

**Nicht invasive
Pränataldiagnostik (NIPD)
zur Bestimmung des Risikos
autosomaler Trisomien 13, 18
und 21 bei
Risikoschwangerschaften**

**Dokumentation der Anhörung zum
Vorbericht**

Auftrag: S16-06
Version: 1.0
Stand: 30.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.02.2017

Interne Auftragsnummer:

S16-06

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	3
2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	3
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	6
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	6
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	6
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	7
3.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	7
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Untersuchungsverlauf bei nicht auswertbarer NIPD	8
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Häufigkeit des Ausschlusses von Trisomie 13, 18 und 21 als alleinige Indikation für invasive Diagnostik.....	12
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Invasive Diagnostik nach auffälliger NIPD.....	18
3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Mögliche Verortung von NIPD im Untersuchungsalgorithmus	21
3.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	27
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Array-CGH	Array-based Comparative Genomic Hybridization (microarraybasierte vergleichende genomische Hybridisierung)
AV-Kanal	Atrio-Ventrikular-Kanal
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSMB	Data Safety Monitoring Boards
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCG	humanes Choriongonadotropin
HTA	Health Technology Assessment
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KV	Krankenversicherung
NIPD	nicht invasive Pränataldiagnostik
NIPT	nicht invasiver Pränataltest
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A (schwangerschaftsassoziertes Protein A)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 19.12.2017 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.12.2017 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.01.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 10 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 02.03.2018 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Faber, Renaldo; Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Forest Bendien, Véronique; Illumina Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Gembruch, Ulrich; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Germer, Ute; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Gillessen-Kaesbach, Gabriele; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Hausch, Marcus; Illumina Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Hofmann, Wera; LifeCodexx AG	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Kagan, Karl Oliver; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Kainer, Franz; Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V.	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja
Kozlowski, Peter; Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Krägeloh-Mann, Ingeborg; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Lutz, Michael; LifeCodexx AG	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Netzer, Christian; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Nicklas-Faust, Jeanne; Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Schaffer, Sven; Illumina Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Schramm, Thomas; Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Zweyer, Susanne; Roche Diagnostics Deutschland GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wiesemann, Claudia	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henn, Wolfram	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Assall, Oliver	IQWiG
Ehrlich, Martina	IQWiG
Forest Bendien, Véronique	Illumina Deutschland GmbH
Gembruch, Ulrich	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Henn, Wolfram	Universität des Saarlandes, Institut für Humangenetik & Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern
Hofmann, Wera	LifeCodexx AG
Keller, Sabine	IQWiG
Kozłowski, Peter	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.
Lutz, Michael	LifeCodexx AG
Mosch, Christoph	IQWiG
Netzer, Christian	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
Nicklas-Faust, Jeanne	Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.
Reuter, Annette	Gemeinsamer Bundesausschuss
Rörtgen, Thilo	Protokollant, Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Rummer, Anne	IQWiG
Schaffer, Sven	Illumina Deutschland GmbH
Sieben, Wiebke	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Zweyer, Susanne	Roche Diagnostics Deutschland GmbH

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
Wiesemann, Claudia

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Untersuchungsverlauf bei nicht auswertbarer NIPD Häufigkeit invasiver Diagnostik aufgrund nicht auswertbarer NIPD
TOP 2	Häufigkeit des Ausschlusses von Trisomie 13, 18 und 21 als alleinige Indikation für invasive Diagnostik
TOP 3	Invasive Diagnostik nach auffälliger NIPD Notwendigkeit invasiver Diagnostik nach auffälliger NIPD bei nahezu identischen diagnostischen Eigenschaften
TOP 4	Mögliche Verortung von NIPD im Untersuchungsalgorithmus
TOP 5	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 02.03.2018, 11:00 bis 12:25 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie alle zu der Erörterung unseres Vorberichts zur nicht invasiven Pränataldiagnostik.

Zwei Mitdiskutanten sind noch angemeldet, aber irgendwo auf dem Weg hierher verschüttgegangen. Wir werden sie herzlich begrüßen, wenn sie kommen. Ich denke, es ist aber sinnvoll, wenn wir schon anfangen.

Da ich davon ausgehe, dass die meisten von denen, die von außerhalb da sind, noch nicht an solchen Erörterungen teilgenommen haben, muss ich am Anfang einige organisatorische Hinweise geben.

Der erste und wichtigste ist der, dass die Erörterung aufgezeichnet wird, dass diese Aufzeichnung im Original auf unserer Internetseite veröffentlicht wird. Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen. Sie haben – das ist unsere Einordnung – mit Ihrem Hiersein dieser Veröffentlichung zugestimmt. Wenn Sie jetzt der Meinung sind, dass Sie das doch lieber nicht möchten, dann könnten Sie an dieser Erörterung nicht weiter teilnehmen. Da keiner aufsteht, gehe ich davon aus, dass jeder das so akzeptiert.

Der zweite Punkt ist der, dass wir diese Erörterungen durchführen, um, vielleicht auch im Unterschied zu manchen anderen ähnlichen Veranstaltungen, Fragen, die für uns aus den Stellungnahmen offengeblieben sind, hier zu stellen und zu erörtern. Die Erörterung soll nicht dazu dienen, dass die schriftlichen Stellungnahmen noch mal alle verlesen, wiederholt oder

Ähnliches werden. Gehen Sie bitte davon aus, dass wir die alle sorgfältig studiert haben. Gehen Sie davon aus, dass wir - bis auf die Fragen, die wir stellen - meinen, sie gut verstanden zu haben. Wenn Sie unter „Verschiedenes“, wie üblich in einer Tagesordnung, noch weitergehende Punkte über die Themenkomplexe ansprechen möchten, kein Problem. Da ist auch unter Umständen noch Gelegenheit, das zu beraten, was eigentlich nicht Inhalt der Erörterung sein soll. Die generelle Frage, wie der G-BA mit diesen oder anderen Themen umgeht, wie er entscheidet, was seine Aufgabe ist, also alle solche Dinge, die über, hinter oder vor dem Auftrag stehen, sind eigentlich nicht der Ort hier, debattiert zu werden. Da werden Sie jetzt von uns absehbar keine Antwort bekommen, wenn Sie das fragen. Aber trotzdem ist natürlich „Verschiedenes“ dazu da, noch den einen oder anderen weiteren Punkt zu erörtern.

Letzter Punkt: Wegen der Aufzeichnung bitte ich Sie, bei jeder Wortmeldung Ihren Namen dazu zu sagen. Es wäre außerdem sehr hilfreich, wenn Sie Ihre Namensschilder so drehen könnten, dass wir hier vorne den Namen sehen können. Dann weiß ich nämlich, wen ich um die Wortmeldung bitten muss.

Haben Sie noch Fragen zum Ablauf? Wir haben uns zwei Stunden vorgenommen. Ich gehe mal davon aus, dass wir, wenn wir ein bisschen Wortmeldungsdisziplin einhalten, damit auskommen werden. Sonst werden wir ein bisschen überziehen, aber nicht beliebig lange, das will ich schon mal ankündigen.

Weitere Fragen sehe ich jetzt nicht. Dann können wir mit TOP 1 starten.

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Untersuchungsverlauf bei nicht auswertbarer NIPD

Oliver Assall: In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass mehrere wissenschaftliche Fachgesellschaften bei einem Testversagen von NIPD zur invasiven Diagnostik raten und dass bei Testversagern eine deutlich höhere Rate an Aneuploidien beschrieben sei. Andererseits wurde argumentiert, dass bei nicht auswertbarer NIPD eine Ultraschalldiagnostik zur Entscheidungsfindung bezüglich einer invasiven Diagnostik angeboten werden sollte. Wenn Testversagen von NIPD invasive Diagnostik zur Folge hat, hätte das Einfluss auf die Möglichkeiten der NIPD, invasive Diagnostik zu reduzieren. Deshalb möchten wir gerne zum einen wissen, welches Verfahren Ihrer Ansicht nach bei nicht auswertbarer NIPD angeboten werden sollte, und insbesondere, wie häufig nicht auswertbare NIPD eine invasive Diagnostik zur Folge hat.

Moderator Jürgen Windeler: Ich gehe davon aus, dass das Problem, das sich hinter der Frage stellt, verstanden worden ist.

Wera Hofmann: Kann die Frage wiederholt werden, um noch ein bisschen über eine Antwort nachzudenken?

Moderator Jürgen Windeler: Ich denke, dass die Frage eindeutig war. Wir möchten jetzt eigentlich nicht alle Fragen zweimal stellen. Sorry!

Ulrich Gembruch: Ich kann zunächst darauf antworten. Wir haben ja NIPD nicht auswertbar im Durchschnitt 1,5 %. Steigend mit der Adipositas der Mutter nehmen die zu wenig freie DNA enthaltenen Samplings ab, sodass bei sehr adipösen Frauen die Rate noch höher liegt. Das heißt, wir können keine Auswertung machen in den Fällen von Trisomie 21, 18 und 13. Das ist das eine.

Das andere ist, dass in dieser Gruppe aufgrund – das nimmt man an – sehr kleiner Plazenten häufiger Chromosomenstörungen zu finden sind. Das ist eben der Fall insbesondere bei der Trisomie 18 und bei der Triploidie, die jetzt hier nicht so die Rolle spielt, aber auch bei der Trisomie 13. Dort haben wir häufig frühe Wachstumsrestriktionen, Plazentastörungen, kleine Plazenten und deshalb wenig freie DNA. Das ist der wichtigste Grund, warum in dem Kollektiv mit nicht auswertbaren Testergebnissen Trisomie 18 und auch Trisomie 13 häufiger anzutreffen ist.

Jetzt ist die Frage: Wie geht man damit um in dieser frühen Schwangerschaft? Eine Trisomie 18 und Trisomie 13, so meinen wir, können wir durch einen detaillierten Ultraschall, also nicht nur Nacken messen und Scheitelsteißlänge, wie es in dem einfachen Ersttrimesterscreening vorgesehen ist, heutzutage entdecken, auch in der frühen Schwangerschaft. Das heißt, man wird die Frau beraten und ihr sagen: Gut, wenn wir jetzt einen Ultraschall machen, können wir diese Trisomie 18, 13 und auch Triploidie ausschließen. - Allerdings ist die Voraussetzung, dass dieser Ultraschall natürlich durch einen Menschen gemacht wird, der diese Erfahrung hat. Das würde bedeuten, in unserem System in Deutschland würde das einem detaillierten Organschall inklusive Echokardiografie entsprechen, den man heutzutage auch schon in der 13. Woche durchführen kann. Das heißt, dann fällt diese Gruppe an Chromosomenstörungen weg, sodass dann natürlich die ... Da, wo man nichts findet oder wo man alles ausgeschlossen hat, ist dann die Frage: Soll man da noch punktieren oder nicht punktieren? Man wird vielleicht in einigen Fällen noch eine Chromosomenstörung finden, aber die Rate wird dann sehr gering sein. Oder eben dann punktieren – das muss man der Frau sagen –, wenn aufgrund absoluter Unmöglichkeit der Einstellung des Feten – das kann ja sein, wenn man abdominal schallt; gerade bei den adipösen Frauen sieht man die Kinder schlecht ... Man kann es dann noch transvaginal versuchen, aber je nachdem, wie dann der Uterus schon ist, die Lage ist, kann das auch nicht immer gelingen, dass man in diesen Fällen sie berät. Aber entscheidend ist, denke ich, dass man eine Beratung vorweg macht und dann den intensiven Ultraschall an dieser Stelle als Möglichkeit für die Frau einführt. Dann, denke ich, ist diese Trisomie 18, 13 auch auszuschließen, und wir brauchen keine invasive Diagnostik in dieser Situation.

Der andere Punkt ist immer – das wird ja heutzutage in anderen Ländern immer diskutiert –, Microarray wird häufig durchgeführt. In Deutschland ist es keine Kassenleistung. Wenn man natürlich bei all diesen Fällen oder auch allgemein bei invasiver Diagnostik Microarray-

Untersuchungen durchführt, dann wird man natürlich immer eine höhere Rate von auffälligen Befunden haben. Aber in Deutschland spielt das im Augenblick keine Rolle, weil die KVs das nicht vergüten. Das ist keine Kassenleistung und fällt in dieser Situation weg.

So ist, denke ich, die Frage zu beantworten.

Jeanne Nicklas-Faust: Ich würde gerne bei meinem Vorredner anschließen. Nicht nur die Adipositas der Frau, sondern auch die Methode geht ja in die nicht auswertbaren Testergebnissen ein. Je nach Methode ist das ja auch noch mal ein Prozentsatz, der zwischen 1,5 bis 6 % liegen kann, sodass man sagen muss: Das hängt auch noch mal davon ab, welche Methode man verwendet.

Ich würde aber gerne noch einen Schritt vorher anfangen. Die Frage, wie man damit umgeht, hängt ganz stark davon ab, welches Kollektiv man mit einer NIPD denn überhaupt untersucht hat. Wenn Sie ein Hochrisikokollektiv mit NIPD untersuchen und dann nicht auswertbare Ergebnisse haben, ist tatsächlich das Vorgehen möglicherweise anders, als wenn Sie ein generelles Screening haben, in dem Sie auch Frauen mit niedrigem Risiko haben. Insofern muss man an der Stelle tatsächlich sagen, dass sich die Beantwortung der Frage dann nach dem ursprünglich eingeschlossenen Kollektiv richtet.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben auf der einen Seite Zahlen, Größenordnungen genannt, in denen sich die nicht auswertbaren NIPDs überhaupt erst mal bewegen können. Ich denke, wir haben auch gehört, was bestimmter Ultraschall leisten kann, was man an dieser Stelle erwägen muss. Und es ist ja vielleicht ein wichtiger Punkt, dass – Sie haben es gerade noch mal bestätigt; ich hoffe, ich habe Sie richtig verstanden – es sich bei den nicht auswertbaren NIPD nicht einfach um „Hat nicht geklappt“ handelt, sondern dass es sich unter Umständen schon um spezielle Situationen handelt, auch spezielle Situationen, was eben die Trisomie-Risiken angeht. Insofern ist das, glaube ich, ein wichtiger Punkt, nicht einfach zu sagen, das sind quasi – ich sage es in Anführungsstrichen – Laborfehler oder Transportfehler gewesen, sondern es sind eben schon qualifizierte nicht auswertbare NIPDs. So habe ich das jedenfalls verstanden.

Jeanne Nicklas-Faust: Ich würde sagen, sowohl als auch. Natürlich haben Sie bei jeder Methode auch ganz schlichte Transportfehler und, und, und, aber Sie haben eben auch eine Untergruppe, bei denen es einen Grund dafür gibt. Das, was aus meiner Sicht noch mal ganz entscheidend ist, ist, dass man das, was an nicht auswertbaren Ergebnissen kommt, bezogen auf Sensitivität und Spezifität mit einbeziehen muss, um letztlich zu verlässlichen Aussagen zu kommen. Das verändert sich ja dadurch tatsächlich dann noch mal.

Ulrich Gembruch: Wenn man einen nicht auswertbaren Test hat, wird ja in der Regel erst mal der Test wiederholt. Häufig klappt es ja dann. Ich glaube, in zwei Drittel der Fälle hat man dann doch ein Ergebnis. Das ist natürlich der allererste Schritt, den man macht. Dann folgt die Untersuchung mit detailliertem Ultraschall, wie das Kind aussieht. Da haben wir,

wie gesagt, die etwas höheren Risiken, gerade in diesen Gruppen Trisomie 18, 13 und Triploidie, weil logischerweise kleine Plazenten wenig DNA produzieren.

Moderator Jürgen Windeler: Die Zahlen, die Sie genannt haben, die beziehen sich aber auf den ersten nicht auswertbaren Test, nicht auf die Wiederholung?

Ulrich Gembruch: 1,5 % bezieht sich auf insgesamt.

Peter Kozlowski: Die 1,5 % bis 6 % beziehen sich auf die erste vollendete Probe. Die 6 % sind einer älteren Studie entnommen, die sich mit einem Verfahren beschäftigt, das in dieser Form nicht mehr praktiziert wird.

Anne Rummer: Herr Gembruch, ich würde gerne noch mal nachfragen: Sie haben gesagt, Trisomie 13, 18 findet man im Ultraschall. Die Trisomie 21 haben Sie noch nicht erwähnt.

Ulrich Gembruch: Die Trisomie 21 ist in der Gruppe gar nicht so vermehrt, denn die haben ja keine kleinen Plazenten. Der Grund entfällt dann. Für Trisomie 21 ist natürlich für uns die große Schwierigkeit im Ultraschall. Manche haben einen dicken Nacken und bei manchen sieht man sogar im Frühschall auch einen AV-Kanal-Defekt. Aber das ist in dieser Gruppe nicht die Überrepräsentation bei kleiner Plazenta, sondern da geht es um Trisomie 18, 13. Diese Kinder haben eben sehr viele Auffälligkeiten, sind häufig selber klein, haben Herzfehler, haben Retrogenie, 13er hat Fingerauffälligkeiten, 18er hat Radiusaplasien, also Omphalozelen, viele Fehlbildungen an vielen Organen, die man eben dann doch erkennen kann.

Peter Kozlowski: Das unterstreicht zum einen die Wichtigkeit der Wahl des Zeitpunkts, an dem ich das Screening einsetze. Wenn ich den frühestmöglichen Zeitpunkt, der ja auch immer wieder genannt wird, 9 + 0 oder 10 + 0 wähle, habe ich zum einen eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit, eine niedrige sogenannte fetale Fraktion anzutreffen. Ich habe vor allen Dingen aber auch in der Hand eines Erfahrenen keine kompetente Beurteilung des Feten. Das heißt, hier die Wichtigkeit dessen, dass der qualifizierte Ultraschall vorangeht, der dann auch eine Reihe der von Herrn Gembruch vorhin genannten Dinge bereits beantworten kann: Ist der Fet zeitentsprechend entwickelt? Weist er Auffälligkeiten auf? Das Problem wird häufiger in den Fällen auftreten, in denen wenig qualifizierte Ultraschaller einen zu frühen Ultraschall gemacht haben, um ein sogenanntes primäres Screening eben bei 9 + 0 oder 10 + 0 anwenden zu können.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Thema?

Wolfram Henn: Vielleicht doch über die rein objektiven Dinge hinaus gefragt. Aus meiner eigenen Erfahrung als genetischer Berater erlebe ich es, dass Schwangere sehr ungern mit nicht zustande gekommenen Ergebnissen umgehen. Das heißt: Wie groß ist nach Ihrer Ultraschaller-Gynäkologen-Erfahrung der Druck von Schwangeren, sich wirklich damit zufriedenzugeben, dass NIPD nicht geklappt hat, dass Ultraschall keine Aussage gegeben hat?

Wie viele von denen – ich erwarte jetzt keine Zahlen, sondern mehr ein Gefühl – sagen: „Dann will ich halt eben eine invasive Diagnostik, weil ich will es schwarz auf weiß haben, dass das Kind kein 13, 18, 21 hat“?

Ulrich Gembruch: Ich denke, das hängt ganz von der Beratung ab, wie Sie sie dann beraten. Wenn Sie der Frau einen sehr guten Ultraschall machen, wo sie auf einem großen Monitor ihr Kind sieht und alles in Ordnung ist, dann ist die große Zahl der Frauen damit zufrieden, weil man dann auch noch das Angebot macht, in der 20. Woche noch mal einen ganz detaillierten Ultraschall zu machen. Das hängt natürlich auch sehr von dem Berater ab. Wenn der Berater von vornherein Unsicherheit verbreitet und sagt: „Ich kann nie alles ausschließen, und Sie gehören zur Risikogruppe“, dann ist die Situation anders. Aber wenn der Berater sagt: „Das Kind ist zeitgerecht entwickelt. Das Herz und alles sieht gut aus“, dann, denke ich, werden die meisten Frauen darauf verzichten – so ist meine Erfahrung –, gerade natürlich die, die nicht von vornherein mit dem Anspruch kommen: Ich will auf alle Fälle eine invasive Diagnostik machen, um zu 100 % diese Chromosomenstörung auszuschließen. - Gerade in dem anderen Kollektiv ist es ja eher so, dass die Frauen das vermeiden wollen, die die NIPD oder auch den Ersttrimesterultraschall wahrnehmen. Bei denen ist natürlich, wenn man das so macht, dann auch die Rate derjenigen, die dann noch eine invasive Diagnostik einfordern, minimal.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Sehe ich jetzt nicht. Dann gehen wir zum TOP 2 über.

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Häufigkeit des Ausschlusses von Trisomie 13, 18 und 21 als alleinige Indikation für invasive Diagnostik

Oliver Assall: Laut den Stellungnahmen sei beim Nachweis von fetalen Fehlbildungen in einer Ultraschalldiagnostik eine invasive Diagnostik indiziert, da das Risiko für Chromosomenstörungen bestünde, die nicht mittels NIPD erkannt werden können. Da auch dies die Möglichkeiten der NIPD bezüglich der Reduktion invasiver Diagnostik einschränken würde, ist unsere Frage: Wie häufig ist der Ausschluss von Trisomie 13, 18, 21 die alleinige Indikation invasiver Diagnostik? Oder andersherum gefragt: Wie häufig wird in der Zweitlinie weiterhin eine invasive Diagnostik anstelle NIPD durchgeführt werden, weil das Ergebnis der Erstliniendiagnostik auf andere Befunde als Trisomie 13, 18, 21 hindeutet?

Peter Kozlowski: Das ist in erster Linie eine Frage des Umfangs der Beratung, der insbesondere zwei Dinge berücksichtigt, zum einen das Alter der Schwangeren. Denn nur Trisomie 21, 18, 13 und in ganz geringen Grenzen noch die Monosomie X, das Turner-Syndrom, sind altersabhängig im Auftreten ihrer Häufigkeit. Das heißt, erste Voraussetzung: Je jünger die Schwangere ist, desto kleiner ist letztlich ihr Problem, eine Trisomie zu haben. Zweitens ist dann eine Risikostratifizierung durchzuführen, die sich eben auf einen qualifizierten Ultraschall stützt, der über das Messen der Scheitelsteißlänge und der Nackentransparenz hinausgeht, sondern eben auch einen frühen Fehlbildungsausschluss und die Suche nach Auffälligkeiten und die Möglichkeit, das Risiko weiter noch zu klassifizieren, mit einschließt, indem man das klassische, das eingeführte Ersttrimesterscreening durchführt.

In dieser Weise kann man der Einschätzung des Risikos 13, 18, 21 Rechnung tragen und damit die Patientin individuell beraten, inwieweit ihr dann wirklich geholfen ist.

Moderator Jürgen Windeler: Mag das jemand ergänzen?

Ulrich Gembruch: Ich sehe das auch so. Das Problem, das wir haben, ist in Deutschland, dass wir eigentlich, wenn man die Sache von der KV her betrachtet, auf dem Stand sind, Altersindikation, über 35 Jahre. Darunter ist es mittlerweile in den meisten Ländern drum herum so, dass ein Ersttrimesterscreening durchgeführt wird als wirkliches Screening, als Kassenleistung und natürlich dieses Ersttrimesterscreening viel besser als das mütterliche Alter diskriminieren kann zwischen Risiko oder Nichtrisiko. Das setzt aber voraus, dass es ein detailliertes Ersttrimesterscreening ist. Und wir fordern ja jetzt mittlerweile, dass es sich nicht darauf beschränkt, nur Scheitelsteißlänge, Nacken und Hormone zu machen, sondern man kann durch zusätzliche Parameter doch Entdeckungsraten für Trisomie 21 von 97 % erreichen bei etwa 3 % sogenannter Falschpositivrate, wo man dann eine Diagnostik nachzieht.

Aber, wie gesagt, das ist nicht Realität. Das ist in Deutschland IGeL-Leistung. Sie wird zwar von extrem vielen Frauen wahrgenommen und in viele Praxen und auch bei uns vielfach durchgeführt, aber es ist eine IGeL-Leistung. Die Frage ist, wenn man hier eine Integration macht, dann setzt es eigentlich voraus, dass man dieses auch dann allen Patienten anbietet. Da ist jetzt unser Schwachpunkt. In anderen Ländern ist das Ersttrimesterscreening schon voll integriert und eingeführt. Darauf aufbauend haben die eben dann gesagt: Ab einem Risiko von eins zu 50 bis eins zu 1.000 beispielsweise haben wir eine Intermediärgruppe, bei denen wir dann den DNA Test durchführen. - Sie können auch nur eben durch ein Ersttrimester detailliert untersuchen, Auffälligkeiten am Kind letztlich entdecken. Wenn ich Auffälligkeiten, Fehlbildungen habe, da ist die moderne Forderung heute, nicht nur Trisomie 18, 13 und 21 zu machen, sondern aufgrund vieler anderer Chromosomenstörungen und auch von Mikrodeletionen, Duplikationen auch den Microarray zu fahren. Das wäre heute moderne Diagnostik, die man auch in anderen Ländern mittlerweile so durchführt. Da haben wir die Frage immer: Wie macht man das dann in Deutschland? Wir können eben nicht voraussetzen in Deutschland, dass jede Frau eine gute Ersttrimesteruntersuchung kriegt, weil es nicht bezahlt wird, weil sie es nicht selber zahlt oder weil sie an Ärzte gerät, die nicht die Untersuchungen nach modernsten Erkenntnissen durchführen.

Jeanne Nicklas-Faust: Die Frage war ja so ein bisschen: Welche Indikationen für invasive Diagnostik spielen in Deutschland eine Rolle? Ich finde, diese Frage ist tatsächlich schwierig zu beantworten, weil auf der einen Seite die Trisomie 21 letztlich die Leitdiagnose der Pränataldiagnostik seit den 60er-Jahren ist. Das ist etwas, was tatsächlich immer wieder untersucht wurde, auch wegen der dabei auftretenden geistigen Behinderung, dass aber gleichzeitig durch neuere Erkenntnisse eine Vielzahl genetischer Auffälligkeiten auch über eine Amniozentese entdeckt werden können. Das heißt, die Sichtweise, die Herr Gembruch als Mediziner gerade geschildert hat, ist eben die, möglichst alles aufdeckbar zu machen und

an dieser Stelle eben die Methoden zu wählen, die dieser Zielsetzung in gewisser Weise entsprechen.

Das ist, glaube ich, auch die Erwartungshaltung bei vielen Frauen, dass sie eben, wenn sie sich pränataler Diagnostik auf die Behinderung des werdenden Kindes unterziehen, dann kein behindertes Kind mehr bekommen. Das ist ja tatsächlich eine Hoffnung, die so nicht stimmt. Es gibt natürlich behinderte Kinder, die nicht entdeckbar sind. Es gibt natürlich behinderte Kinder, die durch die Geburt behindert werden. Das heißt, diese Erwartung, diese Hoffnung, diese Vorstellung von Frauen ist trotz der Beratung, die vorgeschrieben ist, nach Gendiagnostikgesetz auch qualifiziert sein muss, nach wie vor häufig so. Die BZgA hat dazu mal eine Studie gemacht. Die ist zwar schon zehn Jahre alt, aber trotzdem muss man sagen, dass Frauen häufig diese Dinge nicht bis ins Letzte durchschauen. Ehrlich gesagt: Gerade die Frage mit Richtigpositiv, Falschpositiv, absoluten Zahlen ist ja auch bei Ärztinnen und Ärzten nicht so verbreitet, dass die Beratung dazu immer korrekt durchgeführt wird.

Insofern muss man sagen: Wahrscheinlich ist die Indikationsstellung gar nicht so spezifisch, zu sagen: „Hier haben wir eine Konstellation, in der aufgrund von Soft Signs im Ultraschall wir alles ausschließen wollen, was auszuschließen ist“ oder: „Hier haben wir eine gezielte Suche nach einer bestimmten Beeinträchtigung“. Das ist häufig der Fall, dass, wenn bereits eine Beeinträchtigung in der Familie vorliegt, eine bestimmte Beeinträchtigung gesucht wird. Aber tatsächlich hängt es im Wesentlichen von der Beratung ab, wie Herr Kozłowski auch sagt. In dem Augenblick, in dem klar wird, dass die NIPT tatsächlich nur ein kleines Spektrum ausschließt und es der Frau, unterstützt durch ihren Gynäkologen, aber tatsächlich darum geht, mehr abzudecken, dann wird die invasive Diagnostik weiterhin ein Thema sein. Da haben wir tatsächlich im internationalen Vergleich insofern eine unterschiedliche Situation, als insgesamt die Häufigkeiten invasiver Diagnostik in den Zeiten, in denen das nur Standard war, extrem hoch waren im internationalen Vergleich.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben gerade ein Stichwort genannt. Das habe ich jetzt nicht mehr parat. Sie haben gerade „einen kleinen Ausschnitt“ oder so gesagt. Unsere Frage ist natürlich jetzt: Wie groß ist denn jetzt der Ausschnitt? Die Idee, die Sie auch in unserem Bericht finden, ging ja ein bisschen davon aus, dass – vereinfacht ausgedrückt – invasive Diagnostik im Wesentlichen durch diese Trisomie-Zielsetzung verursacht war. Wenn man jetzt also den NIPD macht, dann kann man also quasi diese invasive Diagnostik und damit möglicherweise einen Teil – jetzt ist die interessante Frage; welchen Teil? – der invasiven Diagnostik verhindern. Jetzt ist die Frage: Ist jetzt diese Trisomie-Indikation nur ein kleiner Teil der invasiven Diagnostik? Dann - das muss man sagen - ist das Verhinderungsargument zwar ein interessantes, aber möglicherweise kein sehr relevantes. Oder ist er ein sehr dominanter Teil der invasiven Diagnostik? Dann ist es möglicherweise nicht nur ein interessanter, sondern auch ein relevanter Teil, was die Gesamtkonstellation angeht. Also, können Sie uns irgendeinen Eindruck vermitteln, wie groß die invasive Diagnostik in Bezug auf diese Trisomien ist, die man also dann mit der NIPD verhindern, verringern könnte? Das wäre noch einmal eine Ergänzung der Frage.

Noch eine Ergänzung zum Ersttrimesterscreening. Wir reden jetzt hier nicht darüber, was im Moment Kassenleistung ist und was nicht und was wie werden sollte. Ich glaube, wir sollten sinnvollerweise von einem Status quo der Versorgung reden. Der Status quo der Versorgung ist – Sie haben es gesagt –, dass vermutlich sehr viele Schwangere ein Ersttrimesterscreening oder irgendeine Form von Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen. Insofern ist im Moment hier für die Diskussion – ich bitte um Nachsicht – es unerheblich, ob das bezahlt wird oder nicht. Ich glaube, wir können erst mal sinnvollerweise von einem Status quo ausgehen.

Susanne Zweyer: Ich habe hier Zahlen vorliegen bezüglich der Aufteilung der zytogenetisch feststellbaren Abnormalitäten. Die Frage hatten Sie ja gerade auch adressiert. Ich habe 48 % für Trisomie 21, 10 % für Trisomie 18, 3 % für Trisomie 13, und dann kommen noch die ganzen Geschlechtschromosomenabnormalitäten, die dann noch einmal zusammen 19 % ausmachen. Das alles würde ja durch NIPT abgedeckt werden, also ungefähr 80 %, während ein Ersttrimesterscreening ja nur die drei Trisomien abdeckt. Aber ich lasse mich gerne korrigieren.

Jeanne Nicklas-Faust: Die Geschlechtschromosomen auch?

Susanne Zweyer: Ja. Man kann sie zusätzlich dazu anfordern.

Moderator Jürgen Windeler: Ich verstehe jetzt Ihre Zahlen so, dass, wenn man sich die Indikationen zur invasiven Diagnostik anguckt, etwa 80 % durch NIPD abgedeckt würden und damit auch in letzter Konsequenz vielleicht verringert oder verhindert werden könnten. So verstehe ich Ihre Aussage.

Susanne Zweyer: Ja, genau.

Michael Lutz: Ich kann nicht konkrete Indikationszahlen nennen, ich weiß nur von einigen Publikationen, die unmittelbar nach Einführung von NIPD in Deutschland, aber auch in anderen Ländern entsprechend publiziert worden sind. Da war eigentlich in relativ kurzer Zeit ein Rückgang der invasiven Eingriffe im Bereich 60, 70, teilweise 80 % beschrieben. Das sind so die Zahlen. Ich habe keine neueren Daten, aber das war alles im Zeitraum zwischen 2013 und 2015. Herr Kozlowski, vielleicht kennen Sie noch etwas Aktuelleres.

Ulrich Gembruch: Für mich ist es ganz schwierig, die Frage zu beantworten, wie viel Prozent invasive Diagnostik rein auf dem Wunsch der Mutter beruht, dass das Kind kein Trisomie 18, 13 hat, also die klassische Altersindikation. Die spielt bei uns nur noch eine ganz untergeordnete Rolle, weil durch das Ersttrimesterscreening, das durchgeführt wird, eben die Zahl der Punktionen massiv zurückgegangen ist, und jetzt bei uns 90 % der Punktionen aus anderen Gründen durchgeführt werden, bei auffälligen Kindern, bei auffälligen Befunden im Ersttrimesterscreening.

Die Zahlen, die eben genannt wurden, nämlich 80 % entdeckter Chromosomenstörungen, beziehen sich darauf: Wie viel von den Chromosomenstörungen können über NIPT entdeckt

werden? Das sind 80 %. Aber das bezieht sich nicht auf die Zahl, wie viele Punktionen wir durchführen wegen Auffälligkeiten. Wenn wir ein unauffälliges Kind haben und man würde ein NIPD durchführen, dann würde man eben 80 % entdecken. Das ist die eine Sache, bei völlig normalem Kollektiv. Aber wir machen die Sachen ja nur im absoluten High-Risk-Kollektiv bei auffälligen Befunden des Kindes, sodass ich da keine Zahlen habe.

Wenn eine Frau eine Altersindikation hat, dann sind es oft große Pränatalpraxen, die natürlich auch diese Untersuchungen vorweg machen. Auch da ist die Zahl der Eingriffe massiv zurückgegangen. Da ist vielleicht noch etwas mehr die Altersindikation vertreten. Die Altersindikation selbst ist schon jetzt sehr gering. Mit Altersindikation meine ich die Indikation, wo man primär nach autosomalen Trisomien guckt aufgrund sonst unauffälliger Befunde oder nicht untersuchter Feten vorher, wo einfach nur punktiert wird.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte noch eine Verständnisfrage stellen. Würden Sie denn sagen, dass man den Hinweis von Herrn Lutz, dass die Zahl der Invasivdiagnostik in den letzten Jahren – Klammer auf – in Zusammenhang mit der Verbreitung von NIPD um x %, 70, 80 % zurückgegangen ist, interpretieren kann als dann auch wieder, dass 20 % offenbar andere Indikationen, andere Anlässe hatten?

Ulrich Gembruch: Ja. Überwiegend wird heutzutage auch an großen Praxen punktiert bei auffälligen Befunden nach Ersttrimesterscreening oder auch nach NIPD, wo man dann punktiert, aber kaum noch lediglich auf Wunsch der Mutter. Das spielt eine absolut untergeordnete Rolle.

Peter Kozlowski: Der Anteil der punktierten Schwangeren ist nicht erst seit Einführung des NIPT zurückgegangen, sondern mit dem Ersttrimesterscreening. Das war die Jahrtausendwende, als es letztlich in Zentraleuropa immer weiter eingeführt wurde. Da gab es wirklich einen linearen Abfall der invasiven Maßnahmen.

Entscheidend ist letztlich die Frage ja in Abhängigkeit von dem Alterskollektiv, das ich untersuche. Untersuche ich ein Risikokollektiv? Da wird ja auch in der Literatur immer noch die Unterscheidung 35 plus oder unter 35 gemacht. Wenn ich durch alle Altersgruppen gleichmäßig gehe, mir die Statistiken in Häufigkeit der Trisomien anschau, dann sind etwa Trisomien und Anomalien der Geschlechtschromosomen bei gut 70 %. Je jünger mein Kollektiv wird, umso geringer ist die Rolle ... Wenn ich eine Endzwanzigerin anschau, dann habe ich vielleicht noch einen Anteil von 20 bis maximal 30 % der Trisomien, während die sonstigen, wenn wir den Status quo nehmen ... Sie hatten ja darauf hingewiesen: Status quo ist lichtmikroskopische Untersuchung, nicht Array-CGH. Wenn die Arrays irgendwann dazu kommen, dann sinkt dieser Anteil ja noch mal um weitere 10 bis 20 %. Aber Status quo quer durch alle Altersgruppen ist 70/30, 75/25. Wenn ich in die Low-Risk-Gruppe gehe, dann bin ich bei etwa 50/50.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen? - Fragen, Unklarheiten auf unserer Seite?

Wiebke Sieben: Eine Nachfrage: Also, diese 70 % beziehen sich dann tatsächlich auf die alleinige Indikation Trisomie 13, 18, 21?

Ulrich Gembruch: Nein.

Wiebke Sieben: Das klingt gerade so.

Ulrich Gembruch: Das haben Sie falsch verstanden.

Wiebke Sieben: Dann ist gut.

Ulrich Gembruch: Wir meinen damit Folgendes: In einer Gruppe von über 35-Jährigen ist der Anteil der autosomalen Trisomien relativ hoch. Da kommen wir auf 75, 80 %. Im Gesamtkollektiv liegt er so bei 75 %, wenn man alle Frauen in Deutschland betrachtet. Das hängt halt immer auch von der Altersstruktur ab, wie die Schwangeren sind, und die hat sich ja mittlerweile ganz deutlich nach oben verschoben. Je jünger die Frau ist, desto weniger findet man insgesamt Chromosomenstörungen, weil die autosomalen drastisch abnehmen. Aber die anderen, die Geschlechtschromosomenstörungen, und dann auch die Mikrodeletionen bleiben gleich in ihrer Häufigkeit bei den jungen Frauen, sodass dann bei einer 20-Jährigen vielleicht die Trisomie 21, 18 und 13 nur noch 20 % der gesamten Chromosomenstörungen ausmachen. Aber die Indikation zu untersuchen ist eine andere Frage gewesen. Die Indikation zu untersuchen, hat drastisch abgenommen durch das Ersttrimesterscreening seit 2000 oder vorher schon und hat jetzt natürlich noch einen Schub bekommen im Abnehmen durch NIPD.

Jeanne Nicklas-Faust: Sagen Sie doch einfach: Die 70 % sind 70 % der pathologischen Befunde nach und nicht der Indikation vor.

Ulrich Gembruch: Genau.

Wiebke Sieben: Und das war meine Frage: Wie groß ist die Zahl?

Ulrich Gembruch: Die ist nur noch minimal, weil wir ja fast nur noch punktieren bei auffälligen Befunden, bei auffälligem Ersttrimesterscreening, auffälliger NIPD oder auch in Einzelfällen auf Wunsch der Mutter. Aber da ist diese Zahl sehr gering geworden. Dieses reine aufgrund des maternalen Alters Punktieren spielt heute de facto fast keine Rolle. Alle Frauen kriegen vorher ihren Ultraschall, Ersttrimesterscreening oder auch NIPD, werden beraten vorher, dass es diese Methoden gibt. Nur wenige wollen von vornherein auch noch die invasive Diagnostik machen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut.

Ich sehe jetzt keine weiteren Fragen oder Wortmeldungen. Dann können wir zum nächsten Tagesordnungspunkt kommen.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Invasive Diagnostik nach auffälliger NIPD

Oliver Assall: Laut den Stellungnahmen sollte jeder auffällige Befund von NIPD zwingend als Indikation für invasive Diagnostik gewertet werden, da es sich um ein Screening-Verfahren handele und nicht um ein diagnostisches Verfahren. Unsere Frage ist: Warum sollten schwangere Frauen nach auffälliger NIPD weiterhin invasive Diagnostik erhalten, auch wenn die diagnostischen Eigenschaften von NIPD nahezu identisch von invasiver Diagnostik sind?

Peter Kozlowski: Sie sind eben nicht nahezu identisch. Das liegt einfach in der Natur der Sache, dass es sich um eine indirekte Methode handelt. Es gibt ja grundsätzlich zwei Verfahren. Das zurzeit am häufigsten angewendete Verfahren ist letztlich ein messendes Verfahren, in dem das Ganze auf ein Überschuss oder eine Unterrepräsentanz von DNA, die dem Chromosom 21, 18 oder 13 zuzuordnen sind, ausgelegt ist. Es gibt sowohl falschnegative Befunde als auch falschpositive Befunde. Die bewegen sich letztlich in einer geringen Zahl, aber jeder übersehene Fall von einer Trisomie und vor allem auch jeder falschpositive Fall ist letztlich einer zu viel, sodass man eben sehen muss: Es ist ein Screeningverfahren. Es ist eben nicht NIPD, sondern T oder S für Test oder Screening. Es bedarf eben immer eine Absicherung, bevor daraus die Konsequenz einer eventuellen Terminierung der Schwangerschaft oder auch die Konsequenz, ohne Sorge die Schwangerschaft weiter zu tragen, gezogen würde.

Jeanne Nicklas-Faust: Selbst wenn man die Zahlen zugrunde legt, die Sie in Ihrem Vorbericht haben, die ich ja ziemlich kritisiert habe, weil Sie tatsächlich Studien mit einbezogen haben, die Sie selber schlecht fanden und die wahrscheinlich einen Bias zugunsten Hochrisikoklientel haben, ist jede dritte Diagnose eine falschpositive Diagnose. Das ist natürlich ein großer Grund für eine Nachuntersuchung. Wenn Sie bei drei Kindern, die dann möglicherweise die Entscheidung zum Abort aussuchen, eines darunter haben, was gar keine Trisomie hat, das ist tatsächlich schwierig. Man kann natürlich sagen, es ist eigentlich nicht schwierig, weil jedes Kind, auch ein Kind mit Trisomie 21, das nicht zur Welt kommt, schwierig ist, aber tatsächlich ist es für die Frau, die sich aufgrund dieser Sache entscheidet ... Und deswegen kommt es wiederum ganz entscheidend darauf an: Welche Frauen machen NIPT? Denn je niedriger das Risiko in der Ausgangsklientel ist, umso höher ist der Anteil an Falschpositiven. Das heißt, bei der jungen Frau wird dieser Anteil noch viel höher sein. Da werden Sie im Zweifel mehr Falschpositive als Richtigpositive haben. Das wiederum macht ganz klar, dass es die invasive Diagnostik hinterher braucht.

Das Problem, das ich so ein bisschen sehe: Sie haben vorhin darauf hingewiesen, wir reden ja von Tatsachen. Die Tatsachen sind, dass Frauen natürlich gerne im Rahmen der Beratungsregel den Abort durchführen würden, das heißt, eigentlich auf einen frühen Testtermin hinstreben, und damit aber tatsächlich die Bestätigungsdiagnostik häufig entfällt.

Das ist aus meiner Sicht total nachvollziehbar, denn wenn ich in Woche zehn den Test mache, in Woche elf das Ergebnis habe, dann sage: „Okay, invasive Diagnostik, und weil ich das Kind eigentlich haben will, mache ich eine Amniozentese“, dann warte ich noch mal sechs Wochen, bis ich das endgültige Ergebnis habe. Das ist eine ganz problematische Situation. Aber das zeigt für mich noch mal die hohe Bedeutung dahin, dass man tatsächlich von realistischen Zahlen ausgeht und sich sehr gut überlegt, ob man wirklich Frauen mit einem niedrigen Risiko diesen Test einfach so eröffnen sollte, weil es tatsächlich dazu führen wird, dass es eine hohe Falschpositivrate gibt, die für die Frauen tatsächlich ein Problem ist, wenn sich das für sie auswirkt.

Michael Lutz: Ein Kommentar aus der täglichen Praxis: Wir haben in der Zwischenzeit über 50.000 NIPT mit deutschen Patientinnen gemacht, über 100.000 Tests. Wir können nicht bestätigen, dass jede dritte Probe falschpositiv ist. Zumindest wird uns das nicht rückgemeldet.

Vielleicht auch als Anbieter von NIPD: Wir sind auch der klaren Meinung, dass ein positives Ergebnis abgesichert werden muss. Das liegt eben zum großen Teil daran, dass nicht wie bei der Amniozentese quasi direkt das Material entnommen wird aus dem Fet, sondern halt immer ein Gemisch von Mutter und Kind. Und da gibt es eben die Möglichkeiten von Falschpositiv, Falschnegativ. Das, was Herr Kozlowski erwähnt hat, sehen wir genauso. Das ist einfach die biologische Limitation der eingesetzten Methoden, die aber halt auf der anderen Seite den Benefit hat – das muss man klar sagen –, dass eben von den Tests, die wir durchführen, 98 % der Frauen entlastet werden können. Wir haben eine Auffälligkeitsrate von 2 %.

Peter Kozlowski: In Ergänzung, deswegen in aller Kürze: Der sogenannte positive prädiktive Wert ist ein ganz zentraler Faktor, das heißt: Wie viele von meinen Positiven sind tatsächlich richtig positiv? Da lassen ja auch die Befunde mit der Angabe immer eine Sensitivität von 99,9 und eine Spezifität von 99,9. Das ist korrekt. Das bezieht sich aber nicht auf die einzelne Patientin, sondern das bezieht sich auf alle untersuchten Befunde. Wenn ich einen Test habe, der in einem von 1.000 Fällen falschpositiv ist – dann ist es zweifellos von der Spezifität her ein guter Test –, und ich mache das in einem Kollektiv, in dem die Erkrankung einmal auf 1.000 vorkommt, und unterstelle, dass dieser Test top ist und jeden betroffenen Fall erkennen würde, dann hieße das, wenn ich das bei 25-Jährigen mache, dass in diesem Kollektiv zwei positiv sind, davon ist einer richtig, macht 50 % positiver prädiktiver Wert.

Moderator Jürgen Windeler: In diesen Bereichen sind wir auch einigermaßen firm.

Ulrich Gembruch: Nur zur Ergänzung – es wurde ja mittlerweile alles gesagt –: Man sollte das natürlich absichern, weil gerade bei den jungen Frauen aufgrund der niedrigen Inzidenz autosomaler Chromosomenstörungen der positive Wert nicht so hoch ist, also 66 %, bei positiven Tests. Deshalb sollte man es auf alle Fälle absichern.

Zweitens haben wir diese Limitation, dass wir praktisch Synzytiotrophoblast-Zellen untersuchen in der Regel, die abgesichert sind als freie DNA, und aus dem Grund ja nicht den Feten sehen. Das spielt gerade bei Trisomie 18 und 13 dann die entscheidende Rolle. Da haben wir noch viel häufiger Diskrepanzen zwischen der freien DNA, aber auch von der Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie her genau die gleichen Diskrepanzen aufgrund dieser Mosaikbildung. Wir empfehlen natürlich den Frauen immer eine Abklärung durch Chorionzottenbiopsie. Das geht relativ schnell, wenn dann die Direktpräparation auch positiv ist. Wenn der Fet dann auffällig ist, kann man es damit belassen. Ansonsten wird man Langzeitkultur abwarten. Und bei Kindern, die völlig unauffällig sind, aber eben einen auffälligen Befund haben, würden wir eher eine Amniozentese empfehlen, um da gleich die Sicherheit zu haben, weil eben in der Plazenta auch ein wahres Mosaik, das auf die Plazenta beschränkt sein kann, vorhanden ist. Also, bei unauffälligen Feten Amniozentese und bei den anderen Chorionzottenbiopsie.

Wolfram Henn: Es steht sicherlich für alle Anwesenden außer Zweifel, dass ein auffälliger NIPT durch eine invasive Diagnostik abgesichert werden muss, bevor eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch gestellt wird. Und es sind sich ja auch alle einig, dass das Gegenstand der Beratung vor der Maßnahme zu sein hat. Es hat mich fast ein bisschen erschreckt, Frau Nicklas-Faust, dass Sie gesagt haben, dass das sein könne, dass dann eine Schwangere nach dem NIPT zu einer der sozialen Beratungsstellen geht. Ich habe letzte Woche alle saarländischen Sozialberatungsstellen zu einer Fortbildung zusammengehabt. Die haben sofort alle die Hände über den Kopf zusammengeschlagen und gesagt: Wir würden niemals eine Beratung zu so etwas machen und eine Indikation stellen. – Deshalb konkrete Fragen: Gibt es reale Fälle, dass das so gelaufen ist?

Jeanne Nicklas-Faust: Es gibt tatsächlich Praxisberichte dazu, dass das so läuft. Natürlich werden die bei der Beratungsstelle nicht unbedingt sagen: „Mein NIPT war positiv“, denn sie wissen ja, wenn sie gut beraten sind, dass es dann eigentlich die invasive Diagnostik braucht und die Beraterin, die ja in der Regel für Fälle auffälliger Diagnostik basisgeschult ist, dann sagen würde: Warten Sie doch erst mal die Bestätigungsdiagnostik ab. - Die Frauen geben dann einfach andere Gründe an, die für sie der Grund sind, warum sie die Schwangerschaft abbrechen, und sagen nicht, deswegen.

Susanne Zweyer: Die Meinungen sind ja einhellig zu dieser Frage. Eigentlich kann ich mich nur wiederholen, dass in dieser Fragestellung nicht primär auf die Spezifität und die Sensitivität abzuzielen ist, sondern doch eher auf den positiven prädiktiven Wert. Ich habe Zahlen von 81 %. Das hieße, dass trotzdem 19 % normal sein können. Das allein sollte Anlass genug sein, zur invasiven Diagnostik zu greifen.

Was ich in diesem Zusammenhang auch ganz gerne erwähnen möchte: Es ist schlicht und ergreifend auch die Drei-Länder-Leitlinie, die lang und breit darauf eingeht. Es gibt einen ganzen Absatz, der genau das beschreibt, also für Österreich, Schweiz und Deutschland.

Ulrich Gembruch: Eine Ergänzung: Wir selbst haben bei unseren Tests, die auffällig waren, noch nie erlebt, dass die Frau keine invasive Diagnostik nachgezogen hat, um das abzuklären. Andererseits ist das nicht auszuschließen. Gerade wenn das Blut abgenommen wird, ohne dass eben Pränatalzentren dabei sind, dann kann das passieren. Das kann ich nicht ausschließen. Ich kenne jetzt keinen Fall. Bei den vielen, die wir haben, ist es nie so gewesen. Aber das betrifft natürlich alles. Das betrifft genauso das Ersttrimesterscreening. Wenn da ein auffälliger Befund ist, kann es auch sein, dass die Frau sagt: „Ich entscheide mich jetzt zum Schwangerschaftsabbruch aus psychologischen Gründen“, macht eine Fristenberatung und dann einen Schwangerschaftsabbruch. Das wird man nicht verhindern können.

Jeanne Nicklas-Faust: Genauso ist es. Es sind in der Regel eben nicht die Pränatalzentren, sondern es sind in der Regel die niedergelassenen Frauenarztpraxen. Ich persönlich habe tatsächlich auch schon erlebt, dass Frauenärzte nach positivem Ersttrimesterscreening direkt zum Abbruch beraten haben, nicht wissend, wie hoch die Falschpositivrate gerade beim Ersttrimesterscreening ist. Von daher muss man sagen: Die Probleme bei den Fachleuten sind da sicherlich ganz andere. Und beim Feld-Wald-und-Wiesen-Frauenarzt, der über die Tatsache, dass es sich tatsächlich um einen Test und nicht um eine Diagnostik handelt, und über die Frage, was Falschpositiv bedeutet, nicht so gut informiert ist, stellen sich eben diese Probleme.

Ich habe keine Ahnung, wie die Prozentsätze sind, aber ich würde erwarten, dass gerade Ersttrimesterscreening und die NIPD zu einem größeren Anteil nicht in Pränatalzentren stattfinden, sondern außerhalb von Pränatalzentren stattfinden, weil sie in der Frühschwangerschaft stattfindet, die in aller Regel in der hausärztlichen Frauenarztpraxis erfolgt und nicht in der Spezialpraxis.

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße die beiden neu Hinzugekommenen. Ich bedaure das späte Kommen genauso wie Sie vermutlich. Ich heiße Sie trotzdem herzlich willkommen. Wir sind mit dem Tagesordnungspunkt 3 gerade im Wesentlichen durch. Nur damit Sie sich orientieren können, was noch kommt.

Gibt es zum Tagesordnungspunkt 3 noch Wortmeldungen, Nachfragen unsererseits? – Keine. Die Rückmeldung war auch ziemlich eindeutig und einheitlich. Dann kommen wir zum Tagesordnungspunkt 4.

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Mögliche Verortung von NIPD im Untersuchungsalgorithmus

Oliver Assall: Zu diesem Thema gab es in den Stellungnahmen viele Vorschläge. Es wurde auf die Drei-Länder-Empfehlung hingewiesen, in der die NIPD nur nach oder in Verbindung einer Ultraschalluntersuchung empfohlen wird. Andererseits wurde vorgeschlagen, NIPD nach einem vorgeschalteten Ersttrimesterscreening einzuführen, jedoch nur bei einem niedrigeren Grenzwert als 1:300. Die Möglichkeiten zur Implementierung sind also vielfältig, was auch die vielen verschiedenen Entscheidungen in anderen europäischen Ländern deutlich

machen. Deswegen fragen wir nun den Kreis der Stellungnehmende offen, ob und wie NIPD Ihrer Ansicht nach in den jetzigen Untersuchungsalgorithmus aufgenommen werden sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht darf ich die Frage ein kleines bisschen einordnen. Es geht uns jetzt hier nicht darum, Vorschläge zu sammeln, was der G-BA entscheiden sollte, denn das wird der G-BA entscheiden, und das ist auch nicht unser Thema und das werden wir auch in unserem Bericht nicht ausführlich thematisieren. Uns geht es um die Frage, was wir als plausible, vernünftige Grundlagen für die Szenarien nehmen können und sollen, die wir zu berechnen versucht haben. Also nicht die Frage jetzt, Vorschläge zu machen, so und so soll das gemacht werden, sondern eher für uns die Grundlage schaffen, mit welchen Konstellationen wir die möglichen Auswirkungen betrachten sollen. Dafür ist es natürlich notwendig, von Ihnen zu wissen: Was sind vernünftige anzuratende Szenarien, in denen man dann die NIPD einsortieren sollte? Das noch mal zur Sortierung. Der Rest ist beim Gemeinsamen Bundesausschuss anzusiedeln.

Ulrich Gembruch: Wir wissen, dass dieser NIPT sicherlich im Augenblick die beste nicht invasive Maßnahme ist, um Trisomie 21 auszuschließen. Für Trisomie 18 und 13 ist der detaillierte Ultraschall sicherlich genauso gut.

Wir haben in Deutschland kein Ersttrimesterscreening. Alle Untersuchungen, die detailliert durchgeführt werden, müssen von den Frauen selbst bezahlt werden. Das heißt, nur ein kleiner Teil der Frauen oder ein größerer Teil, je nachdem, wie die Situation in den Regionen ist, kann das überhaupt wahrnehmen. Das heißt, wir haben jetzt natürlich die Möglichkeit, es eben allen Frauen anzubieten. Das ist das einfache. Man muss die Frauen entsprechend gut beraten, damit sie wissen, was gemacht wird. Das ist ja auch gefordert. Das Gendiagnostikgesetz hat ja die Beratungskompetenz und was beraten werden muss extrem hoch gesetzt, gerade weil das ja für die eine gendiagnostische Maßnahme ist, sodass, wenn dies überprüft wird und richtig gemacht wird, dieses Screening von den Frauen gut eingeordnet werden kann und den Frauen klar ist, dass sie dadurch keine Fehlbildungen und anderen Dingen ausschließen, sondern speziell nur Trisomie 21, 18 und 13. Das wäre die Möglichkeit.

Das andere ist, dass es dann eben nicht den Ultraschall ersetzt, sondern dass es eben sinnvoll ist, in der 20. Woche oder sogar in der 13., 14. Woche einen detaillierten Ultraschall zu machen, weil dann noch viele andere Anomalien des Feten festgestellt werden können, die sowohl in Bezug auf ihre Schwere relevant sein können, aber auch in Bezug auf Entbindung, Management bei Geburt, dass also das NIPD auf keinen Fall eine pränatale Diagnostik, Organultraschall, Ultraschallscreening Stufe 2B in irgendeiner Weise ersetzt. Das ist der eine Punkt.

Die andere Möglichkeit ist eben: Man nimmt den Frauen, die Risiken haben für Chromosomenstörungen - da gibt es eben die Altersgruppen -, dann bei Ultraschalluntersuchungen Auffälligkeiten, vielleicht ein Marker speziell für Trisomie 21,

also ein hyperreflektorischer Papillarmuskel, ein hyperreflektorischer Darm, dass man diesen Risikogruppen eben die NIPT anbietet.

Die anderen Dinge: Wie gesagt, Ersttrimesterscreening haben wir nicht. Altersindikation ist mittlerweile absolut überholt und ist auch für das NIPD schwierig, und zwar aus zwei Gründen, einmal weil man nur einem kleinen Kollektiv von über 35-Jährigen das anbietet und auf der anderen Seite: Was macht man dann, wenn bei dieser Frau dann im Ultraschall ein Marker für Trisomie 21 oder was anderes auffällt, was dann wieder natürlich das Risiko bei der Frau hochtreibt? Wenn man ihr dann sagt: „Sie sind nicht 35, und deshalb kann keine NIPD durchgeführt werden“, ist das auch keine Lösung.

Jeanne Nicklas-Faust: Ich muss ganz klar sagen: Das Szenario, allen Frauen diesen Test anzubieten, halte ich nicht einmal medizinisch für schlau, weil dieser Test für die Frauen, die ein niedriges Risiko haben, eine schlechte Aussagekraft hat. Wir hatten es vorhin mit dem positiven prädiktiven Wert. Eine so schlechte Diagnostik – in Anführungsstrichen – allen Frauen anzubieten, macht ganz klar: Das ist so wahnsinnig wichtig, dass ihr wisst, dass ihr ein Kind mit Down-Syndrom erwartet, dass ihr, auch wenn das Verfahren nicht besonders gut ist, das auf jeden Fall machen solltet. – Von daher finde ich es medizinisch sinnvoll, weil es ein nicht invasives und für diese spezifische Indikation das beste Verfahren ist, es den Frauen anzuraten, die ein Risiko mitbringen. Und ich würde da tatsächlich die verschiedenen Risiken benennen, sei es, dass ich im Ultraschall etwas gefunden habe, zum Beispiel eine Nackenfalte, sei es, dass ich ein Altersrisiko habe, diese quasi als Indikation dafür zu nehmen, dass dann das Testverfahren unabhängig zum Beispiel vom Alter stattfindet, aber eben basierend auf einem Risiko.

Es wird ohnehin so sein, dass es Frauen geben wird, die ein niedriges Risiko haben und dennoch den Test wollen. Das wissen wir aus den Zeiten, als Frauen sogar eine Amniozentese wollten, weil sie sicher sein wollten für sich, obwohl es da ein Risiko gab. Diese Schwelle ist ja beim NIPT niedrig. Das heißt, diese Ausweitung wird es geben. Aber medizinisch sinnvoll fände ich tatsächlich, dass man einen Anhaltspunkt hat.

Es gibt ja die Arbeit von Kagan, in der er den Ultraschall an dieser Stelle sehr stark hervorgehoben hat. Das wäre für mich ein Ansatzpunkt. Das Ersttrimesterscreening hat, selbst wenn man die Hormone weglassen würde, auch einen gewissen einordnenden Effekt. Das fände ich auf jeden Fall sinnvoll, weil sich die Qualität des Praenatestes, die Qualität der NIPD tatsächlich besonders bei denen zeigt, die ein hohes Risiko haben. Da ist es eben tatsächlich der Durchbruch, während für die, die ein niedriges Basisrisiko haben, das nicht so ist.

Moderator Jürgen Windeler: Ich muss noch einmal nachfragen. Ich kann das von der Abfolge verstehen, aber das hätte natürlich die Konsequenz, dass, wenn man nicht bei allen Schwangeren den NIPD anbietet – das war einer Ihrer beiden Vorschläge –, sondern abhängig von einem Risiko, das aber umgekehrt heißt, dass man jetzt bei allen Schwangeren das Risiko

feststellen muss. Das wäre meiner Ansicht nach die logische Konsequenz. Ob man das jetzt Ersttrimesterscreening nennt oder wie, ist erst einmal egal, aber man muss dann für alle Schwangeren eine Möglichkeit schaffen, das Risiko festzustellen. Erstens. Wäre das die Konsequenz bei allen?

Die zweite Frage, die ich habe: Ist denn das Ersttrimesterscreening von seiner diagnostischen Aussagekraft so viel besser als die NIPD, sodass man sagen kann: „Da gibt es gar keine Falschpositiven und das Problem des unzureichenden positiven prädiktiven Wert stellt sich da nicht“? Ich kenne mich da nicht aus.

Noch einmal die Frage an Frau Nicklas-Faust: Meinten Sie das in der Konsequenz? Und Herr Gembruch hat sich zu der Frage der Aussagekraft gemeldet.

Jeanne Nicklas-Faust: Nein, natürlich meine ich nicht, dass alle Frauen in Deutschland Pränataldiagnostik machen sollten – das ist ja logisch –, weil das nämlich voraussetzt, dass man sagt: Jede schwangere Frau möchte kein Kind mit Down-Syndrom. - Alleine das gibt es nicht.

Und natürlich ist der positive prädiktive Wert des Ersttrimesterscreening schlechter. Na klar! Und die Falschpositivenrate ist hoch. Allerdings - das muss man sagen - gibt es zum einen tatsächlich noch mal relevante Ergebnisse beim Ersttrimesterscreening, weil Sie auch bei komplexen Herzfehlern pathologische Werte haben, was ich tatsächlich einen echten Gewinn finde, weil nämlich dann ein Kind, damit geboren, tatsächlich davon profitiert, weil es direkt in einem Herzzentrum ist.

Aber noch einmal zurück zu dieser Frage. Ich finde tatsächlich, dass diese Beratung dazu, ob überhaupt eine Frau Untersuchungen dazu durchführen will, um ihr Risiko festzustellen, ganz am Anfang sein wird. In dem Augenblick – das ist ja die Realität in der Pränataldiagnostik in Deutschland –, in dem ein Soft Sign entdeckt wird, also irgendein Ultraschallmarker, der möglicherweise auf eine Behinderung hindeutet, rutscht sie sowieso in das diagnostische Verfahren. Das sind erschreckend viele Frauen, die in dieses diagnostische Verfahren ohnehin hineinrutschen, auch wenn sie es teilweise nicht wollen. Aber von vornherein zu signalisieren, wir machen jetzt hier das flächendeckende Screening ... Ich weiß, dass es Länder gibt, die sich dazu bekennen. Ich persönlich – das ist jetzt meine persönliche Auffassung – finde das noch nicht einmal vereinbar mit den Zielen der Krankenversicherung.

Von daher: Ja, wir haben seit Langem Untersuchungen auf Trisomie 21. Wenn man diese Untersuchungen anwendet, dann gehört tatsächlich auch der Bluttest dazu. Aber die Frage ist, ob man es wirklich so gravierend findet, wenn man nicht ganz alle Kinder findet, wenn man erst mit einer Risikoeinordnung losgeht. Ich finde, das ist tatsächlich die bessere Alternative, als viele Frauen mit Falschpositiven zu belasten.

Ulrich Gembruch: Ich habe mehrere Punkte. Zum einen: Das Argument Ersttrimesterscreening, Herzfehler an dem Punkt ist nicht gut, weil wir entdecken, 20 bis

25 % haben einen dicken Nacken im ersten Trimenon von den Herzfehlern. Das sind zu wenig. Wir können sie im zweiten Trimenon viel besser entdecken. Das ist kein Argument, eine Ersttrimesteruntersuchung durchzuführen.

Das andere ist: Wir haben das Problem, dass wir in Deutschland weit und breit kein Ersttrimesterscreening haben. Es wird rein als IGeL-Leistung durchgeführt und mit ganz unterschiedlicher Qualität, sodass oft unnötige Sekundäruntersuchungen stattfinden.

Der positive predictive value ist auch abhängig vom Alter der Mutter, vom Risiko. Auch da ist es so, dass wir in besten Settings nur im Verhältnis von eins zu 25 einen positiven Wert haben. Von 25 auffälligen Ersttrimesterscreenings hat also nur eine etwas. Wenn wir in Gruppen hineingehen, wo die Frauen 25 Jahre sind, sieht das noch viel schlechter aus. Also, wir werden dann sehr viele Frauen verängstigen.

Das Hauptproblem meiner Ansicht nach ist: Wenn wir immer wieder nach Risiken, nach Markern für Trisomie 21 gucken, dann kommen wir zu Punktationen, wie es jetzt ist, in der 20., in der 24. Woche, wo wir dann, weil der Nasenknochen nicht groß ist, weil ein hyperreflektorischer Darm, eine invasive Diagnostik machen. Wenn eine Frau von vornherein sagt, dass sie Trisomie 21 ausgeschlossen haben will – das haben wir seit Jahrzehnten so in Deutschland, dass das gemacht wird –, dann ist die Durchführung des NIPD sicherlich die absolut beste Maßnahme. Wie gesagt, immer nach guter Aufklärung und dann auch eben immer zusätzlich ihr sagen: Trisomie 21 ist nur ein winziger Teil der relevanten Anomalien, die vorhanden sind, auch nur ein Teil der Chromosomenstörung. Und sie müssen sich im Klaren sein, dass das kein Ultraschall ersetzt.

Das Problem ist einfach: Man müsste ein Ersttrimesterscreening einführen, wenn man Risiko adäquat unterteilen will, weil mit dem Altersrisiko alleine geht es nicht. Und wenn man einen Mischmasch hat, wie wir es jetzt haben, Altersrisiken, dann machen wir Ersttrimesterscreening, dann gucken wir die Frau noch mal an und finden wieder etwas anderes, dann haben wir nämlich eine sehr hohe Punktionszahl. Und so haben wir die Möglichkeit, in der elften, zwölften Woche Trisomie 21 ein für alle Mal erst einmal wegzuhaben und dann einen Ultraschall zu machen, eben nicht, um nur Trisomie 21 zu erkennen, sondern um detailliert Fehlbildungen zu erkennen, die dem Feten größtenteils dadurch helfen, dass man die Geburt verbessert, das Management verbessert.

Peter Kozlowski: Zum einen geht es darum, sich auch davon zu lösen: Pränataldiagnostik ist die Suche nach Trisomie 21. - Das ist sowohl in der Öffentlichkeit als auch bei einem Teil der handelnden Personen in der Ärzteschaft immer noch weit verbreitet. Die Tatsache, dass eben NIPT Status 2018 auch eine Selbstzahlerleistung ist, auch wenn das an einigen Stellen von Kostenträgern anders gehandhabt wird, bedeutet ja nicht, dass es unredlich wäre, zu sagen: Als optimale Entscheidungshilfe in diesem Algorithmus gibt es das Ersttrimesterscreening. - Dass auch in dem Teil, der nicht Aneuploidie-Screening heißt ja auch von vielen Schwangeren ... Das sehen wir in den Zentren sehr häufig, dass jemand sehr zufrieden damit

ist, dass man sagt: „Die Anatomie deines Kindes entspricht dem, was wir in Woche 13 gerne sehen möchten. Das sieht alles top aus“. Dann eben auf Wunsch, wenn jemand sagt: „Ich möchte mein Risiko etwas klassifizieren“, die Biochemie hinzunehmen. Und für diejenigen, die dann sagen: „Von meiner Altersstruktur, von meinem Risiko her ist für mich jetzt Trisomie 21, 18, 13, vor allen Dingen 21 übriggeblieben“, ist das ein wunderbarer Test. Das ist ganz große Klasse. Andererseits eben Frauen zu sagen, bei denen man sieht, aufgrund der verbreiterten Nackentransparenz gibt es zum Beispiel Hinweise, dass eine höhere Rate von anderen chromosomalen Störungen, die damit unterversorgt wären ...

Das heißt, es ist zu wünschen, dass in einem sehr hohen Anteil denjenigen, die sich entscheiden möchten, ein Ersttrimesterscreening, wie auch immer es zu bezahlen ist, angeboten wird, weil es der wertvollste Parameter in der Entscheidungsfindung ist und eben auch die Weichen stellt für eine spätere Diagnostik, die auch in einer hohen Qualität um Woche 20 herum auch nicht flächendeckend, sondern nur indikationsgebunden zur Verfügung steht. Das dürfen wir nicht vergessen. Wenn nicht ein gnädiger Gynäkologe eine Auffälligkeit sieht, dann geht ein erheblicher Anteil der Frauen unter 35 ohne eine Expertenfeindiagnostik in die zweite Hälfte ihrer Schwangerschaft.

Wolfram Henn: Herr Kozlowski hat gerade den Begriff genannt, auf den ich noch zur technischen Differenzierung hinaus wollte, Biochemie. Welche Rolle spielt und welche Rolle sollte spielen die Kombination oder Alternativmethodik für das Ersttrimesterscreening Ultraschall versus Biochemie?

Peter Kozlowski: Es gibt inzwischen insbesondere aus Dänemark mit einem sehr flächendeckenden Schwangerschafts-, Geburts- und Pränataldiagnostikregister sehr deutliche Hinweise darauf, dass auch bei anatomisch unauffälligen Feten durch Konstellationen in der Biochemie insbesondere Auffälligkeiten in dem Protein PAPP-A, zum Teil aber auch durch starke Abweichungen vom Medianwert bei dem Schwangerschaftshormon HCG noch ein zusätzlicher Gewinn insbesondere in Bezug auf die sonstigen Anomalien gefunden wird, die also nicht Trisomie heißen. Das heißt, die Empfehlung derzeit – so wird es auch in der neuen Zwei- oder Drei-Länder-Empfehlung zu lesen sein – heißt, dass man die Biochemie möglichst mit hineinnimmt und dass man bei auffälliger Biochemie nicht automatisch die diagnostische Punktion anschließt, aber die diagnostische Punktion jedenfalls in die Beratung über das weitere Vorgehen einbezieht.

Ulrich Gembruch: Ich möchte ergänzen. Es gibt zwar Arbeiten, die zeigen, dass, wenn man ein ganz detailliertes und feines Ersttrimesterscreening macht, wo man eben neben der Scheitelsteißlänge und Nacken den Feten genau anguckt und noch den Ductus venosus guckt, Nasenbein guckt, Trikuspidalinsuffizienz, alles Marker für Trisomie 21, man dann extrem gut ist und dass man keine Biochemie braucht. Es ist ganz unwesentlich, dass da noch mehr gefunden wird. Aber das können nur ganz wenige Zentren im Augenblick. Das heißt, im Ersttrimesterscreening muss man sich darauf beschränken, dass in der Regel die Scheitelsteißlänge gemacht wird, das Kind angeguckt wird, vielleicht auch noch die Anatomie

etwas angeguckt wird. Da ist die Biochemie doch eine ganz wertvolle Ergänzung und erhöht deutlich die Sensitivität und senkt auch die Falschpositivraten und anderes.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Dann würde ich auch diesen Tagesordnungspunkt abschließen wollen.

Wir kommen zu

3.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Gibt es Wortmeldungen Ihrerseits?

Jeanne Nicklas-Faust: Ich würde gerne die Frage stellen, inwieweit von Ihrer Seite schon absehbar ist, ob sich durch das Stellungnahmeverfahren eine Veränderung im Abschlussbericht ergibt.

Moderator Jürgen Windeler: Diese Frage pflegen wir üblicherweise so zu beantworten, dass wir die Stellungnahmen inklusive das Protokoll der heutigen Erörterung sorgfältig lesen und verarbeiten, dass wir das prüfen, dass wir aber an dieser Stelle ... Vielleicht haben Sie auch Verständnis dafür. Für mich jedenfalls - für die Gruppe vielleicht nicht - sind heute noch einige spannende und zum Teil neue Argumente aufgetreten. Diese müssen wir erst mal verarbeiten. Deswegen machen wir zu diesem Zeitpunkt keine Aussagen darüber, inwieweit sich der Vorbericht an welchen Stellen ändert. Ich kann also Ihre Frage faktisch nicht beantworten. Ich sage aber auch dazu, dass ich das eigentlich auch nicht möchte. Also, wir prüfen das alles sorgfältig. Die Aussage kann ich machen. Wir haben alles sorgfältig gelesen und verstanden. Wir werden gucken, welche Schlussfolgerungen wir daraus ziehen, werden die einarbeiten, aber wie genau das passieren wird, kann ich an dieser Stelle nicht sagen.

Ich habe eine Frage – kann ich ja auch mal machen –. Herr Gembruch, Sie haben gerade zum Schluss gesagt, bestimmte Dinge, etwa einen sehr detaillierten qualifizierten Ultraschall, kann man nur in ganz bestimmten Zentren machen. Bei der Frage der Abfolge von Untersuchungen: Wie soll ich mir eigentlich die Versorgung vorstellen in Bezug auf hochspezialisierte Zentren? Frau Nicklas-Faust hat vorhin von den hausärztlichen Gynäkologen gesprochen. Wie ist da eigentlich die Gemengelage? Wir reden über Ersttrimesterscreening. Wir haben über Drei-Länder-Empfehlung geredet. Ist das jetzt mit solchen Empfehlungen und solchem Soll die Versorgung in Deutschland? Ja, gut, die Antwort kann ich mir vorstellen. Aber: Wie weit sind wir von dem Soll entfernt, wenn wir jetzt wirklich mal in eine breite Versorgung gehen? Weiß man zum Beispiel etwas – das ist ein Nebenaspekt, den Sie vorhin mehr oder weniger mehrmals tangiert haben, meiner Ansicht nach etwas widersprüchlich – zum Beispiel über die Inanspruchnahme des Ersttrimesterscreenings in Deutschland?

Ulrich Gembruch: Die Zahlen über das Ersttrimesterscreening in Deutschland wüsste ich jetzt nicht. Das hängt von Region zu Region ab. Ich kenne nur Zahlen aus Berlin, die die

Zweitultraschalluntersuchung machen. Wir hatten ja bis 2013 eigentlich keinen nach Fehlbildungen guckenden Zweitultraschall. Wir hatten nur diese Umrissformen des Feten, Entwicklungsstörung des Feten. Dann hat man 2013 ... Weil die Entdeckungsraten in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern extrem niedrig waren, ist man unter Druck geraten, sodass man gesagt hat: Wir müssen etwas ändern. - Es wurde dann von allen Gesellschaften empfohlen, ein allgemeines Organscreening durchzuführen. Das gibt es ja in den Mutterschaftsrichtlinien. Bei Verdacht auf Fehlbildungen kann man das durchführen. Aber letztlich ist das dann anders entschieden worden. Man hat die Qualifikation der Frauenärzte, die ja in Deutschland die Versorgung durchführen – wir haben fast 20.000 Frauenärzte –, gesteigert und einen visuellen Test gemacht, wo sie sagen konnten: Das ist auffällig, das ist unauffällig. – Das hat man jetzt eingesetzt als Ultraschallscreening zwei. Das ist weiterhin hinter allen anderen Ländern in der Anforderung deutlich zurück. Zusätzlich hat man Besonderheiten, die es sonst eigentlich nicht gibt, dass man eigentlich nur pathologische Befunde dokumentieren muss, alles andere nicht. Deshalb ist es so, dass die Entdeckungsraten sicherlich langsam steigern. Beispielsweise ist jetzt der Vier-Kammer-Blick aufgenommen worden. Man muss jetzt auch die Harnblase darstellen und weiterhin eine Extremität. Aber die Qualität ist bei weitem nicht so, wie wir es in umliegenden Ländern haben.

Das Problem, das wir gegenüber vielen anderen Ländern in Deutschland haben, ist natürlich, dass wir eine Versorgung durch niedergelassene Frauenärzte haben – das ist das Primäre – und nur in Einzelfällen Frauen überwiesen werden und sie nur in Einzelfällen an Zentren, an Kliniken gelangen können. In anderen Ländern finden diese Untersuchungen an Zentren statt, die von erfahrenen Leuten mit besten Geräten hintereinander den ganzen Tag durchgeführt werden, sodass einfach die Erfahrung da ist, die Geräte besser sind. Von daher werden wir es ganz schwierig haben, gute Zahlen zu erreichen.

Wie es auch damals in dem IQWiG-Bericht hieß, ist die Stufe 1 der Entdeckung das Entscheidende für ein Screening. Also, wenn primär nichts erkannt wird, dann kann man auch in Stufe 2 und 3 nichts erkennen bei dieser Patientin. Und das ist schade. Es gibt immer noch Herzfehler, die nicht entdeckt werden, die durchgehen. Wir hatten jetzt wieder so ein Fall gehabt, wo eben kein Herzfehler erkannt wurde. Das Kind kam zur Welt, ist nach Hause gegangen, Pulsoxymetrie wurde viel zu früh gemacht, und das Kind war dann tot. Daran kann man noch viel ändern in Deutschland.

Das Beste wäre natürlich, die Zweittrimesteruntersuchung zu steigern. Da sehe ich den Hauptansatzpunkt, gar nicht so sehr die Ersttrimestersuntersuchung, aber die Zweittrimesteruntersuchung in der Qualität weiter anzuheben, weil da eben die Befunde, zum Beispiel Herzfehler, auftreten und da die Kinder entdeckt werden, die von der Diagnostik wirklich profitieren. Es ist halt sehr viel zu machen. Unser System ist eben nicht darauf ausgelegt, Frauen an Zentren zu untersuchen. Wenn man es weiter so macht, dass jeder Frauenarzt seine Frauen betreut und Ultraschall macht, wird man natürlich nie die Qualitäten erreichen, die durch erfahrene Untersucher möglich sind.

Jeanne Nicklas-Faust: Die einzige Untersuchung zur Inanspruchnahme in einer repräsentativen Stichprobe, die ich kenne, ist schon ziemlich alt. Die ist von der BZgA von 2006. Damals haben ungefähr 84 % der Schwangeren in dieser Untersuchung Methoden der Pränataldiagnostik in Anspruch genommen. Das waren in der Regel Verfahren, die quasi zur Eingrenzung des Risikos gedient haben.

Peter Kozlowski: Zu den personellen Vorhalten: Die DEGUM, die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, hat ja seit Jahren sozusagen ein qualitätsgemanagtes System, in dem Untersucher der Stufe 2 sich im Sechs-Jahres-Turnus rezertifizieren müssen. Auch da gibt es sicherlich ein durchaus breites Spektrum an Qualifikationen. Letztlich stünde ein solches System zur Verfügung, aber, wie Herr Gembruch auch schon ausgeführt hat, das ist letztlich Jahr an die Qualität des Stufe-1-Untersuchers gebunden, der halt die Auffälligkeit entdeckt.

Ein ganz wichtiger Punkt: Zum Beispiel in dem 2B-Ultraschall in der 20. Woche ist die Beurteilung des fetalen Profils nicht vorgesehen. Da ist zwar von Körperumriss die Rede, aber letztlich nicht spezifiziert. Gerade über die Betrachtung etlicher Strukturen gerade im Erscheinungsbild des Kindes manifestiert sich ja manches, was Hinweis auf eine weiterführende Untersuchung wäre. 700 Untersucherrinnen sind derzeit qualifiziert und unterziehen sich der Rezertifizierung. Das heißt, ein gewisser Stock für eine entsprechende Untersuchung, wenn man sagt, mindestens einmal in der Schwangerschaft zum Stufe 2er, stünde zur Verfügung.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Gibt es von unserer Seite Bedarf?

Oliver Assall: Wir haben noch einen kleinen Punkt. Es wurde die Relevanz von drei Studien bezweifelt, wobei wir das Argument nicht ganz nachvollziehen konnten. Deshalb möchten wir hier die Frage stellen und hoffen, dass das noch aufgeklärt werden kann. Es handelt sich um die Studien Lee 2015, Wang 2015, Zhang 2016. Unsere Frage ist, da das Argument lediglich war, dass die Relevanz dieser Studien angezweifelt werden kann: Warum?

Moderator Jürgen Windeler: Fühlt sich jemand in der Lage, dieses Anzweifeln etwas zu spezifizieren?

Jeanne Nicklas-Faust: War das nicht die Stellungnahme von Herrn Kagan, in der er das gemacht hat? Wir hatten ja nicht untereinander alle Stellungnahmen, die von Herrn Kagan hatte ich.

Oliver Assall: Nein

Jeanne Nicklas-Faust: Es gab ja die Anzweiflung von Studien, die einen Bias in der Teilnehmendenzahl haben. Das ist ja auch das Ergebnis im europäischen HTA, die ja eine ähnliche Situation haben, dass sie Studien haben, die im Grunde von der Qualität Mängel

haben, dass es aber zu wenige Studien gibt, die diese Mängel nicht haben, um zu einer hohen Aussagesicherheit zu kommen, sodass das europäische HTA, dessen Abschlussbericht jetzt gerade veröffentlicht wurde, zu dem Ergebnis kommt: Wir haben eine moderate Sicherheit. Wir haben keine hohe Sicherheit. - Das einzige, was ich anbieten kann, ist, dass ich mir gerne die Studien noch mal angucke, ob ich daran etwas finde. Aber das müssten Sie eigentlich besser können als ich.

Wolfram Henn: Vielleicht nur zur Klarstellung. Ich zitiere aus der Stellungnahme der DEGUM:

„Zu bezweifeln ist insbesondere die Relevanz der Studien von Lee, Wang und Zhang.“

Das ist die Information, die kam.

Ulrich Gembruch: Das ist die Skepsis gegenüber chinesischen Studien.

Moderator Jürgen Windeler: Sie hatten ja Ihr Mikrofon gerade nicht an, wobei die Skepsis ja empirisch gestützt ist. Insofern kann man das ruhig sagen.

Es gibt jetzt aber keine konkreten Dinge, die Sie dazu sagen können?

Peter Kozlowski: Müssen wir nachreichen.

Moderator Jürgen Windeler: Es wäre schön, wenn Sie sagen würden: Sie reichen das nach.

Peter Kozlowski: Ja.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Dann bitte ich Sie darum – wir haben heute Freitag –, dass bis spätestens Ende nächster Woche zu tun.

Peter Kozlowski: Ja.

Moderator Jürgen Windeler: Dann würden wir also von der DEGUM eine kurze Erläuterung erwarten, entweder zu sagen: „Wir haben das noch mal geprüft. Hat sich nicht bestätigt“, oder zu sagen: „Wir haben das noch mal geprüft. Unsere Zweifel manifestieren sich an dem und dem Punkt“. - Das wäre gut.

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Sehe ich jetzt auch nach einer etwas längeren Überlegens- und Gedankenpause nicht.

Ich bedanke mich bei allen herzlich, dass Sie uns hier besucht haben, dass Sie uns unterstützt haben. Ich kann die Nachgekommenen nur um Nachsicht bitten, dass sie nicht mehr so wahnsinnig viel mitbekommen haben. Ich kann Ihnen einen – ob geändert oder nicht – sicher interessanten Abschlussbericht versprechen, hoffentlich dem G-BA dann einen wegweisenden.

Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und lade Sie noch zu einem abschließenden Imbiss ein.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	A 9
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.....	A 14
A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.....	A 17
A.1.5 – Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V.	A 19
A.1.6 – Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.....	A 21
A.1.7 – Illumina Deutschland GmbH	A 27
A.1.8 – LifeCodexx AG	A 40
A.1.9 – Roche Diagnostics Deutschland GmbH.....	A 45
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 48
A.2.1 – Wiesemann, Claudia.....	A 48

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.

Autoren:

- Nicklas-Faust, Jeanne

Stellungnahme

der Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.

Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.

Bundesgeschäftsstelle
Leipziger Platz 15
10117 Berlin

Bundesvereinigung@Lebenshilfe.de
www.lebenshilfe.de

23. Januar 2018

Zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):

Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Stand 11. Dezember 2017

Die Bundesvereinigung Lebenshilfe setzt sich seit 1958 als Selbsthilfevereinigung, Eltern- und Fachverband für Menschen mit geistiger Behinderung und ihre Familien ein. In über 500 Orts- und Kreisvereinigungen, 16 Landesverbänden und mehr als 4.000 Einrichtungen der Lebenshilfe sind ca. 130.000 Mitglieder aktiv. Die Ziele der Lebenshilfe sind umfassende Teilhabe und Inklusion sowie die Umsetzung der Behindertenrechtskonvention der Vereinten Nationen in Deutschland.

I. Vorbemerkung

Methoden der vorgeburtlichen Diagnostik auf Behinderungen des Kindes sind für die von der Lebenshilfe vertretenen Menschen und ihre Familien von großer Bedeutung.

Daher hat die Bundesvereinigung Lebenshilfe schon in der Vergangenheit zu vorgeburtlicher Diagnostik Stellung genommen und äußert sich hiermit auf den Vorbericht des IQWiG zur nichtinvasiven Untersuchung auf Trisomien, die auf der Untersuchung nichtzellulärer DNA im mütterlichen Blut beruht.

Der G-BA hat dem IQWiG folgende Fragestellung aufgegeben:

„Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.“

Grundlage des Berichtes ist eine Auswertung der vorliegenden Studien und die Berechnung dreier Szenarien zur Trisomie 21; wie auch im Vorbericht ausgeführt sind für die Trisomien 13 und 18 auf Grundlage der aktuellen Studienlage keine Aussagen zu treffen. Daher bezieht sich die Stellungnahme der Bundesvereinigung Lebenshilfe allein auf die Situation bei Trisomie 21.

Die Szenarien zur Berechnung der Folgen unterschiedlicher Strategien vorgeburtlicher Diagnostik auf Trisomie 21 vergleichen den Einsatz von Verfahren zur Risikoabschätzung im ersten Szenario, mit der Kombination von Verfahren zur Risikoabschätzung mit NIPD und schließlich mit dem Einsatz von NIPD bei allen Schwangeren unabhängig von ihrem individuellen Risiko, was allerdings vom Projekttitel „Nicht invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften“ abweicht.

II. Stellungnahme im Einzelnen:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:

Im Vorbericht wird ausgeführt, dass von insgesamt 19 Studien zur Untersuchung der NIPD auf Trisomie 21 14 Studien ein hohes Verzerrungspotential haben. So konnte z.B. in 14 Studien nicht geklärt werden, ob die Auswahl der Studienteilnehmerinnen zufällig oder selektiv vorgenommen wurde, erfolgte in vier Studien nur eine teilweise Berücksichtigung der eingeschlossenen Teilnehmerinnen bei der Auswertung oder fanden in fünf Studien die Untersuchungen ohne Verblindung statt und blieb in neun Studien offen, inwieweit eine allein phänotypische Untersuchung auf Trisomie 21 als Nachuntersuchung geeignet ist.

Dennoch wurden auch die Studien mit hohem Verzerrungspotential zur Berechnung der unterschiedlichen Szenarien einbezogen. Dies führt jedoch zu anderen Ergebnissen bezogen auf die Vorhersagekraft und Validität der gepoolten Ergebnisse – aus unserer Sicht widerspricht dies einer nach objektiven Kriterien durchgeführten Analyse.

Auf Seite zehn des Vorberichts werden die Ergebnisse für Spezifität und Sensitivität allein aus den Studien mit niedrigem Verzerrungspotential dargestellt, bei denen sich naturgemäß größere Konfidenzintervalle als bei dem Einschluss aller Studien ergeben; dies würde sich auch auf die in den Szenarien dargestellten Häufigkeiten auswirken.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik:

Nach der Literaturrecherche und Auswertung der Studien werden drei Szenarien berechnet, mit Darstellung der Zahlen zu richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Ergebnissen bezogen auf die Diagnose einer Trisomie 21. Weiterhin wird ausgehend von der Annahme, dass eine invasive Bestätigungsuntersuchung erfolgt, die Anzahl invasiver Pränataldiagnostik (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) und zu erwartender eingriffsinduzierter Aborte berechnet.

Hierbei ergibt sich erwartungsgemäß, dass bei der Anwendung der NIPD als Zweitlinienstrategie die Anzahl invasiver Diagnostik rückläufig wäre, allerdings nicht alle Feten mit Trisomie 21 identifiziert würden. Für die Durchführung der NIPD an allen Schwangeren unabhängig von einem etwaigen Risiko ergibt sich zwar weiterhin ein Rückgang der invasiven Diagnostik zu heutigem Stand, allerdings eine Erhöhung im Vergleich zu dem Zweitlinienansatz. Gleichzeitig steigt – ebenfalls erwartungsgemäß und testlogisch – der Anteil der falsch positiven Ergebnisse, bei Testung aller Schwangeren liegt er in der Punktschätzung bei 18% der positiv getesteten Schwangeren. In natürlichen Zahlen ausgedrückt würden 238 von 100 000 Schwangeren das richtig positive Ergebnis einer Trisomie 21 erhalten und 53 Frauen das falsch positive Ergebnis einer Trisomie 21, das heißt ihr Kind weist entgegen dem positiven Testergebnis keine Trisomie 21 auf. Bezieht man das Konfidenzintervall ein erhalten unter Einbeziehung aller Studien 233-239 Frauen ein richtig positives Ergebnis und 21-131 Frauen ein falsch positives Ergebnis – damit wäre es sogar möglich, dass ein Drittel der Frauen ein falsch positives Ergebnis erhält.

Legt man der Berechnung der Szenarien nur die Zahlen zugrunde, die aus Studien mit geringem Verzerrungspotential hervorgehen, verändern sich aufgrund der größeren Konfidenzintervalle insbesondere die Spannen: Bei einer Testung aller Schwangeren erhielten dann 225- 240 Frauen ein richtig positives Ergebnis, aber bis zu 5916 Frauen ein falsch positives Ergebnis. Ist schon bei Nutzung aller Studien die Anzahl der Frauen, die ein falsch positives Ergebnis erhalten, unangemessen hoch, steigt es immens an, wenn nur die zuverlässigen Studien zugrunde gelegt werden. Die Ursache hierfür ist zum Einen die statistische Kraft, die bei Nutzung aller Studien erheblich ansteigt. Die zweite Ursache ist jedoch, dass bei niedrigem Risiko sich das Verhältnis von richtig positiven zu falsch positiven Ergebnissen deutlich verschlechtert. Ein ganz objektiver Grund dafür, Tests nur bei

erhöhtem Risiko durchzuführen, worauf auch der Ethikrat in seiner Stellungnahme von 2013 hinweist¹.

In der Bewertung der Analyseergebnisse wird auf ethische Bedenken zur Anwendung der NIPD hingewiesen, die allerdings nicht ausgeführt würden, da sie dem G-BA bekannt seien. In den abschließenden Kommentaren wird darauf verwiesen, dass nicht sicher sei, dass alle Frauen mit positivem Ergebnis eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen würden.

Zusammenfassend wird die Darstellung der drei Szenarien aus Sicht der Lebenshilfe der Beurteilung der Folgen auf die gesundheitliche Versorgung von Schwangeren nicht gerecht. Schon die Annahme des Szenarios einer Reihenuntersuchung auf Trisomie 21 widerspricht den gesetzlichen Rahmenbedingungen wie auch dem Ziel einer inklusiven Gesellschaft. Auf die Effekte des Einschlusses aller Studien wird ebenfalls nicht hingewiesen.

Dabei ist schon medizinisch eine Testung aller Schwangeren unabhängig von ihrem jeweiligen Risiko problematisch, da die Anzahl der falsch hohen Ergebnisse bei niedriger Inzidenz im Verhältnis zu richtig positiven Ergebnissen automatisch ansteigt, wie schon im Vergleich der Szenarien im Bericht eindrucksvoll deutlich wird.

Diese Tatsache führt zu kritischen Anmerkungen in der Projektbeschreibung zum europäischen „Screening of fetal aneuploidies whereby non-invasive prenatal test“ (http://www.eunetha.eu/sites/default/files/Project_Plan_OTCA03_Aneuploidies%20screening%20by%20NIPT_%20FINAL.pdf), die im Vorbericht des IQWiG vollständig fehlen. In dieser Projektbeschreibung wird ausgeführt: *„1.2. Prenatal genetic screening NIPT testing can be offered to women with different risks*

¹ Deutscher Ethikrat 2013, Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, S. 64: „Aufgrund der Nichtinvasivität der neuen Testverfahren besteht die Möglichkeit, dass die Nachfrage nach pränatalen Gentests künftig steigen könnte. In diesem Zusammenhang sind zu erwartende Fehldiagnosen zu berücksichtigen, insbesondere falsch positive Testergebnisse, die eine invasive Folgeuntersuchung oder einen Schwangerschaftsabbruch nach sich ziehen können. Bei einem nichtinvasiven Test auf Trisomie 21, 18 und 13, wie er gegenwärtig in Deutschland als PraenaTest von der Firma Lifecodexx GmbH angeboten wird, wird derzeit von einer Falsch-positiv-Rate von ca. 0,3 Prozent ausgegangen. Die Bedeutung einer solchen Rate lässt sich in einer Beispielrechnung wie folgt veranschaulichen: Die Wahrscheinlichkeit, mit einem von Trisomie 21 betroffenen Kind schwanger zu werden, liegt bei der Gruppe von Frauen mit erhöhtem Risiko, für die der Test derzeit ausschließlich empfohlen wird, bei ungefähr einem Prozent. Geht man von 30.000 schwangeren Frauen mit diesem Risiko aus, die alle einen nichtinvasiven Test auf Trisomie 21 mit einer Falsch-positiv-Rate von 0,3 Prozent in Anspruch nehmen, erwartet man neben 300 tatsächlich von einer Trisomie 21 betroffenen Schwangerschaften (1 Prozent von 30.000), zusätzlich 89 falsch positiv gestestete Fälle unter den verbleibenden 29.700 nicht betroffenen Schwangerschaften (0,3 Prozent von 29.700). Von insgesamt 389 Testergebnissen, die auf eine Trisomie 21 hindeuten, wären in diesem Beispiel fast ein Viertel falsch positiv. Ein noch höherer Anteil wäre zu erwarten, falls künftig sinkende Testkosten und der frühzeitig mögliche nichtinvasive Zugang zum Test dazu verleiten würden, den Test auch bei Schwangeren mit geringerem Trisomie-Risiko einzusetzen. Bei einem Risiko für Trisomie 21 von ca. 1:700122 wäre beispielsweise damit zu rechnen, dass ca. zwei Drittel der Trisomie-21-Diagnosen falsch positiv wären und nur ein Drittel korrekt.“

of developing fetal aneuploidies, leading to important ethical considerations, NIPT testing could create a great demand that is probably not justified on health grounds in some risk groups." "3.1. NIPT are being offered as accurate test which could avoid invasive testing, and this could have led to great expectations regarding their application, leading to an non-justified demand in some groups. Pressure can also be imposed on parents to avoid a child with anomalies and lead to possible discrimination of people with anomalies." (Seite 25).

Folgt man den Autoren des Vorberichts darin, dass es keineswegs immer zu einer invasiven Bestätigungsuntersuchung kommen wird, sondern auch allein auf Grundlage des Ergebnisses der NIPD eine Entscheidung zur Beendigung der Schwangerschaft vorgenommen wird, zeigt sich die ethische Problematik umso deutlicher.

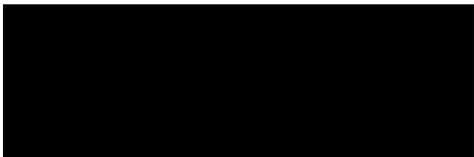
Die ethische Dimension dieses Tests war zwar kein expliziter Bestandteil des Auftrages an das IQWiG, die Bundesvereinigung Lebenshilfe möchte jedoch abschließend noch darauf hinweisen, dass sie die durch Einführung der NIPD möglichen ungezielten Untersuchungen auf Behinderung für sehr bedenklich hält. Die Testverfahren zielen auf die selektive Diagnostik von Menschen mit Trisomien, werten damit Menschen mit Behinderung ab und verstärken den Druck auf Frauen, dieses für sie gesundheitlich unbedenkliche Verfahren anzuwenden, um eine mögliche Behinderung ihres Kindes auszuschließen.

Zu befürchten ist, dass sich das Regel-Ausnahme-Verhältnis, das bisher für die Inanspruchnahme invasiver Testverfahren zur Feststellung des Down-Syndroms galt, umkehrt und die NIPD – trotz gegenteiliger Versicherung - faktisch zu einem Screeningverfahren wird. Die Lebenshilfe sieht dadurch den Lebenswert von Menschen mit Down-Syndrom in Frage gestellt und befürchtet, dass Familien, die sich für ein Kind mit Behinderung entscheiden, noch stärker als bisher unter Rechtfertigungsdruck geraten.

Der NIPD verstößt damit auch gegen Artikel 8 der UN-BRK, der die Vertragsstaaten verpflichtet schädliche Praktiken gegenüber Menschen mit Behinderung zu bekämpfen.

Für die Bundesvereinigung Lebenshilfe ist daher sehr zweifelhaft, ob dieser Vorbericht dem G-BA die notwendigen Grundlagen für eine Entscheidung zur NIPD geben kann. Daher fordern wir eine umfassende und objektiven Anforderungen genügende Bewertung der Testverfahren wie in Health-Technology-Assessments international üblich.

Berlin, den 23. Januar 2018



Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust
Bundesgeschäftsführerin

Zusätzliche Literatur:

1. Deutscher Ethikrat 2013, Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung: <http://www.ethikrat.org/publikationen/stellungnahmen/die-zukunft-der-genetischen-diagnostik>, zuletzt aufgerufen 24. Januar 2018
2. EUnetHTA: Screening of fetal aneuploidies whereby non-invasive prenatal test: http://www.eunetha.eu/sites/default/files/Project_Plan_OTCA03_Aneuploidies%20screening%20by%20NIPT_%20FINAL.pdf, zuletzt aufgerufen am 24. Januar 2018

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

Autoren:

- Gembruch, Ulrich
- Germer, Ute
- Kagan, Karl Oliver



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Präsidentin
Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin
Geburtshilfe
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universität Regensburg – St. Hedwig

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: [REDACTED]
Telefax: [REDACTED]
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat
Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: [REDACTED]
Telefax: [REDACTED]
E-Mail: [REDACTED]
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

17.01.2018

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum Projekt S16-06 Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13,18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die im IQWIG-Gutachten genannten Studien belegen die hohe Testgüte des NIPT-Screenings (non-prenatal invasive testing) als Screeningmethode für Trisomie 21. Die angegebene Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 in Höhe von 99,1% und 99,95% sind konkordant mit den veröffentlichten Meta-Analysen [1] [2]. Zutreffend wird die Testgüte im Screening auf Trisomie 18 und 13 als derzeit nicht ausreichend robust eingeschätzt.

Die o.g. hohe Sensitivität und Spezifität der NIPT für Trisomie 21 wird jedoch nur bei Ausschluß der Testversager aus den Studienkollektiven erzielt. In einer Meta-Analyse von Studien mit mehr als 1000 NIPT-Untersuchungen wurden von Yaron die Testversagerquoten in Abhängigkeit von der Analyseverfahren berechnet. Beim „massively parallel sequencing“ lag die Testversagerquote bei 1,58%, beim „targeted sequencing“ bei 3,0% und bei dem „single-nucleotide polymorphism“-Verfahren bei 6,39% [3].

Im Kollektiv der NIPT-Testversager wird eine deutlich erhöhte Aneuploidie-Rate beschrieben [4]. Wenn die Testversager als screen-positiv gewertet werden, woraus sich die Empfehlung zur invasiven Abklärung ergibt, sinkt die Spezifität des NIPT-Screenings für Trisomie 21 entsprechend einer Meta-Analyse Taylor-Phillips et al. auf 98,1% ab [5]. Mehrere wissenschaftliche Gesellschaften raten daher dazu, dass bei Schwangeren mit NIPT-Testversagen eine Chromosomenanalyse mittels Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie erfolgen sollte [6] [7].

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften • Hausvogteiplatz 12 • D – 10117 Berlin

• info@dggg.de • www.dggg.de



2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M.

First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. first-trimester combined screening - a randomized controlled study.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep 19. doi: 10.1002/uog.18905.

Prospektive randomisierte Studie an einem deutschen Zentrum bei der die Patientinnen nach einer unauffälligen Ultraschalluntersuchung in zwei Gruppen randomisiert wurden: bei einer Gruppe wurde eine Risikobeurteilung für Trisomie 21 mittels zellfreier DNA durchgeführt, in der zweiten Gruppe erfolgte die Risikobeurteilung mittels kombinierten Ersttrimester-Screenings. Der primäre Outcome-Parameter war die Falsch-Positivrate. In beide Gruppen wurden jeweils 688 Patientinnen randomisiert. In der zellfreien DNA-Gruppe wurde kein falsch-positiver Fall beobachtet, in der Ersttrimesterscreening-Gruppe lag die Falsch-Positivrate signifikant höher bei 2,5%. Insgesamt entschieden sich in der ersten Studiengruppe nur 2 (0,3%) Frauen während des weiteren Verlaufs der Schwangerschaft zur invasiven Diagnostik. In der zweiten Studiengruppe lag der Anteil bei 1,7% (12 Frauen).

Flöck A, Tu NC, Rüländ A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A.

Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine.

Arch Gynecol Obstet. 2017 Nov;296(5):923-928. doi: 10.1007/s00404-017-4517-3

In dieser Arbeit wurde die Testgüte des zellfreien DNA-Analyse in Deutschland in der klinischen Routine untersucht. Das Studienkollektiv beinhaltete 2232 Untersuchungen auf Trisomie 21. Die Sensitivität lag bei 100% (43 von 43 Fällen), die Spezifität 99,8%.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,

-

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

In dem Gutachten ist klar dargestellt, dass das NIPT als Screeningmethode für Trisomie 21 eine Reduktion der Anzahl der invasiven Diagnostik und der resultierenden Aborte in der Schwangerschaft bewirkt. Bei Abwägen der beiden Screeningszenarien, NIPT als generelles Screening versus NIPT im Risikokollektiv, sollten neben ethischen Erwägungen auch Kosten-Nutzen-Analysen erfolgen. Dabei muss die o.g. Testversagerquote ebenso berücksichtigt werden wie die niedrigere Inzidenz der Trisomie 21 im Vergleich zu anderen angeborenen Erkrankungen und Komplikationen in der Schwangerschaft. Die Häufigkeit der Trisomie 21 hängt vom mütterlichen Alter ab und liegt in Deutschland bei ca. 1:500 Lebendgeburten. Die Häufigkeit anderer Erkrankungen liegt selbst nach Ausschluss genetischer Erkrankungen bei 203,35 / 10.000, d.h. bei etwa 1:50. Bei Einschluss genetischer Erkrankungen erhöht sich das Risiko auf 253,31 / 10.000, d.h. auf 1:39. (Eurocat-Register, <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>).



Angesichts der deutlich höheren Häufigkeit von fetalen Fehlbildungen im Vergleich zur Trisomie 21 muss die Detektion von fetalen Erkrankungen mit dem Ziel einer Verbesserung der Prognose auf der Basis der Mutterschaftsrichtlinien gegenüber dem isolierten und kostenintensiven Screening für Trisomie 21 Vorrang haben.

Die Fachgesellschaft empfiehlt einen indikationsbezogenen Einsatz des NIPTs bei einem erhöhten Risiko für Trisomie 21. Sollte sich die Bestimmung des Risikokollektivs an einem Risiko-Schwellenwert orientieren, so wird ein niedrigerer Schwellenwert als der vorgeschlagene 1:300 empfohlen.

Die pränatale Diagnose der meisten fetalen Erkrankungen erfolgt mittels Ultraschalldiagnostik als zentraler Bestandteil der vorgeburtlichen Betreuung. Bei Nachweis fetaler Fehlbildungen jeglicher Art inklusive einer erhöhten Nackentransparenz besteht das Risiko für Chromosomenstörungen, die nicht mittels NIPT erkannt werden können [8]. Deshalb ist in diesen Fällen eine genetische Untersuchung mittels invasiver Diagnostik (Fruchtwasserpunktion und Chorionzottenbiopsie) und nicht das NIPT-Verfahren indiziert. Aus diesem Grund empfehlen andere Fachgesellschaften wie die ISUOG und die DEGUM, dass vor einer NIPT-Analyse eine Ultraschalluntersuchung erfolgt [7,9].

Da es sich bei der NIPT-Analyse nicht um ein diagnostisches Verfahren sondern um einen Screeningtest handelt, sollte jeder positive Befund im NIPT als Indikation zur invasiven Diagnostik gewertet werden.

Die Stellungnahme wurde von

Frau PD Dr. Ute Germer, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Universität Regensburg

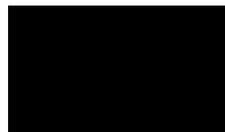
Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan, Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Herrn Prof. Dr. Ulrich Gembruch, Universitätsklinikum Bonn

verfasst.



Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Präsidentin der DGGG e.V.



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG



Referenzen

1. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017 Apr 11;35:156.
2. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD: The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017 Jan 1;124:32–46.
3. Yaron Y: The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016 May;36:391–396.
4. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al.: Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015 Apr 23;372:1589–1597.
5. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al.: Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016 Jan 18;6:e010002.
6. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015 Sep;126:e31–7.
7. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, et al.: ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017 Jun;49:815–816.
8. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al.: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012 Dec 6;367:2175–2184.
9. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M, et al.: Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med* 2015 Oct;36:507–510.

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.

Autoren:

- Gillessen-Kaesbach, Gabriele

24. Januar 2018

Stellungnahme der Gesellschaft für Humangenetik e. V. zum Vorbericht

Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Sehr geehrte Damen und Herren,

die GfH ist einstimmig der Meinung, dass der Vorbericht des IQWiG zu NIPD eine sehr gründliche, ausgewogene und valide Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der NIPD darstellt.

Einzig beim Fazit (auf Seite iv) sehen wir im Sinne der Gesamtinterpretation Änderungsbedarf.

Wir haben uns erlaubt die zu ändernden Stellen kenntlich zu machen und sie mit einer Begründung (s.u.) zu unterfüttern.

Original-Fazit von Seite iv:

Die Berechnung von Szenarien der Anwendung einer NIPD zur Erkennung einer Trisomie 21 bezieht sich auf eine Strategie zur Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach bisherigem Vorgehen ohne NIPD, eine Erstlinien- und eine Zweitlinienstrategie. Wenn der Test nur bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko angewendet wird (Zweitlinienstrategie), lässt sich die Zahl der invasiven Folgeuntersuchungen und damit das Fehlgeburtsrisiko gegenüber dem Status quo erheblich reduzieren. Bei diesem Vorgehen wird allerdings ein Teil der Feten mit Trisomie 21 nicht erkannt, nämlich bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko.

Die Anwendung des Tests bei allen schwangeren Frauen würde fast alle Feten mit Trisomie 21 erkennen. Bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko würden zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen, die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe aber unter realistischen Szenarien unterhalb des Status quo.

german society of human genetics
www.gfhev.de

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach,
Lübeck

Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. med. Markus Nöthen, Bonn
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann,
Aachen

Schatzmeisterin

Prof. Dr. med. Ute Hehr, Regensburg

Schriftführer

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak, Berlin

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Dr. Judith Fischer, Freiburg
Prof. Dr. med. Thomas Haaf, Würzburg
Prof. Dr. rer. nat. Eva Klopocki, Würzburg
PD Dr. med. Johannes Schumacher, Bonn
Prof. Dr. med. Bernd Wollnik, Göttingen
Prof. Dr. med. Jörg T. Epplen, Bochum
(Tagungspräsident 2017)
Prof. Dr. Peter Wieacker, Münster
(Tagungspräsident 2018)

Adresse der Vorsitzenden

[Redacted address]

Geschäftsstelle

Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz
Inselkammerstraße 5
82008 München-Unterhaching

[Redacted contact information]
organisation@gfhev.de

gfh Bankverbindung

[Redacted bank details]

Vereinsregister München

VR 12341

[Redacted information]

Unser Vorschlag mit Änderungen in rot:

Die Berechnung von Szenarien der Anwendung einer NIPD zur Erkennung einer Trisomie 21 bezieht sich auf eine Strategie zur Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach bisherigem Vorgehen ohne NIPD, eine Erstlinien- und eine Zweitlinienstrategie. Wenn der Test nur bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko angewendet wird (Zweitlinienstrategie), lässt sich die Zahl der invasiven Folgeuntersuchungen und damit das Fehlgeburtsrisiko gegenüber dem Status quo erheblich reduzieren. Bei diesem Vorgehen wird allerdings weiterhin ein **größtmäßig nahezu unveränderter** Teil der Feten mit Trisomie 21 nicht erkannt, nämlich bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko.



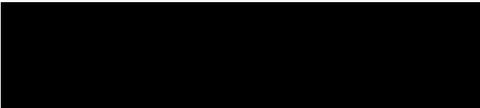
Die Anwendung des Tests bei allen schwangeren Frauen würde fast alle Feten mit Trisomie 21 erkennen. Bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko würden zwar zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen, die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe aber unter realistischen Szenarien **ebenfalls erheblich** unterhalb des Status quo.

Begründung für Änderung 1 (Satz 3): Die derzeitige Formulierung könnte dahingehend missverstanden werden, dass die Einführung einer NIPD im Hinblick auf die Detektionsrate von Feten mit Down-Syndrom eine Verbesserung gegenüber dem Status quo darstellt (nur eben „ein Teil der Feten mit Trisomie 21 nicht erkannt“ wird). Die vorgeschlagene Änderung stellt klar, dass dies nicht der Fall ist – wie der letzten Spalte von Tabelle 1 zu entnehmen ist (vergleiche die letzte Spalte der Tabelle auf S. 14 mit der letzten Spalte auf S. 15).

Begründung für Änderung 2 (Satz 5): Die derzeitige Formulierung lässt den Leser vermuten, dass die Zweitlinien-Strategie im Hinblick auf die Reduktion der Zahl invasiver Diagnostiken und damit des Fehlgeburtsrisikos der Erstlinienstrategie deutlich überlegen sei (weil für erstere konstatiert wird, sie reduziere dieses Risiko „erheblich gegenüber dem Status quo“, für letzteres hingegen nur, es bliebe „unterhalb des Status quo“). Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass die Zahl invasiver Diagnostiken für die Zweitlinienstrategie von derzeit maximal 4703 (bei Testung ab einem Risiko von 1:300) auf maximal 209 fällt. Für die Erstlinienstrategie fällt sie für dieses ungünstigste Szenario von 4703 auf 291. Die Zweit- und Erstlinienstrategie führen also beide zu einer erheblichen Reduktion der Zahl invasiver Diagnostiken (auf 4,44% bzw. 6,19% des Status quo) und führen in absoluten Zahlen zu einer fast identisch niedrigen Zahl an Fehlgeburten in der hypothetischen Testpopulation von 100.000 Schwangeren (0-2 versus 1-3 induzierte Fehlgeburten je nach zugrunde gelegtem Abortrisiko der invasiven Verfahren). Die vorgeschlagene Änderung stellt dies klar.

Wir bitten um Berücksichtigung.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Gabriele Gillissen-Kaesbach

Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.

Autoren:

- Krägeloh-Mann, Ingeborg

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

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

Per Mail an: berichte@iqwig.de

Die Präsidentin
Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann

Geschäftsstelle
Chausseestr. 128/129
10115 Berlin
Tel. [REDACTED]
Fax: +[REDACTED]
info@dgkj.de | www.dgkj.de

Hausadresse:
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin Tübingen
Abt. Neuropädiatrie, Entwicklungs-
neurologie, Sozialpädiatrie
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Tel. [REDACTED]
Fax: [REDACTED]
[REDACTED]

Tübingen/Essen, 24.01.2018

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht „Nicht invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften“ [S16-06]

Sehr geehrte Damen und Herren,

zunächst danken wir für die Möglichkeit Stellung zu nehmen zu dem im Betreff genannten IQWiG-Vorbericht.

Der Vorbericht führt die derzeit vorhandenen Möglichkeiten der NIPD auf, die beeindruckend sind.

Wie die Deutsche Gesellschaft für Perinatalmedizin (DGPM) möchten wir auf die ethischen Fragestellungen der NIPD eingehen, die der Vorbericht nicht aufgegriffen und daher auch nicht bewertet hat. Wir plädieren dringend dafür, diese Lücke der Bewertung deutlich zu benennen.

Es sollte klar werden, dass der Vorbericht kein generelles Screening auf Trisomie 13, 18 und 21 befürwortet, sondern dass die Durchführung der NIPD schwangeren Frauen nur nach einer eingehenden Beratung anzubieten ist.

Diese Stellungnahme erfolgt gemeinsam mit der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI).

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann
(Präsidentin DGKJ)

[REDACTED]

Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser
(Präsidentin Gesellschaft f. Neonatologie
u. Pädiatrische Intensivmedizin, GNPI)

A.1.5 – Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V.

Autoren:

- Kainer, Franz



Präsident: Prof. Dr. F. Kainer, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Klinik Hallerwiese, Diakonie Neuendettelsau, Nürnberg;
Vizepräsident: Prof. Dr. R. Schlößer, Neonatologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main; **1. Schriftführer:** Prof. Dr. E. Schleißner, Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena; **2. Schriftführer:** Prof. Dr. M. Rüdiger, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden **Schatzmeister:** Prof. Dr. R.F. Maier, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg; **Vorstandsbeiräte:** Prof. Dr. E. Mildenberger, Neonatologie, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz; Prof. Dr. M. Abou-Dakn, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus Berlin;; Dr. B. Ramsauer, Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin; Prof. R. Rossi, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin; Prof. S. Kehl, Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen; PD U. Pecks Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

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

16.01.2018

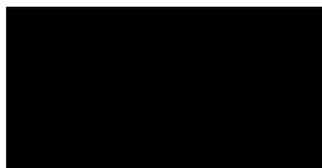
Stellungnahme zum Vorbericht zum Auftrag S16-06 „Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften“, Version 1.0

Wir bedanken uns für die Möglichkeit zum dem Vorbericht zu S16-06 Stellung zu beziehen. Wir hatten ja bereits im März des vergangenen Jahres die Möglichkeit unseren Beitrag zur NIPD zu leisten.

Der Vorbericht zeigt sehr gut die derzeitigen Möglichkeiten der NIPD auf und es sind die dazu vorhandenen Literaturdaten ausreichend berücksichtigt worden.

Die ethischen Belange wurden im Bericht zur NIPD nicht bearbeitet und daher auch nicht bewertet. Dies sollte zusätzlich erwähnt werden und Beachtung finden. Es sollte aus dem Bericht klar hervorgehen, dass kein generelles Screening auf Trisomie 21, 13, 18 befürwortet wird, sondern die Durchführung der NIPD ist der Schwangeren nur nach ausführlicher Beratung anzubieten ist.

Mit freundlichen Grüßen



Prof Dr F. Kainer
Präsident der DGPM

A.1.6 – Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.

Autoren:

- Faber, Renaldo
- Kozlowski, Peter
- Schramm, Thomas

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die im Vorbericht zitierten Studien sind bezüglich der Testgüte von NIPT-Tests hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit (Sensitivität, Spezifität) für Trisomie 21 im Wesentlichen korrekt bewertet und interpretiert.

Allerdings sind folgende Kriterien bei der Beurteilung der Studien nicht berücksichtigt:

- die Testversagerquoten der einzelnen Verfahren (zwischen 0,4 und 6,3%),
- die Tatsache, dass die Testversagerquoten nicht in allen Publikationen angegeben sind,
- die Tatsache, dass Angaben über die Häufigkeit und Art von anderen Chromosomenaberrationen nicht in allen Studien gemacht werden.

Zur Frage der Testversager verweisen wir exemplarisch auf die Publikation von Revello et al, 2016 (in der Literaturliste Nr 54).

Bezieht man die Testversager in die Auswertungen zur Sensitivität und Spezifität mit ein, sinken diese Werte signifikant. Dies wird insbesondere in der Arbeit von Taylor-Philipps 2016 ausführlich diskutiert und berechnet (Literaturliste Nr.72).

Eine Studie (Calabrese 2016, Literaturstelle 44) bezieht sich auf die Untersuchung fetaler Zellen, die aus mütterlichem Blut gewonnen werden, mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung). Die Studie wird im Text in mehreren Tabellen zitiert.

In Tabelle 1 sind für alle Studien die oben aufgeführten Punkte gelistet.

Zu bezweifeln ist insbesondere die Relevanz der Studien von Lee 2015, Wang 2015, Zhang 2016.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Zur Frage der Testversager muss miteinbezogen werden

Yaron Y: The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. Prenat Diagn 2016 May;36:391–396.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,

-

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Die Beschränkung auf die Analyse von NIPT für Trisomie 21 (sowie Trisomien 18 und 13) ist falsch: Die Trisomie 21 macht nur etwa 50% aller mikroskopisch erkennbaren Chromosomenaberrationen aus, Trisomien 13 und 18 etwa 20%. 12% sind Aberrationen der Geschlechtschromosomen, weitere 17% zum großen Teil strukturelle Aberrationen (1). Diese können durch NIPT nicht erkannt werden. Zusätzlich bestehen bei etwa 1% aller Schwangerschaften chromosomale Aberrationen, die nicht mikroskopisch., sondern nur molekulargenetisch durch chromosomale Mikro-Arrays und nicht durch NIPT auffallen,

Mikrodeletionen und -duplikationen (2). Diese sog. pathologischen Copy-Number-Variants sind also häufiger als mikroskopisch erkennbare Aberrationen.

Zu dieser Fragestellung müssen auch die Erfahrungen aus Dänemark einbezogen werden. Hier besteht ein komplettes Follow-Up jeglicher pränataler Diagnostik und genetischer Diagnostik. Etwa 23% aller mikroskopischen pathologischen Karyogramme sind nach den Daten aus Dänemark nicht durch NIPT zu erfassen (3).

Die Frage der Häufigkeit von pathologischen CNVs in diesem Kollektiv mit komplettem Follow-Up wird in einer Studie von 2017 diskutiert (4)

Die Fragestellung des Projekts beinhaltet auch die Beurteilung der diagnostischen Validität des zu untersuchenden Verfahrens NIPT. Nach den vorliegenden Daten ist der negative prädiktive Wert für Trisomie 21 etwa 99,9%. Ähnliche Werte erreicht das kombinierte Ersttrimester-Screening (> 99,9% bei Schwellenwerten von 1:100 bzw 1:300 für die Trisomie 21 (5). Die sonographische Beurteilung des Embryo oder Fetus ermöglicht über die Risikoberechnung für die klassischen Trisomien im Gegensatz zu NIPT die Diagnose bzw den Ausschluss von Fehlbildungen. Deren Prävalenz beträgt etwa 1:50 (6)

Die Beurteilung der diagnostischen Validität von NIPT muss daher zwingend im Vergleich mit den etablierten Methoden der mikroskopischen und der molekulargenetischen Chromosomenanalyse erfolgen.

Referenzen

1. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, Garne E, Khoshnood B, Doray B, Rissmann A, Mullaney C, Calzolari E, Bakker M, Salvador J, Addor MC, Draper E, Rankin J, Tucker D. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012 May;20(5):521-6. doi: 10.1038/ejhg
2. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al.: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012 Dec 6;367:2175–2184
3. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Mar;43(3):265-71. doi: 10.1002/uog
4. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as a primary diagnostic genomic tool for pregnancies defined as being at increased risk within a population based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun 13. doi: 10.1002/uog
5. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283

6. EUROCAT-Register , <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>)

Stellungnahme zum IQWiG-Projekt S16-06

Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Ergänzende Angaben zu „1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien“

In unserer Stellungnahme hatten wir angeführt, dass die Relevanz der Studien von Lee 2015, Wang 2015, Zhang 2016 zu bezweifeln ist.

Hierzu nehmen wir ergänzend Stellung wie folgt:

Die Zielsetzung des Projekts lautet „Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21 ...“.

Alle drei Arbeiten enthalten sehr gemischte Kollektive mit einem großen Anteil von sonographisch oder durch Ersttrimester-Screening auffälligen Feten.

Zwei der zitierten Arbeiten basieren auf sehr kleinen selektierten Teil-Kollektiven:

Die Studie von **Lee et al 2015** ist ein Vorbericht aus einer Studie zur klinischen Evaluation eines in Süd-Korea entwickelten Tests (Momguard) zur Untersuchung von cfDNA („NIPT“) mit derselben Methodik wie Praenatest oder Sequenom (random massively parallel sequencing).

Dieser Vorbericht umfasst lediglich 92 Schwangerschaften, bei denen eine Karyotypisierung des Embryo bzw Feten erfolgte. Acht Fälle von T13, T18, T21 wurden gefunden, die Sensitivität und Spezifität von cfDNA wird mit 100% angegeben. Angestrebt wurden insgesamt 1.000 Schwangerschaften – eine weitere Publikation dazu wurde nie vorgelegt. Das Kollektiv ist sehr inhomogen (Zitat: „The study included pregnant women who were >18 years old, gestational age >8 weeks, and who met at least one of the following additional criteria: advanced maternal age (≥ 35 years), a positive serum biochemical screening test, the presence of fetal anomalies detected by ultrasound, or a personal/family history of fetal aneuploidy.“) Es gibt keine Angaben zu Testversagern, Vollständigkeit des Follow-up und Gesamtzahl **aller** chromosomalen Aberrationen **im gesamten untersuchten Kollektiv**. Diese Arbeit kann nicht für die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Eigenschaften von cfDNA herangezogen werden.

Die Studie von **Zhang et al 2016** unterliegt bezüglich der Relevanz für die Fragestellung ähnlichen Einschränkungen wie die von Lee et al 2015: sehr kleines Kollektiv mit 87 Schwangerschaften, bei denen eine Karyotypisierung des Embryo bzw. Feten erfolgte (5 Fälle Trisomie 21, 18 und 47,XXX), sehr inhomogenes Kollektiv mit teilweise auffälliger Sonographie bzw. Ersttrimester-Screening (Zitat: „The inclusion criteria were as follows: i) Aged ≥ 35 years at the time of delivery; ii) single birth; iii) high risk of Down's syndrome or single abnormal multiple of the median; iv) elevated fetal nuchal translucency (NT) in the early pregnancy, a soft marker in the genetic scan, or cardiac structural abnormalities in the second-trimester genetic sonography ...“). Auch hier sind bei einer angegebenen Sensitivität und Spezifität keine Angaben über das Gesamtkollektiv, Testversager und die Gesamtzahl aller chromosomalen Aberrationen vorgelegt worden.

Diese Arbeit kann daher ebenfalls nicht für die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Eigenschaften von cf-DNA herangezogen werden.

Für die Arbeit von **Wang et al 2015** mit 917 Schwangerschaften (34 Fälle mit T21, T18, 45,X , und 47XXY) ist festzustellen, dass das Kollektiv ebenfalls sehr inhomogen ist (Zitat: „gestational ages between 14 weeks and 26 weeks meeting any one of the following conditions were considered as high-risk pregnancies: (1) abnormal maternal screening of AFP and free beta-human chorionic gonadotropin; (2) advanced maternal age (\geq 35 years); (3) abnormal ultrasound findings; (4) abnormal amniotic fluid volume; (5) adverse pregnancy history obtained from medical records; and (6) single umbilical artery.“).

Nur bei Schwangerschaften mit auffälligen cfDNA-Tests erfolgte eine Karyotypisierung des Fetus bzw. Embryo. Als follow-up wird pauschal angegeben, dass die geborenen Kinder bis zu sechs Monate nach Geburt klinisch untersucht wurden. Angaben über fehlendes Follow-up, durch cfDNA nicht erkannte chromosomale Aberrationen und Testversager liegen nicht vor.

Auch diese Arbeit ist für die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Eigenschaften von cfDNA nicht verwendbar.

Autor: **PD Dr. Thomas Schramm**

Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (**DEGUM**)

Ko-Autoren: Prof. Dr. Peter Kozlowski, Prof. Dr. Renaldo Faber, PD Dr. Kai-Sven Heling

A.1.7 – Illumina Deutschland GmbH

Autoren:

- Forest Bendien, Véronique
- Hausch, Marcus
- Schaffer, Sven

Stellungnahme der Firma Illumina Deutschland GmbH zum IQWIG Vorbericht S16-06: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Diese Stellungnahme wurde am 24. Januar 2018 von:

- Dr. Marcus Hausch, Manager, Market Development, Illumina Deutschland GmbH;
- Dr. Sven Schaffer, Director Indication Development, Illumina Deutschland GmbH;
- Nicola Withers, BSc, MBA, Market Development Manager EMEA
- Lieve Page-Christiaens, MD, PhD, Gynecologist, Fetal Maternal Medicine Specialist, Associate Director Medical Affairs, Illumina
- Véronique Forest Bendien, MSc, Payer Partner & Director, Field Market Access - EMEA , Illumina Cambridge Ltd.

versendet.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Seiten-/ Tabellenverweis	Zitat aus dem Vorbericht	Stellungnahme	Änderungsvorschlag
Tabelle 4, Seite 35	nicht zutreffend	Der vorliegende Bericht schließt Studien basierend auf Zwillingsschwangerschaften mit ein (Bevilacqua 2015, Huang 2014, Sarno 2016) und diese werden für die Leistungsbewertung nicht getrennt von den Studien basierend auf Einlingsschwangerschaften ausgewertet. Studien mit Zwillingen sollten in diesem Zusammenhang aber separat betrachtet werden, da sich die Leistungsanforderungen und damit auch die Leistungseigenschaften von cfDNA-basierten Testverfahren bei Zwillingen, die nur einen geringen Teil der Screening-Population ausmachen, von denen bei Einlingsschwangerschaften unterscheiden und die klinische Datenlage insgesamt sehr limitiert ist.	Illumina schlägt vor, die Publikationen Bevilacqua 2015, Huang 2014 und Sarno 2016 getrennt von den anderen Arbeiten zu analysieren. Wir schlagen vor, einige Formulierungen über die Unterschiede bezüglich der Leistungsfähigkeit von cfDNA-basierten Testverfahren zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften in der Literatur, in den Bericht mit aufzunehmen. ¹ Die Leistungsbewertung würde so insgesamt an Genauigkeit gewinnen und besser die häufigste pränatale Screening-Situationen widerspiegeln.

Tabelle 4, Seite 35	nicht zutreffend	Eine Studie, die mit Fällen von Ultraschall-Anomalien angereichert ist, wurde in die Bewertung mit aufgenommen (Benachi 2015). Diese Studie richtet sich nicht an die eigentliche Zielpopulation, sondern vielmehr an Risikoschwangerschaften mit massiven Ultraschall-Anomalien. Bei auffälligem Ultraschallbefund ist jedoch die invasive Untersuchung, nicht die cfDNA-Testung, der Standard. Folglich ist die Studie nicht repräsentativ für die eigentliche Zielpopulation, schwangere Frauen, die sich für einen klassischen Ersttrimester-Kombinations-Screening-Test entscheidet.	Wir empfehlen diese Studie von der Bewertung auszuschließen.
Tabelle 4, Seite 35	nicht zutreffend	Die Calabrese 2016 Studie basiert auf fetalen Zellen aus mütterlichen Blut als Untersuchungsmaterial, und nicht auf cfDNA.	Wir empfehlen diese Studie von der Bewertung auszuschließen, da diese Arbeit nicht mit den anderen Studien vereinbar ist.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Seiten-/ Tabellenverweis	Zitat aus dem Vorbericht	Stellungnahme	Änderungsvorschlag
Tabelle 4, Seite 35	nicht zutreffend	Illumina möchte auf die aktualisierte Meta-Analyse von Gil et al. aufmerksam machen, die im April 2017 veröffentlicht wurde (die e-Publikation vor dem Druck war am 11. April 2017 online verfügbar), in der klinische Validierungs- bzw. Implementierungsstudien für zellfreies (cf) DNA-basiertes pränatales Screening aus mütterlichen Blut	Wir schlagen vor, die aktualisierte Meta-Analyse von Gil et al., die seit dem 11. April 2017 online verfügbar ist, zu berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die aktuellste Literatur in die Leistungsbewertung einbezogen wird. Diese Publikation liefert wertvolle

		<p>bewertet und die Leistungsfähigkeit des Screenings auf fetale Trisomien 21, 18 und 13 und Geschlechtschromosomen-Aneuploidien definiert werden.² In dieser Veröffentlichung betrachten die Autoren ausschließlich Artikel, die das Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben und in denen Daten zum Schwangerschaftsergebnis für mehr als 85% der Studienpopulation dokumentiert wurden. Gil et al. schließen 14 Studien zur Trisomie 21, 11 Studien zur Trisomie 18 und 12 Studien zur Trisomie 13 ein. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Screening mittels Analyse der cfDNA im mütterlichen Blut bei Einlingsschwangerschaften >99% der Feten mit Trisomie 21, 98% der Feten mit Trisomie 18 und 99% der Feten mit Trisomie 13 nachweisen kann, bei einer kombinierten Falsch-Positiv-Rate von 0,13%.</p>	<p>Informationen über den Einsatz von cfDNA-Screening für die Trisomien 13, 18 und 21, die für die IQWiG-Bewertung von Bedeutung sind, und enthält außerdem eine Reihe von Arbeiten, die in dem IQWiG-Vorbericht keine Berücksichtigung gefunden haben.</p>
Tabelle 4, Seite 35	nicht zutreffend	<p>Illumina möchte auf die Veröffentlichung <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> von Badeau et al. (2017) aufmerksam machen, die in der Literaturrecherche des Vorberichts nicht enthalten ist.³ Die Veröffentlichung dieses Artikels erfolgte nach dem April 2017, dem Stichtag für die Berücksichtigung relevanter Artikel für die IQWiG-Leistungsbewertung. Wir möchten diesen Artikel hier dennoch erwähnen, da er wichtige Daten zum Thema enthält. In diesem Beitrag haben die Autoren eine Meta-Analyse für alle drei Trisomien durchgeführt, die das IQWiG untersucht hat. Die Schlussfolgerungen der Autoren lauten dabei wie folgt: <i>“In high-risk populations, MPSS was assessed for T21, T18, T13 and 45,X in 30, 28, 20 and 12 studies, respectively. In pooled analyses (1048 T21 cases, 332 T18 cases, 128</i></p>	<p>In Anbetracht der Bedeutung der Badeau-Veröffentlichung möchten wir vorschlagen, Badeau et al. für die IQWiG-Leistungsbewertung zu berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die aktuellste Literatur in die Leistungsbewertung eingeht. Diese Publikation liefert wertvolle Informationen über den Einsatz von cfDNA-Screening für die Trisomien 13, 18 und 21, die für die IQWiG-Bewertung von hoher Relevanz sind.</p>

		<p><i>T13 cases and 15,797 unaffected pregnancies), the clinical sensitivity (95% confidence interval (CI)) of MPSS was 99.7% (98.0% to 100%), 97.8% (92.5% to 99.4%), 95.8% (86.1% to 98.9%) and 91.7% (78.3% to 97.1%) for T21, T18, T13 and 45,X, respectively. The corresponding clinical specificities (95% CI) were 99.9% (99.8% to 100%), 99.9% (99.8% to 100%), 99.8% (99.8% to 99.9%) and 99.6% (98.9% to 99.8%).</i></p> <p><i>“In this risk group, TMPS (targeted massively parallel sequencing) was assessed for T21, T18, T13 and 45,X in six, five, two and four studies. In pooled analyses (246 T21 cases, 112 T18 cases, 20 T13 cases and 4282 unaffected pregnancies), the clinical sensitivity (95% CI) of TMPS was 99.2% (96.8% to 99.8%), 98.2% (93.1% to 99.6%), 100% (83.9% to 100%) and 92.4% (84.1% to 96.5%) for T21, T18, T13 and 45,X respectively. The clinical specificities were above 100% for T21, T18 and T13 and 99.8% (98.3% to 100%) for 45,X.”</i></p>	
Tabelle 4, Seite 35	nicht zutreffend	<p>Wir schlagen vor, zwei in Deutschland durchgeführte Studien einzubeziehen.</p> <p>Kagan et al.:⁴</p> <p>Untersucht wurden kombiniertes Ersttrimester-Screening (ETS), Nicht-Invasives Pränatales Screening (NIPT) sowie eine Kombinationsstrategie mit ETS als Erstlinienstrategie und NIPT zur weiteren Abklärung von hochrisiko Patienten. Diese retrospektive Studie umfasst mehr als 21.000 Schwangerschaften, bei denen ETS in Düsseldorf durchgeführt wurde, und berechnet das Risiko für die Trisomien 21, 13 und 18.</p>	<p>Illumina möchte die Einbeziehung der Studien von Kagan et al. und Eiben et al. vorschlagen, bei denen es sich um deutsche Studien zum Thema handelt.</p>

		<p>Die Autoren kommen zu dem Schluss, das ETS in Kombination mit cfDNA-basierten Testverfahren zur weiteren Abklärung von hochrisiko Fällen für alle Schwangeren die höchsten Erkennungsraten für die drei genannten Aneuploidien aufweist.</p> <p>Eiben et al.: ⁵</p> <p>Die Arbeit beschreibt die Daten von 3.008 Schwangeren, die sich in Deutschland und Österreich einer <i>Single-Nucleotide-Polymorphism</i> (SNP)-basierten NIPT unterzogen haben. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die SNP-basierte NIPT eine zuverlässige Screening-Methode zur Bewertung des Risikos von Aneuploidien der Chromosomen 21, 18 und 13 ist. Durch den Einsatz von NIPT kann die Zahl invasiver Eingriffe im Vergleich zu den konventionellen Verfahren deutlich reduziert werden.</p>	
--	--	--	--

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Seiten-/ Tabellenverweis	Zitat aus dem Vorbericht	Stellungnahme	Änderungsvorschlag
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Seiten-/ Tabellenverweis	Zitat aus dem Vorbericht	Stellungnahme	Änderungsvorschlag
<p>Titel des Vorberichts und wiederholt im Text</p>	<p>Nicht-invasive Pränataldiagnostik</p>	<p>NIPD versus cfDNA-basiertes Pränatalscreening: Wir schlagen vor, im Zusammenhang mit diesem Bericht den Begriff „cfDNA-basiertes Pränatalscreening“ anstelle von „Nicht-invasiver Pränataldiagnostik“ (NIPD) zu verwenden. Gegenstand der IQWiG-Bewertung ist das zellfreie DNA-basierte Pränatalscreening auf die Trisomien 21, 13 und 18. Obgleich häufig verwendet, ist der Ausdruck NIPD nicht präzise, da ETS und Ultraschall auch nichtinvasive Schwangerschafts-Screening-Tests sind. Darüber hinaus eignet sich die cfDNA-Pränatal-Testung, trotz hoher diagnostischer Genauigkeit, nicht als diagnostischer Test für die genannten Trisomien. Es handelt sich hierbei vielmehr um ein nicht-invasives pränatales Screening-Verfahren, nicht um Diagnostik, da ein negatives Ergebnis nicht garantiert, dass eine Schwangerschaft nicht doch durch eine der drei Trisomien beeinträchtigt wird.</p>	<p>Unser Vorschlag wäre, die Begrifflichkeiten zu ändern und anstelle von Nicht-invasiver Pränataldiagnostik (NIPD), die Formulierung "cfDNA-basiertes Pränatalscreening" zu verwenden, weil die Aufgabe der IQWiG-Bewertung darin besteht, einen Literaturüberblick über zellfreie DNA-basierte Tests für das pränatale Screening zu geben. Die Verwendung von cfDNA-basiertes Pränatalscreening anstelle von NIPD würde der Tatsache Rechnung tragen, dass diese Leistungsbewertung auf molekulare Tests fokussiert und nicht auch andere nicht-invasive pränatale Diagnoseverfahren, wie z.B. Ultraschall. Dabei handelt es sich bei den untersuchten Verfahren nicht um diagnostische Tests ("D" steht für "Diagnose"), sondern vielmehr um Screening-Tests, da die fetale DNA nicht direkt Gegenstand der Untersuchung ist.</p>
<p>Seite 76</p>	<p>2 der gesichteten SÜs [19,73] sowie weitere Publikationen (insbesondere Arbeiten zur Kosteneffektivität von NIPD: Hulstaert 2014 [74]; Neyt 2014 [75], Kagan 2015 [76], Benn 2015 [77], Morris 2014 [78], zu Vor- und Nachteilen verschiedener Screening-</p>	<p>Zwei für dieses Thema relevante Veröffentlichungen wurden in diesem Abschnitt nicht berücksichtigt.</p> <p>Beulen et al. beschreibt eine Kosten-Nutzen-Analyse, in der die Folgen der Einführung von NIPT im niederländischen Gesundheitssystem untersucht werden. ⁶ Diese Analyse vergleicht Kosten und Ergebnisse der derzeitigen klinischen Praxis (konventionelles Screening) in den Niederlanden,</p>	<p>Wir schlagen vor die Publikationen von Beulen et al. und Verhoef et al. mit in den Bereich aufzunehmen.</p>

	<p>Strategien: Mersy 2015 [79]) präsentieren Modellierungen zum Einsatz von NIPD in unterschiedlichen Anwendungsstrategien. Wie auch vorliegend führen die Schätzungen dieser Modelle zu der Vorhersage, dass bei Anwendung von NIPD als Erstlinienstrategie (im Vergleich zur herkömmlichen Versorgung ohne NIPD, insbesondere im Vergleich zum Einsatz des ETS) häufiger Trisomie 21 bei Feten erkannt wird. Bei Anwendung als Zweitlinienstrategie stützen auch diese Modelle die Vorhersage, dass der Einsatz von NIPD die Anzahl invasiver Diagnostiken verringert im Vergleich zu einer Strategie ohne der invasiven Diagnostik vorgeschaltete NIPD.</p>	<p>mit zwei Alternativen: Implementierung von NIPT als optionaler sekundärer Screening-Test für Schwangerschaften mit hohem T21-Risiko, oder Implementierung von NIPT als Erstlinienstrategie, anstelle des konventionellen Screenings. Die Autoren kommen zu dem Schluss, das NIPT in der nationalen Gesundheitsversorgung als optionaler sekundärer Bestätigungstest für Schwangerschaften mit einem hohem Risiko für T21 eingesetzt werden sollte und das darüber hinaus NIPT bei einem Preispunkt von €254 oder weniger als primäres Screening-Verfahren zur kostengünstigsten und damit vorteilhaftesten Option wird.</p> <p>Eine andere Veröffentlichung untersucht die Kosten für Frauen und ihrer Angehörigen für verschiedene pränatale Tests im Down-Syndrom (DS) Screening in Großbritannien. ⁷ Die Ergebnisse zeigen, dass die durchschnittlichen Kosten für Teilnehmer am Screening 33,96 GBP pro Besuch betragen, davon 22,47 GBP für den Zeitaufwand, 9,15 GBP für Reisekosten und 2,34 GBP für Kinderbetreuungskosten. Die Kosten waren am niedrigsten für NIPT (£ 22), gefolgt von £ 32 für das Ersttrimesterscreening (£ 44 in Kombination mit NIPT) und am höchsten für invasive Tests (£ 60).</p>	
2	<p>Dabei werden bei kommerziellen Tests unterschiedliche Verfahren angewendet, zum Beispiel der PraenaTest (Random</p>	<p>Wir weisen darauf hin, dass neben den im Bericht genannten kommerziellen Tests auch der Illumina Verifi Test und der VeriSeq™ NIPT Solution Test von mehreren Laboren in Deutschland benutzt wird.^{8,9}</p>	<p>Wir schlagen vor die Verifi und VeriSeq™ NIPT Solution Testverfahren (Illumina) in die Liste der kommerziellen NIPT Technologien des IQWiG Berichtes mit aufzunehmen</p>

	<p>massively parallel Sequencing, rMPS) [12], der Harmony-Test (Digital Analysis of selected Regions, DANSR) [13] und der Panorama-Test (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)</p>		
<p>Seite iv und Abschnitt A6.3, Seite 89-101</p>	<p>“Referenztest” (Als Referenztests sollen die zytogenetische Diagnostik nach invasiver Materialgewinnung (durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) sowie die klinische Diagnose nach Geburt betrachtet werden).</p>	<p>Der Artikel von Oepkes et al. findet in der Leistungsbewertung durch das IQWiG keine Berücksichtigung, da es laut Bericht das Einschlusskriterium "Referenztest" nicht erfüllt.¹⁰ Wir weisen darauf hin, dass die Studie von Oepkes et al. dieses Einschlusskriterium jedoch insofern erfüllt, als das zytogenetische und/oder klinische Vergleichsdaten (von Fällen mit normalen sowie auffälligen Testergebnissen) vorhanden sind. Aufgrund der nahezu vollständigen Verlaufskontrolle kann die Studie und die dazugehörige Publikation (2016) als eine der wichtigsten Referenzen für das cfDNA-basierte pränatale Screening angesehen werden. Diese Studie untersucht die klinischen Auswirkungen der landesweiten Implementierung von cfDNA-basierten pränatalen Screening bei Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für fetale Trisomien 21, 18 und 13 (TRIDENT-Studie) in den Niederlanden.</p> <p>Wir haben nicht alle im IQWiG Bericht ausgeschlossenen Arbeiten im Detail überprüft, allerdings wurden auch viele Publikationen, welche in der Meta-Analyse von Gil et al. berücksichtigt</p>	<p>Wir schlagen vor die Publikation von Oepkes⁵ mit in den Bereich und die Analyse aufzunehmen. Zusätzlich plädieren wir dafür, die Publikationen welche aus dem Bericht ausgeschlossen wurden, aber in der Meta-Analyse von Gil et al (2017) mit Berücksichtigung finden, nocheinmal bezüglich des Einschlusskriteriums “Referenztest” zu überprüfen.</p>

		wurden, nicht in die IQWiG-Bewertung miteinbezogen. Die Meta-Analyse von Gil et al. hat sehr strenge Aufnahmekriterien und wir würden daher empfehlen, zu überprüfen, ob einige der in der Meta-Analyse von Gil et al. beinhalteten Publikationen nicht versehentlich ausgeschlossen wurden.	
20	Im europäischen Ausland (siehe auch die Übersicht in [21] mit weiteren Angaben) erfolgt eine vollständige Kostenübernahme derzeit offenbar nur in der Schweiz (für schwangere Frauen mit einem Risiko ab 1:1000 [22]). In Belgien und den Niederlanden können seit 2017 schwangere Frauen den Test risikounabhängig und zu einem subventionierten Preis durchführen lassen [23,24]. Im Vereinigten Königreich wird der Test für schwangere Frauen mit einem Risiko ab 1:150 z. B. aus ETS empfohlen [25].	Wie im IQWiG-Bericht erwähnt, ist NIPT mittlerweile in die Gesundheitssysteme einiger europäischer Länder integriert und die Kosten werden komplett oder zum Teil übernommen. Zum Beispiel wird das NHS im Vereinigten Königreich ¹³ cfDNA-Tests für Frauen anbieten, bei denen das Ersttrimesterscreening (ETS) ein Risiko von 1: 150 für eine der drei Trisomien anzeigt. In der Schweiz und Frankreich wird für Frauen mit einem Risiko für Trisomie 21 von > 1: 1.000 im ETS die Kosten für NIPT vollständig erstattet ¹⁷ . Frankreich bezieht sich unter anderem auf Daten von Anselem et al. und auf unveröffentlichte Daten aus der Studie SAFE 21 und hat die wichtigsten Wissenschaftler in diesem Bereich konsultiert. ^{11,12} Andere europäische Länder wie die Niederlande ¹⁵ und Belgien ¹⁴ bieten NIPT Screeninguntersuchungen mit cfDNA für alle Frauen an: für Trisomie 21 nur in Belgien und je nach Entscheidung der Frau nur für T21, 13 und 18 oder für alle Autosomen in den Niederlanden. Schließlich arbeiten eine Reihe von Ländern wie Deutschland daran, das beste Screening-Szenario für ihr Land zu eruieren.	Der Text zur Erstattung sollte mit den Angaben in der nachstehenden Tabelle 1 übereinstimmen. Da Deutschland darüber nachdenkt, wie und wann cfDNA-basiertes Screening in ein nationales Screening-Programm eingebunden werden soll, möchten wir vorschlagen, die von verschiedenen Gesundheitsbehörden in anderen europäischen Ländern (z.B. Frankreich, Niederlande, Schweiz, Belgien) bewerteten Studien zu analysieren, um das beste Screening-Szenario für Deutschland zu ermitteln. Es gibt umfangreiche Literatur zur Anwendung von cfDNA-basierten Screeningverfahren bei Frauen mit hohem Risiko (1: 1.000), die zur Einführung von nationalen Screening-Programmen geführt hat. Dies gilt insbesondere für die Trisomie 21, aber auch für die Trisomien 13 und 18. Belgien und die Niederlande haben in allen untersuchten Trisomien signifikante Befunde bei allen Frauen generiert. Unser Vorschlag wäre, dass das IQWiG die verschiedenen Bewertungen anderer Gesundheitsbehörden in Europa überprüft und diese in den im IQWiG-Bericht untersuchten Literaturbestand einfügt, um die beste in der Literatur verfügbare Evidenz für die weitere Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

Tabelle 1 Übersicht über die Implementierung und Kostenerstattung in einigen europäischen Ländern

Land und Organisation*	Status der Empfehlung	Umfang der Kostenerstattung
UK, National Screening Committee ¹³	Positiv für T21, T13 und T18	Die Implementierung startet 2018 mit einer 2-jährigen Studie. NIPT wird komplett erstattet bei einem Risiko von 1 > 150 nach dem ETS.
Frankreich, HAS ¹²	Positiv für T21, T13 und T18	Komplette Kostenübernahme für Schwangerschaften mit einem Risiko von >1:1000 nach dem ETS
Belgien, Gesundheitsministerium ¹⁴	Positiv für T21, T13 und T18	Implementation startete 2017. Kostenübernahme für alle Schwangerschaften unabhängig vom Risiko. Kostenbeteiligung von €8
Spanien	Evaluierung	Kostenübernahme in einigen Regionen. NIPT wird auch im Privatsektor angeboten
Niederlande, Gesundheitsministerium ¹⁵	Positiv für T21, T13, T18 und alle Autosome	Die Implementierung startete in 2017 mit einer 3-jährigen Studie, bei welcher alle Frauen zwischen ETS und NIPT als Erstlinienstrategie wählen können. Volle Kostenübernahme für alle Frauen mit einem Risiko von > 1:200 nach ETS, €170 Selbstbeteiligung bei einem Risiko von <1:200
Dänemark ¹⁶	Positiv für T21, 13 und 18	Volle Kostenübernahme bei einem Risiko von >1:300 nach dem ETS
Norwegen, Direktorat Gesundheit	Positiv für T21, 13 und 18	Noch keine Entscheidung
Italien, Nationaler Plan Genomics	Positiv für T21,13, 18	Zur Zeit keine Kostenübernahme – NIPT wird zur Zeit vor allem im privaten Sektor angeboten
Schweiz, BAG ¹⁷	Positiv für T21, 13,18	Volle Kostenübernahmen bei einem Risiko von >1:300 nach dem ETS und nur durch NGS-basierte NIPT Technologien (Analysenliste 1.7.2017 BAG)

REFERENCES

- ¹ Liao H, Liu S, Wang H. Performance of non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy in twin pregnancies: a meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017 Sep;37(9):874-882. doi: 10.1002/pd.5118. Epub 2017 Aug 14.
- ² Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN4, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Sep;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484. Epub 2017 Jul 27.
- ³ Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.pub2.
- ⁴ Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for Chromosomal Abnormalities by First Trimester Combined Screening and Non-invasive Prenatal Testing. *Ultraschall Med*. 2015 Feb;36(1):40-6. doi: 10.1055/s-0034-1385059. Epub 2014 Sep 25.
- ⁵ Eiben B, Krapp M, Borth H, et al. Single Nucleotide Polymorphism-Based Analysis of Cell-Free Fetal DNA in 3000 Cases from Germany and Austria. *Ultrasound International Open*. 2015;1(1):E8-E11. doi:10.1055/s-0035-1555765.
- ⁶ Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov;182:53-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.028. Epub 2014 Aug 30.
- ⁷ Verhoef TI, Daley R, Vallejo-Torres L, Chitty LS, Morris S. Time and travel costs incurred by women attending antenatal tests: A costing study. *Midwifery*. 2016 Sep;40:148-52. doi: 10.1016/j.midw.2016.06.013. Epub 2016 Jun 21.
- ⁸ Centogene. CentoNIPT® - Non invasive prenatal testing at CENTOGENE, Illumina VeriSeq™ NIPT Solution. Available at: <https://www.centogene.com/genetic-testing/non-invasive-prenatal-testing.html> (accessed 11 January 2018)
- ⁹ Illumina. VeriSeq™ NIPT Solution. Available at: <https://www.illumina.com/clinical/reproductive-genetic-health/nipt.html?langsel=/de/> (accessed 11 January 2018)
- ¹⁰ Oepkes D, Page-Christiaens GC (Lieve), Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I—clinical impact. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(12):1083-1090. doi:10.1002/pd.4945.
- ¹¹ Anselem O, Keroui S, Deput-Rampon C, Chartier M, Costa JM, Goffinet F, et al. Etude de l'ADN foetal dans le sang maternel pour la détection de la trisomie 21 en population à risque accru : adhesion des couples et motifs de refus. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2016;45(8):918-23
- ¹² Haute Autorité de Santé. Recommandation en Santé Publique. Place des tests AND libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale. April 2017.
- ¹³ UK National Screening Committee. Professor Anne Mackie. Addition of non-invasive test to improve screening for pregnant women. Available at: <https://phescreening.blog.gov.uk/2016/11/03/addition-of-non-invasive-test-to-improve-screening-for-pregnant-women> Posted on 3 November 2016
- ¹⁴ Institut national d'assurance maladie-invalidité. Remboursement du test prénatal non invasif (test DPNI/NIPT), 30 June 2017. Available at: http://www.inami.fgov.be/fr/nouvelles/Pages/remboursement-test-prenatal-non-invasif.aspx#.Wl3W91VI_3i

¹⁵ Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) as initial test for Down's, Patau's and Edwards' syndrome. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/10.

¹⁶ Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for Fosterdiagnostik PRÆNATAL INFORMATION, RISIKOVURDERING, RÅDGIVNING OG DIAGNOSTIK. 2017. Available at: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~/_media/DF9E4D6167154966800B7ACC8B7F2B59.ashx (Accessed 16 January 2018)

¹⁷ N. Ochsenein, T. Burkhardt, L. Raio, Y. Vial, D. Surbek, S. Tercanli, A. Rauch, I. Filges, S. Fokstuen Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien Expertenbrief No 52. Arbeitsgruppe der Akademie für fetomaternal Medizin und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik, 2017.

A.1.8 – LifeCodexx AG

Autoren:

- Hofmann, Wera
- Lutz, Michael

LifeCodexx AG | Line-Eid-Str. 3 | 78467 Konstanz | Deutschland

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorbericht <S16-06> -
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50870 Köln

Dr. Wera Hofmann
[Redacted]

Tel [Redacted]
Fax [Redacted]

23. Januar 2018

Stellungnahme zum Vorbericht des Projekts <S16-06> mit der Bezeichnung „Nicht invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften“

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Windeler,

bitte finden Sie im folgenden unsere Stellungnahme zum aktuellen Vorbericht mit dem Thema: „Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften“.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die in der Literatur mit der Referenz *Stumm et al. 2014* angegebene Studie ist die Zulassungsstudie der Firma LifeCodexx AG für den PraenaTest[®]. Diese Studie wurde im Bericht als eine der wenigen Studien mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft (Seite 7, Kap. 4.4). Das freut uns sehr und unterstreicht, dass wir mit dem PraenaTest[®] den hohen Qualitätsanforderungen für ein Medizinprodukt gerecht werden (<http://blog.lifecodexx.com/was-sie-ueber-die-qualitaet-des-praenatest-wissen-sollten-er-unterliegt-strengster-europaeischer-gesetzgebung/>). Auch ist sie die einzige Studie, die vorrangig Patientinnen aus Deutschland berücksichtigte. Im Bericht wird sie für die Einschätzung der Testgüte zur Identifikation der fetalen Trisomie 21 herangezogen (Seite 70, Tabelle 14).

Bei der Betrachtung von Subgruppenmerkmalen wurden die eingeschlossenen Studien nicht hinsichtlich des jeweils angewandten Analyseverfahrens für die Detektion einer Aneuploidie bewertet. Jedoch werden in Tabelle 6 des Vorberichts die unterschiedlichen Methoden aufgezählt (Seite 37, Kapitel A3.2.1), und dabei wird deutlich, dass vorrangig Studien identifiziert wurden, bei denen die Studienproben mittels der Methode des *massively parallel sequencing* (MPS bzw. rMPS oder rMPSS) analysiert worden sind. In einer neueren publizierten Meta-Analyse von *Gil et*

Aufsichtsratsvorsitz: Gabriel Julia
Vorstand: Dr. Michael Lutz
Amtsgericht Freiburg i. Br. | HRB 701989 | Sitz der Gesellschaft: Konstanz
[Redacted]

al. 2017 ist dagegen eine Subgruppenanalyse für den Vergleich der derzeit verschiedenen angewandten Untersuchungsmethoden erfolgt (Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analyses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302-314.). In dieser Arbeit zeigte sich, dass es keinen offensichtlichen Unterschied in der diagnostischen Leistung zwischen MPSS, CSS oder SNP-Methoden für cfDNA-Tests auf die Trisomien 21 und 18 gibt. Daher ist es zu begrüßen, dass für die weitere Einschätzung der Eignung von NIPD (bzw. NIPT) als Kassenleistung weniger die Methode als relevant eingestuft wird, sondern vielmehr darauf geachtet wird, dass die Hersteller von cfDNA-Tests ihre Produkte nach der IVD-Richtlinie (98/79/EG) der Europäischen Union ordnungsgemäß zugelassen haben. Das hat den Vorteil, dass neuere innovative Untersuchungsverfahren, wie beispielsweise die aktuelle Testoption 1 des PraenaTest[®], die ausschließlich die Detektion der Trisomie 21 beinhaltet und auf der Verwendung einer quantitativen PCR beruht (<https://lifecodexx.com/fuer-aerzte/klinische-studien/>), ebenfalls als eine wesentlich kostengünstigere Alternative zu MPS im Rahmen einer möglichen Kassenleistung genutzt werden kann.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Die im Bericht eingeschlossenen 20 prospektiven diagnostischen Kohortenstudien wurden zwischen September 2009 und August 2015 durchgeführt (Seite 6, Kapitel 4.2). Die letzte Literaturrecherche fand am 12.04.2017 statt (Seite 6, Kapitel 4.1). Ergänzend hierzu möchten wir auf eine im November 2017 erschienene Nachbeobachtungsstudie hinweisen, die unter Leitung von Frau Prof. Dr. Annegret Geipel von der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin an der Frauenklinik der Universität Bonn mit LifeCodexx AG als Sponsor durchgeführt wurde (Flöck A, Tu NC, Rüland A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Nov;296(5):923-928). Als Hersteller von Medizinprodukten ist die LifeCodexx AG gemäß MEDDEV 2.12/2 angehalten, die Güte eines Produktes in einer sog. Post-Marketing Clinical Follow-up Studie zu überprüfen, um die klinische Bewertung der Anwendung erneut zu aktualisieren und um damit die langfristige Sicherheit und Leistung eines Produktes zu gewährleisten. Die Studie konnte erneut deutlich die sehr hohe Testgüte für den Nachweis bzw. Ausschluss insbesondere einer fetalen Trisomie 21 zeigen und erfüllt hervorragend die angesetzten Kriterien des vorgelegten Berichtes des IQWiG für den Einschluss in die diagnostische Bewertung von NIPT. Bei 2.232 in die Studie eingeschlossenen schwangeren Patientinnen aus Deutschland erreichte der PraenaTest[®] eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% für die Bestimmung einer fetalen Trisomie 21, aber auch für die Trisomie 13. Falsch positive und falsch negative Ergebnisse wurden nur für Trisomie 18 beobachtet. Als Referenztest zum Vergleich der Ergebnisse des PraenaTest[®] dienen sowohl die zytogenetische Diagnostik als auch die klinische Diagnose nach Geburt. Alle Fälle von Trisomie 21 (n=43) und Trisomie 13 (n=2) sowie 4 Fälle von Trisomie 18 wurden prä- oder postnatal durch eine Karyotypisierung bestätigt. Des Weiteren wurde festgestellt, dass in der Subgruppe der Studienteilnehmerinnen

ohne ein valides Testergebnis für Trisomie 21,18 oder 13 die Rate an chromosomalen Aneuploidien mit 27,3% hoch ausfiel (n=3/11). Daher sollte Schwangeren mit nicht auswertbarem NIPT eine qualifizierte Ultraschalldiagnostik zur Entscheidungsfindung bzgl. einer invasiven Diagnostik angeboten werden.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

keine

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Mit großem Interesse haben wir die Ergebnisse der zusätzlichen Berechnungen der drei verschiedenen hypothetischen Szenarien zur Kenntnis genommen. Das Fazit war, dass diese Berechnungen nur einen „groben Eindruck“ zu den Auswirkungen vermitteln, da der Grad der Inanspruchnahme insbesondere des ETS im Rahmen der Pränataldiagnostik nicht ausreichend bekannt ist (siehe Fazit zur Kernaussage auf Seite -v-). Vor diesem Hintergrund stellt sich uns die Frage, warum zur Klärung der Fragestellung diese Szenarien evaluiert wurden. Selbst wenn eine ausreichende Datenlage zur Nutzung des ETS vorläge, ist uns unverständlich, warum die Evaluierung der Szenarien 1 (nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD aber mit ETS) und 2 (Zweitlinienstrategie; d.h. NIPD nach ETS bei erhöhtem Risiko) dennoch angestrebt wird, obwohl bekannt ist, dass das ETS als IGeL in Deutschland angeboten wird. Es ist für uns nicht nachvollziehbar, dass im Zuge einer Abwägung, inwiefern NIPD eine Kassenleistung werden kann oder nicht, ein Vortest im Rahmen einer Zweitlinienstrategie genutzt wird, der nicht selbst auch Kassenleistung ist. Sollte also im Rahmen einer Evaluierung des NIPD als Zweitlinienstrategie auch die Anwendung von ETS als Kassenleistung in Betracht gezogen werden, sollte man die damit erhöhten Kosten beachten.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf die Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis (Ultraschall in Med 2015; 36:507–510) verweisen. Es wird empfohlen, cfDNA-Tests auch als primäres Screening-Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe einzusetzen. Die Autoren schlagen weiterhin vor, die cf-DNA Blutabnahme beispielsweise mit einem detaillierten Ultraschall inkl. Nackentransparenzmessung ab ca. 12 + 0 SSW zu kombinieren. Solch ein Szenario wäre auch im Rahmen der Fragestellung des G-BA denkbar und ist sicherlich auch kostengünstiger als das bisherige ETS, da die biochemische Analyse dann nicht erforderlich wäre.

Letztlich möchten wir auch an die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut (medgen (2012) 24: 312) erinnern, welche fordert, dass die Untersuchung keiner Schwangeren vorenthalten werden kann bzw. allen Schwangeren verfügbar gemacht werden sollte, da bei nicht invasiven vorgeburtlichen Untersuchungsmethoden die Abwägung von Eingriffsrisiken gegen die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheit/gesundheitsliche Störung des Kindes entfällt.

Mit freundlichen Grüßen aus Konstanz

LifeCodexx AG



Dr. rer. nat. Michael Lutz
Vorstand



Dr. rer. medic. Wera Hofmann
Medizinisch-wissenschaftliche Leitung

Anlagen

Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analyses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302-314

Flöck A, Tu NC, Rüländ A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Nov;296(5):923-928

Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M, Hafner E, Lang U, Pertl B, Speicher M, Steiner H, Tercanli S, Merz E, Heling KS, Eiben B. Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis. *Ultraschall in Med* 2015; 36: 507–510

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut. *medgen* (2012) 24: 312. <https://doi.org/10.1007/s11825-012-0366-4>



A.1.9 – Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Autoren:

- Zweyer, Susanne

Projekt: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die im Vorbericht eingeschlossenen Studien sind aus unserer Sicht nahezu umfassend. Die Analyse und Interpretation der eingeschlossenen Daten wurde methodisch sauber und gut durchgeführt.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Wünschenswert wäre der Einschluss einer weiteren, in Deutschland durchgeführten, prospektiven, Studie: Kagan et al., First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. first-trimester combined screening - a randomized controlled study, Volltextartikel zu finden unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.18905/pdf> und als Kopie anbei. Als primärer Endpunkt werden falsch-positive Ergebnisse hinsichtlich Trisomie 21 zwischen den beiden Gruppen erhoben (Ersttrimester kombiniertes Screening nach aktuellstem FMF UK Algorithmus vs. Ultraschall in Kombination mit cfDNA Analyse). Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der falsch-positiv Rate für den zweiten Arm.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Nach Durchsehen des vorliegenden Vorberichts drängte sich uns die Frage auf, aus welchem Grunde innerhalb der Zweitlinienstrategie lediglich die Risiko cut-offs von 1:100, 1:200 und 1:300 (siehe Seite 11, Punkt 4.6) in Betracht gezogen worden sind. Laut Dreiländer Empfehlung der der DEGUM, OEGUM und SGUM werden CfDNA-Tests als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Ersttrimester-Screening mittels CombinedTest bereits mit einem Cut-Off von > 1:1000 bzw. > 1:500 (FMF-D) vorgesehen: <https://www.thieme-connect.de/media/ultraschall/201505/supmat/10-1055-s-0035-1553804-s.pdf> und Kopie anbei.

Ebenfalls ist uns zu dem gleichen Thema bekannt, dass die entsprechende französische HTA-Behörde HAS (Haute Autorité de Santé) gleichwohl den Einsatz von CfDNA-Tests in der Zweitlinienstrategie bereits ab einem Risiko Cut-Off von > 1:1000 nach Ersttrimesterscreening vorsieht: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir42/recommandation_en_sante_publique_place_des_tests_adn_libre_circulant_dans_le_sang_maternel_dans_le_depistage_de_la_trisomie.pdf (unter Punkt 3.2.2, Seite 27) Aufgrund des Umfangs des französischen Dokumentes (342 Seiten) verzichten wir hier auf die Mitsendung dessen per Post als Anhang zu dieser Stellungnahme.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Keine Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik.

Susanne Zweyer

Manager Market Access



A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Wiesemann, Claudia

EINGEGANGEN

23. JAN. 2018

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Universitätsmedizin Göttingen • Zentrum Psychosoziale Medizin
Institut für Ethik und Geschichte der Medizin • Humboldtallee 36 • 37073 Göttingen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen – Stellungnahme zum Vorbericht S16-06
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Institut für Ethik und Geschichte der Medizin
Direktorin: Prof. Dr. Claudia Wiesemann

Humboldtallee 36, 37073 Göttingen
Telefon [REDACTED]
Fax [REDACTED]
E-Mail [REDACTED]
www.egm.med.uni-goettingen.de Homepage

23. Januar 2018

Stellungnahme zum Vorbericht S16-06
Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

In ihrer Erläuterung zum oben genannten Vorbericht gehen sie lediglich auf zwei mögliche Ziele und die entsprechenden Szenarien ein: 1. Reduktion der Zahl der invasiven Folgediagnostikuntersuchungen und 2. Erfassung möglichst aller Fälle mit Down-Syndrom.

Dies scheint mir für eine Screening-Untersuchung nicht ausreichend zu sein. Die Erfahrung aus anderen Screening-Untersuchungen (Brustkrebs, Prostatakrebs) zeigt, dass weitere wichtige Ziele hinzukommen müssen. Dazu zählt z. B. die Vermeidung weiteren Leids durch unnötige Folgeuntersuchungen, die Vermeidung weiteren Leids durch ein Leben in Unsicherheit und Angst vor einer schweren Erkrankung. Im Fall der Trisomie-Diagnostik kommt noch hinzu: die Vermeidung von unnötigen Entscheidungskonflikten (Abbruch ja oder nein) und die Vermeidung von unnötigen Schwangerschaftsabbrüchen. Alle diese Gefahren drohen real, wenn NIPD in der Praxis ankommen und als Screening-Untersuchung zur Verfügung stehen wird. Die Berechnungen, die das IQWiG anstellt, müssen auch solche Szenarien abbilden, um eine vernünftige Entscheidung zu erlauben.

Unter diesem Gesichtspunkt ist es sehr bedauerlich, dass keine Berechnung der Risiken für eine falsch positive Diagnostik *ausschließlich für die Gruppe der Frauen mit sehr niedrigem Risiko* erfolgt, sondern nur eine Mischkalkulation für die Gruppe aller Frauen (also niedriges und hohes Risiko zusammen). So erfahren wir nicht, wie wahrscheinlich eine junge Frau ohne spezifisches Risiko, die den Screening-Test durchführen lässt, ein falsch positives Resultat erhält. Nach meinen Schätzungen kommen bei jungen Frauen mit niedrigem Risiko auf ein richtig positives Ergebnis zwei oder vielleicht sogar mehr falsch positive Ergebnisse. Der positive prädiktive Wert nimmt mit sinkender Prävalenz deutlich ab. Wie kann in einem solchen Fall gesichert sein, dass diese Frauen nicht – fälschlich in der Angst, ihr Kind sei betroffen – ohne weitere Abklärung durch eine invasive Diagnostik einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen lassen? Wie rechnet man

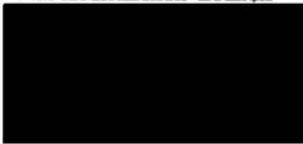
Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stilling Öffentliches Rechts Vorsteher Prof. Dr. Heiko K. Kroemer (Forschung und Lehre, Sprecher des Vorstandes) Dr. Martin Siegel (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freitag (Wirtschaftsführung und Administration)

die substantielle Verunsicherung aller dieser betroffenen Frauen bis zur Bestätigung oder Widerlegung durch die invasive Diagnostik in die allgemeine Abwägung hinein?

Dieses Problem nimmt an Bedeutung dramatisch zu, wenn es sich um Trisomie 13 und 18 handelt, die eine deutlich niedrigere Prävalenz als Trisomie 21 haben. Es ist äußerst bedauerlich, dass hier überhaupt keine Schätzungen vorgelegt werden. Denn es muss damit gerechnet werden, dass – gerade in der Gruppe der Frauen mit niedrigem Risiko – die Zahl der falsch positiven Befunde die der richtig positiven Befunde um den Faktor 10 und mehr überschreiten wird. Hier wird das oben geschilderte Problem besonders drängend und es ist sehr bedauerlich, dass solche Überlegungen durch die oben geschilderte enge Zielführung überhaupt nicht zur Sprache kommen.

Ich erkläre im Übrigen hiermit, dass ich keine Interessenskonflikte habe.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Claudia Wiesemann

