecol 2015, 45:84-88



Die Stellungnahme wurde von

Herrn Privat-Dozent Dr. Christian Bamberg, Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin,  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 20246 Hamburg

Herrn Prof. Dr. Abdulgabar Salama, Institut für Transfusionsmedizin, Charité –  
Universitätsmedizin Berlin; 13353 Berlin

Frau OÄ Dr. Beate Mayer, Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin  
Berlin; 13353 Berlin

erstellt.

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener  
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann  
Leitlinienbeauftragter DGGG