



Beratungsverfahren Methodenbewertung
Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

**Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur
Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien
13, 18 und 21 mittels eines
molekulargenetischen Tests (NIPT) für die
Anwendung bei Schwangerschaften mit
besonderen Risiken**

Stand: 19. September 2019

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Anlagenverzeichnis

- 1. Antrag zur Bewertung der Methode Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekular-genetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 SGB V**
- 2. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger vom 26. Januar 2017**
 - a. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen
 - b. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen
- 3. Beauftragungen des IQWiG**
 - a. Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften
 - b. Konkretisierung der Beauftragung zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes
 - c. Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften
 - d. Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Versicherteninformation über die bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-Richtlinien
 - e. Konkretisierung der Beauftragung zur Erstellung einer Versicherteninformation
- 4. Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin: Recherche zu empirischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu invasiven Eingriffen in der Schwangerschaft**
- 5. Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin: Qualitätsanforderungen der Anwendung der NIPD in Ländern außerhalb Deutschlands**
- 6. Beschluss gewillkürte Stellungnahmeberechtigte**
- 7. Unterlagen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens (Stufe 1)**
 - a. Beschlussentwurf zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien
 - b. Auszug des Fließtextes der Richtlinie zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien
 - c. Tragende Gründe zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien
- 8. Schriftliche Stellungnahmen zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Stufe 1)**
- 9. Wortprotokoll der Anhörung am 27. Juni 2019 (Stufe 1)**

10. Auswertungstabelle der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Herr Prof. Hecken
Unparteiischer Vorsitzender

Herr Dr. Harald Deisler
Unparteiisches Mitglied

Frau Dr. Klakow-Franck
Unparteiisches Mitglied

Kassenärztliche Bundesvereinigung

GKV-Spitzenverband

Berlin, 4. Juli 2016

Antrag auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 SGB V

1	Einführung.....	3
1.1	Aktuelle Versorgungssituation	3
1.1.1	Schwangerenvorsorge im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien	3
1.1.2	Risikoschwangerschaften	4
1.1.3	Pränataldiagnostik	5
1.2	Aneuploidien.....	6
1.2.1	Trisomie 21 (Down-Syndrom).....	6
1.2.2	Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	6
2	Methode	7
2.1	Beschreibung der Methode.....	7
2.2	Einbettung der NIPD in die Schwangerenvorsorge.....	7
2.2.1	NIPD als Alternative oder Ergänzung zur invasiven Diagnostik	7
2.2.2	Vorläufige Aussagen zum Nutzen der NIPD	9
2.2.3	Angaben zur Zielpopulation und erforderlichen Rahmenbedingungen	9
2.3	Aufklärung und Beratung	9
2.3.1	Gesetzliche Grundlagen zur ärztlichen Aufklärung in der Pränataldiagnostik..	10
2.3.2	Informierte Entscheidung der risikoschwangeren Frauen	10
3	Therapeutische Konsequenzen	10
4	Wirtschaftlichkeit	11
5	Internationale Perspektiven	12
6	Gesellschaftlich-ethische Perspektiven	14
7	Literatur.....	15
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	16
8.1	Tabellenverzeichnis.....	16
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	17

1 Einführung

Der unparteiische Vorsitzende und die unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband stellen hiermit einen Antrag gemäß § 135 Absatz 1 SGB V zur Bewertung der Untersuchungsmethode der nicht-invasiven molekulargenetischen Analyse zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos von autosomalen Trisomien 13, 18 und 21, kurz: nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD).

Seit der Einführung von diagnostischen Maßnahmen zur Bestimmung des Risikos von fetalen Aneuploidien in der Mutterschaftsvorsorge (Erstfassung vom 10. Dezember 1985) haben sich vor dem Hintergrund der Entwicklung in der Medizin und Technik, der Rechtsprechung und der gesellschaftlichen Diskussion um ethische Problemfelder in der Medizin Veränderungen ergeben, die Anlass zur Beratung über eine entsprechende Anpassung der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) geben.

Auch im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft nach der Richtlinie des G-BA kann es zu einer Situation kommen, in der die Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 vorgenommen werden soll.

Kenntnisse über diagnostische Alternativen, wie sie die NIPD zu bieten scheint, sind sowohl bei der betreuenden Gynäkologin oder dem Gynäkologen als auch bei vielen risikoschwangeren Frauen weit verbreitet. Inzwischen wird der Bluttest auch in einer Reihe von qualifizierten pränataldiagnostischen Praxen und Kliniken für Selbstzahler angeboten. Die Untersuchung bedeutet für Frauen und Paare eine nicht unerhebliche finanzielle Belastung.

Es ist daher angezeigt zu prüfen, ob im Vergleich zu bisher im Rahmen der GKV erbringbaren Untersuchungen wie der invasiven Chorionzottenbiopsie (Biopsie der Plazenta) bzw. Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) ein nicht-invasiver Test wie die NIPD eingesetzt werden kann. Hierbei wird mittels zellfreier fetaler DNA aus dem Blut der Risikoschwangeren auf autosomale Trisomien 13, 18 und 21 getestet. Dadurch sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter und Kind sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und durch frühzeitige Interventionen abgewendet werden (vgl. Mutterschafts-Richtlinien).

1.1 Aktuelle Versorgungssituation

1.1.1 Schwangerenvorsorge im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter und Kind abgewendet, Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und einer Behandlung zugeführt werden. Maßgeblich für die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung angebotenen Leistungen sind die seit dem 10. Dezember 1985 geltenden Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien).

Die ärztliche Betreuung im Sinne des § 24d SGB V umfasst insbesondere:

- Untersuchungen und Beratungen während der Schwangerschaft, wofür in der Regel insgesamt 10 Standard-Untersuchungen vorgesehen sind. Es wird der Impfschutz geprüft und ggf. auf Antikörper und Röteln getestet. Die schwangere Frau wird auf Chlamydien untersucht, Blutgruppe und Rhesusfaktor werden bestimmt und es werden ein Test auf Gestationsdiabetes, ein Lues- und ein HIV-Test angeboten.

- Pro Schwangerschaftsdrittel ist eine Ultraschalluntersuchung vorgesehen. Dabei wird vor allem geprüft, ob eine Mehrlingsschwangerschaft vorliegt, die Lage des Ungeborenen, die zeitgerechte Entwicklung und die Herzaktivität. Bei diesen Routine-Ultraschalluntersuchungen werden selbstverständlich auch Auffälligkeiten gesehen, die eine weitere Abklärung erforderlich machen können.

1.1.2 Risikoschwangerschaften

Vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.

Es gibt zahlreiche Gründe, aus denen eine Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingestuft wird. Ergibt sich aus der gesundheitlichen Vorgeschichte (Anamnese) der Schwangeren oder durch die erhobenen Befunde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für mögliche Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft oder bei der Geburt bzw. besteht ein erhöhtes Risiko für das Leben und die Gesundheit von Mutter und/oder Ungeborenen, ist eine Schwangerschaft gemäß der Mutterschafts-Richtlinien (Abschnitt B.1) als Risikoschwangerschaft einzustufen.

Eine solche Einstufung hat regelhaft zur Folge, dass die risikoschwangere Frau noch engmaschiger untersucht und betreut wird. Die Vorsorgeuntersuchungen, die sich an die Erstuntersuchung anschließen, werden daher je nach Einschätzung der Frauenärztin oder des Frauenarztes in kürzeren Intervallen als üblich vorgenommen (siehe 1.1.1).

Bei einer Schwangerschaft ohne zusätzliche Risiken sind neben dem Ultraschall bei der Erstuntersuchung zwei weitere Ultraschalluntersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft vorgesehen. Bei einer Risikoschwangerschaft können häufigere Ultraschalluntersuchungen sowie eine weiterführende Ultraschalluntersuchung vorgenommen werden.

Im Rahmen der Betreuung einer Risikoschwangerschaft übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen einige zusätzliche Untersuchungen.

Ein wesentliches Ziel beim Angebot dieser Untersuchungen ist es, bereits in der Aufklärung über die möglichen Untersuchungsinhalte auch auf das Recht auf Nichtwissen insbesondere gegenüber unbeeinflussbaren Auffälligkeiten hinzuweisen.

Davon unabhängig können auch ohne Feststellung einer Risikoschwangerschaft auf eigene Kosten zusätzliche Untersuchungen wahrgenommen werden.

Durch die Untersuchungen können sowohl Auffälligkeiten festgestellt werden, die einer Behandlung zugeführt werden können, als auch solche, die neben der Kenntnis keine weiteren Einflussmöglichkeiten eröffnen. Auch wenn die Ultraschalluntersuchung in verschiedenen Detaillierungsgraden angeboten wird, kann nicht von vorne herein gewährleistet werden, dass die Ergebnisse auf therapierbare Auffälligkeiten beschränkt bleiben.

Sofern zusätzliche Untersuchungen vorgenommen werden sollen, muss eine ärztliche Beratung erfolgen. Die betreuende Gynäkologin oder der Gynäkologe sind nach höchstrichterlicher Rechtsprechung verpflichtet, über die Möglichkeiten und Grenzen pränataler Diagnosesmöglichkeiten zu informieren, wenn aufgrund konkreter Risikofaktoren die Gefahr einer Schädigung der Leibesfrucht erhöht ist (BGH, Urteil vom 22.11.1983, Az. VI ZR 85/82, Rn. 10).

Zunächst steht die Frage im Mittelpunkt, wie weitgehend mögliche Auffälligkeiten, die als Risiken betrachtet werden, den möglichen Untersuchungen zugeführt werden. Wird dieser Weg beschritten, ist im Rahmen der Betreuung der Frage nachzugehen, welche Belastung

für die Schwangere aus den Unsicherheiten entsteht, die mit der gewählten Untersuchung einhergehen.

Dabei ist zu unterscheiden zwischen

- den Unsicherheiten, die durch die Schwangerschaft und das mögliche Ergebnis der Schwangerschaft mit Blick auf die persönliche Zukunft verbunden sind und
- der Unsicherheit die durch die Art der durchgeführten Untersuchung in Bezug auf das Untersuchungsergebnis bestehen bleibt.

Wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen – beispielsweise ist für autosomale Trisomien insbesondere das Alter der schwangeren Frau maßgeblich (statistisch bekommt eine von 1.000 Frauen im Alter von 30 Jahren ein Kind mit Trisomie 21, mit 35 Jahren sind es drei von 1.000 und mit 40 Jahren zehn von 1.000.) - müssen Ärztinnen und Ärzte die schwangere Frau auch ohne ausdrückliche Nachfrage umfassend über diese Risiken informieren und auch auf die Möglichkeit einer invasiven Untersuchung hinweisen. Zudem muss die Ärztin oder der Arzt eine umfassende Aufklärung und Beratung anbieten und bei einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung gemäß §§ 9 und 15 Absatz 3 Gendiagnostikgesetz (GenDG) zusätzlich auf den Anspruch einer Beratung in einer Schwangerschaftsberatungsstelle hinweisen (eine ausführliche Beschreibung erfolgt in Abschnitt 2.3.1).

Das individuelle Risiko wird aus der Kombination verschiedener Untersuchungsergebnisse und statistischen Werten (Alter und SSW) errechnet. Dabei gilt das Risiko von 1:300 als Grenzwert. Bei einem höheren Risiko, zum Beispiel von 1:150, werden ein sogenannter erweiterter Ultraschall sowie eine invasive Untersuchung (z.B. Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) zur Bestimmung der Chromosomen empfohlen.

Letztendlich liegt es im Wesentlichen an der Gesamtkonstitution der Schwangeren, ob die Feststellung, dass mit großer Wahrscheinlichkeit eine Trisomie beim Ungeborenen vorliegt, durch die eine Lebensfähigkeit des Kindes nicht grundsätzlich in Frage gestellt wird, als ein psychisch belastendes Risiko erlebt wird.

1.1.3 Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik umfasst alle medizinischen Untersuchungen der Risikoschwangeren und des ungeborenen Kindes, die sich auf den Schwangerschaftsverlauf, Krankheiten der Mutter, welche die Schwangerschaft beeinträchtigen können, sowie die Gesundheit des Kindes beziehen. Dazu gehören neben den in den Mutterschafts-Richtlinien verankerten Vorsorgeuntersuchungen auch solche Untersuchungen, die den risikoschwangeren Frauen zusätzlich angeboten werden. Unabhängig von der unterschiedlichen Finanzierungsform gehören alle Untersuchungen zur Pränataldiagnostik, die Auskunft über die Gesundheit des Ungeborenen beziehungsweise über das Vorliegen einer Fehlbildung oder Erkrankung geben sollen.

Die verschiedenen Untersuchungen lassen sich in nicht-invasive und invasive Pränataldiagnostik einteilen.

Zu den nicht-invasiven Untersuchungen zählen insbesondere das Erst-Trimester-Screening (ETS), das im Zeitraum von der 11+0 bis 13+6 Schwangerschaftswoche (SSW) mittels Ultraschallmessung der Nackentransparenz (Scheitel-Steiß-Länge des Fetus in Relation zur Größe der Nackentransparenz) in Kombination mit einer Blutuntersuchung durchgeführt wird und der Triple-Test, bei dem im Zeitraum 16+0 bis 18+6 SSW eine Blutuntersuchung stattfindet.

Diese Untersuchungen können auf Chromosomenveränderungen hinweisen und sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt grundsätzlich nicht zu Lasten der Krankenkassen erbringbar.

Das Ergebnis der vorgenannten Tests wird ggf. durch weitere nicht-invasive Untersuchungen (z.B. Feinultraschall) oder invasive Testverfahren (z.B. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) überprüft.

Empfiehl die Ärztin oder der Arzt eine Pränataldiagnostik, wird das weitere Vorgehen mit der werdenden Mutter abgestimmt. Derzeit liefert nur die mit Eingriffsrisiken behaftete invasive Pränataldiagnostik (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie), welche zu Lasten der Krankenkasse erbringbar ist, eine sichere Diagnose. Dabei müssen die Risiken der invasiven Methoden mit der verbleibenden prognostischen Restunsicherheit bei den bislang verfügbaren oben beschriebenen nicht-invasiven Methoden individuell abgewogen werden. Das schwerwiegendste Risiko ist eine aus dem invasiven Eingriff resultierende Fehlgeburt, welche in 0,5 bis 1% (Tabor et al. 2010) der Fälle auftreten kann. Diese invasiven Eingriffe sind in den Mutterschafts-Richtlinien seit der Neufassung am 10. Dezember 1985 enthalten.

1.2 Aneuploidien

Autosomale Trisomien gehören zu den Aneuploidien. Darunter versteht man eine numerische Chromosomenveränderung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass Nicht-Vielfache der normalen Anzahl von 23 Chromosomen vorliegen. In der Regel liegen mehr als zwei Kopien eines einzelnen Chromosoms (z.B. Trisomie) vor. Zudem gibt es noch so genannte eingeschränkte Aneuploidien, bei denen nur vereinzelte Chromosomenabschnitte betroffen sind, oder Formen, die nicht alle Zellen betreffen (genetisches Mosaik). Die häufigsten Aneuploidien sind Trisomien, von denen drei autosomale Chromosomen pro Körperzelle (Trisomie 13, 18 und 21) vorliegen (siehe Tabelle 1). Je ausgeprägter die Aneuploidie, desto schwerwiegender sind die gesundheitlichen Konsequenzen.

1.2.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Kinder mit Trisomie 21 haben meist eine verlangsamte Entwicklung zunächst des Bewegungsapparates, später meist auch in der geistigen Entwicklung. Die Symptome sind bei den Kindern individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Einige Kinder und später auch erwachsene Menschen mit dieser Trisomie brauchen viel Pflege und Zuwendung, andere leben überwiegend selbstständig. Wie stark das Kind insgesamt beeinträchtigt sein wird, lässt sich in der Schwangerschaft nicht vorherbestimmen. Mit der Trisomie 21 verbundene Fehlbildungen können zum Teil vorgeburtlich im Ultraschall erkannt werden. Ungefähr die Hälfte dieser Kinder hat einen Herzfehler, dessen Behandelbarkeit von der Art und Ausprägung abhängig ist und damit verbunden auch ihre weitere Entwicklung mit beeinflusst. Etwa zehn Prozent haben eine Darmverengung oder einen Darmverschluss, was nur operativ behoben werden kann.

1.2.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

Kinder mit diesen Chromosomenstörungen weisen oft schwere Fehlbildungen des Gehirns und/oder anderer Organe wie Darm oder Herz auf. Die meisten sterben bereits während der Schwangerschaft oder in den ersten Lebensmonaten (Morris et al. 1999).

In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Merkmale der für diesen Beratungsantrag relevanten autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 zusammengefasst.

Tabelle 1: Merkmale der relevanten autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 (Nelson 2007)

Syndrom	Inzidenz	typische Merkmale
Trisomie 21 (Down-Syndrom)	1/600-800 Geburten	mentale Retardierung, Gesichts- und weitere Dismorphien, häufig kongenitale Herzfehler, erhöhtes Risiko für Leukämie, Alzheimer-Demenz, Diabetes mellitus, Sterilität, Hör- und Sehfehler
Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	1/10.000 Geburten	Lippenspalte, Fehlbildungen der Hände, Augen und Ohren, kleiner Kopf, Malformation des Gehirns und des Herzens, genitale Anomalien
Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	1/6.000 Geburten	bei Geburt untergewichtig, schmale Hüften mit eingeschränkter Beweglichkeit, kurzes Sternum, kleiner Kopf, Fehlbildungen der Füße, kardiale und renale Malformation, mentale Retardierung

2 Methode

2.1 Beschreibung der Methode

Neben den bereits in Abschnitt 1.1.3 aufgeführten Methoden wird in Deutschland seit 2012 ein weiteres nicht-invasives Verfahren, auch als NIPD (nicht-invasive Pränataldiagnostik) bezeichnet, zur nicht-invasiven Diagnostik genetischer Störungen des Ungeborenen angeboten, das aber bisher nicht zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden kann.

Anwendungsbereiche sind neben der hier genannten Diagnostik von Chromosomenveränderungen beispielsweise auch die Diagnostik der Rhesus-Gruppe des Feten bei Rhesus-negativen Müttern und die vorgeburtliche Geschlechtsbestimmung bei einem Risiko für eine geschlechtsgebundene Erkrankung. Bei diesem Verfahren wird aus mütterlichem Blut freie embryonale oder fetale DNA isoliert und zur genetischen Diagnostik verwendet.

Zellfreie, zirkulierende fetale DNA (cffDNA) ist ab SSW 4/5, zuverlässig nach 7+0 SSW im mütterlichen Plasma nachweisbar und macht etwa 10 bis 20 % der gesamten DNA aus.

Laut Angaben des Herstellers des in Deutschland bislang einzigen zertifizierten Tests, ist die Durchführung von Tests auf autosomale Trisomien 13, 18 und 21 ab der 10+0 SSW möglich (zu diesem Zeitpunkt wird der Test in den USA angeboten). Nach einem positiven Testergebnis sollte geklärt werden, ob das Ergebnis mit einer invasiven Amniozentese bestätigt werden soll.

2.2 Einbettung der NIPD in die Schwangerenvorsorge

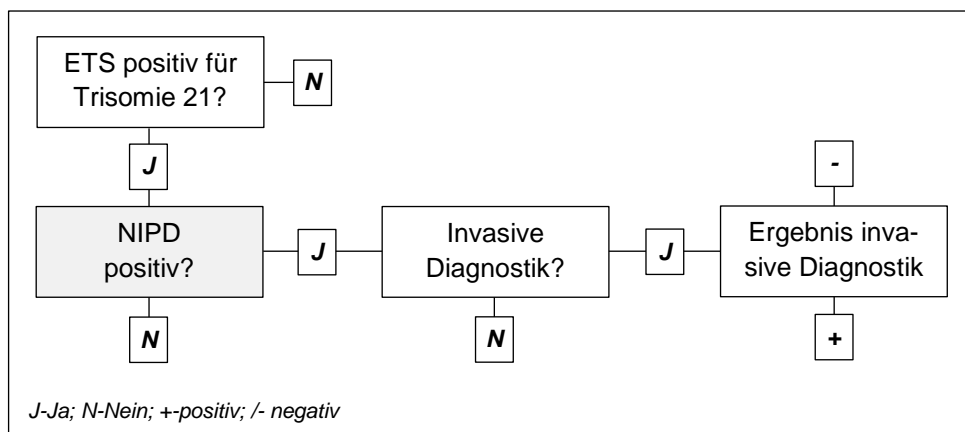
Es ist allgemein bekannt, dass die Risiken einer Schwangerschaft mit dem mütterlichen Alter ansteigen. Ursächlich dafür sind u. a. die abnehmende Eizellqualität sowie eine höhere Rate an Chromosomenveränderungen. Etwa 20 Prozent der Schwangeren in Deutschland (ca. 130.000) sind zum Entbindungszeitpunkt ihres ersten Kindes 35 Jahre und älter. Kommen weitere Risikofaktoren hinzu, muss die Ärztin oder der Arzt auch über die Möglichkeiten und Grenzen der invasiven Pränataldiagnostik aufklären und ggf. der Risikoschwangeren die gemäß Mutterschafts-Richtlinien zur Verfügung stehenden Tests anbieten.

2.2.1 NIPD als Alternative oder Ergänzung zur invasiven Diagnostik

Mit der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) kann das Risiko einer autosomalen Trisomie (bislang 13, 18 und 21) beim ungeborenen Kind ermittelt werden. Insbesondere für die Testung auf eine mögliche Trisomie 21, welche die häufigste Chromosomenveränderung

darstellt, kann auf wissenschaftliche Studien mit hoher Qualität verwiesen werden. Studiendaten der Meta-Analyse von Gil et al. (siehe Tabelle 2) zeigen, dass die Testgüte der NIPD mit einer Sensitivität von 99,2% (95% CI 98,5-99,6 im Fixed Effect Model) sowie einer Falsch-Positiv-Rate von 0,09% (95% CI 0,05-0,13 im Fixed Effect Model) beinahe die Testgüte der invasiven Untersuchungsmethoden erreicht (Gil et al. 2015). Somit könnte die NIPD die Aussage eines vorgeschalteten Erst-Trimester-Screenings (ETS) ergänzen. In der nachfolgenden Abbildung ist dargestellt, wie die NIPD als ergänzende Maßnahme nach der Feststellung eines erhöhten Risikos im ETS, Einbettung in die Pränataldiagnostik finden könnte (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Einbettung der NIPD in die Pränataldiagnostik (modifiziert nach Hulstaert et al. 2014)



In der Meta-Analyse von Gil et al. sind zur Trisomie 21 insgesamt 24 Primärstudien mit unterschiedlichen Schwangerenpopulationen eingeschlossen worden. Bis auf fünf Studien (Nicolaidis 2012, Song 2013, Bianchi 2014, Comas 2014, Quezada 2015) handelt es sich aber laut Autoren überwiegend um Primärstudien, in welche Risikoschwangere eingeschlossen waren. So ist das Ergebnis dieser Meta-Analyse für die Beurteilung der zusammengefassten Testgüte durchaus aussagekräftig. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der fünf Studien in Routinepopulationen mit denen der Studien in Risikokollektiven vergleichbar sind (Gil et al. 2015).

Die Studiendaten zur Testung auf Trisomie 18 (siehe Tabelle 2a) zeigen, dass die NIPD eine Sensitivität von 96,3% [95% CI 94,3-97,9 im Fixed Effect Model] und eine Falsch-Positiv-Rate von 0,12% [95% CI 0,08-0,17 im Fixed Effect Model] aufweist. Für Trisomie 13 (siehe Tabelle 2) wird eine zusammengefasste Sensitivität von 91,7% (95% CI 86,9-95,5 im Fixed Effect Model) mit einer Falsch-Positiv-Rate von 0,11 % (95% CI 0,06-0,16 im Fixed Effect Model) benannt (Gil et al. 2015).

Die Sensitivität des Erst-Trimester-Screenings ist bei Trisomie 13 und 18 mit 95,4% (Wright et al. 2014) ähnlich hoch wie bei der NIPD (vgl. Tabelle 2). Daher empfehlen Gil et al. die Testung auf diese Trisomieformen nicht losgelöst von Trisomie 21 vorzunehmen (Gil et al. 2015).

Tabelle 2: Vergleich der Entdeckungsraten/Sensitivitäten unterschiedlicher Pränataldiagnostikmethoden für die Trisomieformen 13, 18 und 21

	ETS ^{a)}			NIPD ^{b)}			Invasive Diagnostik ^{c)} (Amniozentese)		
	T13	T18	T21	T13	T18	T21	T13	T18	T21
Sensitivität	95,4	95,4	93,3	91,7	96,3	99,2	k.D.	k.D.	99,3
Falsch-positive Rate	1,3	1,3	1,3	0,11	0,12	0,09	k.D.	k.D.	0,002

a) Wright et al. 2014, b) Gil et al. 2015; c) Hulstaert et al. 2014; Angaben in %; k.D. keine Daten

Insbesondere in Bezug auf die Sensitivität des Erst-Trimester-Screenings bleibt offen, inwiefern eine Übertragung von unter Studienbedingungen erzielten Ergebnissen unter realen Bedingungen in der Versorgung, die insbesondere bei der dazugehörigen Ultraschalluntersuchung von der Erfahrung der Untersucherin oder des Untersuchers und der Gerätequalität abhängt, möglich ist (vgl. IQWiG 2008, Abschlussbericht – Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Sensitivität hinsichtlich der Entdeckungsraten fetaler Anomalien).

2.2.2 Vorläufige Aussagen zum Nutzen der NIPD

Ein Einsatz der NIPD bei Risikoschwangerschaften gemäß Mutterschafts-Richtlinien wäre zu befürworten, wenn die Ergebnissicherheit der NIPD bereits für sich genommen (bzw. soweit erforderlich in Verbindung mit weiteren nicht-invasiven Tests) hoch genug ist, um auf den Einsatz invasiver Untersuchung verzichten zu können. Als Folge könnte die Zahl von invasiven Eingriffen und der mit solchen einhergehenden Komplikationen verringert werden.

Um die Zahl der invasiven Eingriffe zu verringern, muss beachtet werden, dass dies von vornherein nur in solchen Fällen in Betracht kommt, in denen allein die Risiken des Vorliegens von Trisomie 21, 18 oder 13 abgeklärt werden sollen. Der Test ist nämlich nicht geeignet, um fetale Fehlbildungen oder andere Entwicklungsstörungen auszuschließen oder sonstige spezielle molekulargenetische Untersuchungen zu ersetzen, mit denen etwa erbliche Stoffwechsel-, Blut-, Skelett oder Muskelerkrankungen festgestellt werden können (vgl. Abschnitt 2.3).

2.2.3 Angaben zur Zielpopulation und erforderlichen Rahmenbedingungen

Es ist zu prüfen, ob die NIPD ausschließlich denjenigen schwangeren Frauen angeboten werden soll, deren Unsicherheit allein auf ein erhöhtes Risiko einer Trisomie 21, 18 und 13 beim Ungeborenen nach einem Erst-Trimester-Screening bezogen ist.

Die Zielpopulation ist auf Risikoschwangerschaften einzugrenzen, bei denen die Frau eine NIPD als Alternative zur invasiven Diagnostik vorzieht.

Für den Fall, dass ein auffälliger NIPD-Befund vorliegt, sollte eine vorgeburtliche Abklärung mittels invasiver Chromosomendiagnostik durchgeführt werden.

2.3 Aufklärung und Beratung

Aus der Tatsache, dass vorgeburtliche Untersuchungen, die sowohl Vor- als auch Nachteile und Risiken haben können, ausschließlich auf freiwilliger Basis erfolgen und dies eine informierte Entscheidung der risikoschwangeren Frau voraussetzt, ergibt sich umfassender Auf-

klärungs- und Beratungsbedarf. Die ärztliche Aufklärung muss wissenschaftlich fundiert erfolgen, wobei insbesondere

- die Vor- und Nachteile der jeweiligen Untersuchung,
- welche möglichen Erkrankungen oder Fehlbildungen des ungeborenen Kindes diagnostiziert werden können,
- welche entsprechende Behandlung möglich ist,
- wie die jeweilige Untersuchung durchgeführt werden soll,
- die Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses und
- die möglichen Konsequenzen, die sich für die Schwangerschaft ergeben können

für die risikoschwangere Frau verständlich dazulegen sind.

Darüber hinaus sind Ärztinnen oder Ärzte, die risikoschwangere Frauen betreuen, verpflichtet, auf die Möglichkeit einer kostenlosen psychosozialen Beratung und Begleitung bei Schwangerschaftsberatungsstellen hinzuweisen.

2.3.1 Gesetzliche Grundlagen zur ärztlichen Aufklärung in der Pränataldiagnostik

Die ärztliche Aufklärungspflicht ist umfassend im Patientenrechtegesetz (§630e BGB) geregelt. Ziel der ärztlichen Aufklärung ist demnach die Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes.

Im Gendiagnostikgesetz (GenDG) wird die ärztliche Aufklärung zur vorgeburtlichen Risikoabklärung geregelt und festgelegt, dass vor einer schriftlicher Einwilligung in eine genetische Untersuchung, die ärztliche Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung zu erfolgen hat. Vor einer genetischen Untersuchung müssen Ärztinnen oder Ärzte außerdem über die Möglichkeit der genetischen Beratung bei einer humangenetischen Beratungsstelle gemäß GenDG informieren.

Zudem resultiert bereits aus dem Behandlungsvertrag zwischen der Ärztin oder dem Arzt und der schwangeren Frau die ärztliche Pflicht, auf das Angebot der Pränataldiagnostik hinzuweisen. Stellt sich nach der Geburt des Kindes heraus, dass zum Zeitpunkt der Schwangerschaft eine erkennbare medizinisch-soziale Indikation zum Schwangerschaftsabbruch feststellbar gewesen wären, kann dies u.U. einen Schadensersatzanspruch der Eltern gegenüber der Ärztin bzw. dem Arzt begründen.

2.3.2 Informierte Entscheidung der risikoschwangeren Frauen

Frauen und Paare sollten durch eine Versicherteninformation, welche die ärztliche Aufklärung unterstützt, sowohl über die bereits bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-Richtlinien als auch über den neuen nicht-invasiven Bluttest (NIPD auf Trisomie 21, 18 und 13) informiert und bei ihrer selbstbestimmten Entscheidung unterstützt werden. Wichtig ist dabei, dass neben dem Recht auf Wissen und der Partizipation am wissenschaftlichen Fortschritt auch das Recht auf Entscheidungsfreiheit und Nichtwissen gewahrt bleibt.

Das IQWiG sollte vor diesem Hintergrund mit der Erstellung der Versicherteninformation beauftragt werden.

3 Therapeutische Konsequenzen

Die hier beantragte nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) ist eine molekulargenetische Untersuchungsmethode. Es ist zu prüfen, ob diese Methode - im Vergleich zu denen bisher zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren invasiven Methoden - zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft Ergebnisse mit hoher Aussagekraft und ohne Fehlgeburtstri-

ko liefern kann und somit einen Nutzen aufweist. Sofern ungewisse Befunde in der Schwangerschaftsvorsorge (z.B. Ultraschall) eine seelische Belastung für die Schwangere darstellen, kann der Test möglicherweise diese Unsicherheit verringern ohne selber (da kein Fehlgeburtsrisiko mit ihm verbunden ist) zur Gesundheitsgefährdung der werdenden Mutter und des Feten zu werden. Ein negatives Ergebnis wird aller Wahrscheinlichkeit nach zu einer schnelleren seelischen Entlastung der werdenden Mutter beitragen. Ist der Test auffällig, kann dies ein Hinweis auf einen chromosomalen Defekt bedeuten. Eine ggf. erforderliche weiterführende Diagnostik, ein angepasstes Betreuungs- und Geburtsmanagement und ggf. die Auseinandersetzung mit einer möglichen Erkrankung des Feten können frühzeitig erfolgen.

Die Indikation zur Verfolgung dieser diagnostischen Möglichkeit ergibt sich in erster Linie aus dem Grad der Beunruhigung den die Schwangere durch die im Rahmen der Betreuung eröffneten Risiken erfährt. Welche Risiken dabei welche Ängste, Befürchtungen oder Beunruhigungen auslösen, ist zunächst nicht von den angebotenen Untersuchungen abhängig. Bedenklich ist es allerdings, wenn allein der abschreckende Charakter einer Untersuchung, wie er einer Amniozentese oder einer Chorionzottenbiopsie zu eigen ist, der Minderung der mit der Unsicherheit verbundenen Belastung entgegensteht.

Für die meisten Chromosomenveränderungen, die durch die NIPD (Anwendung ab der 10. SSW) entdeckt werden können, stehen keine Therapien für die Kinder zur Verfügung. Allerdings kann auch angeführt werden, dass ein frühes Wissen über die Chromosomenabweichung des Kindes seine Startbedingungen verbessern könnte. Sei es durch die Wahl eines geeigneten Krankenhauses oder der Planung kinderärztlicher Behandlung direkt nach der Geburt, bspw. beim Vorliegen eines Herzfehlers. Herzfehler gehören zu den häufigsten Auffälligkeiten, die meist bei den Ultraschalluntersuchungen um die 20. SSW entdeckt werden. Die Ausprägung kann unterschiedlich schwer sein. Eine frühe Kenntnis ermöglicht eine sorgfältige Geburtsplanung und kompetente medizinische Versorgung des Neugeborenen in einem Spezialzentrum.

Wegen der im Abschnitt 1.2 beschriebenen gesundheitlichen Risiken, die mit den Trisomien für die Kinder einhergehen (siehe Tabelle 1), wird eine Entbindung in dafür geeigneten geburtshilflichen Einrichtungen empfohlen.

Sofern für die Frau ein Schwangerschaftsabbruch eine Möglichkeit darstellt, um die durch das konkretisierte Risiko durchlebte seelisch-persönliche Krise zu bewältigen, ist zu prüfen, ob dieser möglicherweise in einem früheren Stadium, meist per Vakuumaspiration und damit schonender als zu einem Zeitpunkt, der eine Geburtseinleitung erforderlich macht, durchführbar ist.

4 Wirtschaftlichkeit

Die beantragte Methode stellt bisher noch keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland dar. Daher fehlen weitgehend valide Daten zur Einschätzung der Wirtschaftlichkeit. Die Kosten eines nicht-invasiven Pränataltests betragen derzeit nach Herstellerangaben ca. 400 bis 660 Euro.

Es ist davon auszugehen, dass eine unter bestimmten Voraussetzungen in der Versorgung angewandte nicht-invasive Pränataldiagnostik hinsichtlich einer fetalen Aneuploidie zu Mehrkosten führen wird. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Anwendung der Methoden Amniozentese und Chorionzottenbiopsie, verbunden mit einer Verringerung der eingriffsbezogenen Komplikationen, sinken werden.

Welche Gesamtkosten durch die Anwendung eines nicht-invasiven Testes zur Pränataldiagnostik als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung entstehen, hängt im Wesentlichen davon ab, bei welcher Gruppe von Risikoschwangerschaften der Test angewendet wird. Dies ist im Rahmen des Verfahrens der Methodenbewertung zu überprüfen.

5 Internationale Perspektiven

In allen Gesundheitssystemen, in denen die Einführung der NIPD diskutiert wird, wird ein primäres Screening aller Schwangeren abgelehnt, so dass in der Regel eine NIPD erst nach einem Erst-Trimester-Screening oder Zweit-Trimester-Screening auf Down-Syndrom alleine oder auf mehrere Trisomien mit einem erhöhten Risiko (aber unterschiedlichen Risikoschwellen) durchgeführt wird. In allen Programmen wird die NIPD als zusätzliche diagnostische Abklärung interpretiert, so dass im Falle eines auffälligen Befundes eine invasive Diagnostik mittels Amniozentese erfolgen sollte.

Bezüglich des Stellenwerts der NIPD in anderen Ländern sind folgende Informationen, insbesondere hinsichtlich der Kostenerstattung und der Einbettung in die jeweilige Versorgungslandschaft, in der Tabelle 3 abgebildet.

Informationen konnten für Niederlande, Frankreich, Belgien, England, Österreich, Schweiz, Israel, USA (Kalifornien) und Kanada (British Columbia) gefunden werden. In einigen Ländern wird aktuell untersucht, ob und wie die NIPD eingeführt werden könnte. In England und den Niederlanden werden Studien bzw. Pilotversuche durchgeführt, die bisher nicht zu definitiven Entscheidungen geführt haben. In einigen Ländern wurden systematische Übersichtsarbeiten und Modellierungen durchgeführt bzw. Expertisen in Auftrag gegeben (Belgien, Frankreich, Niederlande, Österreich). In diesen Ländern konnte noch keine abschließende Entscheidung identifiziert werden. In der Schweiz ist die NIPD für Schwangere mit einem erhöhten Risiko seit Juli 2015 Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung. Außerhalb Europa wurden zwei Regionen gefunden, die NIPD finanzieren (Medicaid in Kalifornien, British Columbia).

Tabelle 3: NIPD (hier: cffDNA-Test) als Bestandteil der internationalen Versorgung

Land	Kommentar	Quellen
Niederlande	<ul style="list-style-type: none"> • Piloteinführung im April 2014 durch das Gesundheitsministerium genehmigt; cffDNA-Test kann angeboten werden, wenn im kombinierten Erst-Trimester-Screening ein erhöhtes Risiko festgestellt wurde • cffDNA als primäres Screening wird aktuell abgelehnt • nach aktuellen Umfrageergebnissen wird eine höhere Akzeptanz von pränatalem Trisomiescreening aufgrund der höheren Testgenauigkeit und dem geringeren Bedarf an invasiver Diagnostik erwartet 	Beulen et al. 2014 Health Council of the Netherlands. 2013
England, Schottland, Wales (NHS)	<ul style="list-style-type: none"> • derzeit wird im NHS Frauen nach einem kombinierten Screening eine invasive Diagnostik angeboten, wenn das Risiko für Trisomie >1:150 liegt • der cffDNA-Test ist derzeit nur in Privatpraxen verfügbar, die Blutproben werden in Hongkong oder in den USA analysiert • im Rahmen des RAPID-Studienprojekts wird die Einführung des cffDNA-Tests derzeit in mehreren Zentren für Trisomien 13, 18, 21 und Turner-Syndrom 	Hill et al. 2014 Morris et al. 2014; http://www.rapid.nhs.uk/ ; http://legacy.screening.nhs.uk/fetalanomalies

	<p>nach kombiniertem Screening erprobt, wenn das Risiko erhöht ist (1:1.000 bis 1:150); u.a. werden Teilnahmebereitschaft und Akzeptanz evaluiert sowie Aufklärungsmaterialien/ Versicherteninformation getestet; es wird erwartet, dass die Teilnahmebereitschaft durch NIPD steigen wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • seit Juni 2015 liegt ein Konsultationsdokument des UK National Screening Committee vor, in dem der cffDNA-Test unter den folgenden Konditionen im NHS eingeführt werden soll: wenn das Risiko für Trisomie 13, 18 oder 21 nach kombiniertem Screening $\geq 1:150$ liegt und nach positivem cffDNA-Testergebnis eine invasive Bestätigungsdiagnostik angeboten wird • der Test soll explizit nicht als primärer Screeningtest für alle Schwangeren angeboten werden 	
Israel	<ul style="list-style-type: none"> • seit Sommer 2013 ist der cffDNA-Test über zusätzliche Krankenversicherungen verfügbar; die Auswertung der Blutproben erfolgt tw. in den USA • lt. Homepage des Gesundheitsministeriums muss der cffDNA-Test im Rahmen des Down-Syndromscreenings privat bezahlt werden 	<p>Petherick 2013; http://www.health.gov.il/English/Topics/Genetics/checks/during_pregnancy/Pages/screening_tests.aspx</p>
Schweiz	<ul style="list-style-type: none"> • seit Juli 2015 ist der cffDNA-Test für die Trisomien 13, 18 und 21 nach erhöhtem Risiko im kombinierten Erst-Trimester-Screening auf Kassenkosten verfügbar (erhöhtes Risiko definiert als $\geq 1:1.000$); bei positivem Ergebnis wird eine Amniozentese empfohlen 	<p>http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/0263/00264/06709/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t.lnp6l0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2YUq2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c.JjKbNoKSn6A--</p>
Österreich	<ul style="list-style-type: none"> • auf der Webseite von Gesundheit Österreich findet sich der Hinweis, dass der cffDNA-Test derzeit in Österreich keine Leistung der Krankenversicherung darstellt, sondern nur als private Leistung verfügbar ist 	<p>https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/praenataldiagnostik-nicht-invasive-untersuchungen.html</p>
Frankreich	<ul style="list-style-type: none"> • derzeit wird der Stellenwert der NIPD untersucht, bis dahin ist der Test als Kassenleistung nicht verfügbar (S. 5) • HAS hat ein Gutachten in Auftrag gegeben, das den cffDNA-Test auf Down-Syndrom untersucht; das Gutachten enthält auch eine internationale Bestandsaufnahme (S. 83, Stand: Sept. 2015) 	<p>http://www.has-san-te.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf</p>
außerhalb Europa	<ul style="list-style-type: none"> • USA: der cffDNA-Test ist seit Nov. 2013 im kalifornischen Medicaid-System nach positivem Erst- oder Zweit-Trimester-Screening und nach genetischer Beratung verfügbar • Kanada: in British Columbia wird der cffDNA seit Nov. 2015 finanziert bei 1) Schwangeren mit positivem kombiniertem Serummarker- und Ultraschallscreening; 2) Frauen mit vorhergehender Trisomie in der Schwangerschaft; 3) Risiko für Down-Syndrom $> 1:300$ auf der Basis des kombinierten Tests 	<p>http://www.cdph.ca.gov/programs/GDSP/Documents/6x9%20Patient%20Booklet%20Consent%20August%202015.pdf</p> <p>http://www.perinatalservicesbc.ca/health-professionals/professional-re-sources/screening/prenatal-genetic/non-invasive-prenatal-testing-%28npt%29</p>

6 Gesellschaftlich-ethische Perspektiven

Medizinisch-wissenschaftlicher Fortschritt ist meist wechselseitig verbunden mit gesellschaftlichen Veränderungsprozessen; dies gilt in besonderer Weise für die NIPD. In der Vergangenheit wurde in zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema (u.a. Deutscher Ethikrat 2013; Deutscher Bundestag: Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Abgeordnetenfrage 2015; Staatliche Koordinierungsstelle nach Art. 33 UN-BRK 2013; Leopoldina - Diskussion 2014; Pro Familia - Dokumentation 2012; Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik 2014a, 2014b) unterstrichen, dass die Einbettung der NIPD in die bestehende Versorgungslandschaft einer sorgfältigen Abwägung bedarf.

Der G-BA hat den gesetzlichen Auftrag, über seine Richtlinien eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten nach wissenschaftlichen Kriterien abzusichern. In dem hiermit beantragten Prüfungsverfahren sollten die Mitglieder der Gremien des G-BA in ihren Beratungen zur evidenzbasierten medizinischen Bewertung der NIPD unter anderem die diskutierten Befürchtungen einer möglichen Indikationsausweitung der Pränataldiagnostik und einer damit einhergehenden potenziellen Gefahr der selektiven Verhinderung von Schwangerschaften, insbesondere mit fetaler Trisomie 21, im Blick behalten. Darum wird dem Aspekt in diesem Antrag großer Wert beigemessen, dass werdende Eltern Unterstützung bei einer informierten Entscheidung im Umgang mit dem verfügbaren genetischen Wissen benötigen.

Prof. Josef Hecken
Unparteiischer Vorsitzender

Dr. Harald Deisler
Unparteiisches Mitglied

Dr. Regina Klakow-Franck
Unparteiisches Mitglied

Kassenärztliche Bundesvereinigung

GKV-Spitzenverband

7 Literatur

Allyse M, Sayres LC, Goodspeed TA, Cho MK. Attitudes towards non-invasive prenatal testing for aneuploidy among US adults of reproductive age. *J Perinatol* 2014; 34 (6): 429–34.

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; 182: 53–61.

Bundesgerichtshof, Urteil vom 22.11.1983, Az. VI ZR 85/82, Rn. 10 [zitiert nach juris.de]

Bundesamt für Gesundheit [Schweiz]. Faktenblatt Pränatal-Screening für Trisomie. 7. Juli 2015; www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/06709/index.html?lang=de&download=NHzLp-Zeg7t,Inp6l0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2YUq2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-- (Zugriff am 04.01.2016).

Deutscher Bundestag – 18. Wahlperiode. Drucksache 18/4574 vom 09.04.2015. Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Abgeordnetenfrage; <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/045/1804574.pdf> (Zugriff am 08.01.2016).

Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat; 2013.

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar; 45(3): 249–66.

Haute Autorité de Santé (HAS). Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant (volet 1). Stand: September 2015. Saint-Denis (FRA): HAS 2015; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf (Zugriff am 22.12.2015).

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. Executive Summary. Den Haag (NED): Health Council of the Netherlands 2013; http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_201335NIPT_bij_verhoogd_risico_op_trisomie.pdf (Zugriff am 22.12.2015).

Hill M, Wright D, Daley R, Lewis C, McKay F, Mason S, Lench N, Howarth A, Boustred C, Lo K, Plagnol V, Spencer K, Fisher J, Kroese M, Morris S, Chitty LS. Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 229.

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 222. D/2014/10.273/36.

IQWiG. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien – Abschlussbericht. IQWiG-Berichte; Jahr: 2008 Nr. 31. Veröffentlicht am 17.06.2008. https://www.iqwig.de/download/S05-03_Abschlussbericht_Ultraschallscreening_in_der_Schwangerschaft.pdf (Zugriff am 08.01.2016).

Leopoldina. Auf dem Wege zur perfekten Rationalisierung der Fortpflanzung? Perspektiven der neuesten genetischen Diagnostik; Dokumentation des Leopoldina-Gesprächs am 16. und 17. Februar 2013 in Halle (Saale). Hrsg. Propping P, Schott H. Halle : Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina; 2014.

Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One* 9(4):e93559, 2014.

Nelson, Textbook of Pediatrics, 18. Auflage; 2007, Chapter 81.

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik (2014 a) Gemeinsame Stellungnahme zur geplanten Erprobungsrichtlinie „Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests“. 2014a.

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik (2014b) Neue Bluttests und Praxis der Pränataldiagnostik fördern Diskriminierung und untergraben Bemühungen um Inklusion. Stellungnahme zum 5. Jahrestag des Inkrafttretens der UN-Behindertenrechtskonvention am 26. März 2014.

Öffentliches Gesundheitsportal Österreich. Pränataldiagnostik: Nicht-invasive Untersuchungen (online). Stand: 20.11.2014. Wien (AUT): Bundesministerium für Gesundheit 2014; <https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/praeataldiagnostik-nicht-invasive-untersuchungen.html> (Zugriff am 22.12.2015).

Perinatal Services BC. Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects (Obstetric Guideline 17). Vancouver (CAN): Perinatal Services BC 2014; <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/PrenatalScreeningGuideline.pdf> (Zugriff am 21.12.2015).

Petherick A. Cell-free DNA screening for trisomy is rolled out in Israel. *Lancet* 2013; 382 (9895): 846.

pro familia Bundesverband. Nicht-invasive molekulargenetische Pränataldiagnostik (NIPD). Fachgespräch zur Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage und Konsequenzen für die KlientInnenaufklärung 4. Juli 2012 in Berlin.

Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986) zuletzt geändert am 20. August 2015 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 09.11.2015 B1 in Kraft getreten am 10. November 2015; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1080/Mu-RL_2015-08-20_iK-2015-11-10.pdf (Zugriff am 08.01.2016).

Snijders RJ, Sundberg K., Holzgreve W., Henry G.; Nicolaides KH. Maternal age and gestationspecific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Mar;13(3):167–70.

Staatliche Koordinierungsstelle nach Art. 33 UN-BRK. Bioethik- Menschen mit Behinderungen - UN-BRK. Positionspapier der Staatlichen Koordinierungsstelle nach Art. 33 UN-BRK. 2013; http://www.behindertenbeauftragte.de/gzb/DokumenteKoordinierungsstelle/Downloads/17LP_FAFreih eit/20130123_Bioethik_Positionspapier.pdf;jsessionid=B8C801E4A076E8D4AE32AA40053EF2EC.2_cid345?_blob=publicationFile (Zugriff am 08.01.2016).

Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27(1):1–7. doi: 10.1159/000271995.

UK National Screening Committee (UK NSC). The UK NSC recommendation on Down's syndrome screening in pregnancy (online). Stand März 2011. <http://legacy.screening.nhs.uk/downs> (Zugriff am 22.12.2015).

Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118–26.

Zhao W, Chen F, Wu M, Jiang S, Wu B, Luo H, Wen J, Hu C, Yu S. Postnatal Identification of Trisomy 21: An Overview of 7,133 Postnatal Trisomy 21 Cases Identified in a Diagnostic Reference Laboratory in China. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0133151.

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Merkmale der relevanten autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 (Nelson 2007).....	7
Tabelle 2:	Vergleich der Entdeckungsraten/Sensitivitäten unterschiedlicher Pränataldiagnostikmethoden für die Trisomieformen 13, 18 und 21.....	9
Tabelle 3:	NIPD (hier: cffDNA-Test) als Bestandteil der internationalen Versorgung.....	12

8.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Einbettung der NIPD in die Pränataldiagnostik (modifiziert nach Hulstaert et al. 2014).....	8
--------------	---	---



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos
autosomaler Trisomien 13, 18 und 21
mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften
im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)**

Vom 26. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 18. August 2016 wird das folgende Thema beraten:

„Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

nipd@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/informationen/beschlusse/2832/>

Berlin, den 26. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

Fragebogen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL).

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an nipd@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V

Der Beratungsgegenstand „nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“ wird im Folgenden abgekürzt durch NIPD.

Indikationsstellung/Population	
1. Welche Verfahren zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 und 21 bei Schwangeren gibt es innerhalb und außerhalb der GKV-Leistungspflicht? Wie häufig werden diese Verfahren angewendet?	
2. An welchen etablierten Risikoschwellenwerten orientieren Sie sich?	
3. Wie viele Frauen haben nach Anwendung der von Ihnen unter 1 genannten Verfahren zur Risikoeinschätzung ein erhöhtes Risiko?	
4. Bei welchen schwangeren Frauen und in welcher Schwangerschaftswoche wird schon heute eine NIPD durchgeführt?	
5. Wie häufig wird die NIPD bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.	
Medizinische Notwendigkeit/Methode	
6. Wie hoch schätzen Sie die Sicherheit der Ergebnisse von molekulargenetischen Tests auf Trisomie 13,18 und 21 im Vergleich zu bereits zu Lasten der GKV erbringbaren Methoden zur Pränataldiagnostik ein? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
7. Sehen Sie ein spezifisches Schadenspotenzial bei der Anwendung von NIPD?	
8. Welche Aspekte begründen die medizinische Notwendigkeit der NIPD?	
9. Wie häufig wird die invasive Pränataldiagnostik in Deutschland durchgeführt? Wie schätzen Sie die Häufigkeit und Relevanz der Komplikationen bei invasiver Pränataldiagnostik ein?	

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Voraussetzungen zur Anwendung	
10. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Anwendung der NIPD zu gewährleisten?	
11. Welche Inhalte sollten zu welchem Zeitpunkt durch die Leistungserbringer im Rahmen der Entscheidungsfindung vor Durchführung der NIPD vermittelt werden?	
12. Welche institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten - neben den ärztlichen - kennen Sie, die für die Beratung von Risikoschwangeren bereits strukturell vorhanden sind?	
13. Welche institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten für die Beratung von Risikoschwangeren halten Sie für erforderlich?	
Wirtschaftlichkeit	
14. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Aspekten der NIPD unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostikoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.	
Ergänzung	
15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Stand: 18. Mai 2017

Inhalt

I	Eingegangene Einschätzungen.....	3
II	Antworten zum Fragebogen	5
A	Indikationsstellung/Population	5
1.	Welche Verfahren zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 und 21 bei Schwangeren gibt es innerhalb und außerhalb der GKV-Leistungspflicht? Wie häufig werden diese Verfahren angewendet?	5
2.	An welchen etablierten Risikoschwellenwerten orientieren Sie sich?	10
3.	Wie viele Frauen haben nach Anwendung der von Ihnen unter 1 genannten Verfahren zur Risikoeinschätzung ein erhöhtes Risiko?.....	13
4.	Bei welchen schwangeren Frauen und in welcher Schwangerschaftswoche wird schon heute eine NIPD durchgeführt?	15
5.	Wie häufig wird die NIPD bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.	18
B	Medizinische Notwendigkeit/Methode	22
6.	Wie hoch schätzen Sie die Sicherheit der Ergebnisse von molekulargenetischen Tests auf Trisomie 13,18 und 21 im Vergleich zu bereits zu Lasten der GKV erbringbaren Methoden zur Pränataldiagnostik ein? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	22
7.	Sehen Sie ein spezifisches Schadenspotenzial bei der Anwendung von NIPD?	28
8.	Welche Aspekte begründen die medizinische Notwendigkeit der NIPD?.....	38
9.	Wie häufig wird die invasive Pränataldiagnostik in Deutschland durchgeführt? Wie schätzen Sie die Häufigkeit und Relevanz der Komplikationen bei invasiver Pränataldiagnostik ein?	44
C	Voraussetzungen zur Anwendung	47
10.	Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Anwendung der NIPD zu gewährleisten?	47
11.	Welche Inhalte sollten zu welchem Zeitpunkt durch die Leistungserbringer im Rahmen der Entscheidungsfindung vor Durchführung der NIPD vermittelt werden?.....	51

12. Welche institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten - neben den ärztlichen - kennen Sie, die für die Beratung von Risikoschwangeren bereits strukturell vorhanden sind?	57
13. Welche institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten für die Beratung von Risikoschwangeren halten Sie für erforderlich?	60
D Wirtschaftlichkeit	63
14. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Aspekten der NIPD unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostikoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.	63
E Ergänzung	68
15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	68

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen	Literatur
1	Prof. Dr. Eber (Kinder- u. Jugendarzt)	20.02.2017	ja	nein
2	LifeCodexx AG	25.02.2017	ja	nein ²
3	Nareta Inc.	25.02.2017	ja	nein ¹
4	Berufsverband der Frauenärzte e. V.	02.03.2017	ja	nein ²
5	Cenata GmbH	02.03.2017	ja	nein ¹
6	Dr. Kiefersauer (Internist, Endokrinologe und Diabetologe)	04.03.2017	ja	nein
7	Frau Duckeck (Hebamme)	09.03.2017	ja	nein
8	Frau Fuchs (Hebamme)	09.03.2017	ja	nein
9	Frau Pantle (Hebamme)	10.03.2017	ja	nein
10	Frau Dahler (Hebamme)	12.03.2017	ja	nein
11	Dr. Ayerle (Hebamme)	13.03.2017	ja	nein
12	Frau Heck (Hebamme)	14.03.2017	ja	nein ²
13	Fa. Illumina	14.03.2017	ja	nein ^{1,3}
14	Fa. BRAHMS GmbH (Teil von Thermo Fisher Scientific)	15.03.2017	ja	nein ²
15	Deutsche Gesellschaft für Perinatalmedizin (DGPM)	15.03.2017	ja	nein ²
16	Berufsverband der Niedergelassenen Pränatalmediziner Deutschlands e. V. (BVNP)	16.03.2017	ja	nein ^{1,2,3}
17	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	16.03.2017	ja	nein ²
18	Roche Diagnostics Deutschland	17.03.2017	ja	nein ^{1,2}
19	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	17.03.2017	ja	nein ¹
20	Cara Beratungsstelle	17.03.2017	ja	nein
21	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	17.03.2017	ja	nein ²
22	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	17.03.2017	ja	nein ^{1,2}
23	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	17.03.2017	ja	nein ²
24	Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	17.03.2017	ja	nein

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen	Literatur
25	Fa. multiplicom	17.03.2017	ja	ja ^{2,3}
26	Gen-ethisches Netzwerk e. V. (GeN)	17.03.2017	ja	nein
27	Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	17.03.2017	ja	nein
28	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	17.03.2017	ja	nein
29	Gendiagnostik-Kommission (GEKO)	17.03.2017	ja	nein ²
30	Fa. Premaitha Health	20.03.2017	ja	nein ¹
31	Prof. Dr. Henn	02.04.2017	ja	nein
32	Frau Rettberg (Hebamme)	05.04.2017	ja	nein
33	Prof. Dr. Wiesemann	10.04.2017	ja	nein ²
34	Deutsche Bischofskonferenz	15.05.2017	ja	nein ²

¹ Literaturliste

² Literaturverweise im Fragebogen

³ Powerpoint Präsentation, Stellungnahme, Poster o. ä.

II Antworten zum Fragebogen

A Indikationsstellung/Population

1. Welche Verfahren zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 und 21 bei Schwangeren gibt es innerhalb und außerhalb der GKV-Leistungspflicht? Wie häufig werden diese Verfahren angewendet?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	Als Medizinproduktehersteller und Anbieter eines nicht invasiven Pränataltest (NIPT), dem PraenaTest®, können wir Ihnen mitteilen, dass der PraenaTest® seit seiner Markteinführung im Aug. 2012 bis Dez-2016 von rund 27.400 Frauen aus Deutschland genutzt wurde.
Nareta Inc.	Ersttrimesterscreening (Ultraschall, PAPP-A, Beta-HCG): NIPD; Invasive Methoden (Amniozentese, CVS)
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nach Anlage 1c Mu-RL – Anlage 1c (zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien) Gezielte Ausschlußdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus aufgrund von <ol style="list-style-type: none"> 1. a) ultraschalldiagnostischen Hinweisen 2. b) laborchemischen Befunden 3. c) genetisch bedingten oder familiär gehäuften Erkrankungen oder Fehlbildungen in der Familienanamnese 4. d) teratogenen Noxen oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik. (GKV-Leistung; Aussagefähigkeit ca. 70 %) 2. Ersttrimesterscreening (Frühe Feindiagnostik + Laborwerte + Alter + Gewicht; Nackentransparenz ist nur Bestandteil! Aussagefähigkeit ca. 90 %), keine GKV-Leistung 3. NIPD (Ausschließlich Chromosomenzahlstörung + einzelne molekulargenetische seltene Störungen, keinerlei Aussage, ob Kind morphologisch gesund ist) Aussagefähigkeit je nach Industrieanbieter 97-99 %, keine GKV-Leistung 4. Triple-Test (Alter + Gewicht + Laborwerte) → veraltet, da Aussagefähigkeit nur ca. 70%, von einzelnen Basisgynäkologen aber nach wie vor angeboten Anwendungshäufigkeit in BRD regional völlig unterschiedlich, ist Klientelabhängig (und interessen- sowie qualifikationsabhängig der betreuenden GynäkologInnen)
Cenata GmbH	<p><u>Außerhalb der GKV-Leistungspflicht:</u> NIPD, Ersttrimester-Screening (ETS), ersatzweise Zweittrimester-Screening (Quadruple-/Triple-Test),</p> <p><u>Innerhalb der GKV-Leistungspflicht:</u> Altersindikation 35 Jahre (invasive Diagnostik wird ab einem Alter der Schwangeren von 35 Jahren von der GKV bezahlt).</p> <p>Häufigkeit der Anwendung: NIPD: ca. 8% der Schwangeren, ETS ca. 30% der Schwangeren (Schätzwerte)</p>
Dr. Kiefersauer	Verfahren sind grundsätzlich aus ethischen Gründen abzulehnen da Eugenik!
Frau Pantle (Hebamme)	Das Baby im Bauch betrachte ich nicht als Risiko.
Frau Heck (Hebamme)	Siehe Stellungnahme DGHWI Zeitschrift für Hebammenwissenschaft 02/2014, S.65f.

Einschätzende(r)	Antwort
Fa. Illumina	<p>Aktuelle Verfahren zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 und 21 („Screening“)</p> <ul style="list-style-type: none"> i) ETKT (Ersttrimester-Kombinationstest) gefolgt von invasiven Tests bei hohem Risiko ii) ETKT mit NIPD als Kontingentsmodell gefolgt von invasiven Tests bei positivem Screeningergebnis iii) NT-Messung mit NIPD gefolgt von invasiven Tests bei positiven Screeningergebnissen iv) Primäre NIPD über private Anbieter <p>Schätzung der Anzahl von Schwangerschaften bei denen ETKT durchgeführt wird: 50%</p> <p>Bei einem positiven Screeningergebnis wird anschließend eine Diagnose für Trisomie 13, 18 und 21 über eines der invasiven Verfahren Chorionzottenbiopsie (CZB) oder Amniozentese durchgeführt. Die gewonnene Probe wird dann mithilfe von Aneuploidie-Schnelltests (QF-PCR oder Interphase-FISH), klassischer Karyotypisierung oder Microarray (SNP oder CGH) analysiert.</p> <p>Die Kosten für das Screening werden derzeit nicht rückerstattet. Invasive Verfahren und die Analyse von Chorionzotten- und/oder Fruchtwasserzellen werden für Schwangerschaften mit einem hohen Risiko für fetale Anomalien rückerstattet.</p> <p>*Marktkennnisse aus Sicht eines Technologieanbieters</p>
BRAHMS GmbH	<p>Grundsätzlich sollte jede schwangere Frau über die Möglichkeit des Screenings nach fetalen strukturellen und genetischen Erkrankungen informiert werden. Entschieden sie sich für die Durchführung eines Screenings auf Trisomie 13, 18 und 21, so sollte sie bei dieser Gelegenheit über die verschiedenen Methoden (Combined-Test, cfDNA-Test und die invasive pränatale genetische Diagnostik), sowie deren Erkennungsraten und Risiken aufgeklärt werden. Quelle: Schmid M et al. „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.</p> <p>Der heutige Goldstandard ist dabei das kombinierte Ersttrimester-Screening = Combined-Test (fetale Nackentransparenz + Biomarker aus maternalem Serum: PAPP-A und Free bhCG). Kagan KO, Eiben B, Kozlowski P., „Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – Next Generation Screening“ Ultraschall Med. 2014 Jun; 35(3):229-36. Weitere Informationen unter, http://www.fmf-deutschland.info/de/arztinfo/allgemeine-hinweise/.</p> <p>Es sind uns jedoch keine offiziellen Daten verfügbar wie häufig das Verfahren tatsächlich angeboten wird und wie hoch der Anteil der Schwangeren ist die sich nach der Beratung für das Screening entscheiden.</p>

Einschätzende(r)	Antwort						
DGPM	<p>Grundsätzlich wird zwischen diagnostischen Methoden zur Abklärung einer Trisomie 21,18 und 13 und sogenannter „Risikoschätzungsmethoden“ zur Beurteilung des individuellen Risikos für eine Trisomie 21,18 und 13 unterschieden. Diagnostische Methoden sind invasive Abklärungsmaßnahmen, wie die Amniozentese oder die Chorionzottenbiopsie. Diese Maßnahmen werden bei entsprechender Indikation durchgeführt und sind dann Teil des GKV-Leistungskatalogs. Im Gegensatz dazu sind Risikoschätzungsmethoden nicht-invasive Verfahren. Sie sind nicht Teil der GKV-Leistungspflicht und werden in der Regel als IGEL-Leistung angeboten. Aus diesen Untersuchungen kann sich aber die Indikation zur diagnostischen Abklärung (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) ergeben.</p> <table border="1" data-bbox="464 589 1358 842"> <thead> <tr> <th>Risikoschätzungsmethoden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mütterliches Alter</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie Quadruple-Test</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies beta-hCG („kombiniertes Ersttrimester-Screening“); ggf. werden zusätzliche Ultraschallparameter miteingebunden</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + Softmarker im zweiten Trimenon</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Methoden angewandt werden, wird nicht zentral dokumentiert. In einer Arbeit von Hui et al. (2015) wurde die Häufigkeit der Untersuchungsmethoden in Australien in den vergangenen 38 Jahren bis 2013 untersucht. Die Arbeit ist in großen Teilen auf die deutschen Verhältnisse repräsentativ. So spielte das alleinige mütterliche Alter nur noch eine untergeordnete Rolle (2013: etwa 15%). Die Risikoeinschätzung, basierend auf dem mütterlichen Alter, der fetalen Nackentransparenz und den Serummarkern PAPP-A und freies beta-hCG („kombiniertes Ersttrimester-Screening“), umfasste 2013 etwa 40% aller Untersuchungen, die Risikoeinschätzung mittels mütterlichem Alter und Softmarker im zweiten Trimenon etwa 25% und die über reine biochemische Verfahren etwa 10%. Zum Zeitpunkt dieser Studie spielte die Risikoeinschätzung mittels zellfreier DNA noch keine Rolle. Durch ihr Angebot haben sie Verhältnisse in den vergangenen Jahren deutlich zugunsten der zellfreien DNA verschoben, so dass die aufgeführten Untersuchungen außer dem kombinierten Ersttrimester-Screening zunehmend in den Hintergrund rücken.</p>	Risikoschätzungsmethoden	Mütterliches Alter	Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie Quadruple-Test	Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies beta-hCG („kombiniertes Ersttrimester-Screening“); ggf. werden zusätzliche Ultraschallparameter miteingebunden	Mütterliches Alter + Softmarker im zweiten Trimenon	Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA
Risikoschätzungsmethoden							
Mütterliches Alter							
Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie Quadruple-Test							
Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies beta-hCG („kombiniertes Ersttrimester-Screening“); ggf. werden zusätzliche Ultraschallparameter miteingebunden							
Mütterliches Alter + Softmarker im zweiten Trimenon							
Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA							
BVNP	<p>Grundsätzlich überschneiden sich die folgenden Gruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Maternales Alter > 35, Anwendung in ca. 20% der Schwangerschaften 2. kombinierter Nackentransparenztest, Anwendung ca. 30% der Schwangerschaften 3. NIPT aufgrund Alter, intermed. Ergebnis bei komb. NT-Test oder unspezifische Angst vor fetaler Trisomie 21, Anwendung ca. 15% der Schwangerschaften 4. Integriertes Screening, Anwendung bei ca. 1% aller Schwangerschaften 						
DEGUM	<p>Trisomie 21: Hierbei gibt es im Rahmen der GKV die klassische Altersindikation, so dass auch heute noch einer Schwangeren ab 35 Jahren eine weiterführende Diagnostik diesbezüglich angeboten wird.</p> <p>Außerhalb der GKV gibt es das sogenannte Ersttrimesterscreening, bei dem auf der Basis der Nackentransparenz, 2 Biochemieparametern (Papp A und β HCG) und ggf. 3 Zusatzmarkern eine Detektionsrate von bis zu 95 % erreicht werden kann. Grundlage ist die normale Anatomie!</p> <p>Neuerdings gewinnt die NIPT eine zunehmende Bedeutung in der Risikoeinschätzung für Trisomie 21, wobei von Entdeckungsraten von bis zu 99 % berichtet wird.</p> <p>Für Trisomie 21 sind die Verfahren außerhalb des GKV Bereiches weit verbreitet, sicherlich > 80 % aller Schwangeren wenden diese an.</p> <p>Trisomie 13 / 18: Bei diesen beiden Fehlbildungen ist die Gewichtung etwas anders. Im GKV Bereich gibt es zum einen die klassische Altersindikation (siehe oben). Weiterhin handelt es sich aber um Störungen, die ab einem bestimmten Zeitpunkt der Schwangerschaft immer durch Fehlbildungen und Auffälligkeiten auffallen. Die-</p>						

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>se sind z.T. bereits im Ultraschall entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien zu erkennen, in der Regel aber immer bei einem weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschall und fetaler Echokardiographie (Ziffer 01773/ 01774) oder aber entsprechend den Qualitätsstandards der DEGUM (Stufe II und III).</p> <p>Im Nicht GKV Bereich, stellt das Ersttrimesterscreening ebenfalls einen Zugang zu diesen Fehlbildungen dar (verdickte NT, Biochemie), vor allem aber durch den Nachweis von Fehlbildungen.</p> <p>Bei der NIPT ist zu sagen, dass hier die Detektionsrate bezüglich Trisomie 13 / 18 deutlich niedriger als bei Trisomie 21 liegt, und der US entsprechend bestimmter Qualitätsstandards (siehe DEGUM Stufe II und III) eine höhere Detektionsrate hat.</p>
<p>Roche Diagnostics Deutschland</p>	<p>1.1 Innerhalb der GKV-Leistungspflicht</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall: erster Anhaltspunkt zum Feststellen von embryonalen Auffälligkeiten; angewendet bei 100% aller Schwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge • Invasive Verfahren: Amniozentese, Chorionzottenbiopsie; angewendet bei ca. 5% aller Schwangerschaften <p>1.2. Außerhalb der GKV-Leistungspflicht</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ersttrimesterscreening (Combined-Test): auf Wunsch der Schwangeren; angewendet bei ca. 29% aller Schwangerschaften • Nicht-invasive Pränatal Tests (NIPT): bei Risikoschwangeren, nach auffälligem Ersttrimesterscreening (Combined Test) oder auf Wunsch der Schwangeren auch als primäres Screening Verfahren; angewendet bei ca. 10% aller Schwangerschaften
<p>Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik</p>	<p>Screeningverfahren (Anwendung (%)) sofern belegbar): Kombiniertes Ersttrimesterscreening (~30% aller Schwangeren), Nackentransparenzmessung, NIPD (1). Diagnostische Verfahren: Amniozentese (~5%), Chorionzottenbiopsie, Cordozentese (< 1%)</p>
<p>DGGG</p>	<p>Innerhalb der GKV-Leistungspflicht ist kein Screeningverfahren zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 und 21 für alle Schwangeren vorgesehen. Jedoch gilt das Alter ab 35 Jahren bei der Schwangeren als Risikomerkmale bei dem eine abortbehaftete invasive pränatale Diagnostik indiziert ist.</p> <p>Im Risikokollektiv für Trisomien kann die weiterführende Ultraschalldiagnostik (auch detaillierte Organdiagnostik genannt) zur Risikoeinschätzung als „Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik“ erfolgen. Als gezielte Ausschlussdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus ist diese dann Bestandteil des GKVLeistungskatalogs nach Anlage 1cII der Mutterschaftsrichtlinien. Angesichts der relativ niedrigen Entdeckungsrate von ca. 50% und geringen Spezifität für Trisomie 21 bei diesem Vorgehen werden deshalb seit 4 Dekaden von den Schwangeren Alternativen wie das kombinierte Ersttrimesterscreening oder serologische Screeningmethoden (Triple- oder Quadruple-Test) als IGe-Leistung getragen um eine invasive Diagnostik zu vermeiden.</p> <p>Infolge des europaweiten Anstieges des Alters der Schwangeren und des Trisomierisikos wurde in unseren Nachbarländern mit vergleichbarer Altersverteilung in der Bevölkerung die Einführung des kombinierten Ersttrimesterscreening (ETS) für Trisomien als medizinische Notwendigkeit gesehen und als Leistung der staatlichen Gesundheitsversorgung eingeführt.</p> <p>Dieses kombinierte Ersttrimesterscreening basiert auf dem mütterlichen Alter, der fetalen Nackentransparenz und den Serummarkern PAPP-A und b-hCG als Parameter für die individuelle Risikokalkulation für Trisomien. Wesentlicher Bestandteil beim ETS ist die damit verbundene Ultraschalluntersuchung in der 11.-13. SSW bei der neben der Nackentransparenz relevante Strukturen beim Feten beurteilt werden. Somit erlaubt das ETS auch die Erkennung schwerwiegender struktureller Anomalien und leistet mehr als ein spezifisches Screening für Trisomie 21.</p> <p>Laut Perinatalstatistik liegt der Anteil der Schwangeren über 34 Jahren mit erhöhtem Trisomierisiko bei derzeit 22 %. In welcher Häufigkeit die o.g. Screeningmetho-</p>

Einschätzende(r)	Antwort																								
	<p>den in diesem Risikokollektiv oder von allen Schwangeren beansprucht werden, wird in der BRD nicht erfasst. Schätzungen zufolge nehmen ca. 40-50% aller Schwangeren das ETS in Anspruch und in der Risikogruppe zwei Drittel. Das ETS hat sich als effektivste Screeningmethode in den letzten 20 Jahren in der BRD das serologische Screening (Quadruple-Test) verdrängt, so dass letzteres numerisch eine untergeordnete Rolle spielt.</p> <p>Der Gesetzgeber hat die flächendeckende Verbreitung des ETS im Jahr 2010 zum Anlass genommen sehr konkrete Qualitätsanforderungen für dieses Screeningverfahren in das Gendiagnostikgesetz aufzunehmen. Zu diesem Zeitpunkt spielte die Risikoeinschätzung mittels NIPT in der klinischen Anwendung noch keine Rolle, die seit 4 Jahren kommerziell verfügbar und nicht Bestandteil der GKV-Leistungspflicht ist.</p> <p>Im Vergleich zu den anderen Testverfahren hat der Nicht invasive Pränatal-Test (NIPT) eine deutlich verbesserte Testgüte in der Risikoeinschätzung einer Trisomie 21. Die Detektionsrate übersteigt die bisherigen Testverfahren deutlich, die Test-Positiv Rate ist mit 0,1% geringer als die der anderen Risikobewertungsverfahren mit 3-5%. Zu berücksichtigen ist, dass der NIPT in etwa 2% der Untersuchungen ergebnislos bleibt. Jedoch können auch die anderen Screeningmethoden bei einem geringen Anteil der Schwangeren zu keinem Ergebnis führen.</p> <p>In der folgenden Tabelle sind die positiven Vorhersagewerte der Risikoeinschätzungsverfahren mit auffälligem Ergebnis angegeben. Es wird eine Prävalenz der Trisomie 21 von 1:500 zugrunde gelegt.</p> <table border="1" data-bbox="416 958 1401 1323"> <thead> <tr> <th>Untersuchungsverfahren</th> <th>Detektionsrate (%)</th> <th>Falsch-Positiv Rate (%)</th> <th>Positiver Vorhersagewert (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mütterliches Alter</td> <td>60</td> <td>22</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>Quadruple-Test</td> <td>80</td> <td>3,5</td> <td>4,4</td> </tr> <tr> <td>Kombiniertes Ersttrimesterscreening</td> <td>90</td> <td>3,5</td> <td>4,9</td> </tr> <tr> <td>Weiterführende Ultraschall diagnostik im 2. Trimenon</td> <td></td> <td></td> <td>1,1</td> </tr> <tr> <td>NIPD</td> <td>99,4</td> <td>0,1</td> <td>66,5*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Sollten die etwa 2% ergebnislosen Untersuchungen der zellfreien DNA-Analysen als falsch-positive Fälle eingruppiert werden, läge der positive Vorhersage bei 8,6%.</p> <p>Der Vorteil des NIPT als Screeningmethode für Trisomie 21 liegt in der deutlich geringeren Falsch-Positivrate, die bei seiner Anwendung in einer Gesamtpopulation entscheidender ist als die Detektionsrate. Bei einer Modellrechnung für die BRD mit 700.000 Schwangerschaften in Deutschland würde die zellfreie DNA-Analyse mit einer Falsch-Positivrate von 0,1% zu 700 Test-positiven Fällen führen. Im Vergleich dazu liegt die Test-Positiv-Rate der anderen Screeningmethoden bei mindestens 3,5%, was 24500 Fällen entspricht. Die Anwendung der NIPT im Risikokollektiv zielt jedoch auf eine möglichst zuverlässige Ausschlußdiagnostik für Trisomien. Dabei ist die geringere Entdeckungsrate des NIPT für die Trisomie 13 und 18 im Vergleich zur Trisomie 21 zu beachten.</p>	Untersuchungsverfahren	Detektionsrate (%)	Falsch-Positiv Rate (%)	Positiver Vorhersagewert (%)	Mütterliches Alter	60	22	0,5	Quadruple-Test	80	3,5	4,4	Kombiniertes Ersttrimesterscreening	90	3,5	4,9	Weiterführende Ultraschall diagnostik im 2. Trimenon			1,1	NIPD	99,4	0,1	66,5*
Untersuchungsverfahren	Detektionsrate (%)	Falsch-Positiv Rate (%)	Positiver Vorhersagewert (%)																						
Mütterliches Alter	60	22	0,5																						
Quadruple-Test	80	3,5	4,4																						
Kombiniertes Ersttrimesterscreening	90	3,5	4,9																						
Weiterführende Ultraschall diagnostik im 2. Trimenon			1,1																						
NIPD	99,4	0,1	66,5*																						
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	<p>Invasive Chromosomenanalyse nach Chorionzottenbiopsie (CVS) oder Amniocentese (AC) bei erhöhtem mütterlichen Alter (> 35 Jahre) oder bei Ultraschallauffälligkeiten innerhalb der GKV Ersttrimesterscreening (ETS) in SSW 11+0 bis 13+6 post Menstruationem, Leistung außerhalb der GKV. Häufigkeitsangaben über Frauenärzte/DGGG</p>																								

Einschätzende(r)	Antwort
Fa. Premaitha Health	Zurzeit wird hierzu meist schwangeren Frauen ein Ersttrimester Screening angeboten. Die damit praktizierte Risikoeinschätzung basiert auf einer Kombination von Ultraschalluntersuchung (Messung der fetalen Nackentransparenz, NTD) und der Bestimmung zweier Hormonspiegel im mütterlichen Blut (PAPP-A und freies beta-HCG). Alternativ besteht die Möglichkeit der Messung zellfreier fetaler (plazentarer) DNA im mütterlichen Blut (NIPD). Einige Spezialisten bieten zudem die sonografische Messung des Nasenbeines als Ausschluss Diagnostik nur für Trisomie 21/Down-Syndrom an. Für die Häufigkeit der Inanspruchnahme dieser Untersuchungen gibt es leider frei zugänglich keine verlässlichen Daten. Allerdings sollte dazu folgendes bedacht werden. Das primäre Ziel des ETS war die Risikostratifizierung schwangerer Frauen unter 35 Jahren, da hier absolut die meisten Kinder und bei kleinerem Risiko als bei den über 35-jährigen, dennoch absolut die meisten Kinder zur Welt kamen. Die NIPT Technik kommt demgegenüber derzeit eher zur Anwendung bei Schwangeren im Alter von 35J. und älter. Dazu ist einerseits zu bemerken, das von jeher die statistische Aussagesicherheit zur „Vermeidung einer invasiven Pränataldiagnostik“ mittels AC oder CVS eher geeignet war, als zur „Befürwortung“ invasiverer PD bei den unter 35jährigen. Andererseits hat sich seit Einführung der nicht invasiven PD das Alter der Schwangeren deutlich nach hinten verschoben (lt. Statist. Bundesamt sind 2014 25,5% der Mütter bei Geburt 35J. und älter).

2. An welchen etablierten Risikoschwellenwerten orientieren Sie sich?

Einschätzende®	Antwort																								
LifeCodexx AG	<p>LifeCodexx selbst orientiert sich nicht an Risikoschwellenwerten, sondern wird als NIPT-Anbieter nach GenDG von Ärzten beauftragt zur Durchführung von NIPT. Für diese Beauftragung hat LifeCodexx ein Anforderungsformular entwickelt, auf dem jede Patientin, die den PraenaTest® durchführen lassen möchte, durch den beauftragenden Arzt den Grund für die Untersuchung angeben muss.</p> <p>Es wird wie folgt der Anlass der genetischen Untersuchung abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 Jahre oder älter bei Geburt des Kindes • Ultraschall-Auffälligkeiten des Fetus • Erhöhtes Risiko einer Aneuploidie basierend auf Screeningmethoden zur pränatalen Risikobestimmung • Erblich bedingtes Risiko für eine fetale Aneuploidie • Frühere Schwangerschaft mit einer fetalen Aneuploidie • Andere medizinische Gründe 																								
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Karyotyp</th> <th>Invasiv bei ETS</th> <th>plus NIPT bei ETS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Trisomie > 1:100</td> <td>1:100 – 1:1000</td> </tr> <tr> <td>unauffällig</td> <td>5%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 21</td> <td>89%</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 13,18</td> <td>92%</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>Gonosomen</td> <td>73%</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>Sonst.Pathologie</td> <td>87%</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>Alle Aneuploidien</td> <td>89%</td> <td>94%</td> </tr> </tbody> </table> <p>praenatal.de n=21.052</p>	Karyotyp	Invasiv bei ETS	plus NIPT bei ETS		Trisomie > 1:100	1:100 – 1:1000	unauffällig	5%	2%	Trisomie 21	89%	98%	Trisomie 13,18	92%	98%	Gonosomen	73%	93%	Sonst.Pathologie	87%	87%	Alle Aneuploidien	89%	94%
Karyotyp	Invasiv bei ETS	plus NIPT bei ETS																							
	Trisomie > 1:100	1:100 – 1:1000																							
unauffällig	5%	2%																							
Trisomie 21	89%	98%																							
Trisomie 13,18	92%	98%																							
Gonosomen	73%	93%																							
Sonst.Pathologie	87%	87%																							
Alle Aneuploidien	89%	94%																							
Cenata GmbH	<p>In der Regel Risiko einer 35-Jährigen, also ca. 1:270 bis 1:300.</p> <p>Aufgrund der sehr niedrigen Falsch-Positiv-Rate der NIPD konnte der Risikoschwellenwert beim ETS auf ca. 1:1000 gesenkt werden [1]. Hierdurch konnte die Erkennungsrate des ETS deutlich erhöht werden und gleichzeitig die Rate an invasiven diagnostischen Eingriffen drastisch gesenkt werden [2].</p>																								

Einschätzende®	Antwort
Frau Heck (Hebamme)	Wir geben zu bedenken, ob nicht grundsätzlich die Altersangabe von 35 zu überprüfen ist. Erst ab 40 steigt das Risiko erheblich (http://www.trisomie21.de/vererbung_wahrscheinlichkeit.html).
Fa. Illumina	<p>Mehrere Berichte von Fachgesellschaften, einschließlich ACOG und SMFM Practice Bulletin No. 163 veröffentlicht in 2016³⁰, zeigen, dass allen Frauen die Möglichkeit eines Aneuploidie-Screenings, einschließlich NIPD, angeboten werden sollte. Ausgewählte Berichte umfassen die folgenden Leitlinien:</p> <p>„[...] es zeichnet sich zunehmend ab, dass vergleichbar gute Ergebnisse auch in Bevölkerungen mit allgemeiner Geburtshilfe erreicht werden können, wodurch NIPD eine Alternative zu aktuellen Ersttrimester-Screeningprotokollen wird [...] dieser Ansatz hätte den Vorteil, dass mehr Schwangerschaften mit Aneuploidie erkannt und falsche Beruhigung eliminiert werden könnte [...] durch die Verwendung von NIPD als Test der ersten Wahl wird die Anzahl der Frauen, die zunächst einen Fehlalarm erhalten [falsch positives Ergebnis], bedeutend gesenkt [...] NIPD bietet eine verbesserte Genauigkeit beim Testen auf allgemeine autosomale Aneuploidien im Vergleich zu bestehenden Tests, wie kombinierten ETS.“ – ESHG/ASHG²⁸</p> <p>Manche Länder haben sich für einen Risikoschwellenwert für ETKD entschieden, der etwa einer Rate von 5 % an falsch positiven Ergebnissen entspricht. Da die Qualität von ETKD zwischen den Ländern variiert, sind die Risikoschwellenwerte in den Ländern verschieden (in den meisten Fällen 1/150–1/300). Der Risikoschwellenwert für den Zugang zu NIPD wurde auf gesundheitsökonomischer Basis gewählt und variiert zwischen 1/200 (Niederlande bis 1. April 2017) und 1/1000 (Schweiz).</p> <p>*Als Technologieanbieter geben wir keine Empfehlung zum Risikoschwellenwert ab.</p>
BRAHMS GmbH	<p>Die Risikokalkulation der Fetal Medicine Foundation (FMF) Deutschland zeigt das individuelle Risiko anhand einer Ampelgraphik auf. Diese weist einen grünen (= unauffälligen), einen gelben (= intermediären) und einen roten (= auffälligen) Bereich auf.</p> <p>Folgende Schwellenwerte werden dabei verwendet:</p> <p><u>Roter Bereich</u> 1:2 bis 1:150 Besprechung mit der Schwangeren bzgl. invasiver Diagnostik.</p> <p><u>Gelber Bereich</u> 1:151 - 1:500 Empfehlung für eine weitergehende Ultraschalluntersuchung (NB, TR, DV) oder NIPT (cfDNA Analyse), um die Risikosituation genauer beurteilen zu können.</p> <p><u>Grüner Bereich</u> 1:501 und darunter Weitere Untersuchungen sind in der Regel nicht erforderlich. Etwa 82 % aller untersuchten schwangeren Frauen fallen erwartungsgemäß in diese Gruppe.</p> <p>Quelle: E. Merz, B. Eiben, C. Thode für den Vorstand der FMF-Deutschland. Die neue Ersttrimestersoftware PRC 3.0 der FMF-Deutschland. FRAUENARZT 55 (2014) Nr. 2</p>

Einschätzende®	Antwort												
DGPM	<p>Die Risikobeurteilung anhand des alleinigen mütterlichen Alters orientiert sich auch heute noch an den vormals eingeführten Schwellenwert von 35 Jahren oder älter. Bei den anderen Untersuchungen wurde der Schwellenwert so gelegt, dass eine Falsch-Positivrate von 3-5% erzielt wurde. Die Risiken der unterschiedlichen Testverfahren sind nicht direkt miteinander vergleichbar, so dass auch kein allgemein etablierter Schwellenwert verwendet wird. In der Regel finden Schwellenwerte zwischen 1:100 und 1:250 Anwendung.</p> <table border="1" data-bbox="411 499 1391 801"> <thead> <tr> <th>Risikoschätzungsmethoden[□]</th> <th>Risikoschwellen*[□]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mütterliches Alter[□]</td> <td>35 Jahre, etwa 1:250[□]</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u>[□]</td> <td>1:200[□]</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies beta-hCG[□]</td> <td>1:200[□]</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + Softmarker im zweiten <u>Trimenon</u>[□]</td> <td>?[□]</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA[□]</td> <td>1:100**[□]</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Die angegebenen Risikoschwellen gelten zum Zeitpunkt der Untersuchung. ** Dies gilt repräsentativ für den Harmony-Test von Ariosa. Beim PränaTest von LifeCodex wird das Alter nicht berücksichtigt und nur der Testschwellenwert in Form eines z-Wertes verwendet.</p>	Risikoschätzungsmethoden [□]	Risikoschwellen* [□]	Mütterliches Alter [□]	35 Jahre, etwa 1:250 [□]	Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u> [□]	1:200 [□]	Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies beta-hCG [□]	1:200 [□]	Mütterliches Alter + Softmarker im zweiten <u>Trimenon</u> [□]	? [□]	Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA [□]	1:100** [□]
Risikoschätzungsmethoden [□]	Risikoschwellen* [□]												
Mütterliches Alter [□]	35 Jahre, etwa 1:250 [□]												
Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u> [□]	1:200 [□]												
Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies beta-hCG [□]	1:200 [□]												
Mütterliches Alter + Softmarker im zweiten <u>Trimenon</u> [□]	? [□]												
Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA [□]	1:100** [□]												
BVNP	<ol style="list-style-type: none"> Alter <35 Jahre Kalkuliertes Risiko für Trisomie 21 > 1:100 (Indikation zur Invas. Diagnostik), >1:1000 (Indikation für NIPT oder frühe sonographische Feindiagnostik mit NTZusatzparametern) NIPT Ja/Nein (+/-): Auffällig -> Indikation zur Invas. Diagnostik (CVS oder Amniozentese) 												
DEGUM	<p>Trisomie 21: ETS > 1:100 erhöhtes Risiko, Empfehlung diagnostische Punktion < 1:1000 niedriges Risiko keine weitere Diagnostik 1:100 – 1:1000 Intermediärbereich, Gespräch, ggf NIPT Nachweis einer Fehlbildung: Empfehlung diagnostische Punktion unabhängig vom Ergebnis des Suchtests Trisomie 13 / 18: ETS > 1:50 erneuter US 16 SSW, ggf diagnostische Punktion Nachweis einer Fehlbildung : Empfehlung einer diagnostischen Punktion</p>												
Roche Diagnostics Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> Ersttrimesterscreening (Combined-Test): Schwellenwert für invasive Diagnostik üblicherweise 1:300 (Risiko einer 35-jährigen zum Zeitpunkt Schwangerschaftswoche 14) Invasive Verfahren: Auffälligkeiten im Ultraschall oder nach erhöhtem Risiko beim Ersttrimesterscreening (Schwellenwert 1:300 - siehe oben) bzw. nach auffälligem NIPT zur Diagnosesicherung. NIPT: Derzeit besteht international keine eindeutige Klarheit darüber, ab welchem Wert für das adjustierte Risiko nach Ersttrimesterscreening eine Indikation für NIPT besteht. In Deutschland wird primär ein „Cut off“ bei einem Risiko von > 1:1000 (DEGUM Empfehlung; Schmid et al. 2015) bzw. > 1:500 (FMF-D Empfehlung) angewendet (Merz et al., 2011; Eiben et al., 2013). NIPT kann aber auch als primäres Screeningverfahren eingesetzt werden (Schmid et al. 2015). Grundsätzlich sind alle Schwangeren über die Möglichkeit der Durchführung von NIPT aufzuklären. 												

Einschätzende®	Antwort
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	Mittleres Risiko: 1:50-1:1000 nach Ersttrimesterscreening (gemäß FMF UK)
DGGG	Die Risikoschwellenwerte der bisherigen Screeningtests orientieren sich an dem Trisomie 21-Risiko einer 35-jährigen Schwangeren und liegen in der Größenordnung von 1:200 beim ETS und beim Quadrupletest.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	In Anbetracht des hohen positiven prädiktiven Wertes bei minimalen gesundheitlichen Risiken sollte folgende Schwellenwertdefinition gelten: <ul style="list-style-type: none"> • NIPD ist medizinisch indiziert für Frauen mit einem spezifisch moderat erhöhten Risiko für Trisomie 13, 18 und 21, • als Schwellenwert für eine GKV-Regelleistung könnte ein Alter von 35 Jahren oder älter zum ET erwogen werden. • Medizinisch sinnvoll könnte ein Einsatz nach einem ersten Ultraschall in der 12. SSW sein. • Ein früherer Einsatz würde einen Großteil der Frauen bei unauffälligem Befund früher entlasten, aber höhere NIPD-Kosten für die GKV verursachen.
Fa. Premaita Health	Das ETS orientiert sich in Deutschland diesbezüglich grundsätzlich am Risikowert einer 35jährigen (1:200-1:150). In Abhängigkeit von der Indikation werden überwiegend alterskorrigierter Risikowert und individueller Risikowert gegenübergestellt und mit den Eltern zur Entscheidung über das weitere Vorgehen (invasive PD?) diskutiert. Für unseren IONATest liegt beispielsweise der Wert in Großbritannien vereinbarungsgemäß bei 1:150 und in Frankreich bei 1:250.

3. Wie viele Frauen haben nach Anwendung der von Ihnen unter 1 genannten Verfahren zur Risikoeinschätzung ein erhöhtes Risiko?

Einschätzende(r)	Antwort								
LifeCodexx AG	Basierend auf den eigenen Erfahrungen zur Anwendung des PraenaTest® kann LifeCodexx über die schwangeren Frauen berichten, dass folgende Indikationen für den PraenaTest®vorlagen (Mehrfachnennungen sind möglich): <ul style="list-style-type: none"> • 35 Jahre oder älter bei Geburt des Kindes: 51,2% • Ultraschall-Auffälligkeiten des Fetus: 8,5% • Erhöhtes Risiko einer Aneuploidie basierend auf Screeningmethoden zur pränatalen Risikobestimmung: 15% • Erblich bedingtes Risiko für eine fetale Aneuploidie: 3,3% • Andere medizinische Gründe: 22% 								
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12.SSW: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Trisomie 21, 18, 13</td> <td style="text-align: right;">0,2 %</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Andere zytogenetisch erfassbare Strukturanomalien</td> <td style="text-align: right;">0,4 %</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Mikrodeletionen / -duplikationen</td> <td style="text-align: right;">1,2 %</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Schwere Strukturanomalien</td> <td style="text-align: right;">1,5 %</td> </tr> </table> <p>Quelle: Novotná 2012 Farraposa 2014</p> <p>Fazit: 7 x mehr Embryonen haben Strukturanomalien als eine Trisomie 13, 18, 21</p>	Trisomie 21, 18, 13	0,2 %	Andere zytogenetisch erfassbare Strukturanomalien	0,4 %	Mikrodeletionen / -duplikationen	1,2 %	Schwere Strukturanomalien	1,5 %
Trisomie 21, 18, 13	0,2 %								
Andere zytogenetisch erfassbare Strukturanomalien	0,4 %								
Mikrodeletionen / -duplikationen	1,2 %								
Schwere Strukturanomalien	1,5 %								

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Einschätzende(r)	Antwort												
Cenata GmbH	NIPD 1,3% (eigene Daten, positive Ergebnisse für Trisomie 21, 18 oder 13, nicht zu verwechseln mit falsch-positiven Ergebnissen). ETS jede 20. bis 25. Schwangere [3, 4] Zweittrimester-Screening (Triple-/Quadruple-Test): ca. jede 15. Schwangere Altersindikation 35 Jahre: aktuell jede 3.-4. Schwangere												
Frau Heck (Hebamme)	Können wir nicht beantworten. Alter ist als Screening Entscheidung nicht sinnvoll, da 70% der Kinder mit Trisomie 21 von Frauen unter 35 geboren werden (Siehe Stellungnahme DGHWI Zeitschrift für Hebammenwissenschaft 02/2014, S.67).												
Fa. Illumina	*Die Einstufung als hohes Risiko ist von den Risikoschwellenwerten und der Qualität des Screeningprogramms abhängig. In der Regel wird eine Rate von 3–5 % an falsch positiven Ergebnissen akzeptiert, wodurch Frauen unnötigen invasiven Verfahren unterzogen werden. Im Vergleich zu << 0,5 %, wenn allen Frauen NIPD angeboten werden würde (Literatur ^{1,2,3})												
BRAHMS GmbH	Etwa 5 % aller untersuchten schwangeren Frauen fallen erwartungsgemäß in den o.g. roten Bereich, darunter die Mehrzahl der schwangeren Frauen mit Trisomie-Feten. Erwartungsgemäß fallen zusätzlich etwa 13 % aller untersuchten Patienten in den o.g. gelben Bereich.												
DGPM	Hier sollte berücksichtigt werden, dass sich die verwendeten Schwellenwerte auf die Risikoeinschätzung für eine Trisomie 21 beziehen. <table border="1" data-bbox="411 1088 1402 1395"> <thead> <tr> <th>Risikoschätzungsmethoden</th> <th>Screen-positiv-Rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mütterliches Alter</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u></td> <td>3,5%</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + fr. b-hCG</td> <td>3,5%</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + Softmarker im <u>zweiten Trimenon</u></td> <td>?*</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA</td> <td>0,1%**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Mindestens ein Softmarker wird in etwa 12% aller Schwangerschaften beobachtet. ** Bei diesem Testverfahren ist neben der eigentlichen Screen-positiv-Rate auch die Testversagerquote zu berücksichtigen, die etwa bei 2% liegt. Dies gilt allerdings auch für den Ersttrimester- und den Zweittrimester-Ultraschall, da auch hier nicht bei allen Schwangeren die exakte Messung der Nackentransparenz bzw. der Ausschluss oder Nachweis von Softmarkern gelingt bzw. möglich ist.</p>	Risikoschätzungsmethoden	Screen-positiv-Rate	Mütterliches Alter	22%	Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u>	3,5%	Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + fr. b-hCG	3,5%	Mütterliches Alter + Softmarker im <u>zweiten Trimenon</u>	?*	Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA	0,1%**
Risikoschätzungsmethoden	Screen-positiv-Rate												
Mütterliches Alter	22%												
Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u>	3,5%												
Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + fr. b-hCG	3,5%												
Mütterliches Alter + Softmarker im <u>zweiten Trimenon</u>	?*												
Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA	0,1%**												
BVNP	Zwischen 3% und max 10%												
DEGUM	ca. 1-2%												
Roche Diagnostics Deutschland	1 von 300 schwangeren Frauen in Deutschland (Risiko einer 35-jährigen zum Zeitpunkt SSW 14) bei Anwendung des Schwellenwerts des Ersttrimesterscreenings; 1 von 1000 bzw. 1 von 500 wenn man sich nach den NIPT Empfehlungen der DEGUM bzw. FMF-D richtet - siehe oben. Bei einem Schwellenwert von 1:1000 (DEGUM Empfehlung) sind das ca. 15% der Schwangerschaften.												

Einschätzende(r)	Antwort												
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	Die Risikoeinschätzung hängt maßgeblich von der Kompetenz des Mediziners ab (siehe z. B. FMF D zertifizierter Pränatalmediziner / Degum). In einem hypothetischen Kollektiv von 100000 Schwangeren extrapoliert aus den Behandlungszahlen eines deutschen Pränatalzentrums haben ca. 28% aller Patienten ein sehr hohes (> 1:50) und mittleres Risiko (1:50-1:1000) für eine Trisomie (3, 7).												
DGGG	Bei dem Ersttrimestertest und dem Quadruple-Test liegt die Test-Positiv Rate bei 3-5%. Davon unterscheidet sich die Test-Positiv Rate des NIPD mit 0,3% auf den ersten Blick gravierend. Zu berücksichtigen ist aber die etwa 2% Testversager-Quote bei diesem Verfahren. In diesen Fällen muss ein alternatives Abklärungsverfahren angeboten werden, wie eine weiterführende Ultraschalldiagnostik oder eine invasive Diagnostik, da der NIPT gehäuft bei Schwangerschaften mit Aneuploidie nicht funktioniert (Norton ME et al, N Engl J 2015). Zudem muss beachtet werden, dass sich die u.g. Schwellenwerte auf die Risikoeinschätzung nur für eine Trisomie 21 beziehen. Bei Ausweitung des Tests auf weitere Chromosomenstörungen, wie er für Trisomie 13, Trisomie 18 etabliert ist, steigt die Test-Positiv Rate auf 0,3. <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>Risikoschätzungsmethoden</th> <th>Test-positiv Rate (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mütterliches Alter</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Quadruple-Test</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>Kombiniertes Ersttrimesterscreening</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>Weiterführende Ultraschalluntersuchung in 2. Trimenon</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA</td> <td>0,1 **</td> </tr> </tbody> </table> <p>** eine zusätzliche Testversagerquote von ca. 2% ist zu beachten.</p>	Risikoschätzungsmethoden	Test-positiv Rate (%)	Mütterliches Alter	22	Quadruple-Test	3,5	Kombiniertes Ersttrimesterscreening	3,5	Weiterführende Ultraschalluntersuchung in 2. Trimenon	12	Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA	0,1 **
Risikoschätzungsmethoden	Test-positiv Rate (%)												
Mütterliches Alter	22												
Quadruple-Test	3,5												
Kombiniertes Ersttrimesterscreening	3,5												
Weiterführende Ultraschalluntersuchung in 2. Trimenon	12												
Mütterliches Alter + zellfreie fetale DNA	0,1 **												
DGGG	Häufigkeitsangaben über Frauenärzte/DGGG												
Fa. Premaita Health	Wie bereits unter 2 aufgeführt unterscheiden sich hier die Zielgruppen! Bei einer durchschnittlichen Prävalenz von 1:600 bei Schwangeren unter 35J. würde das ETS etwa 3,5% aller untersuchten mit einem erhöhten Risiko angeben. Bei etwa 700Tsd. SS in Deutschland würde bei 24.500 Fällen eine invasive PD angeboten. Würde dieses Angebot immer wahrgenommen, fände man 1.169 Fälle mit Down Syndrom. Bei einem Eingriffsbedingten Abortrisiko von ca. 1% gingen dabei etwa 245 meist gesunde Feten verloren. Bei der Anwendung des NIPT Verfahrens wären etwa 1.785 invasiv diagnostische Kontrollen nötig (im Vergleich zu 24.500). Bei deutlich höherer Detektionsrate würden ggf. nur 18 gesunde Feten abortiert. Realität würde jedoch die NIPT Technik, bei Einsatz bei Schwangeren älter gleich 35J. (N für 2014 = 181.781) 99% der zu erwartenden etwa 1.100 Fälle von Down-Syndrom richtig erkennen und bei einer falsch-positiv Rate von 1% 1.817 invasive Untersuchungen initiieren. Mithin könnten etwa 18Tsd. Invasive PD's entfallen und ggf. 180 Müttern gesunder Feten ein Abort erspart bleiben. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Kostenersparnis, wäre diese Situation als WinWinWin für Feten, Mütter und Kostenträger zu bewerten.												

4. Bei welchen schwangeren Frauen und in welcher Schwangerschaftswoche wird schon heute eine NIPD durchgeführt?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	Bezogen auf die Altersstruktur der Frauen, die sich für einen PraenaTest® entscheiden, zeigt sich, dass 43,3% der Frauen zwischen 36 und 40 Jahre alt sind.

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

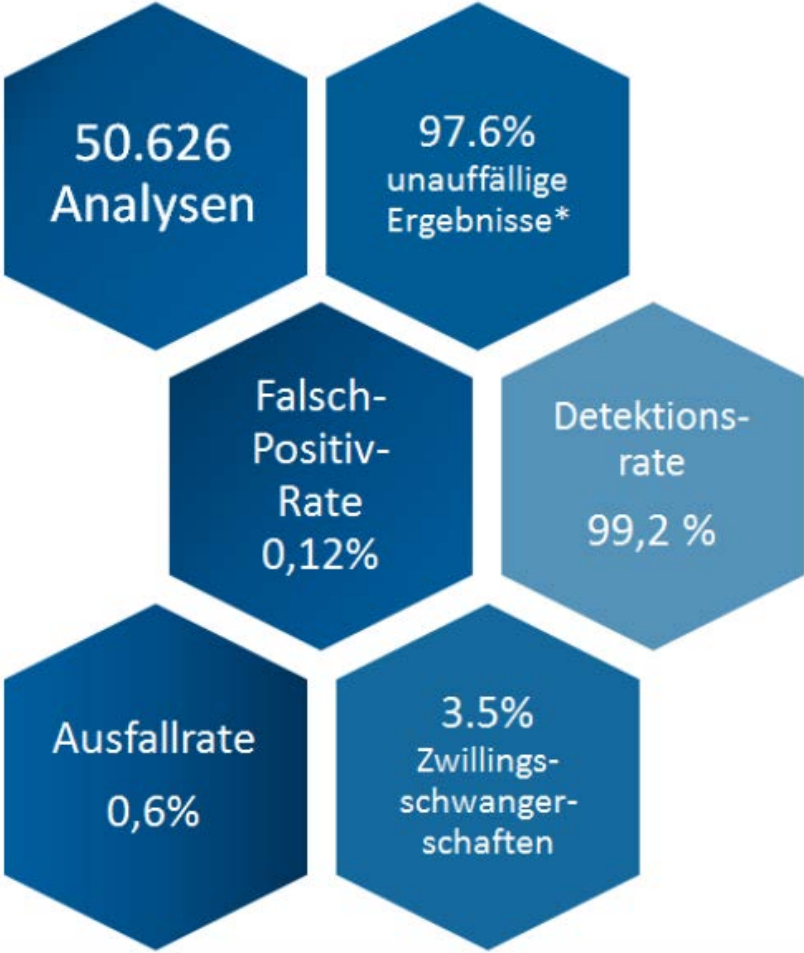
Einschätzende(r)	Antwort																																																																														
	<div style="text-align: center;"> <h3>Alter (%)</h3> <table border="1"> <caption>Data for Alter (%)</caption> <thead> <tr> <th>Alter (Jahre)</th> <th>Anteil (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>16-16</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>17-17</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>18-18</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>19-19</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>20-20</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>21-25</td><td>2.0</td></tr> <tr><td>26-30</td><td>11.0</td></tr> <tr><td>31-35</td><td>31.0</td></tr> <tr><td>36-40</td><td>43.0</td></tr> <tr><td>41-45</td><td>12.0</td></tr> <tr><td>46-50</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>51-55</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>56-60</td><td>0.5</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>Am häufigsten befinden sich die Schwangeren in Schwangerschaftswoche 11+0 bis 14+6. Der PraenaTest® ist für Frauen ab SSW9+0 bis 32+1 p.m. zugelassen.</p> <div style="text-align: center;"> <h3>SSW (%)</h3> <table border="1"> <caption>Data for SSW (%)</caption> <thead> <tr> <th>SSW</th> <th>Anteil (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>9+0-9+6</td><td>4.5</td></tr> <tr><td>10+0-10+6</td><td>8.5</td></tr> <tr><td>11+0-11+6</td><td>11.5</td></tr> <tr><td>12+0-12+6</td><td>20.0</td></tr> <tr><td>13+0-13+6</td><td>20.0</td></tr> <tr><td>14+0-14+6</td><td>11.5</td></tr> <tr><td>15+0-15+6</td><td>6.5</td></tr> <tr><td>16+0-16+6</td><td>4.5</td></tr> <tr><td>17+0-17+6</td><td>3.0</td></tr> <tr><td>18+0-18+6</td><td>2.0</td></tr> <tr><td>19+0-19+6</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>20+0-20+6</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>21+0-21+6</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>22+0-22+6</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>23+0-23+6</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>24+0-24+6</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>25+0-25+6</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>26+0-26+6</td><td>0.2</td></tr> <tr><td>27+0-27+6</td><td>0.2</td></tr> <tr><td>28+0-28+6</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>29+0-29+6</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>30+0-30+6</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>31+0-31+6</td><td>0.1</td></tr> <tr><td>32+0-32+6</td><td>0.1</td></tr> </tbody> </table> </div>	Alter (Jahre)	Anteil (%)	16-16	0.5	17-17	0.5	18-18	0.5	19-19	0.5	20-20	0.5	21-25	2.0	26-30	11.0	31-35	31.0	36-40	43.0	41-45	12.0	46-50	1.0	51-55	0.5	56-60	0.5	SSW	Anteil (%)	9+0-9+6	4.5	10+0-10+6	8.5	11+0-11+6	11.5	12+0-12+6	20.0	13+0-13+6	20.0	14+0-14+6	11.5	15+0-15+6	6.5	16+0-16+6	4.5	17+0-17+6	3.0	18+0-18+6	2.0	19+0-19+6	1.5	20+0-20+6	1.5	21+0-21+6	1.5	22+0-22+6	1.5	23+0-23+6	1.0	24+0-24+6	0.5	25+0-25+6	0.5	26+0-26+6	0.2	27+0-27+6	0.2	28+0-28+6	0.1	29+0-29+6	0.1	30+0-30+6	0.1	31+0-31+6	0.1	32+0-32+6	0.1
Alter (Jahre)	Anteil (%)																																																																														
16-16	0.5																																																																														
17-17	0.5																																																																														
18-18	0.5																																																																														
19-19	0.5																																																																														
20-20	0.5																																																																														
21-25	2.0																																																																														
26-30	11.0																																																																														
31-35	31.0																																																																														
36-40	43.0																																																																														
41-45	12.0																																																																														
46-50	1.0																																																																														
51-55	0.5																																																																														
56-60	0.5																																																																														
SSW	Anteil (%)																																																																														
9+0-9+6	4.5																																																																														
10+0-10+6	8.5																																																																														
11+0-11+6	11.5																																																																														
12+0-12+6	20.0																																																																														
13+0-13+6	20.0																																																																														
14+0-14+6	11.5																																																																														
15+0-15+6	6.5																																																																														
16+0-16+6	4.5																																																																														
17+0-17+6	3.0																																																																														
18+0-18+6	2.0																																																																														
19+0-19+6	1.5																																																																														
20+0-20+6	1.5																																																																														
21+0-21+6	1.5																																																																														
22+0-22+6	1.5																																																																														
23+0-23+6	1.0																																																																														
24+0-24+6	0.5																																																																														
25+0-25+6	0.5																																																																														
26+0-26+6	0.2																																																																														
27+0-27+6	0.2																																																																														
28+0-28+6	0.1																																																																														
29+0-29+6	0.1																																																																														
30+0-30+6	0.1																																																																														
31+0-31+6	0.1																																																																														
32+0-32+6	0.1																																																																														
Nareta Inc.	<p>Ab der 9 SSW möglich (Panorama NIPT Test). Patientinnen, die 35 Jahre oder älter sind, bei denen ein Screening-Ergebnis außerhalb des Normalbereichs vorliegt, aus anderen Gründen (z. B. Familienanamnese), da die Möglichkeit einer Erbkrankheit beim Fötus besteht; andere Gründe z. B. Familienanamnese ein Screening auf Erbkrankheiten sinnvoll ist.</p>																																																																														
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	<p>Wann wer was praktisch macht, kann keiner sagen. Sinnvoll ist NIPD ab der 12.SSW in Kombination mit Früher Feindiagnostik, laut Industrie ab 9.SSW, was aber die Zahl nicht auswertbarer Blutproben erhöht und Schwangere in falscher Sicherheit wiegt.</p>																																																																														
Cenata GmbH	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intermediäres Risiko im Ersttrimester-Screening (ETS) 2. Erhöhtes Risiko im ETS 3. Hinweise auf eine Trisomie 21/18/13 im Ultraschall 4. Erhöhtes Sicherheitsbedürfnis der Schwangeren. <p>Die Durchführung erfolgt typischerweise in SSW 12+ bis 14+.</p>																																																																														

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Pantle (Hebamme)	Stark verunsicherte Frauen, evtl. mit Vorgeschichte.
Frau Heck (Hebamme)	In den Kliniken sehen wir Frauen, die sich mit dem Thema Trisomie auseinandergesetzt haben und auf keinen Fall ein Kind mit Behinderung wollen. Sie bezahlen den Test selbst. Auch Frauen, die ein behindertes Kind in der Familie haben, lassen diesen Test machen.
Fa. Illumina	NIPD ist für alle schwangeren Frauen geeignet und wird von ihnen genutzt, unabhängig von ihrem A-priori-Risiko und ab Schwangerschaftswoche 10 + 0. (Literaturangaben 1,2,3,4)
BRAHMS GmbH	Im kombinierten Ersttrimester-Screening nach FMF Deutschland erfolgt die Messung der fetalen Nackentransparenz bei einer Scheitel-Steiss-Länge (SSL) des Feten von 45 bis 84 mm (entspricht GA 11+1 bis 14+0). Die dazugehörige maternale Blutabnahme zur Bestimmung von PAPP-A und Free β hCG erfolgt zu einem GA von 9+0 bis 14+0. Die cfDNA Analyse wird in Deutschland i.d.R. ab der 10. Schwangerschaftswoche eingesetzt. Als sekundäres Screening für zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach intermediärem kombiniertem Ersttrimester-Screening. Oder auch als primäres Screening-Verfahren bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe.
DGPM	Das Testverfahren wird etwa ab der 10. SSW bis zum Ende der Schwangerschaft angeboten. In der Regel wird die Untersuchung nach einem Ersttrimester-Screening in der 13. SSW empfohlen. Das Testverfahren kann sowohl Patientinnen mit erhöhtem als auch mit niedrigem Risiko angeboten werden. Aufgrund der Kosten führen den Test derzeit noch hauptsächlich Patientinnen mit einem erhöhten Risiko durch. Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (Salomon et al. 2014) und ein Deutsch-Österreichisch-Schweizerisches Expertenkomitee (Schmid et al. 2015) empfehlen den Test in Kombination mit einem qualifizierten Ultraschall, beispielsweise einem Ersttrimester-Screening in der 13. SSW. Dies soll sicherstellen, dass das Risiko andersartiger Chromosomenstörungen, die durch die zellfreie DNA-Analyse nicht erkannt werden können, nicht erhöht ist. Typischerweise ist das entsprechende Risiko bei einer erhöhten Nackentransparenz und bei fetalen Fehlbildungen erhöht.
BVNP	Vergl. Indikationsstellung oben Punkt 1. Antwort 1.3.
DEGUM	Bei Frauen, die früher immer eine diagnostische Punktion gemacht hätten und heute eher zur NIPT gehen Bei Frauen > 40 Jahre Bei Frauen mit isoliert auffälliger Biochemie (Papp A und β HCG) Ab SSW, meist 12 – 14 SSW
Roche Diagnostics Deutschland	NIPT wird heute grundsätzlich bereits allen Frauen angeboten, die ein erhöhtes Informationsbedürfnis während ihrer Schwangerschaft haben oder bei denen ein erhöhtes Risiko (>1:1000 bzw. >1:500 - siehe oben) nach Ersttrimesterscreening (Combined-Test) festgestellt wurde. Die meisten NIPT Verfahren sind ab Schwangerschaftswoche (SSW) 10+0 durchführbar.
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	NIPD ist prinzipiell für alle Schwangeren ab der 9. bis 10. Schwangerschaftswoche (post conceptionem) möglich. Häufig wird die NIPT bei Schwangeren mit erhöhtem mütterlichen Alter (> 35 Jahre), mit erhöhtem Trisomie-Risiko nach ETS und bei mütterlichem Informationsbedürfnis bzw. Sicherheitsbedürfnis durchgeführt.

Einschätzende(r)	Antwort
DGGG	Die Risikoeinschätzung mittels NIPT ist seit einigen Jahren grundsätzlich für alle Schwangeren kommerziell verfügbar. Aufgrund der gut etablierten Aufklärung der Schwangeren über die Grenzen und Alternativen der pränatalen Diagnostik sowie den noch relativ hohen Kosten des NIPT wird dieser bislang nur von einem geringen Anteil der Schwangeren beansprucht. Derzeit lassen überwiegend Schwangere mit einem erhöhten Trisomie-Risiko den NIPT durchführen, dessen Kosten von den privaten Krankenversicherungen im Risikokollektiv in der Regel erstattet werden. Der NIPT kann ab der 10. SSW bis zum Ende der Schwangerschaft erfolgen. Jedoch wird von den medizinischen Fachgesellschaften wie der DGGG und anderen (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology und der Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) die vorherige Durchführung einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung empfohlen. Damit sollen unnötige Diagnostik bei Frühaborten oder Fehlinterpretationen bei Mehrlingsschwangerschaften mit einem abgestorbenen Embryo vermieden werden. Zweitens sollen schwerwiegende Anomalien oder Ödeme ausgeschlossen werden, die eine Indikation für die Abklärung des gesamten Chromosomensatzes mittels einer invasiven Diagnostik sind. Drittens soll die diagnostische Lücke klein gehalten werden. Diese entsteht bei dem NIPT durch die Beschränkung auf die Trisomiediagnostik im Vergleich zur Abklärung des kompletten Chromosomensatzes und ggf. einer gezielten Molekulargenetik im Vergleich zur invasiven Diagnostik (s. Frage 6). Deswegen ist der Nachweis einer Anomalie beim Feten weiterhin eine Indikation für eine invasive Diagnostik, die durch den NIPT nicht ersetzbar ist.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Zur Inzidenz von NIPD siehe Häufigkeitsangaben über Frauenärzte/DGGG Mehrheitlich durchgeführt wird die NIPD ab der 10+0 SSW(post Menstruationem), wahrscheinlich sichere Anwendung ab der vollendeten 9. SSW (9+0).
Fa. multiplicom	Clarigo™ is a non invasive prenatal screening test for the aneuploidy status of chromosomes 21, 18 and 13 using cell-free DNA (cfDNA) obtained from a blood sample from a pregnant woman. The technology is based on target amplification of cfDNA from maternal blood using a multiplexed polymerase chain reaction (PCR), followed by massively parallel sequencing (MPS) on Illumina MiSeq®, HiSeq™ or NextSeq™ systems. For data analysis, generated sequencing data is uploaded into the Clarigo™ Reporter software to determine the ploidy status of chromosomes 21, 18 and 13, the fetal part and optionally the sex of the fetus. Clarigo results should be evaluated together with other results, such as the age of the pregnant woman and results from the ultrasound examinations. The entire Clarigo workflow has been evaluated on the basis of raw blood samples from pregnant women from the 8th pregnancy week, including pregnant women from all risk categories, in three independent medical-genetic laboratories. The test was validated only for single pregnancy pregnancies.
Fa. Premaitha Health	Wie bereits oben aufgeführt, im Wesentlichen bei Risikoschwangerschaften und eher seltener als Wunschleistung ohne spezifisches Risiko. Grund dafür mag unter anderem die im GenDG verankerte Verpflichtung zur humangenetischen Beratung vor prädiktiver Diagnostik sein.

5. Wie häufig wird die NIPD bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	LifeCodexx kann nur Zahlen nennen, die auf eigenen Daten zum PraenaTest® beruhen; andere NIPT-Anbieter sind hier nicht berücksichtigt. Im gesamten Zeitraum von Aug. 2012 bis Dez. 2016 wurde der PraenaTest® weltweit über 50.000-mal erfolgreich angewendet. Rund 55% der Analysen wurden davon für Frauen aus

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Deutschland durchgeführt. Zwillingsschwangerschaften machen darunter einen Anteil von 3,5% aus. Die relevanten Indikationen für NIPT sind bereits in Frage 3 beantwortet worden.</p>  <p>The infographic consists of six blue hexagons arranged in a honeycomb pattern. The top-left hexagon contains '50.626 Analysen'. The top-right hexagon contains '97.6% unauffällige Ergebnisse*'. The central hexagon contains 'Falsch-Positiv-Rate 0,12%'. The right-side hexagon contains 'Detektionsrate 99,2 %'. The bottom-left hexagon contains 'Ausfallrate 0,6%'. The bottom-right hexagon contains '3.5% Zwillingsschwangerschaften'.</p>
Nareta Inc.	Ca. 3-5% aller Schwangerschaften
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Anwendungshäufigkeit in BRD regional völlig unterschiedlich, ist Klientelabhängig. Erwähnt werden muss, dass es bis jetzt auch eine Kostenfrage ist. Wer es sich leisten kann, ist eher bereit, als der, der das Geld nicht für die Kosten hat. Dem wird dadurch die Teilnahme verweigert. Hochgerechnet auf aktuell 3 relevante Anbieter in Deutschland ca. 21.000 Untersuchungen mit steigender Tendenz, (Quelle Life Codexx, Daten von 2012 bis 2014)
Cenata GmbH	Auf Basis der angeforderten NIPD-Untersuchungen unseres Unternehmens und der Einschätzung unseres Marktanteils gehen wir davon aus, dass in Deutschland monatlich etwa 5.000 Schwangere einen NIPD durchführen lassen.
Frau Heck (Hebamme)	Lässt sich schwer sagen, da die Frauen auch nichts davon erzählen könnten. Im Mutterpass auch kein Eintrag sein muss.
Fa. Illumina	NIPD wird in mehr als 60 Ländern weltweit verwendet (Literaturangabe 4) In Tabelle 1 ist der aktuelle Status der Rückerstattung in der EU dargestellt.

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Einschätzende(r)	Antwort																																										
	<p>¶ Tabelle 1 Übersicht über den Status der Rückerstattung der Technologie in europäischen Ländern ¶</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 353 746 432">Land und ausstellende Organisation^α</th> <th data-bbox="754 353 1074 432">Status der Empfehlung (positiv/negativ/laufend/nicht bewertet)^α</th> <th data-bbox="1082 353 1385 432">Wenn positiv, Grad der Rückerstattung^α</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 443 746 510">GB^α</td> <td data-bbox="754 443 1074 510">Implementierung startet 2018 für eine zweijährige Studie.^α</td> <td data-bbox="1082 443 1385 510">Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis für Frauen mit hohem Risiko > 1:150.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 521 746 589">Dänemark^α</td> <td data-bbox="754 521 1074 589">Implementierung 1. März 2017^α</td> <td data-bbox="1082 521 1385 589">Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis für Frauen mit hohem Risiko > 1:300.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 600 746 701">Frankreich^α</td> <td data-bbox="754 600 1074 701">Implementierung erfolgt 2017.^α</td> <td data-bbox="1082 600 1385 701">Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis – Risikoschwellenwert wird noch bestimmt.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 712 746 779">Niederlande^α</td> <td data-bbox="754 712 1074 779">Implementierung der Forschungsstudie von <u>Government Trident 2017</u> für zwei Jahre.^α</td> <td data-bbox="1082 712 1385 779">Alle Frauen – Teilfinanzierung 175€ Eigenbeteiligung.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 790 746 835">Belgien^α</td> <td data-bbox="754 790 1074 835">Keine staatliche Empfehlung.^α</td> <td data-bbox="1082 790 1385 835">Rückerstattung von drei privaten Krankenversicherungen.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 846 746 992">Spanien^α</td> <td data-bbox="754 846 1074 992">Entscheidungen werden regional getroffen – sie reichen von keinen offiziellen <u>Screeningprogrammen</u> über ein Kontingent, dem NIPD angeboten wird, bis zu NIPD unter Evaluierung.^α</td> <td data-bbox="1082 846 1385 992">Privat verfügbar, Kostenübernahme durch die Patientin.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1003 746 1070">Italien^α</td> <td data-bbox="754 1003 1074 1070">Staatliche Leitlinie, die die NIPD-Durchführung als „gut“ in einem Kontingentrahmen einschätzt.^α</td> <td data-bbox="1082 1003 1385 1070">Derzeit keine Rückerstattung, Entscheidungen werden regional erfolgen.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1081 746 1126">Osteuropa^α</td> <td data-bbox="754 1081 1074 1126">Keine staatlichen Programme.^α</td> <td data-bbox="1082 1081 1385 1126">Häufig für zahlende Privatpatientinnen verfügbar.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1137 746 1205">Schweden^α</td> <td data-bbox="754 1137 1074 1205">Untersuchungsanwendung von NIPD durch <u>Swedish National Health Board</u>.^α</td> <td data-bbox="1082 1137 1385 1205">Privat angeboten, keine Rückerstattung.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1216 746 1261">Griechenland^α</td> <td data-bbox="754 1216 1074 1261">Kein staatliches Programm.^α</td> <td data-bbox="1082 1216 1385 1261">Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1272 746 1317">Polen^α</td> <td data-bbox="754 1272 1074 1317">Kein staatliches Programm.^α</td> <td data-bbox="1082 1272 1385 1317">Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1328 746 1373">Irland^α</td> <td data-bbox="754 1328 1074 1373">Kein staatliches Programm.^α</td> <td data-bbox="1082 1328 1385 1373">Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin.^α</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1384 746 1473">Schweiz^α</td> <td data-bbox="754 1384 1074 1473">Routinemäßig angeboten nach dem Kontingentmodell für Frauen mit einem Risiko, das höher als 1:1000 ist.^α</td> <td data-bbox="1082 1384 1385 1473">Rückerstattung von ETKT bei einem Risiko > 1:1000.^α</td> </tr> </tbody> </table>	Land und ausstellende Organisation ^α	Status der Empfehlung (positiv/negativ/laufend/nicht bewertet) ^α	Wenn positiv, Grad der Rückerstattung ^α	GB ^α	Implementierung startet 2018 für eine zweijährige Studie. ^α	Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis für Frauen mit hohem Risiko > 1:150. ^α	Dänemark ^α	Implementierung 1. März 2017 ^α	Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis für Frauen mit hohem Risiko > 1:300. ^α	Frankreich ^α	Implementierung erfolgt 2017. ^α	Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis – Risikoschwellenwert wird noch bestimmt. ^α	Niederlande ^α	Implementierung der Forschungsstudie von <u>Government Trident 2017</u> für zwei Jahre. ^α	Alle Frauen – Teilfinanzierung 175€ Eigenbeteiligung. ^α	Belgien ^α	Keine staatliche Empfehlung. ^α	Rückerstattung von drei privaten Krankenversicherungen. ^α	Spanien ^α	Entscheidungen werden regional getroffen – sie reichen von keinen offiziellen <u>Screeningprogrammen</u> über ein Kontingent, dem NIPD angeboten wird, bis zu NIPD unter Evaluierung. ^α	Privat verfügbar, Kostenübernahme durch die Patientin. ^α	Italien ^α	Staatliche Leitlinie, die die NIPD-Durchführung als „gut“ in einem Kontingentrahmen einschätzt. ^α	Derzeit keine Rückerstattung, Entscheidungen werden regional erfolgen. ^α	Osteuropa ^α	Keine staatlichen Programme. ^α	Häufig für zahlende Privatpatientinnen verfügbar. ^α	Schweden ^α	Untersuchungsanwendung von NIPD durch <u>Swedish National Health Board</u> . ^α	Privat angeboten, keine Rückerstattung. ^α	Griechenland ^α	Kein staatliches Programm. ^α	Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin. ^α	Polen ^α	Kein staatliches Programm. ^α	Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin. ^α	Irland ^α	Kein staatliches Programm. ^α	Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin. ^α	Schweiz ^α	Routinemäßig angeboten nach dem Kontingentmodell für Frauen mit einem Risiko, das höher als 1:1000 ist. ^α	Rückerstattung von ETKT bei einem Risiko > 1:1000. ^α
Land und ausstellende Organisation ^α	Status der Empfehlung (positiv/negativ/laufend/nicht bewertet) ^α	Wenn positiv, Grad der Rückerstattung ^α																																									
GB ^α	Implementierung startet 2018 für eine zweijährige Studie. ^α	Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis für Frauen mit hohem Risiko > 1:150. ^α																																									
Dänemark ^α	Implementierung 1. März 2017 ^α	Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis für Frauen mit hohem Risiko > 1:300. ^α																																									
Frankreich ^α	Implementierung erfolgt 2017. ^α	Vollständige Rückerstattung auf Kontingentbasis – Risikoschwellenwert wird noch bestimmt. ^α																																									
Niederlande ^α	Implementierung der Forschungsstudie von <u>Government Trident 2017</u> für zwei Jahre. ^α	Alle Frauen – Teilfinanzierung 175€ Eigenbeteiligung. ^α																																									
Belgien ^α	Keine staatliche Empfehlung. ^α	Rückerstattung von drei privaten Krankenversicherungen. ^α																																									
Spanien ^α	Entscheidungen werden regional getroffen – sie reichen von keinen offiziellen <u>Screeningprogrammen</u> über ein Kontingent, dem NIPD angeboten wird, bis zu NIPD unter Evaluierung. ^α	Privat verfügbar, Kostenübernahme durch die Patientin. ^α																																									
Italien ^α	Staatliche Leitlinie, die die NIPD-Durchführung als „gut“ in einem Kontingentrahmen einschätzt. ^α	Derzeit keine Rückerstattung, Entscheidungen werden regional erfolgen. ^α																																									
Osteuropa ^α	Keine staatlichen Programme. ^α	Häufig für zahlende Privatpatientinnen verfügbar. ^α																																									
Schweden ^α	Untersuchungsanwendung von NIPD durch <u>Swedish National Health Board</u> . ^α	Privat angeboten, keine Rückerstattung. ^α																																									
Griechenland ^α	Kein staatliches Programm. ^α	Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin. ^α																																									
Polen ^α	Kein staatliches Programm. ^α	Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin. ^α																																									
Irland ^α	Kein staatliches Programm. ^α	Privat – nur bei Kostenübernahme durch die Patientin. ^α																																									
Schweiz ^α	Routinemäßig angeboten nach dem Kontingentmodell für Frauen mit einem Risiko, das höher als 1:1000 ist. ^α	Rückerstattung von ETKT bei einem Risiko > 1:1000. ^α																																									
BRAHMS GmbH	Uns sind hierzu keine Daten bekannt.																																										
DGPM	Daten zur Anwendungshäufigkeit in Deutschland liegen bisher noch nicht vor.																																										
BVNP	Valide Daten hierzu fehlen national und international. Klinische Schätzung: Ca. 15% der Schwangeren.																																										
DEGUM	Zunehmend, Limitierung ist bisher der Preis In der Berliner Region aber < 50 % aller Schwangeren																																										

Einschätzende(r)	Antwort
Roche Diagnostics Deutschland	Ca. 10% aller Schwangeren in Deutschland lassen einen NIPT durchführen (Roche Marktforschungsanalyse, 2016). Weitere 17% geben an, dass der nicht-invasive Pränataltests ihr bevorzugter Test zur Pränataldiagnostik ist, weitere 30% ziehen ihn dafür in Erwägung (Roche Marktforschungsanalyse, 2016).
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	Die Anwendungszahlen der NIPT sind steigend ca. 0,5-1 Millionen durchgeführte Tests weltweit (2,8). Hauptindikationen sind erhöhtes mütterliches Alter, erhöhte Risikowerte nach Ersttrimesterscreening und mütterliches Informationsbedürfnis bzw. Sicherheitsbedürfnis.
DGGG	Zuverlässige Daten zur Anwendungshäufigkeit in Deutschland liegen nicht vor. Tendenziell lassen eher Schwangere mit einem erhöhten Risiko die NIPD durchführen.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	<p>Hierzu liegen uns derzeit weder in der Literatur noch über die Hersteller verlässliche Daten vor. Lediglich allgemeine Berichte zum weltweiten Einsatz bzw. Zahlen einzelner Zentren sind publiziert. Siehe hierzu u.a.:</p> <p>Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, Chandrasekharan S: Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. Int J Womens Health.2015 Jan 16; 7: 113-26. doi: 10.2147/IJWH.S67124. eCollection 2015.</p> <p>Hu H, Liu H, Peng C, Deng T, Fu X, Chung C, Zhang E, Lu C, Zhang K, Liang Z, Yang: Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. CurrMol Med. 2016;16(8):759-766.</p>
Fa. Premaitha Health	Die Angaben zur Häufigkeit der NIPD Anwendung sind sehr Variabel. So wurden laut BGI Genomics bereits über 1 Millionen Testungen durchgeführt, jedoch trotz weltweiten Angebots überwiegend in China und Asien. Für die USA berichtet Natera (Panorama Test) laut Qualitätsreport 2016 über 329.000 Testungen im Jahr. In Europa liegen die Zahlen deutlich unter denen der USA und China. Offizielle Studiendaten dazu liegen leider nicht vor. Global wächst die Anzahl durchgeführter Tests jährlich um ca. 30-40%.

B Medizinische Notwendigkeit/Methode

6. Wie hoch schätzen Sie die Sicherheit der Ergebnisse von molekular-genetischen Tests auf Trisomie 13, 18 und 21 im Vergleich zu bereits zu Lasten der GKV erbringbaren Methoden zur Pränataldiagnostik ein? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort																												
LifeCodexx AG	<p>Die Testgenauigkeit des PraenaTest® zur Bestimmung der freien Trisomien 21, 18 und 13 liegt bei über 99%, die Falsch-Positiv-Rate bei 0,1%. Damit zeigt der PraenaTest® im Vergleich zu herkömmlichen nicht-invasiven pränatalen Untersuchungsmethoden eine wesentlich höhere Testgüte und Aussagekraft. Dies wurde in klinischen Studien wie folgt bestätigt:</p> <p>Daten zur Leistungsbewertung des NGS-basierten PraenaTest® aus Studien in 2012/2013</p> <p>Die Aussagekraft des PraenaTest® wurde mittels Studien, an denen die LifeCodexx AG maßgeblich beteiligt war, validiert. Im Rahmen einer europäischen Validierungsstudie (EVS) wurden insgesamt 468 Blutproben analysiert und ausgewertet. Im Rahmen einer weiteren Studie mit Proben der Partner-Firma Sequenom Inc., USA, (Sequenom Collective Study, SCS) wurden 340 Proben analysiert und ausgewertet. Die zusammenfassende Leistungsbewertung umfasste somit die Analyse von insgesamt 808 Blutproben mit 75 Trisomie-21-Fällen (EVS 41, SCS 34), 14 Trisomie-18-Fällen (EVS 8, SCS 6), und 8 Trisomie-13-Fällen (EVS 5, SCS 3). Es wurden 806 der 808 Blutproben korrekt klassifiziert (99,8%) (Tabelle 1). Im Rahmen der EVS war ein Ergebnis falsch-negativ für Trisomie 21 und ein Ergebnis falsch-positiv für Trisomie 18 (mit auffälligem Karyotyp für Chromosom 10). Das ergibt eine Gesamt-Sensitivität bezüglich der Trisomie 21 von 98,7% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 0% (Tabelle 2). Die Fallzahlen zur Bestimmung der Trisomien 13 und 18 reichen für die Angabe gesonderter Sensitivitäten und Spezifitäten nicht aus.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>EVS 2012</th> <th>SCS 2013</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Korrekt klassifizierte Proben</td> <td>466/468 (99,6%)</td> <td>340/340 (100%)</td> <td>806/808 (99,8%)</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 13</td> <td>5/5 (100%)</td> <td>3/3 (100%)</td> <td>8/8 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 18</td> <td>8/8 (100%)</td> <td>6/6 (100%)</td> <td>14/14 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 21</td> <td>40/41 (97,6%)</td> <td>34/34 (100%)</td> <td>74/75 (98,7%)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtdetektionsrate</td> <td>53/54 (98,1%)</td> <td>43/43 (100%)</td> <td>96/97 (99,0%)</td> </tr> <tr> <td>Falsch-positiv-Rate</td> <td>1/414 (0,2%)</td> <td>0/297 (0%)</td> <td>1/711 (0,1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Deutschlandweite prospektive klinische Nachbeobachtungsstudie zum Einsatz von NIPT</p> <p>Die Testgüte des PraenaTest® wurde im Rahmen einer deutschlandweiten prospektiven klinischen Nachbeobachtungsstudie, unabhängig durchgeführt durch das Universitätsklinikum Bonn unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Annegret Geipel, bestätigt. Die finalen Studiendaten wurden kürzlich zur Publikation eingereicht. Die Zwischenergebnisse der Studie, vorgestellt anlässlich des DGGG Kongresses in Stuttgart in 2016, belegten folgende Daten:</p>		EVS 2012	SCS 2013	Gesamt	Korrekt klassifizierte Proben	466/468 (99,6%)	340/340 (100%)	806/808 (99,8%)	Trisomie 13	5/5 (100%)	3/3 (100%)	8/8 (100%)	Trisomie 18	8/8 (100%)	6/6 (100%)	14/14 (100%)	Trisomie 21	40/41 (97,6%)	34/34 (100%)	74/75 (98,7%)	Gesamtdetektionsrate	53/54 (98,1%)	43/43 (100%)	96/97 (99,0%)	Falsch-positiv-Rate	1/414 (0,2%)	0/297 (0%)	1/711 (0,1%)
	EVS 2012	SCS 2013	Gesamt																										
Korrekt klassifizierte Proben	466/468 (99,6%)	340/340 (100%)	806/808 (99,8%)																										
Trisomie 13	5/5 (100%)	3/3 (100%)	8/8 (100%)																										
Trisomie 18	8/8 (100%)	6/6 (100%)	14/14 (100%)																										
Trisomie 21	40/41 (97,6%)	34/34 (100%)	74/75 (98,7%)																										
Gesamtdetektionsrate	53/54 (98,1%)	43/43 (100%)	96/97 (99,0%)																										
Falsch-positiv-Rate	1/414 (0,2%)	0/297 (0%)	1/711 (0,1%)																										

Einschätzende(r)	Antwort																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Aneuploidie</th> <th>DR (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>Spezifität (%)</th> <th>NPV (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trisomie 21</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 18</td> <td>75</td> <td>42,9</td> <td>99,8</td> <td>99,9</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 13</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leistungsdaten des PraenaTest® in der täglichen Laborroutine Des Weiteren ergeben die Leistungsdaten aus der täglichen Laborroutine auf Basis von 50.626 erfolgreich durchgeführten PraenaTest®-Analysen (August 2012 bis Januar 2017) folgendes, mit den obigen Studiendaten im Wesentlichen übereinstimmendes Bild:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Aneuploidie</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trisomie 21</td> <td>99,17% (95%-width of CI: 98,3% .. 99,67%)</td> <td>99,97% (95%-width of CI: 99,95% .. 99,98%)</td> <td>98,13% (95%-width of CI: 96,98% .. 98,93%)</td> <td>99,99% (95%-width of CI: 99,97% .. 99,99%)</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 18</td> <td>97,74% (95%-width of CI: 93,55% .. 99,53%)</td> <td>99,95% (95%-width of CI: 99,92% .. 99,97%)</td> <td>84,97% (95%-width of CI: 78,3% .. 90,23%)</td> <td>99,99% (95%-width of CI: 99,98% .. 100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 13</td> <td>97,1% (95%-width of CI: 89,92% .. 99,65%)</td> <td>99,98% (95%-width of CI: 99,97% .. 99,99%)</td> <td>90,54% (95%-width of CI: 81,48% .. 96,11%)</td> <td>100,0% (95%-width of CI: 99,98% .. 100,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Untenstehend finden Sie zwei andere internationale Meta-Studien, welche die generell hohe Aussagekraft der NIPT ebenfalls belegen:</p> <p>Gil, M. M., Quezada, M. S., Revello, R., Akolekar, R. and Nicolaides, K. H. (2015), Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>, 45: 249–266. doi:10.1002/uog.14791</p> <p>Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cellfree DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2016;6:e010002. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002</p>	Aneuploidie	DR (%)	PPV (%)	Spezifität (%)	NPV (%)	Trisomie 21	100	100	100	100	Trisomie 18	75	42,9	99,8	99,9	Trisomie 13	100	100	100	100	Aneuploidie	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Trisomie 21	99,17% (95%-width of CI: 98,3% .. 99,67%)	99,97% (95%-width of CI: 99,95% .. 99,98%)	98,13% (95%-width of CI: 96,98% .. 98,93%)	99,99% (95%-width of CI: 99,97% .. 99,99%)	Trisomie 18	97,74% (95%-width of CI: 93,55% .. 99,53%)	99,95% (95%-width of CI: 99,92% .. 99,97%)	84,97% (95%-width of CI: 78,3% .. 90,23%)	99,99% (95%-width of CI: 99,98% .. 100,0%)	Trisomie 13	97,1% (95%-width of CI: 89,92% .. 99,65%)	99,98% (95%-width of CI: 99,97% .. 99,99%)	90,54% (95%-width of CI: 81,48% .. 96,11%)	100,0% (95%-width of CI: 99,98% .. 100,0%)
Aneuploidie	DR (%)	PPV (%)	Spezifität (%)	NPV (%)																																					
Trisomie 21	100	100	100	100																																					
Trisomie 18	75	42,9	99,8	99,9																																					
Trisomie 13	100	100	100	100																																					
Aneuploidie	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV																																					
Trisomie 21	99,17% (95%-width of CI: 98,3% .. 99,67%)	99,97% (95%-width of CI: 99,95% .. 99,98%)	98,13% (95%-width of CI: 96,98% .. 98,93%)	99,99% (95%-width of CI: 99,97% .. 99,99%)																																					
Trisomie 18	97,74% (95%-width of CI: 93,55% .. 99,53%)	99,95% (95%-width of CI: 99,92% .. 99,97%)	84,97% (95%-width of CI: 78,3% .. 90,23%)	99,99% (95%-width of CI: 99,98% .. 100,0%)																																					
Trisomie 13	97,1% (95%-width of CI: 89,92% .. 99,65%)	99,98% (95%-width of CI: 99,97% .. 99,99%)	90,54% (95%-width of CI: 81,48% .. 96,11%)	100,0% (95%-width of CI: 99,98% .. 100,0%)																																					
Nareta Inc.	Panorama Test siehe Anhang																																								
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Die Diagnoseverfahren CVS/AC liefern 100% hinsichtlich der Fragestellung, als Testverfahren gibt es nur die unsichere Methode (70 %) nach Frage 1 Punkt 1 zu Lasten der GKV. Die Aussagefähigkeit bezügl. Trisomie 13,18,21 von NIPD (und mehr will und kann NIPD derzeit nicht, abgesehen von äußerst seltenen molekulargenetischen Störungen) liegt bei durchschnittlich 98%; Screening kann niemals 100% bringen! Quelle: siehe Industrieanbieter																																								

Einschätzende(r)	Antwort
Cenata GmbH	<p>NIPD-Verfahren haben eine Sensitivität von mehr als 99% für die Trisomie 21, ca. 96% für die Trisomie 18 und ca. 93% für die Trisomie 13 [5, 6].</p> <p>Die Falsch-Positiv-Rate bei NIPD liegt typischerweise bei unter 0,1 % für die Trisomie 21, bei einem Verfahren liegt sogar die kumulative Falsch-Positiv-Rate für Trisomie 21/18/13 unter 0,1 % [6].</p> <p>Sie liegt somit um etwa den Faktor 50 - 90 [6] unter der Falsch-Positiv-Rate des Erst-Trimester-Screenings.</p>
Dr. Ayerle (Hebamme)	<p>Die Studien wurden bisher in Hochrisikokollektiven durchgeführt und machen keine Aussagen zur "Normalbevölkerung".</p>
Frau Heck (Hebamme)	<p>99,03% laut Firma lifecodexx 4/2016 Falsch positiv Rate 0,12% (Vortrag Claudia Schumann Hebammenkongress 2016). Hier ist zu bedenken, dass die Zahlen auf einem Hoch Risiko Kollektiv basieren und nicht einfach zu übertragen sind. Nehmen auch viele Frauen ohne hohes Risiko den Test in Anspruch, steigt der Wert für falsch positiv stark an. Siehe auch Deutscher Ethikrat: Stellungnahme vom 30. April 2013, 65, S.63 ff.</p>
Fa. Illumina	<p>In einer Meta-Analyse aus dem Vereinigten Königreich betrug die falsch positive Rate (FPR) für Trisomie 21 mit NIPD < 0,1 % und die Erkennungsrate (ER) betrug 99 %. Für Trisomie 18 und Trisomie 13 betrug die Werte 0,15 % und 96,8 % bzw. 0,2 % und 92,1 %. Bei ETKT mit einem Risikoschwellenwert für invasive Tests von 1/250 betrug die Werte für FPR und ER bei Trisomie 21 5 % und 82 % in einer Studie aus dem Vereinigten Königreich sowie 3,3 % und 76 % in einer Studie aus den Niederlanden. Sowohl NIPD als auch ETKT sind Screeningtests, die von einem Diagnosetest des aus Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese gewonnenen Materials gefolgt werden müssen.</p> <p>Die errechneten Werte für das Risiko einer Fehlgeburt nach Amniozentese und Chorionzottenbiopsie betragen 0,11 % und 0,22 %. Anmerkung: Diese Zahlen wurden aus Berichten von Zentren mit einer hohen Untersuchungsanzahl und viel Erfahrung ermittelt. Bei weniger erfahrenen Anbietern und Zentren können andere Werte gelten. Daher wird die Anzahl invasiver Verfahren und somit von Fehlgeburten unter Verwendung von NIPD dank der viel niedrigeren FPR gesenkt.</p> <p>Aufgrund von Mosaizismus treten falsch positive und falsch negative Ergebnisse auch bei diesen Diagnosetests auf. Dies tritt häufiger bei Chorionzottenzellen als bei Fruchtwasserzellen aufgrund von Mosaizismus auf, der sich auf die Plazenta beschränkt. Obwohl Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese als Diagnoseverfahren gesehen werden, beträgt die Empfindlichkeit und Genauigkeit der Chromosomenanalyse von Zellen, die über diese Verfahren gewonnen wurden, < 100 %. Die Empfindlichkeit und Genauigkeit für Chorionzottenbiopsie betragen 99,25 % und 98,65 %. Die Empfindlichkeit und Genauigkeit für Amniozentese betragen 99,4 % und 99,5 %.</p>
BRAHMS GmbH	<p>In einer Metaanalyse von 37 Studien wurde die klinische Leistungsfähigkeit von cfDNA Tests betrachtet. Die gewichtete Detektionsrate für Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13 betrug 99,2%, 96,3% und 91% bei Falsch-Positiv-Raten von 0,09%, 0,13% und 0,23%. Quelle: Gil MM et al., "Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis" <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2015 Mar;45(3):249-66</p> <p>Eine weitere Studie untersuchte die Testversager bei cfDNA Analysen. Hierbei betrug die Versagensrate in der ersten Probe 2,9% in der Gruppe der unauffälligen Schwangerschaften, 1,9% bei Trisomie 21, 8,0% bei Trisomie 18 und 6,3% bei Trisomie 13. Dies war in der Gruppe der Trisomien 18 und 13 mit einer niedrigen fetalen Fraktion assoziiert, nicht jedoch in der Trisomie 21 Gruppe. Quelle: Revello R et al., "Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result." <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2016 Jun; 47(6):698-704.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
DGPM	<p>Zu Lasten der GKV gehen bisher nur die invasiven diagnostischen Methoden, d.h. die Amniozentese und die Chorionzottenbiopsie. Die Sicherheit in der Detektion der Trisomie 21, 18 und 13 liegt bei annähernd 100%. Die Detektionsrate der molekulargenetischen Tests (zellfreie fetale DNA) liegt entsprechend einer Meta-Analyse von Mackie et al. (2017) bei 99,4% für die Trisomie 21, bei 97,7% für die Trisomie 18 und 90,6% für die Trisomie 13. Die Ergebnisse basierten auf 148.344 Untersuchungen für Trisomie 21, 146.940 Untersuchungen für Trisomie 18 und 134.691 Untersuchungen für Trisomie 13.</p> <p>Zu berücksichtigen ist aber, dass ein Teil der molekulargenetischen Untersuchungen ergebnislos bleibt. In einer Meta-Analyse von Yaron (2016) lag der Anteil bei 1,6% für das massively parallel sequencing Verfahren, bei 3,6% für das targeted sequencing Verfahren und bei 6,4% für das snip-based Verfahren.</p>
BVNP	<p>Der positive Vorhersagewert von NIPT beläuft sich je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 60% (low disk-Kollektiv) und 90% (highrisk-Kollektiv).</p>
DEGUM	<p>In mehreren Metaanalysen wurden die Erkennungsraten, die Raten falsch positiver Befunde und der positive prädiktive Wert der Screening-Tests auf Trisomie 21,18 und 13 untersucht. In diesen Metaanalysen werden die Ergebnisse zahlreicher Einzelstudien zusammengefasst, weil Einzelstudien oft aufgrund geringer Fallzahlen nicht aussagekräftig genug sind. In der aktuellsten statistisch abgesicherten Studie (Taylor-Phillips 2016 Brit Med Journal Open) wurde Erkennungsraten von 95,9% für Trisomie 21, 86,5% für Trisomie 18 und 97,5% für Trisomie 13 ermittelt. Falsch positive Befunde werden bei einem von 1000 Tests für jede untersuchte Trisomie mitgeteilt. Der positive prädiktive Wert eines Screening-Tests hängt neben der Erkennungsrate und der Häufigkeit falsch positiver Befunde wesentlich von der Häufigkeit des Vorkommens einer Erkrankung in der gescreenten Population ab. Je jünger eine Schwangere und je geringer daher ihr persönliches Risiko für das Vorliegen einer Trisomie beim Feten ist, desto niedriger wird der positiv prädiktive Wert eines auffälligen Screeningbefundes sein.</p>
Roche Diagnostics Deutschland	<p>Innerhalb der GKV-Leistungspflicht gibt es bisher nur invasive Verfahren zur Pränataldiagnostik, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (es handelt sich um medizinische Diagnoseverfahren), aber auch mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko einhergehen (0,1-1%; Mujezinovic et al., 2007; Tabor et al., 2010). Darüber hinaus sind sie mit einer hohen psychischen Belastung der Schwangeren verbunden. Demgegenüber stehen die NIPT Methoden mit einer hohen Ergebnissicherheit von >99% (Trisomie 21) und einer sehr niedrigen Falsch-Positiv-Rate von <0,1% im Fall des Harmony® Prenatal Tests (Norton et al., 2012; Sparks et al., 2012; Ashoor et al., 2012; Nicolaides et al., 2012; Ashoor et al., 2013; Stokowski et al., 2015).</p> <p>Durch ihre hervorragende Sensitivität und Spezifität hat NIPT eine deutlich höhere Aussagekraft als das Ersttrimesterscreening mittels Combined-Test (Messung der fetalen Nackentransparenz, Bestimmung von PAPP-A und freies beta-hCG; (Norton et al., 2015; Gil et al., 2015). Zu beachten ist dabei, dass es sich um ein Screening-Verfahren und nicht um ein medizinisches Diagnoseverfahren handelt (Schmid et al., 2015).</p>
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>Die Sicherheit der Ergebnisse (=Positiv Prädiktiver Wert; PPV)) ist abhängig von der verwendeten NIPD-Methode und dem zu untersuchenden Chromosom. Gegenüber dem Ersttrimesterscreening weist ein gesamtgenomisches NIPD-Verfahren durchschnittlich 5-10-fach höhere PPVs auf (6). Die diagnostische Sicherheit der CVS beträgt ca. 99,6% (9), die der Amniozentese ca. 99,8% (10). Die NIPD kann maximal die diagnostische Sicherheit der Kurzzeitkultur CVS aufweisen (92-98%), da bei beiden Methoden ein Gewebe mit gleichem Ursprung analysiert wird (11). Zusätzlich sind bei der NIPD diskordante Ergebnisse aufgrund von Vanishing Twins hinzuzuzählen (5).</p>

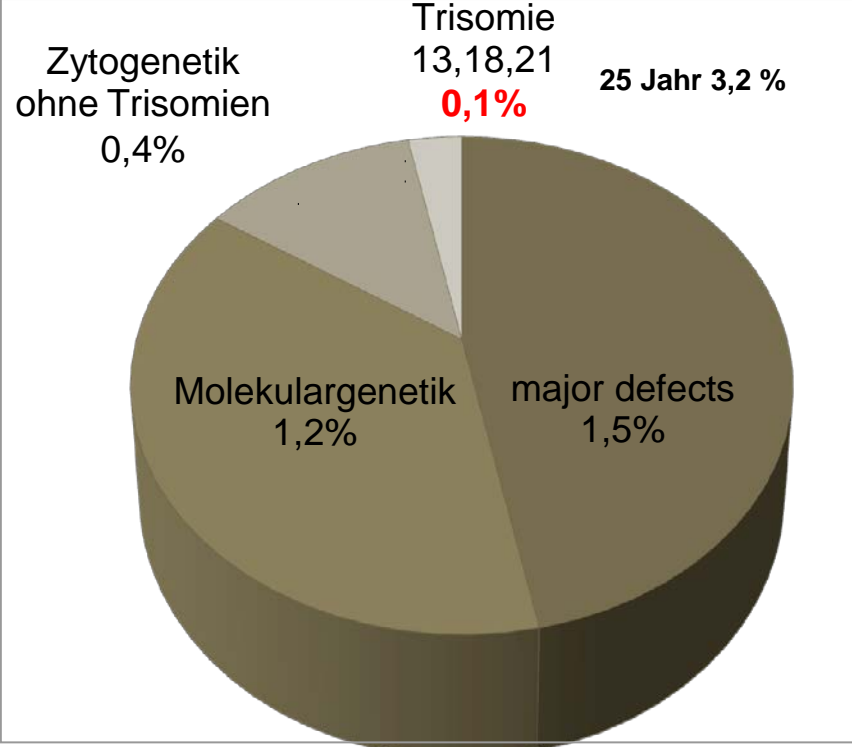
Einschätzende(r)	Antwort
DGGG	<p>Zu Lasten der GKV gehen bisher nur die invasiven diagnostischen Methoden, d.h. die Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Fetalblutentnahme. Die Sicherheit in der Detektion der Trisomie 21, 18 und 13 liegt bei annähernd 100%. Relevanter Nachteil der invasiven Methoden ist deren Abortrisiko, ihr Vorteil ist die Abklärung des gesamten Chromosomensatzes.</p> <p>Die Detektionsrate der molekulargenetischen Tests (zellfreie fetale DNA) liegt entsprechend einer Meta-Analyse von Mackie et al. bei 99,4% für die Trisomie 21, bei 97,7% für die Trisomie 18 und 90,6% für die Trisomie 13. Die Ergebnisse basierten auf 148.344 Untersuchungen für Trisomie 21, 146.940 Untersuchungen für Trisomie 18 und 134.691 Untersuchungen für Trisomie 13. In einer dänischen Studie (Petersen et al, 2014) wurden die Ergebnisse des NIPT mit denen der klassischen pränatalen Karyotypisierung bei 193 638 Schwangerschaften verglichen. Bei 10 205 (5.3%) erfolgte eine Zytogenetik oder Molekulargenetik. Darunter 1122 (11.0%) mit Aneuploidie, von denen 262 (23.4%) in dem NIPT nicht erkennbar, jedoch klinisch relevant, waren. Damit belegten die Autoren die diagnostische Lücke des NIPT im Vergleich zu den invasiven Methoden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der molekulargenetischen Untersuchungen ergebnislos (s. Frage 2) bleibt. In einer Meta-Analyse von Yaron lag der Anteil bei 1,6% für das massively parallel sequencing Verfahren, bei 3,6% für das targeted sequencing Verfahren und bei 6,4% für das snip-based Verfahren. Im Kollektiv mit Testversagen ist die Rate der Chromosomenstörungen erhöht, so dass sie einer Abklärung bedürfen.</p> <p>Die Trisomie 21 kann in dem NIPT mit hoher Sicherheit entdeckt werden. Jedoch kann jede 4. Chromosomenstörungen mit dem NIPT nicht erfasst werden, da diese nicht die Trisomien betrifft und nur bei der Untersuchung des kompletten Chromosomensatzes nach invasiver Diagnostik nachweisbar ist. Deshalb ist bei fetalen Fehlbildungen eine invasive Diagnostik indiziert.</p>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	<p>Verschiedene Meta-Analysen (s. Anlage) belegen eine hohe bis sehr hohe Sensitivität und Spezifität von NIPD besonders für Trisomie 21 (>99% für Schwangerschaften mit durchschnittlichem Risiko und mit erhöhtem Risiko). Für Trisomie 18 und Trisomie 13 ist die prädiktive Aussage etwas geringer, aber mit einer Sensitivität >96% für Trisomie 18 wird eine hohe Spezifität und >90% für Trisomie 13 eine etwas niedrigere Spezifität erzielt.</p>
Fa. multiplicom	<p>Despite considerable improvements compared to the screening methods used today, the sensitivity and specificity of NIPT are not 100%. As a consequence, there are false-negative as well as false-positive results.</p> <p>NIPT is a screening test. Positive NIPT results should always be verified by an invasive procedure (chorionic villus sampling or amniocentesis), as a diagnostic test to draw further conclusions.</p> <p>In specifically the sensitivity and specificity of the Clarigo test has been evaluation in an independent study including more than 1900 independent blood samples. The results are obtained in a real life setting were the samples were processed over 3 different labs. Enclosed are the data in a Poster presented at the xxx entitled „Validation of a targeted, multiplex PCR based NIPT in an international multicentre study.</p> <p>In summary: Trisomy 21 - detection rate 100%; False-positive rate 0.1%</p> <p>Trisomy 18 - detection rate 95.0%; False-positive rate 0%</p> <p>Trisomy 13 - detection rate 100%; False-positive rate 0.1%</p>
Gen-ethisches Netzwerk (GeN)	<p>Eine aktuelle, ausgearbeitete Position dazu finden Sie in diesem Artikel: http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/GID/240/bartram/keine-absolute-sicherheit</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Die Studien wurden bisher in Hochrisikokollektiven durchgeführt und ist nicht problemlos auf die "Normalbevölkerung" übertragbar.
Fa. Premaita Health	Die Detektionsraten (DR) und die Falsch-positiv-Raten (FPR) für das Trisomiescreening mittels molekularer Methoden zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität (Gil et al). DR und FPR bei Trisomie 21 Testung betragen 99,2% (95% CI, 98,5-99,6%) bzw. 0,09% (95%CI, 0,05-0,14%), bei Trisomie 18 Testung 96,3% (95% CI, 94,3-97,9%) bzw. 0,13% (95%CI, 0,07-0,20%) und bei Trisomie 13 Testung 91,0% (95% CI, 85,0-95,6%) bzw. 0,13% (95%CI, 0,05-0,26%). Beim ETS liegt die DR bei etwa 80-90% bei einer FÜR von 3-5%.
Deutsche Bischofskonferenz	<p>Es ist wissenschaftlich erwiesen, dass die NIPD eine Detektionsrate (Sensitivität) für die Entdeckung von Trisomie 13/18/21 und die numerische Korrektheit der Geschlechtschromosomen über alle Subgruppen von 99% hat (Falsch-Positiv-Rate von 0,1%). Gleichzeitig besteht bei der genetischen Testung kein akutes Komplikationsrisiko für die Mutter und den Feten, da es sich um eine einfache Blutentnahme bei der Mutter handelt.</p> <p>Übliche frühe, sonografische und laborchemische Methoden (Ersttrimesterscreening) haben eine maximale Sensitivität von 93-96% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 2,5%, sind also etwas schlechter als NIPD, was die Entdeckungsraten der genannten Zustände angeht. Das Risiko der Amniozentese wird traditionell mit bis zu 2% angegeben. Diese Angabe basiert aber auf sehr alten Erhebungen aus der Anfangszeit der Untersuchungstechnik. Nach aktuellen Studien liegt das Komplikationsrisiko nur bei 0,06% (Eddlemann et al; Dissertation S. Schneidermeier, Ludwig-Maximilians-Universität, München 2015). Dies wird auf den Verzicht auf Frühamniozentesen (vor der 16 SSW) und die Durchführung an Zentren zurückgeführt.</p> <p>In der jüngeren Literatur ist unumstritten, dass bei positiver NIPD eine Amniozentese durchzuführen ist (Bestätigungstest), um sicher zu stellen, dass kein Schwangerschaftsabbruch bei Falsch-Positiver-NIPD durchgeführt wird. Es ist auch unumstritten, dass vor jeder NIPD eine dezidierte Sonografie durchzuführen ist. Diese kann in den frühen Wochen ein Ersttrimesterscreening sein (keine Kassenleistung) oder in höheren Wochen eine sogenannte Fehlbildungs-sonografie (in der Regel Kassenleistung bei Indikation).</p> <p>NIPD ist also in jedem Falle nur eine additive Leistung der Medizin und der Kassen, keinesfalls ersetzt sie die sonografischen Untersuchungen (auch nicht die invasiven Techniken).</p> <p>Die sonografischen Untersuchungen, wie auch die invasiven Techniken, detektieren eine Vielzahl von unterschiedlichen somatischen und genetischen Erkrankungen und Zuständen.</p> <p>Die Untersuchungsbreite (Detektionsspektrum) ist damit viel höher, als es die NIPD zu leisten vermag (Ersttrimesterscreening in Zeiten der NIPT, M. Schelling, K. Karl, Gyne 02/15). Man nimmt an, dass bis zu 45 unterschiedliche Erkrankungen mit einer Auffälligkeit bei der Nackentransparenz des Feten einhergehen. Außerdem gibt es eine extrem hohe Anzahl von rein körperlichen Auffälligkeiten, die sonografisch darstellbar sind, aber nicht genetisch untersucht werden können, schon gar nicht durch NIPD (enges Spektrum).</p> <p>NIPD soll laut G-BA nur bei Risikoschwangerschaften eine Kostenerstattung bei den gesetzlichen Versicherungen finden. Die Deklaration als Risikoschwangerschaft wird nach den Mutterschaftsrichtlinien vorgenommen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im aktuellen Mutterpass 52 Risikokriterien angeführt werden. Aus einer Erhebung des Bundesministeriums für Gesundheit im Jahre 2010 geht hervor, dass diese Kriterien in 75% der Fälle aller Schwangerschaften zu einer ärztlichen Risikobewertung geführt haben. Es ist davon auszugehen, dass bei Einführung von NIPD als Kassenleistung noch deutlich mehr Schwangerschaften als Risikoschwangerschaften eingeschätzt werden, da Ärzte und Ärztinnen aus forensischen Gründen und aus Gründen der Sicherheit NIPD anbieten werden, um nichts zu übersehen oder um wegen des Übersehens nicht belangt zu werden. Daraus</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	folgt, dass die NIPD im Falle der Kostenerstattung durch die Krankenkassen zu einer Reihenuntersuchung wird, zumindest so lange, bis ein spezifischer, von den allgemeinen Mutterschaftsrichtlinien abgekoppelter Indikationskatalog erstellt wurde, der die Durchführung einschränkt. Ein solcher Indikationskatalog bleibt zu fordern.

7. Sehen Sie ein spezifisches Schadenspotenzial bei der Anwendung von NIPD?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	Generell sehen wir in positiven bzw. falsch-positiven Testergebnisse ein mögliches Schadenspotenzial. Gemäß den Empfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften sollen positive Testergebnisse mit einer invasiven Diagnostik, meist einer Fruchtwasseruntersuchung, weiter abgeklärt werden. Sie gehen jedoch mit einem, wenn auch geringen, eingriffsbedingten Fehlgeburtsrisiko einher. Wenn sich betroffene Patientinnen nach einem positiven NIPT-Ergebnis für einen solchen Eingriff entschließen, müssen sie dieses Risiko in Kauf nehmen, welches sie eigentlich durch die Anwendung von NIPT ausschließen wollten.
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	<p>Vortäuschung falscher Sicherheit und Verfälschung etablierter leider nicht GKV-fähiger Untersuchungsmethoden wie ETS Beispiel:</p> <p><i>Bisherige Untersuchungen bestimmen Chromosomenstörungen mittels Ultraschall, wie beispielsweise bei der Nackenfaltenmessung sowie durch Messung bestimmter Schwangerschaftshormone im Blut. Sie sind nicht-invasiv und damit ungefährlich für das Kind, haben aber eine eingeschränkte Aussagekraft. Daneben gibt es invasive Untersuchungsmethoden, bei denen Fruchtwasser oder Gewebe des Mutterkuchens mittels eines Eingriffs entnommen und untersucht wird. Die invasiven Methoden haben eine sehr hohe Aussagekraft, bergen jedoch das Risiko einer Fehlgeburt. Jetzt steht Ihnen mit dem PraenaTest® eine Untersuchungsmethode zur Verfügung, welche die Vorteile der beiden herkömmlichen Methoden vereint, ohne deren Nachteil zu haben. Der Praenatest® ist einerseits für Ihr ungeborenes Kind ungefährlich und andererseits bestimmt er mit hoher Sicherheit, ob eine der untersuchten Chromosomenstörungen vorliegt oder nicht.</i> lifecodexx.com 06.02.2017</p> <p>Hier liegt Irrführung der Rat suchenden Schwangeren, egal, ob Risiko- oder Normalkollektiv vor. Sowohl in Basisgynäkologiesprechstunden als auch Schwerpunktpraxen für Pränataldiagnostik ist fest zu stellen, dass die Schwangeren, egal welchen Test sie machen lassen/finanzieren, danach davon ausgehen, dass „alles in Ordnung“ ist mit dem Ungeborenen. Hier liegt Nachholebedarf bei Anbietern von NIPD vor (siehe oben). Denn egal ob 25 Jahre oder 40 Jahre:</p>

Einschätzende(r)	Antwort												
	 <p>A 3D pie chart illustrating the distribution of genetic testing methods. The chart is divided into five segments: 'Zytogenetik ohne Trisomien' (0,4%), 'Trisomie 13,18,21' (0,1%), 'Molekulargenetik' (1,2%), 'major defects' (1,5%), and '25 Jahr' (3,2%). The segments are rendered in various shades of brown and tan, with the '25 Jahr' segment being the largest.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Method</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zytogenetik ohne Trisomien</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td>Trisomie 13,18,21</td> <td>0,1%</td> </tr> <tr> <td>Molekulargenetik</td> <td>1,2%</td> </tr> <tr> <td>major defects</td> <td>1,5%</td> </tr> <tr> <td>25 Jahr</td> <td>3,2%</td> </tr> </tbody> </table>	Method	Percentage	Zytogenetik ohne Trisomien	0,4%	Trisomie 13,18,21	0,1%	Molekulargenetik	1,2%	major defects	1,5%	25 Jahr	3,2%
Method	Percentage												
Zytogenetik ohne Trisomien	0,4%												
Trisomie 13,18,21	0,1%												
Molekulargenetik	1,2%												
major defects	1,5%												
25 Jahr	3,2%												
Cenata GmbH	<p>Im Vergleich zu anderen Screeningmethoden sind die Erkennungs- und Falsch-Positiv-Raten erheblich besser. Ein NIPD-spezifisches Schadenspotential ist im Vergleich zu den bisherigen Screeningmethoden nicht erkennbar.</p> <p>Falls jedoch die Verfügbarkeit von NIPD den Arzt und/oder die Patientin dazu verleiten würde, eine Ultraschalluntersuchung zu unterlassen, könnten durch dieses Vorgehen Fehlbildungen beim Kind übersehen werden (theoretisches Schadenspotential).</p>												
Dr. Kiefersauer	<p>Ja! Tötung von Leben und psychische Schäden bei der „Mutter“ bzw. den „Eltern“.</p>												
Frau Duckeck (Hebamme)	<p>Ja. Großes: Eltern lassen sich erst auf ihr Kind ein, wenn sie negative Testergebnisse haben. Wenn sie positive haben, kommen sie in ein riesen Dilemma. Abtreiben? Was aus diesem Grund eigentlich illegal wäre, oder nicht? Wenn nicht, befassen sie sich viel zu früh und ausschließlich mit dieser Diagnose und wie sie damit werden umgehen können. Es wird keine Normale, gesunde Bindung zum Kind aufgebaut.</p>												
Frau Pantle (Hebamme)	<p>Extrem verunsicherte Eltern.</p>												
Frau Heck (Hebamme)	<p>Es ist zu befürchten, dass Frauen mit einem positiven Befund vor der 12. SSW einen Schwangerschaftsabbruch anstrebt ohne dass Bewusstsein zu haben, wie hoch die falsch positiv Rate ist (siehe auch: Deutscher Ethikrat: Stellungnahme vom 30. April 2013, 65, S.63 ff). Das niedrigschwellige Angebot könnte zu mehr Schwangerschaftsabbrüchen führen, vermehrte Stigmatisierung von Eltern mit Kindern mit Behinderung. Vermindertes intrauterines Bonding.</p>												

Einschätzende(r)	Antwort
Fa. Illumina	<p>Je höher die FPR eines Screeningtests ist, desto mehr Frauen erhalten ein Angebot, einen invasiven Test durchzuführen, und werden folglich einen invasiven Test durchführen lassen. Invasive Tests können potenziell zu Fehlgeburten und fetalen Schädigungen führen (siehe Frage 9). Da die FPR von NIPD bedeutend niedriger als die FPR von ETKT ist (siehe Frage 6), senkt NIPD als primärer Test das Risiko für Patientinnen, die ein pränatales Screening erhalten, wodurch der Verlust von (meistens gesunden und unbetroffenen) Schwangerschaften verringert wird. Dasselbe gilt für die psychischen Auswirkungen auf die schwangere Frau und ihren Partner. Abnormale Screeningtestbefunde verursachen Besorgnis bei der Mutter, die nach einem normalen Ergebnis eines Diagnosetests auf ein Level von vor dem Test herabsinkt. Je höher die FPR eines Tests ist, desto mehr Frauen erhalten ein abnormales Screeningtestergebnis. Auch hier führt NIPD als primärer Test abermals dazu, dass bedeutend weniger Frauen ein abnormales Screeningtestergebnis erhalten (33–50 Mal weniger gemäß den oben genannten Zahlen).</p>
BRAHMS GmbH	<p>Es besteht ein mögliches Schadenspotenzial, wenn die cfDNA Analyse anstatt oder Einbeziehung weiterer Untersuchungsergebnisse im ersten Schwangerschaftstrimester durchgeführt wird: CfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden. Quelle: Schmid M et al. „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 Ca. 10% der atypischen chromosomalen Veränderungen, welche mit einem negativen Ausgang der Schwangerschaft assoziiert sind, können mit den heutigen cfDNA Analysen nicht erfasst werden. Quelle: Kagan KO et al., “Screening for Chromosomal Abnormalities by First Trimester Combined Screening and Noninvasive Prenatal Testing” Ultraschall Med. 2015 Feb;36(1):40-6 In der Gruppe von Feten mit auffällig erhöhter Nackentransparenz waren nur 73% in einer fetalen Trisomie begründet. Der restliche Anteil entfiel auf fetale Monosomien, Triploidien, strukturelle Chromosomenaberrationen, etc. Deshalb würde bei der cfDNA Analyse eine Chromosomenanomalie bei 2-10% der Feten mit auffälliger Nackentransparenz unerkannt bleiben. Quelle: Srebniak MI et al.“ Enlarged NT (≥3.5 mm) in the first trimester- not all chromosome aberrations can be detected by NIPT.” Mol Cytogenet. 2016 Sep 7;9(1):69 Wird hingegen das Ergebnis eines vorausgegangenen kombinierten Ersttrimester-Screenings als Hintergrundrisiko im nachfolgenden cfDNA-Test eingesetzt, so wird die Leistungsfähigkeit des Verfahrens verbessert. insbesondere dann, wenn der Anteil der fetalen Fraktion unter 10% liegt. Quelle: Wright D et al., “A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies.” Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):48-54</p>
DGPM	<p>Ein Schadenspotenzial ist nicht ersichtlich. Grundsätzlich unterliegt die Untersuchung dem GenDG und bedarf einer eingehenden Aufklärung. Erst nach Aufklärung und Einwilligung darf die Untersuchung durchgeführt werden. Dadurch soll das Recht auf Nichtwissen gestärkt bleiben.</p>
BVNP	<p>Nein, nur ein unspezifisches (Falsche Begrifflichkeit über Möglichkeiten und Grenzen der Methode)</p>

Einschätzende(r)	Antwort
DEGUM	Die Fokussierung des Screenings auf Trisomien birgt die Gefahr, dass das Screening auf andere genetische Anomalien, anatomische Fehlbildungen und/oder maternofetale Störungen vernachlässigt wird. Wie unter 6.) ausgeführt, überwiegen Risiken dieser Art das Risiko einer Trisomie bei Weitem, besonders bei jüngeren Schwangeren.
Roche Diagnostics Deutschland	<p>Bei der Anwendung von NIPT besteht kein erhöhtes Schadenspotenzial gegenüber herkömmlichen Verfahren zum Screening auf Trisomie 21, 13 und 18, solange die Empfehlungen der Fachgesellschaften (z. B. DEGUM, Schmid et al., 2015) sowie die Testspezifikationen eingehalten werden und klar ist, dass es sich um ein Screening, nicht jedoch um ein Diagnoseverfahren handelt.</p> <p>Eine Empfehlung lautet die Patientin immer darüber aufzuklären, dass NIPT nicht immer erfolgreich durchgeführt werden kann (Testversagen). Häufigste Ursache hierfür ist ein zu geringer Anteil von fetaler zellfreier DNA (cfDNA) an der gesamten cfDNA (fetale DNA-Fraktion) (Willems et al., 2014; Eiben et al., 2015). Die Angabe der fetalen DNA-Fraktion auf dem Befund ist daher wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen cfDNA-Test (Schmid et al., 2015).</p> <p>Es ist zu beachten, dass für eine zuverlässige Aussage des Tests ein Mindestanteil an fetaler cfDNA von 4 % notwendig ist. Liegt die fetale Fraktion darunter, ist insbesondere die Zuverlässigkeit eines unauffälligen Testresultates vermindert (Willems et al., 2014; Eiben et al., 2015).</p> <p>Die Sensitivität und Spezifität von NIPT für Trisomie 21 ist mit >99% und >99,9% sehr hoch und liegt damit deutlich über dem Ersttrimesterscreening (80% und 95%). Dennoch beträgt sie nicht 100 % (ist nicht diagnostisch), sodass es neben falsch-negativen auch falsch-positive Befunde geben kann. Ein auffälliges Ergebnis muss daher immer mit einer diagnostischen, invasiven Methode (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) bestätigt werden (Schmid et al., 2015).</p>
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	Abhängig von der verwendeten NIPD-Methode und den Inhalten der notwendigen genetischen Beratung kann es bei der NIPD zu Zufallsbefunden, wie z. B. Krebserkrankung der werdenden Mutter kommen (12).
Cara Beratungsstelle	<p>Mit der Ratifizierung der UN Behindertenrechtskonventionen im März 2009 stimmte Deutschland einer Selbstverpflichtung zu, sich für die Rechte behinderter Menschen einzusetzen und Diskriminierung aktiv zu verhindern.</p> <p>Diese Verpflichtung steht im Mit der Ratifizierung der UN Behindertenrechtskonventionen im März 2009 stimmte Deutschland einer Selbstverpflichtung zu, sich für die Rechte behinderter Menschen einzusetzen und Diskriminierung aktiv zu verhindern.</p> <p>Diese Verpflichtung steht im Widerspruch zu der fortschreitenden Etablierung der NIPD.</p> <p>Die Vorstellung, es gäbe ein Recht auf die Geburt nicht-behinderter oder beeinträchtigter Kinder wird weiter verstärkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In absehbarer Zeit werden andere genetisch bedingte Veränderungen in der Schwangerschaft feststellbar sein. Somit wird sich die Fragestellung nicht alleine auf Trisomie 13,18, 21 beschränken lassen. (Die Erfahrung mit der Amniozentese zeigen dies. Mit den zunehmenden diagnostischen Möglichkeiten weiteten sich die erhobenen Befunde und damit die medizinischen Indikationen immer weiter aus.) • Es ist zu befürchten, dass das Angebot von NIPT nicht auf eine Gruppe sogenannter Risikoschwangeren beschränkt bleiben wird und sich die Grenzen zu einem Screening für alle schwangeren Frauen verschieben wird. • Frauen und Paare werden einem zunehmenden gesellschaftlichen Druck ausgesetzt, pränatale Diagnostik durchführen zu lassen. Das grundlegende Recht auf Nicht-Wissen wird immer schwerer zu gewährleisten sein.

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Was bisher in der Diskussion aussen vor bleibt sind datenschutzrechtliche Fragen. In absehbarer Zeit werden Tests verfügbar sein, die das Gesamtgenom des Embryos darstellen. Es stellt sich die Frage, was mit diesen Daten passieren soll z. B. wo werden sie gespeichert, wie lange, wer hat einen Zugriff darauf, wofür werden sie verwendet?</p> <p>Dies muß geklärt werden, bevor solch eingreifende Verfahren als Kassenleistung anerkannt werden.</p>
DGGG	<p>Vordringlich ergibt sich im Risikokollektiv für Trisomie 21 ein mögliches Schadenspotential durch das Abortrisiko der invasiven Diagnostik, wenn der risikoärmere NIPT aus wirtschaftlichen Gründen von der Schwangeren nicht getragen werden kann. Durch die fehlende Aufnahme des NIPT in den Leistungskatalog der GKV besteht eine Benachteiligung der einkommensschwachen Risikoschwangeren.</p> <p>Ein mögliches Schadenspotenzial des NIPT kann sich durch die Ausweitung auf Geschlechtschromosomen ergeben. Da bei dem NIPT die plazentare DNA untersucht wird, die gehäuft solche Störungen aufweist, kann deren Abklärung einen Anstieg der Amniocentesen und Schwangerschaftskonflikte bewirken. Der NIPT ist kein sicheres diagnostisches Verfahren, so dass ein positiver NIPT Befund eine Abklärung mittels invasiver Diagnostik zur Karyotypisierung erfordert um einen falschpositiven Befund im NIPT bzw. ein plazentares Mosaik auszuschließen. Deshalb ist auch als Bezeichnung der „Nicht invasiver Pränatal-Test“ zu empfehlen. Bei erhöhtem Risiko für eine Trisomie in dem NIPT wird meist eine Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese indiziert. Sollten sich keine offensichtlichen Zeichen einer Trisomie im Ultraschall zeigen, ist eine Amniocentese zur Untersuchung des Chromosomensatzes zu favorisieren, die in der Regel erst ab der vollendeten 15. SSW erfolgt. Die Abklärung eines auffälligen NIPT-Befundes kann deshalb eine mehrwöchige Wartezeit erfordern, während ein frühzeitig erhobener, unauffälliger NIPT-Befund der seelischen Entlastung der Schwangeren, z. B. nach belasteter Vorgeschichte, dienen kann.</p>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	<p>Bei adäquater Aufklärung und genetischer Beratung sehen wir kein Schadenspotenzial.</p> <p>Allerdings muss darauf geachtet werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> • dass Aussagen zu Geschlechtschromosomen erst nach der 12. SSW erfolgen dürfen; • dass einer falschen Interpretation scheinbar auffälliger wie unauffälliger Testergebnisse durch adäquate Aufklärung und genetische Beratung entgegengewirkt wird; • dass die NIPD-Ergebnisse zu einer vermehrten Feststellung von Gonosomenfehlverteilungen (45,X; 47,XXY oder 47,XYY) in der Frühgravidität bzw. überhaupt in der Schwangerschaft mit entsprechender psychischer Belastung der Schwangeren führen werden • dass die Möglichkeit besteht, unklare Mosaik-Aneuploidiebefunde aus maternalem Blut zu erhalten, welche evtl. im Zusammenhang mit einer möglichen Tumorerkrankung der Schwangeren stehen könnten, mit der Konsequenz entsprechender Verunsicherung der betroffenen Frauen
Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	<p>In der Beratung von werdenden Eltern wie in der Begleitung von Familien mit behinderten Kindern erleben wir, wie sehr sich die Eltern bereits jetzt unter einem subtilen, aber sehr wirksamen sozialen Erwartungsdruck befinden, die vorhandenen Untersuchungsangebote auch zu nutzen, um ein gesundes Kind zur Welt zu bringen. Die werdenden Eltern fühlen sich zunehmend dafür verantwortlich, ein Kind mit einer Behinderung zu vermeiden. Je früher die vorgeburtliche Diagnostik angeboten wird und je einfacher die Untersuchungen sind, desto mehr wird sich – so unsere Befürchtung aus der Beratung der Eltern - dieser soziale Erwartungsdruck verstärken und desto größer wird zugleich der auch jetzt schon erlebte Rechtfertigungsdruck für Eltern sein, wenn sie die vorhandenen Untersuchungsangebote nicht nutzen bzw wenn sie ein Kind mit Behinderung zur Welt bringen.</p> <p>Es ist zu befürchten, dass der NIPD die Vorstellung, es gebe ein Recht auf ein gesundes Kind und die Erwartung an die Medizin, dieses gesunde Kind auch zu</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>garantieren, verstärken wird. Dazu trägt auch die Werbung der Anbieter bei, die suggerieren, ihr Test könne den Eltern Gewissheit verschaffen und die Gesundheit des Kindes sicherstellen.</p> <p>Auf diesem Hintergrund ist es für werdende Eltern auch schwierig, ihr Recht auf Nichtwissen in Anspruch zu nehmen, zumal nur wenige Kenntnis von diesem Recht haben.</p> <p>Es ist zu befürchten, dass das Angebot von NIPD nicht auf die Gruppe von Frauen mit einem medizinischen Befund für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Chromosomenbesonderheit beschränkt bleiben wird und sich mit der Zeit die Grenzen hin zu einem Screening auf Chromosomenbesonderheiten öffnen werden. Dies würde noch mehr, als das bisher schon der Fall ist, das Bild verstärken, dass ein Kind mit einer Behinderung heutzutage nicht mehr sein muss und vermieden werden sollte. Dies bekommen Eltern mit einem behinderten Kind auch häufig genug zu hören und zu spüren.</p> <p>Das aber ist mit unserem bisherigen gesellschaftlichen Konsens nicht vereinbar, dass Selektion in unserer Gesellschaft keinen Platz hat.</p>
<p>Gen-ethisches Netzwerk (GeN)</p>	<p>Die Gesellschaft und das Gesundheitssystem lassen sich von einer Logik der Machbarkeit technischer Entwicklungen vor sich hertreiben. Die immer billigere und genauere Verfügbarkeit genetischer Tests birgt nicht zu überschaubare Ausweitungstendenzen. Jetzt schon werden Tests auf genetische „Normabweichungen“ angeboten, die keine oder geringe Auswirkungen auf die Gesundheit des späteren Kindes haben. Die Dimensionen und Konsequenzen solcher Angebote sind für Laien kaum zu erfassen, die Idee einer selbstbestimmten, informierten Entscheidung wird damit endgültig zur Farce.</p>
<p>Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik</p>	<p>NIPD hat keinerlei therapeutischen Nutzen, sondern es geht hier um die Frage des Schwangerschaftsabbruchs. Die sich stetig ausweitenden Testverfahren signalisieren, dass es gesellschaftlich gewünscht und angestrebt wird, die Geburt eines Kindes mit einer Behinderung möglichst auszuschließen, das heisst, zu verhindern.</p> <p>Dies widerspricht der Behindertenrechtskonvention, die Deutschland 2009 ratifiziert hat. Nach Artikel 8 verpflichten sich die Unterzeichnerstaaten, „Klischees, Vorurteile und schädliche Praktiken gegenüber Menschen mit Behinderungen“ „in allen Lebenslagen zu bekämpfen“. Werden öffentliche Gelder und Ressourcen bereitgestellt, um die Geburt behinderter Kinder zu verhindern, ist dies eine solch schädliche Praxis.</p> <p>Die Vorstellung, die mehr und mehr gesellschaftlich Raum greift, es gäbe ein Recht auf ein Kind und es gäbe ein Recht auf ein Kind ohne eine Beeinträchtigung oder Behinderung, wird durch die NIPD weiter bestärkt.</p> <p>Das Testangebot wird die Sorge um das werdende Kind verstärken und noch mehr Frauen und Paare in Entscheidungskonflikte bringen. Durch die verschiedenen Testverfahren, die immer früher in der Schwangerschaft angeboten werden, erscheint es Frauen als „normal“, diese Tests durchzuführen, das Recht auf Nicht-Wissen und eine informierte Entscheidung kann immer weniger gewährleistet werden.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p>	<p>Die sehr niedrigschwellig angebotene Diagnostik von NIPD als Kassenleistung, könnte dazu führen, die gesellschaftliche Erwartung zu erzeugen, dass der Test genutzt werden muss. Er übt indirekt Druck auf Eltern aus, die sich für ihr Kind mit einer Trisomie entscheiden würden.</p> <p>NIPD verstärkt die Ängste und Verunsicherung der schwangeren Frau/Eltern in der sensiblen Phase der frühen Schwangerschaft und die Konnotation einer von Beginn an risikobehafteten Schwangerschaft.</p> <p>Damit kann NIPD als Kassenleistung zu einer weiteren Stigmatisierung von Menschen vorallem mit T21 führen und zu einer Stigmatisierung von Eltern die NIPD nicht in Anspruch genommen oder sich für ein Kind mit T13, T18 oder T21 entschieden haben.</p> <p>NIPD unterstützt die Selektion von Menschen auf Grund von genetischen Merkmalen.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Fa. Premaitha Health	Nein. Nicht anders als bisher unter Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften im GenDG. Die vorherige Beratung ist wichtig, wie auch der Hinweis auf dienotwendige invasive Diagnostik bei auffälligem Befund, insbesondere unter Berücksichtigung bekannter plazentar begrenzter Chromosomenaberrationen.
Prof. Dr. Henn	<p>Hinsichtlich des erfragten Schadenspotenzials ist zwischen somatischen Schädigungsrisiken</p> <p>a) für die Schwangere selbst, b) für den Feten, c) psychosozialen Folgen für Schwangere und Elternpaar sowie d) gesamtgesellschaftlichen Aspekten zu unterscheiden.</p> <p>a) Das somatische Schädigungsrisiko für die Schwangere selbst ist nach Einführung der NIPD eher geringer als zuvor, da invasive Pränataldiagnostiken mit eingriffsbedingtem Komplikationsrisiko, vor allem Amniozentesen, mit selektiverer Indikation durchgeführt werden können und letztlich wohl zwar die Gesamtzahl aller genetischen Pränataldiagnostiken zunehmen, die der invasiven Pränataldiagnostiken hingegen abnehmen wird.</p> <p>b) Für den Feten ist die NIPD als Eingriff, ebenso wie für die Schwangere, somatisch risikolos, auf Eingriffsebene gelten für ihn dieselben Überlegungen wie unter a) genannt: Die Wahrscheinlichkeit, dass durch den gesamten Prozess von Pränataldiagnostik ein genetisch unauffälliges werdendes Kind zu Schaden kommt, wird sich verringern. Geht man hingegen vom prospektiven Lebensinteresse des Feten aus, werden im Zusammenhang mit der bei allgemeiner Kassenfinanzierung zu erwartenden praktisch flächendeckenden Anwendung mehr Schwangerschaften mit Feten insbesondere mit Down-Syndrom aus medizinischer Indikation abgebrochen werden, sodass dies durchaus als Schadenspotenzial für die Gesamtheit derjenigen Feten zu bewerten ist, die mit einer durch NIPD erkennbaren Chromosomenanomalie gezeugt wurden.</p> <p>c) Für die Schwangere bzw. das Elternpaar kann eine hinsichtlich Kosten und Komplikationsrisiko niedrigschwelliges Angebot zur genetischen Pränataldiagnostik einerseits Schadenspotenziale verringern, weil bei der zeitnah nach einer auffälligen NIPD durchgeführten Amniozentese das Ergebnis deutlich früher vorliegt als nach einem konventionellen Vorgehen; dies könnte als Verringerung der Psycho-traumatisierung durch einen dann erfolgenden Schwangerschaftsabbruch bewertet werden. Es lässt sich aber auch umgekehrt argumentieren, dass bei größerer Gesamtzahl von Schwangeren, die genetische Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen werden, es häufiger überhaupt zu psychisch schwerwiegenden Entscheidungskonflikten hinsichtlich eines Schwangerschaftsabbruchs kommen wird.</p> <p>d) Das real größte Schadenspotenzial der NIPD sehe ich in der absehbaren Erosion der gesellschaftlichen Akzeptanz von Menschen mit durch NIPD prinzipiell erkennbaren Behinderungsarten, eventuell darüber hinaus sogar aus dem Missverständnis kompletter Verhinderbarkeit genetischer Behinderung durch NIPD heraus, von Menschen mit Behinderungen insgesamt. Weiterhin wird vermutlich gegenüber denjenigen Schwangeren bzw. Elternpaaren, die aus persönlichen, beispielsweise religiösen Gründen jede Form von Pränataldiagnostik mit der Option von Schwangerschaftsabbrüchen ablehnen, der gesellschaftliche Druck bis hin zu Schuldzuweisungen zunehmen.</p>
Prof. Dr. Wiesemann	<p>Schaden für die Schwangere (bzw. das betroffene Elternpaar)</p> <p>Hier müssen zwei Fallkonstellationen unterschieden werden:</p> <p>a) Wenn der Test bei nachgewiesenermaßen erhöhtem Risiko für Trisomie 13, 18 oder 21 eingesetzt wird, etwa bei erhöhtem Alter der Schwangeren oder nachdem andere Screening-Untersuchungen ein erhöhtes Risiko ergeben haben:</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In diesen Fällen sind Sensitivität und Spezifität des Tests hoch, d.h. weder werden Frauen unnötig beunruhigt, die eigentlich mit einem nicht betroffenen Feten schwanger sind, noch erhalten Frauen, deren Fetus betroffen, ist eine falsche Auskunft. Der Test ist in der Lage, unnötige invasive Pränataldiagnostik mit einem entsprechenden Abortrisiko zu vermeiden, zum Nutzen der schwangeren Frau sowie des Fetus. Der Test verkürzt die Zeit der Ungewissheit in der Schwangerschaft für jene schwangeren Frauen, die ein negatives Testergebnis erhalten, deutlich und trägt damit wesentlich zu einer Entlastung der schwangeren Frau und einem psychisch unkomplizierteren Verlauf der Schwangerschaft bei. Bei positivem Testergebnis kann der Schwangerschaftsabbruch ggf. früher durchgeführt werden und ist damit für die schwangere Frau weniger risikobehaftet.¹ Ein medizinisch kontrollierter Schwangerschaftsabbruch ist für die Frau weniger belastend als ein Spontanabort, dessen Wahrscheinlichkeit bei Trisomie 21 nach Aussagen von Morris und Alberman (2009) noch in der 13. Schwangerschaftswoche bei einem mütterlichen Alter von 35 Jahren bei 43% liegt.² (Die Spontanabortraten dürften bei Trisomie 13 und 18 höher ausfallen.)</p> <p>Wesentlich problembehafteter ist die zweite Fallkonstellation:</p> <p>b) Wenn der Test ohne nachgewiesenermaßen erhöhtes Risiko für Trisomie 13, 18 oder 21 eingesetzt wird, etwa bei jungen Frauen im Alter von 20-30 Jahren: Für diesen Anwendungsbereich gibt es derzeit meines Wissens noch keine Angaben zur Spezifität und Sensitivität, da die vorliegenden Studien mit älteren Frauen durchgeführt wurden. Es ist aber zu erwarten, dass bei deutlich abnehmender Prävalenz der prädiktive Wert ebenfalls deutlich sinken wird. Dies kann zur Folge haben, dass ein bei einer gesunden jungen Frau durchgeführter NIPD-Test für Trisomie 21 nur noch eine sehr unsichere Aussage erlaubt. Nach meinen Schätzungen ist dann ein positives Testergebnis nur noch in höchstens 1 von 3 bis 4 Fällen richtig. Dies kann bei unkritischer Anwendung gravierende Folgeprobleme nach sich ziehen: 1. die hohe Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs bei einem eigentlich nicht betroffenen Kind, weil die Frau und ggf. auch ihr/e behandelnde/r Gynäkologe/in die Problematik des niedrigen prädiktiven Werts des Tests nicht richtig einschätzen; 2. eine Zunahme invasiver Pränataldiagnostik bei jungen Frauen, um den Befund zu sichern, mit den damit verbundenen Risiken für Frau und Fetus und der dann u.U. immer noch bestehenden Gefahr eines falsch positiven Befunds und eines unnötigen Abbruchs. Für Trisomie 13 und 18, deren Prävalenz deutlich niedriger ist als beim Down-Syndrom, potenzieren sich diese Probleme einer Testung von jungen Frauen. Eine große Gefahr von Schaden droht also bei der unkritischen Ausweitung der Anwendung von NIPD auf jüngere Frauen.</p> <p><u>Schaden für Menschen mit Behinderung und ihre Familien</u></p> <p>Es wird oft die Befürchtung geäußert, die einfache Verfügbarkeit des Tests, die in Folge einer finanziellen Erstattung durch die Krankenkassen noch zunehmen könnte, führe dazu, dass sich die betroffenen Frauen unter Druck gesetzt fühlen, den Test auch durchzuführen, und dass die gesellschaftliche Akzeptanz von Menschen mit Behinderungen, insbesondere dem Down-Syndrom, abnehmen könnte. Dieser Effekt, so lautet ein weiteres Argument, könne sich noch verstärken, wenn in Folge der Diagnostik immer weniger Kinder mit Down-Syndrom geboren werden. Es gibt in Deutschland allerdings nur wenig objektive Daten zu diesen Fragen. Die wenigen vorhandenen empirischen Untersuchungen zeigen keinen solchen Trend. Im Gegenteil nehmen auch in der Wahrnehmung der betroffenen Familien die Unterstützung und der Respekt für Menschen mit Behinderung seit einiger Zeit deutlich zu. Lenhard et al. (2007) untersuchten die Einstellungen von Müttern mit Kindern mit Down-Syndrom 1969-72 und 2003 im Vergleich. Dabei ergab sich, dass 2003 fast doppelt so viel Mütter wie 1969-72 sagten, dass sie Unterstützung und Respekt erfahren, und noch 1969-72 viermal so viel Mütter wie 2007 sagten, dass es besser wäre, wenn ihr Kind nicht leben würde.³ Morris und Alberman konstatieren über eine Beobachtungszeit von mehreren Jahrzehnten, dass die Zahl der Frauen, die eine Pränataldiagnostik auf Down-Syndrom ablehnen, konstant bei etwa 30% liegt, also durch das zunehmende Angebot der Pränataldiagnostik nicht gestiegen ist. Auch blieb die Zahl der Kinder, die mit Down-Syndrom in England</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und Wales im Zeitraum von 1990-2006 geboren wurden, trotz des flächendeckenden Screening-Angebots konstant. Studiert man die Daten des European Health Information Gateways zu den Geburten von Kindern mit Down Syndrom, so zeigt sich über die Jahre kein genereller Trend zur Abnahme der Geburtenrate.⁴ Vermutlich sind in diesem Bereich andere Faktoren als das reine Angebot von pränataler Diagnostik ausschlaggebend, insbesondere die Unterstützung, die Familien mit behinderten Kindern gewährt wird, sowie die Anstrengungen der Gesellschaft, die Teilhabe von Menschen mit Behinderungen zu gewährleisten. Eine ergebnisoffene Beratung der Schwangeren durch qualifizierte Berater ist vermutlich ebenfalls von Bedeutung.</p> <p><u>Literatur:</u></p> <p>¹ Aus der Perspektive eines graduell zunehmenden Lebensschutzes, der von vielen Ethikern und auch – indirekt – im deutschen Abtreibungsrecht vertreten wird, ist ein früher Schwangerschaftsabbruch auch deshalb einem späteren vorzuziehen, weil der Fetus dann wegen des noch nicht ausgebildeten ZNS nicht in der Lage ist, Leid zu empfinden.</p> <p>² Diese Studie legt die meines Erachtens zuverlässigsten epidemiologischen Daten zum Down-Syndrom vor: JK Morris, E Alberman: Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales (2009) British Medical Journal, online first http://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b3794.full.pdf. Morris und Albermann konstatieren: "only 57% of Down's syndrome fetuses diagnosed at 13 weeks' gestation result in a live birth", p. 2.</p> <p>³ Lenhard W, Breitenbach E, Ebert H, Schindelbauer-Deutscher J, Henn W (2004): Zur Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik unter Eltern von Kinder mit Behinderung. GenomXPress, 2:16-17. Vgl. a. Lenhard W., Breitenbach E., Ebert H., Schindelbauer-Deutscher J. & Henn W.: "The psychological benefit of diagnostic certainty for parents of disabled children: Lessons from Down syndrome", American Journal of Medical Genetics 133A, Seiten 170-175. Online publiziert am 21. Januar 2005, DOI 10.1002/ajmg.a.30571</p> <p>⁴ European Health Information Gateway: https://gateway.euro.who.int/en/visualizations/choropleth-map-charts/hfa_603-births-with-downs-syndrome-per-100-000-live-births/#table.</p>
<p>Deutsche Bischofskonferenz</p>	<p>Unter spezifisches Schadenspotenzial fallen im Folgenden insbesondere die ethischen Anfragen, die sich auf „Schaden“ sehr unterschiedlicher Natur beziehen können und den Schadensbegriff weiter ziehen als aus medizinischer Sicht üblich. Aus ethischer Sicht sind dabei vor allem folgende Punkte zu nennen:</p> <p>a. NIPD ist ein Diagnoseverfahren, das keinerlei Bezug zu therapeutischen Maßnahmen aufweist. Es ist außerdem in seinem Informationswert insofern sehr begrenzt, als es allein das Vorliegen einer genetischen Disposition zu einer Trisomie anzeigt, ohne irgendwelche Aussagen darüber treffen zu können, welcher individuelle Schweregrad der Manifestation der Erkrankung im Einzelfall tatsächlich zu erwarten ist.</p> <p>b. NIPD erfasst zudem sehr unterschiedliche Krankheitsbilder, die für den Anlageträger / die Anlageträgerin selbst wie auch für die werdenden Eltern ganz unterschiedliche Folgen haben. Insofern mit der Trisomie 21 auch ein Krankheitsbild erfasst wird, das nach gegenwärtigem Wissensstand mit einer langen Lebensperspektive und hoher subjektiver Lebenszufriedenheit für den Anlageträger / die Anlageträgerin verbunden ist, wird deutlich, dass hier eine fremdnützige Ausweitung der genetischen Frühdiagnostik auch auf solche Beeinträchtigungen intendiert ist, die den engen Kreis der lebensbedrohlichen Erkrankungen bei weitem überschreiten.</p> <p>c. NIPD ist eng mit dem ungelösten Problem der Diskriminierung werdenden menschlichen Lebens auf Grund individueller und gesellschaftlicher Wertungen verbunden. Sie fördert anders als die herkömmliche PND die Einführung eines generellen Screenings auf vielerlei (potenzielle) genetische Störungen und Eigenschaften. Damit wäre bei jeder Schwangerschaft eine Prüfung vorgesehen, bei der es um Austragen oder Abtreiben des Kindes geht, da bei den meisten genetischen Störungen keine Therapie oder Änderung der unerwünschten Eigenschaften mög-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>lich ist. Der faktische Einsatz des Bluttests als Screening würde dazu führen, dass eine sehr hohe Zahl an Kindern mit einer Behinderung nicht mehr geboren werden.</p> <p>d. Neu hinzu tritt die Gefahr der Diskriminierung aufgrund des Geschlechts oder anderer sozial präferierter Eigenschaften, da die NIPD vor der 12. SSW durchgeführt werden kann. Es steht zu erwarten, dass das Portfolio der Erkrankungen beständig erweitert wird. Es ist eine ungelöste Frage, wer über den Kreis der zu untersuchenden (potenziellen) Störungen und Eigenschaften bestimmt. Derzeit machen die Forschung und die pharmazeutischen Anbieter die Vorlage. Sie stehen – auch aufgrund bestehender Rechtsprechung („Kind als Schaden“) und damit bestehender Berufs- bzw. Prozessrisiken der Ärztinnen und Ärzte – im Widerspruch zur UN-Behindertenrechtskonvention, welche die Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang ratifiziert hat.</p> <p>e. Einem generalisierten Einsatz von NIPD könnten sich Frauen kaum mehr entziehen. Die Freiheit, den Test abzulehnen, geht verloren.</p> <p>f. Aufgrund der immer früheren Anwendung des Testverfahrens, etwa ab der 10. SSW, entsteht – wegen der rechtlichen Bestimmungen zum ersten Schwangerschaftstrimester – ein noch größerer Druck zu einem Abtreibungsautomatismus. Die Abbrüche werden in zeitlicher Eile und Not durchgeführt. Es bleibt kaum eine Gelegenheit die Entscheidung zu überdenken oder Beratungsangebote zu nutzen. Hierdurch werden die psychischen und sozialen Folgen des übereilten Abbruchs verkannt. Die negativen Folgen (z.B. tiefe Trauer, Schuldgefühle, Übererregungssymptome, Depressionen, Ängste, Beziehungsstörungen) werden nicht realisiert.</p> <p>g. Aus der zeitlichen Vorverlegung der genetischen Frühdiagnostik kann auch ein Nachteil für die werdenden Eltern erwachsen. Chromosomenanomalien führen zu Beginn der Schwangerschaft ohnehin häufig zu Spontanaborten. Werden diese jedoch durch NIPD sehr früh detektiert, werden Eltern in einen ethischen Entscheidungskonflikt gebracht, der bei einem späteren Zeitpunkt der Untersuchung gar nicht mehr gegeben wäre. Mehr an Information in einem sehr frühen Stadium der Schwangerschaft führt zu einem Mehr an psychischer und moralischer Belastung. Zudem trägt eine frühe Zugänglichkeit und Finanzierung des Bluttests dazu bei, dass eine Schwangerschaft weniger als gute Hoffnung denn als Schwangerschaft auf Probe gesehen wird. Dies belastet Frauen und Paare psychisch, da die Möglichkeit eines Abbruchs immer mitgedacht wird.</p> <p>h. Höchst ambivalenter Natur ist auch die technische Einfachheit der Anwendung von NIPD. Die simple Blutentnahme suggeriert durch ihre äußere Ähnlichkeit zu anderen ärztlichen Vollzügen eine Harmlosigkeit, die über den tatsächlichen Charakter und die moralische Tragweite der Maßnahme hinwegtäuscht. Eine solche Verschleierungstendenz steht im Widerspruch dazu, dass der mündige Patient in größtmöglicher Transparenz über die Chancen und Risiken einer ärztlichen Maßnahme umfassend aufgeklärt werden sollte.</p> <p>i. Bisher schon ist mit Blick auf die invasiven Verfahren der PND das wichtige Anliegen einer kompetenten psychosozialen Beratung nur sehr unzureichend eingelöst. Der Beratungsbedarf wird sich durch häufigeren Einsatz von NIPD und häufigeren Diagnosen ganz erheblich vergrößern. Entsprechende Beratung vor dem Einsatz und erst recht mit Erhalt der Diagnose ist aus ethischer Sicht unverzichtbar für eine verantwortliche und somit wirklich autonome Entscheidung von schwangeren Frauen bzw. werdenden Eltern in solchen sensiblen ethischen Konfliktsituationen (s.u. zu Fragen 10-13).</p> <p><u>Forderungen aus ethischer Sicht:</u></p> <p>a. Die NIPD sollte grundsätzlich erst nach der 12. SSW ausschließlich für sogenannte Risikoschwangerschaften angewendet werden, so dass jede Ausweitung in Richtung einer generellen Screening-Methode, die den Charakter der Schwangerschaft nachteilig zur Schwangerschaft auf Probe verändern würde, ausgeschlossen bleibt. Alle für die herkömmlichen Testverfahren der invasiven PND geltenden rechtlichen Regelungen und die bereits gegebenen differenzierten Beratungsangebote sollten mit Blick auf die NIPD zur Anwendung kommen. Diese sollte um eine vorausgehende psychosoziale und nicht nur medizinische Beratung ergänzt werden.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>b. Schon mit Blick auf die invasiven Verfahren der PND ist die Notwendigkeit einer kompetenten psychosozialen und ethischen Beratung nur sehr unzureichend eingelöst. Der Beratungsbedarf wird sich durch den häufigeren Einsatz von NIPD erheblich vergrößern. Entsprechende Beratung vor dem Einsatz und erst recht mit Erhalt der Diagnose ist aus ethischer Sicht unverzichtbar für einen verantwortlichen Umgang mit sensiblen ethischen Konfliktsituationen. Hierfür gibt es jedoch keine ausreichenden Kapazitäten. Sie müssten im Fall der Einführung von NIPD als Kasernenleistung stark ausgebaut werden.</p> <p>c. Es ist absehbar, dass sich die Tendenz verstärken wird, die grund- und menschenrechtswidrige embryopathische Indikation faktisch in die medizinische Indikation einwandern zu lassen. Unbeschadet der grundsätzlichen Ablehnung der Legalität von Schwangerschaftsabbrüchen ist darauf hinzuweisen, dass die medizinische Indikation einen Abbruch nur dann legalisiert, wenn der Grad einer Schädigung des Feten zu einer erheblichen Beeinträchtigung der leiblichen und/oder seelischen Gesundheit der schwangeren Frau führt und diese Beeinträchtigung nicht durch andere Maßnahmen abgewendet werden kann (vgl. §218a Abs. 2 StGB). Schon heute ist aber erkennbar, dass das Vorliegen eines Verdachts auf Trisomie 13/18/21 zur Unterstellung einer solchen schweren Gefährdung der körperlichen und/seelischen Gesundheit der Schwangeren führt – mit der Folge, dass in über 90 % der Fälle ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen wird. Deshalb gilt es, die medizinische Indikation in einer Weise neu zu definieren und zu beschränken, dass sie nicht die Wiedereinführung der embryopathischen Indikation ermöglicht.</p> <p>d. Es ist unabdingbar, eine differenzierte Diskussion hinsichtlich der Frage zu führen, wem die Entscheidung darüber obliegt, welche genetischen Störungen und Eigenschaften des Kindes im Portfolio von NIPD enthalten sein sollen.</p> <p>e. Die Information, Aufklärung und Beratung vor einer NIPD sollte daher als zentrale Information beinhalten, dass es für die feststellbaren genetischen Störungen keine medizinischen Therapien gibt. Auch ist differenziert darauf hinzuweisen, dass ein positives Testergebnis lediglich Auskunft darüber zu geben vermag, dass eine bestimmte Chromosomenanomalie gegeben ist, nicht, wie stark die konkrete Behinderung des Kindes sein wird. Es muss angesichts des nachvollziehbaren Wunsches der schwangeren Frau bzw. der werdenden Eltern, das Kind möge gesund sein, schließlich auch deutlich gemacht werden, dass es sich bei dem Bluttest lediglich um einen negativen Suchtest handelt, der bestimmte Auffälligkeiten erfasst, aber niemals so etwas wie eine „Garantie“ für die Geburt eines gesunden Kindes geben kann.</p> <p>f. Im Falle einer auffälligen Diagnose ist es wichtig, dass den Eltern sowohl eine ärztliche / humangenetische als auch eine psychosoziale Beratung zur Verfügung steht. Dabei müssen die verfassungsrechtlichen Bestimmungen zum Lebensschutz und konkrete Unterstützungsangebote maßgeblich sein, damit nicht eine Abtreibung aus Uninformiertheit, unter einem problematischen Zeitdruck oder im Zeichen einer gewissen Überforderung erfolgt.</p>

8. Welche Aspekte begründen die medizinische Notwendigkeit der NIPD?

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. Eber	Die schwere Retardierung vieler Kinder mit Down Syndrom, die hohe Belastung der Eltern und der Familien und der Geschwister.
LifeCodexx AG	Ob und zu welchem Zeitpunkt ein NIPT in der jeweiligen persönlichen Situation sinnvoll sein kann, obliegt nach unserem Verständnis allein der gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patientin.
Nareta Inc.	Vermeidung von invasiven Eingriffen; Deutlich verbesserte Genauigkeit gegenüber der traditionellen biochemischen Tests (PAPP-A, Beta-HCG)

Einschätzende(r)	Antwort
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	NIPD ist eine hervorragende Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit für eine Chromosomenzahlstörung bezüglich Trisomie 13,18,21 per Blutabnahme bei schwangeren Frauen zu ermitteln inklusive sehr seltener Deletionen etc. (siehe Frage 3). Sie gibt keinerlei Auskunft über viel häufigere strukturelle embryonale/fetale Anomalien, deren Ausschluss von schwangeren Frauen und Ihren Familien erwartet wird.
Cenata GmbH	Eine medizinische Notwendigkeit ergibt sich aus der erheblichen Reduktion an unnötigen invasiven Prozeduren (Faktor 90 niedrigere Falsch-Positiv-Rate gegenüber dem Ersttrimester-Screening [6]) mit in der Folge einem Rückgang an Aborten nicht von einer Trisomie betroffener (gesunder) Feten.
Dr. Kiefersauer	Diese Aspekte rechtfertigen niemals eine Tötung.
Frau Duckeck (Hebamme)	Keine.
Frau Pantle (Hebamme)	Keine, notwendig wäre gezielte Aufklärung, wie ein Leben mit Behinderung wirklich aussieht. Nicht nur Schreckgespenster.
Frau Heck (Hebamme)	Die Abortrate bei Amniozentese liegt bei 0,5-1%. Mit NIPD würde es hier noch einmal eine Vorselektion geben. Bei auffälligen Ergebnissen würde erst dann die Amniozentese zum Einsatz kommen. Eventuell könnten Aborte geringer gehalten werden.
Fa. Illumina	Die Verfügbarkeit von NIPD für einen größeren Gestationsalterbereich (10. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Schwangerschaft – im Gegensatz zu Chorionzottenbiopsie und Amniozentese, die nur während eines bestimmten, kürzeren Zeitraums während der Schwangerschaft durchgeführt werden können). NIPD wird nur durch Blutabnahme durchgeführt und benötigt keine Daten eines bestimmten Ultraschallmarkers (d. h. – Nackentransparenz) oder die Fachkenntnis eines spezialisierten Anbieters (d. h. – eines erfahrenen Anbieters für Chorionzottenbiopsie, Amniozentese oder Nackentransparenzmessung). Potenziell schnellere Ergebnisse bei NIPD im Vergleich zu Ergebnissen aus Chorionzottenbiopsie und Amniozentese. Die niedrigere FPR (siehe Frage 7) Die Empfehlung von wissenschaftlichen Gesellschaften. Die Präferenzen von Patientinnen und Dienstleistern im Gesundheitswesen. In Tabelle 2 sind die aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen hervorgehoben.
BRAHMS GmbH	Beim Einsatz von cfDNA-Tests als sekundäres Screening geht es primär um die Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem kombiniertem Ersttrimester-Screening. Quellen: Schmid M et al. „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 Nicolaidis KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. „First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing.“ Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jul;42(1):41–50, siehe free full text unter http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.12511/full
DGPM	Im Vergleich zu den anderen Testverfahren hat die zellfreien DNA-Analyse eine deutlich verbesserte Testgüte in der Risikoeinschätzung einer Trisomie 21. Die Detektionsrate übersteigt die bisherigen Testverfahren deutlich. Noch entscheidender ist aber die niedrigere Falsch-Positivrate, die bei 0,1% liegt. Alle weiteren Risikobewertungsverfahren orientieren sich an einer Falsch-Positivrate von etwa 3%. Durch die cfDNA-Analyse lassen sich daher unnötige invasive Eingriffe (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) vermeiden. Dadurch sinkt auch die Rate an Fehlgeburten, die durch die Eingriffe verursacht werden. In der folgenden Tabelle sind die positiven Vorhersagewerte der Risikoeinschät-

Einschätzende(r)	Antwort																								
	<p>zungsverfahren mit auffälligem Ergebnis angegeben. Es wird eine Prävalenz der Trisomie 21 von 1:500 zugrunde gelegt.</p> <table border="1" data-bbox="416 349 1398 813"> <thead> <tr> <th data-bbox="422 353 767 416">Untersuchungsverfahren[□]</th> <th data-bbox="774 353 981 416">Detektionsrate[□]</th> <th data-bbox="987 353 1189 416">Falsch-Positivrate[□]</th> <th data-bbox="1195 353 1391 416">Positiver-Vorhersagewert[□]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="422 425 767 456">Mütterliches Alter[□]</td> <td data-bbox="774 425 981 456">60%[□]</td> <td data-bbox="987 425 1189 456">22%[□]</td> <td data-bbox="1195 425 1391 456">0,5%[□]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 465 767 555">Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u>[□]</td> <td data-bbox="774 465 981 555">80%[□]</td> <td data-bbox="987 465 1189 555">3,5%[□]</td> <td data-bbox="1195 465 1391 555">4,4%[□]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 564 767 676">Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies <u>β-hCG</u> (kombiniertes <u>Ersttrimester-Screening</u>)[□]</td> <td data-bbox="774 564 981 676">90%[□]</td> <td data-bbox="987 564 1189 676">3,5%[□]</td> <td data-bbox="1195 564 1391 676">4,9%[□]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 685 767 748">Mütterliches Alter + <u>Softmarker</u> im <u>zweiten Trimenon</u>[□]</td> <td data-bbox="774 685 981 748">69%[□]</td> <td data-bbox="987 685 1189 748">12%[□]</td> <td data-bbox="1195 685 1391 748">1,1%[□]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 757 767 813">Mütterliches Alter + <u>zellfreie fetale DNA</u>[□]</td> <td data-bbox="774 757 981 813">99,4%[□]</td> <td data-bbox="987 757 1189 813">0,1%[□]</td> <td data-bbox="1195 757 1391 813">66,5%*[□]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="408 846 1406 936">*Sollten die etwa 2% ergebnislosen Untersuchungen der zellfreien DNA-Analysen als falsch-positive Fälle eingruppiert werden, läge der positive Vorhersage bei 8,6%.</p>	Untersuchungsverfahren [□]	Detektionsrate [□]	Falsch-Positivrate [□]	Positiver-Vorhersagewert [□]	Mütterliches Alter [□]	60% [□]	22% [□]	0,5% [□]	Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u> [□]	80% [□]	3,5% [□]	4,4% [□]	Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies <u>β-hCG</u> (kombiniertes <u>Ersttrimester-Screening</u>) [□]	90% [□]	3,5% [□]	4,9% [□]	Mütterliches Alter + <u>Softmarker</u> im <u>zweiten Trimenon</u> [□]	69% [□]	12% [□]	1,1% [□]	Mütterliches Alter + <u>zellfreie fetale DNA</u> [□]	99,4% [□]	0,1% [□]	66,5%* [□]
Untersuchungsverfahren [□]	Detektionsrate [□]	Falsch-Positivrate [□]	Positiver-Vorhersagewert [□]																						
Mütterliches Alter [□]	60% [□]	22% [□]	0,5% [□]																						
Mütterliches Alter + biochemische Verfahren wie <u>Quadruple-Test</u> [□]	80% [□]	3,5% [□]	4,4% [□]																						
Mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PAPP-A + freies <u>β-hCG</u> (kombiniertes <u>Ersttrimester-Screening</u>) [□]	90% [□]	3,5% [□]	4,9% [□]																						
Mütterliches Alter + <u>Softmarker</u> im <u>zweiten Trimenon</u> [□]	69% [□]	12% [□]	1,1% [□]																						
Mütterliches Alter + <u>zellfreie fetale DNA</u> [□]	99,4% [□]	0,1% [□]	66,5%* [□]																						
BVNP	Keine, aus rein medizinischer Sicht bietet NIPT vor dem Hintergrund der neu kalkulierten, unendlich niedrigen Risiken der CVS (Vergl. Publikation Wulff CB et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2016: 47(1): 38-44) weder medizinisch-informationell noch im Sinne der Betrachtung von eingriffsspezifischen Risiken einen Benefit zu anderen etablierten Diagnoseverfahren.																								
DEGUM	Eine Indikation zum Screening auf Trisomien gründet ausschließlich auf dem nach eingehender (komplexer) genetischer Beratung und unauffälliger Ultraschall-Feindiagnostik formulierten Wunsch der Schwangeren, ihr Risiko für das Vorliegen einer Trisomie beim Ungeborenen zu individualisieren.																								
Roche Diagnostics Deutschland	<p>Durch die hohe Spezifität von NIPT kann die Anzahl an invasiven Eingriffen nach auffälligem Ultraschall bzw. Ersttrimesterscreening und das damit verbundene Fehlgeburtsrisiko sowie die psychische Belastung der Schwangeren verringert werden (Schmid et al., 2015).</p> <p>Der Einsatz von NIPT wurde lange Zeit von anerkannten Fachgesellschaften nur im Risikokollektiv empfohlen, dh. in erster Linie der Einsatz als sekundäre Screening-Methode nach vorangegangenem, auffälligem Combined-Test (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics, 2012; Benn et al., 2013; Devers et al., 2013; Gregg et al., 2013). Beim Einsatz als sekundäres Screening-Verfahren nach einem durchgeführten Ersttrimesterscreening (Combined-Test) kann NIPT eine Reduktion der Falsch-Positiv-Rate von 3,4% auf <0,1% bewirken (Gil et al., 2015; Kagan et al., 2015). Dadurch kann das Risiko einer Fehlgeburt durch Reduktion von unnötigen invasiven Eingriffen (i.e. Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) deutlich reduziert werden.</p> <p>Neue Studien zeigen, dass zellfreie DNA-Tests auch in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko eine dem Combined-Test weit überlegene Sensitivität und Spezifität haben und der Einsatz von NIPT als primäre Screening-Methode sinnvoll ist (Bianchi et al., 2014; Norton et al., 2015).</p> <p>Im primären Screening mit NIPT können Erkennungsraten von > 99 % für Trisomie 21 bei gleichzeitig niedriger falsch-positiv Rate von < 0,1 % erreicht werden (Gil et al., 2015).</p> <p>NIPT kann als Screeningmethode bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft (ab SSW 10+0) durchgeführt werden und verlängert dadurch beim Einsatz als primäres Screening-Verfahren den Entscheidungszeitraum werdender Eltern.</p>																								

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Grundsätzlich sollte jede schwangere Frau über die Möglichkeit des Screenings nach fetalen strukturellen und genetischen Erkrankungen informiert werden und bei dieser Gelegenheit über die verschiedenen Methoden (Combined-Test, NIPT und die invasive pränatale genetische Diagnostik) sowie deren Erkennungsraten und Risiken aufgeklärt werden (Schmid et al., 2015). Laut Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik sollte NIPT allen Schwangeren verfügbar gemacht werden, da hier die Abwägung von Eingriffsrisiko (wie bei der invasiven Pränataldiagnostik) gegen die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheit des Kindes entfällt (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, 2012).</p>
<p>Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik</p>	<p>Die medizinische Notwendigkeit einer NIPD ist fallspezifisch zu beurteilen: einer Patientin mit erhöhtem adjustiertem Risiko für Trisomie 21 nach Ersttrimesterscreening bei gleichzeitiger Ablehnung einer invasiven Diagnostik kann nur eine NIPD angeboten werden, um eine Klärung des fetalen Trisomiestatus zu erreichen.</p>
<p>Cara Beratungsstelle</p>	<p>Die Anwendung der NIPD hat keinerlei therapeutische Konsequenz während der Schwangerschaft, falls das Kind ausgetragen werden würde. Einziges Ziel der NIPD zu diesem Zeitpunkt ist es, gegebenenfalls einen Schwangerschaftsabbruch so früh wie möglich durchführen zu können.</p>
<p>DGGG</p>	<p>Die medizinische Notwendigkeit für den NIPT ergibt sich bei einem spezifischen Risiko für die Trisomie 21, 13 und 18 in der Schwangerschaft und stellt ein deutlich risikoärmeres Testverfahren aus mütterlichem Blut im Vergleich zur abortbehafteten Punktion des Uterus bei der invasiven Diagnostik dar. Durch den NIPT lassen sich invasive Eingriffe (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) vermeiden, die vornehmlich der Ausschlussdiagnostik einer Trisomie 21 dienen. Dadurch sinkt die Anzahl der Fehlgeburten, die durch die invasiven Eingriffe verursacht werden. In vielen Nachbarländern wird die Kombination aus dem Ersttrimester-Screening und dem NIPT propagiert. Dabei wird ein Mehr-Stufen-Konzept angewendet: Zunächst erfolgt ein Ersttrimester-Screening. Damit wird der Anteil der Schwangeren, die von dem NIPT profitieren könnten, definieren. In der Regel wird bei einem deutlich erhöhten Risiko, z. B. bei Nachweis von Anomalien, direkt zur invasiven Abklärung geraten. Bei einem sehr niedrigen Risiko wird auf eine invasive Diagnostik und den NIPT verzichtet, da die Prävalenz der Erkrankung gering ist. Dem Kollektiv mit einem intermediären Risiko, das 10-15% aller Schwangeren betrifft, wird der NIPT angeboten. Viele Schwangere lassen auch in Deutschland das ETS zur Risikoabklärung für Trisomien durchführen. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass dieses nicht Bestandteil des GKV-Leistungskatalogs ist, so dass das o.g. Zweistufenkonzept in der Form nicht umgesetzt werden kann. Auf der Basis der geltenden Mutterschaftsrichtlinien besteht deshalb eine medizinische Notwendigkeit für den NIPT bei Schwangeren mit einem spezifisch für Trisomie 21, 13 oder 18 erhöhten Risiko. Dieses kann sich sowohl aus dem fortgeschrittenen maternalen Alter als auch einem vorausgehenden Screeningtest ergeben. Bei V.a. Anomalien im Ultraschallscreening, Trisomie 13 oder Trisomie 18 sollte primär eine weiterführende Ultraschalldiagnostik und kein NIPT erfolgen um die Indikation zur invasiven Diagnostik zu prüfen und unwirtschaftliche Doppeluntersuchungen zu vermeiden.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)</p>	<p>Bei nachgewiesener hoher Sensitivität und Spezifität ermöglicht die NIPD einen Rückgang der invasiven Pränataldiagnostik und damit Reduzierung punktionsbedingter Fehlgeburten von ca. 0,3-0,5%.</p>
<p>Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.</p>	<p>Es gibt keine medizinische Notwendigkeit für diesen Test: Der NIPD sucht ausschließlich nach Chromosomenbesonderheiten beim Embryo bzw Föten, die weder während der Schwangerschaft noch nach der Geburt behandelt werden können. NIPD ist daher ein ausschließlich selektiver Test ohne jedes therapeutische Potential, der weder die medizinische Versorgung der Mutter noch des Kindes verbessern kann. Der NIPD kann lediglich den Merkmalsträger identifizieren und die be-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	reits getroffene Entscheidung der Eltern für ihr Kind wieder in Frage stellen. Er hat daher keinen medizinischen Nutzen, weder für die schwangere Frau noch für das ungeborene Kind.
Fa. multiplicom	<p>There are different models to implement NIPT in the current prenatal screening. As a continuous method: secondary screening for trisomy 21 (Down syndrome) for the reduction of unnecessary invasive procedures, e.g. in the UK. Or as a primary test often in combination with Ultrasound, e.g. in the Netherlands from April 2017 onwards.</p> <p>Dondorp et al. Eur. J. of Human Genetics (2015), 1–13</p>
Gen-ethisches Netzwerk (GeN)	Keine, siehe http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/GID/240/braun/aus-logik-aufger%C3%BCttelt
Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	Es gibt keinerlei medizinische Notwendigkeit, da es keine therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten während der Schwangerschaft gibt. Einziges Ziel der NIPD ist ggfs. der Schwangerschaftsabbruch in der Frühschwangerschaft.
Fa. Premaita Health	Insbesondere die Reduktion invasiver Eingriffe nach bisherigem sog. maternalem Altersrisiko um ca. 88% mit damit einhergehender Reduktion von Aborten gesunder Feten.
Prof. Dr. Henn	<p>Notwendig im engen Wortsinne kann eine medizinische Behandlung prinzipiell nur dann sein, wenn durch sie bei gegebener Indikation für die zu behandelnde Person eindeutig mehr Nutzen als Schaden erwarten ist. In der Sonderkonstellation der fetomaternalen Einheit ist aber der auf einen potentiellen Schwangerschaftsabbruch gerichteten Pränataldiagnostik ein unlösbarer Interessenkonflikt zwischen Schwangerer und werdendem Kind immanent.</p> <p>Nachdem vor gut 30 Jahren durch den Gesetzgeber bzw. höchstrichterliche Urteile die genetische Pränataldiagnostik für zulässig erklärt wurde und inzwischen eine gesellschaftlich breit akzeptierte Realität ist, kann im Zusammenhang mit der hier zu erörternden aktuellen Fragestellung diese Grundsatzfrage nicht neu gestellt werden. Im Vergleich zu den bisherigen Techniken der genetischen Pränataldiagnostik mit invasiven Verfahren bzw. den im Vergleich zu NIPD sehr ungenauen nicht-invasiven Serum- oder Ultraschallscreenings stellt die NIPD im Sinne des ärztlichen Gebotes zur Schadenvermeidung aber einen relevanten Fortschritt dar, ohne dadurch schon als notwendig bezeichnet werden zu können.</p>
Deutsche Bischofskonferenz	<p>Unter medizinischen Gesichtspunkten ist unumstritten, dass NIPD nur bei speziellen Indikationen sinnvoll sein kann, in keinem Fall flächendeckend als Screening. Leider orientiert sich der Indikationskatalog aber an den Mutterschaftsrichtlinien, was impliziert, dass nahezu alle Schwangerschaften inkludiert sind oder es sein werden. Hierdurch wird das positive Potenzial des Tests ins Gegenteil verkehrt. Schwangere werden beunruhigt. Bindungsängste und Bindungsstörungen werden durch noch mehr Pränataldiagnostik bewirkt.</p> <p>Durch die sehr frühe Durchführbarkeit der NIPD werden positive Befunde im Sinne der Testanordnung bereits vor der 14. SSW erhoben. Die Schwangere wird mit der Diagnose in einer Phase der Schwangerschaft konfrontiert, in welcher der Schwangerschaftsabbruch noch relativ unproblematisch und ohne hohe Hürden durchgeführt werden kann. Gleichzeitig läuft die Phase des möglichen Abbruchs nach der „Fristenregelung“ jedoch ab, so dass ein hoher psychischer Druck erzeugt wird. Bereits heute liegt die Quote der Schwangerschaftsabbrüche im Falle von Trisomie 21 bei über 90%. Es ist damit zu rechnen, dass diese Quote noch weiter anwächst. Diese Abbrüche werden in zeitlicher Eile und Not durchgeführt. Es bleibt</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>kaum eine Gelegenheit die Entscheidung zu überdenken oder Beratungsangebote zu nutzen. Hierdurch werden die psychischen und sozialen Folgen des übereilten Abbruchs verkannt. Die negativen Folgen werden nicht realisiert.</p> <p>Durch die sonografische Pränataldiagnostik (Ersttrimesterscreening) wird eine Entdeckungsrate für Trisomie 21 von bis zu 96% erreicht. Für die Trisomien 13 und 18 ist die Entdeckungsrate jedoch noch viel höher (bis 98% für Trisomie 18; 99,5% für Trisomie 13), da diese Erkrankungen nahezu immer entdeckbare körperliche Stigmata aufweisen. Es ist nicht ersichtlich, warum das Ersttrimesterscreening bisher nie als Kassenleistung anerkannt wurde (und nach wie vor Selbstzahlerleistung ist), wohingegen die Diskussion bei NIPD eindeutig in diese Richtung zu gehen scheint. Respektive der hohen Detektionsleistung der Sonografie und respektive der Tatsache, dass viele weitere Erkrankungen durch das Ersttrimesterscreening detektiert werden können (weit über das Spektrum der NIPD hinaus), bleibt die Frage nach dem zusätzlichen Nutzen der NIPD. Dieser ist nicht in jedem Falle, möglicherweise aber im Einzelfall ersichtlich.</p> <p>NIPD beruht technisch auf der Detektion von sogenannter zellfreier DNA (cff DNA). Die erkannten und isolierten Sequenzen werden in den unterschiedlichen Testsystemen der Anbieter unterschiedlich aufgearbeitet, stammen aber überwiegend aus der Plazenta und nicht von Feten selbst. Dies birgt Risiken bei der statistischen Risikoberechnung (NIPD funktioniert, wie auch die Sonografie, nicht als wirkliches Diagnostikum, sondern als Tool zur Errechnung eines individuellen Risikos), was sich in unterschiedlichen Detektionsraten der Testsysteme spiegelt. Es gibt also keine harmonisierte Detektionsrate bei den unterschiedlichen Anbietern, leider auch keinen Hinweis der Krankenversicherungen, welcher Test denn nun letztlich zugelassen werden kann und welcher nicht.</p> <p>Darüber hinaus geht das Alter der Patientin in die Risikoberechnung der NIPD ein (Eingangswahrscheinlichkeit). Bei sehr jungen Frauen wird die NIPD dadurch deutlich ungenauer. Hierüber wird bei den Testergebnissen jedoch nicht aufgeklärt. Bei Frauen unter 25 Lebensjahren kann die Detektionsrate des Ersttrimesterscreenings letztlich höher sein, als bei NIPD. Junge Frauen verlieren mit NIPD Sicherheit.</p> <p>Die Sensitivität und Spezifität der NIPD bezüglich der Diagnostik von numerischen Gonosomenstörungen sinken erheblich mit dem Alter der Schwangeren. In der Literatur finden sich viele Erfahrungen und Berichte der falsch-positiven Verdachtsstellung in Hinblick auf ein Ullrich-Turner-Syndrom (45 X0). Die Ursache hierfür wird im natürlichen Verlust des zweiten X-Chromosoms in bis zu 5% aller Zellen im Leben der gesunden Frau angesehen (schwaches gonosomales Mosaik). Dies führt zu einer erhöhten Anzahl invasiver Untersuchungen bei sonografisch normalem Feten.</p> <p>Auch andere Mosaik der Chromosomen 13/18/21 werden nicht korrekt erkannt oder umgekehrt mit einer zu hohen Inzidenz fälschlich detektiert. NIPD unterliegt in diesem Punkt teils eindeutig den bisherigen Methoden, führt zur Verunsicherung, Pathologisierung und zu einer steigenden Anzahl von weiterführenden Untersuchungen.</p> <p>Laut Gendiagnostikgesetz darf einer Schwangeren das Geschlecht des Kindes nicht vor Abschluss der 14. SSW mitgeteilt werden. Bei NIPD erhält die Schwangere den schriftlichen Befund mit Angabe des Geschlechtes jedoch bereits vor dieser Frist. Dies ist ein Verstoß gegen geltendes Gesetz.</p> <p>Mehrlingsschwangerschaften (ca. 1,8% aller Schwangerschaften) sind grundsätzlich nicht für NIPD zugelassen. Hier gibt es verschiedene Probleme (Diskriminierung der Feten bei positiver NIPD nicht möglich, technische Probleme bei der statistischen Risikobewertung wegen plazentarer Besonderheiten bei Mehrlingen). Damit ist eine große Gruppe von „Risikoschwangerschaften“ von der Diagnostik ausgenommen. Diesen wir aber kein alternatives Diagnoseverfahren auf Kosten der GKV angeboten, was gegen den Gleichheitsgrundsatz verstößt.</p> <p>Vor jeder NIPD und der obligaten sonografischen Pränataldiagnostik, in jedem Falle aber bei positiver NIPD, also bei einem Verdacht, ist eine dezidierte genetische Beratung notwendig. Leider gibt es aber für diese große Anzahl an Fällen keine ausreichenden Kapazitäten. Es ist bereits jetzt schon mit Wartezeiten bis zu sechs Wochen zu rechnen (Verband der Genetiker, Tagung 03/2017). Eine stei-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	gende Anzahl von Untersuchungen verschärft die Problematik. Eine Ausweitung der Beratungskompetenzen ist nicht unmittelbar und keineswegs kostenneutral möglich (geringe Vergütung der Beratungsleistung, Zulassungsbeschränkungen bei Genetikern; bisher nur ca. 400 Genetiker zugelassen). NIPD als Kassenleistung ist nicht möglich, solange die Beratungskapazitäten nicht angepasst wurden.

9. Wie häufig wird die invasive Pränataldiagnostik in Deutschland durchgeführt? Wie schätzen Sie die Häufigkeit und Relevanz der Komplikationen bei invasiver Pränataldiagnostik ein?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx	Gemäß der Publikation von Akolekar et al 2015 haben invasive Untersuchungsmethoden ein geringes, aber relevantes Abortrisiko von 0,1 bis 0,2%. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45: 16-26.
Nareta Inc.	Häufigkeit der ungewollten Schwangerschaftsabbrüche durch invasive Verfahren: 0,5%-1%
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Siehe Frage 1. Entgegen den irreführenden Darstellungen im Internet liegt die Komplikationsrate, so sie man mit der Abortrate gleichsetzt, bei 0,05 – 1,79 Prozent. Diagnostische Punktionen Punktion Kontrolle Datenpool Kozlowski Amniozentese 0,81 0,67 0,11 CVS 2,18 1,79 0,22 Auswertung von 21 Studien von 1.506 Akolekar 2015 UOG 42.716 Amniozentesen 8.899 Chorionzottenbiopsien
Cenata GmbH	Zur Häufigkeit der invasiven Diagnostik liegen unserer Kenntnis nach in Deutschland keine verlässlichen Zahlen vor. Die Relevanz der Komplikationen ist hoch. Je nach Studie liegt die Abortrate nach invasiver Pränataldiagnostik zwischen 0,1 und 1% [7, 8, 9].
Frau Duckeck (Hebamme)	1% Fehlgeburtenrate.
Frau Pantle (Hebamme)	Ca. 1/4 der Schwangeren; Komplikationen auf psychischer Ebene sind hoch.
Frau Heck (Hebamme)	Siehe Stellungnahme DGHWI Zeitschrift für Hebammenwissenschaft 02/2014, S.65f.
Fa. Illumina	*als Technologieanbieter verfügen wir nicht über die genauen Daten zur Anzahl an durchgeführten Verfahren in Deutschland. Amniozentese und Chorionzottenbiopsie weisen ein begrenztes, jedoch vorhandenes Risiko des fetalen Tods oder der fetalen Schädigung auf, das unter anderem von der Erfahrung der durchführenden Person abhängig ist. In einer Meta-Analyse betragen die errechneten Werte für das Risiko einer Fehlgeburt nach Amniozentese und Chorionzottenbiopsie 0,11 % und 0,22 %. Anmerkung: Diese Zahlen wurden aus Berichten von Zentren mit einer hohen Untersuchungsanzahl und viel Erfahrung ermittelt. Bei weniger erfahrenen Anbietern und Zentren können andere Werte gelten. Zu weiteren Risiken in Verbindung mit Chorionzottenbiopsie gehören: vaginale Schmierblutungen oder Blutungen bei bis zu 32 % der Patientinnen und ein Risiko von < 0,5 % von Fehlern bei der Zellkultur, Auslaufen des Frucht-

Einschätzende(r)	Antwort
	wassers oder Infektionen. Zu weiteren Risiken in Verbindung mit Amniozentese gehören: vaginale Schmierblutungen oder Auslaufen des Fruchtwassers bei etwa 1–2 % der Patientinnen, Reißen der Amnionmembran, Verletzungen des Fetus durch die Nadel (selten, wurde jedoch berichtet) und Fehler bei der Zellkultur des Fruchtwassers bei 0,1 % der Proben.35,36,37,38
BRAHMS GmbH	Zur Häufigkeit der invasiven Pränataldiagnostik in Deutschland sind uns keine Daten bekannt. In einer dänischen Studie aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, daß die Rate der Komplikationen nach invasiver Pränataldiagnostik weit niedriger ist als bisher angenommen. Die Gesamtabortrate betrug 0,86% (0,55% Fehlgeburten und 0,31% Totgeburten) Quelle: Wulff CB et al. "Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies", Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):38-44, siehe free full text unter http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15820/full
DGPM	Aktuelle Angaben zur Durchführung der invasiven Verfahren liegen nicht vor. Das Fehlgeburtsrisiko einer Amniozentese liegt bei 0,1%, die einer Chorionzottenbiopsie bei 0,2%.
BVNP	5% von 700000 SS/Jahr = 35000 Eingriffe invasiv pro Jahr Relevanz von Komplikationen bei Amniozentese nach neuen wiss. Daten 1:1000 (und nicht wie früher 1:100) (Akolekar R, Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan; 45(1):16-26); Relevanz bei Chorionzottenbiopsien (CVS), Vergl. Frage 8. und Antwort hierzu (Publikation Wulff CB, 2016) praktisch NULL
DEGUM	Es ist von 30.000 bis 40.000 diagnostischen Punktionen in 2016 auszugehen. Aktuelle Studien (Akolekar 2015, Wulff 2016, beide in Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) zeigen, dass in Expertenhand das Risiko eines Verlustes nach diagnostischer Punktion nicht bzw. maximal um 1/1.000 gegenüber Schwangerschaften mit gleichem Ausgangsrisiko erhöht ist.
Roche Diagnostics Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Bei ca. 5% aller Schwangerschaften wird eine invasive Diagnostik durchgeführt, verbunden mit einem Fehlgeburtsrisiko von 0,1-1% (Mujezinovic et al., 2007; Tabor et al., 2010). • Diese invasiven Eingriffe erfolgen meist bei Schwangeren mit positivem Screening-Ergebnis (inklusive Falsch-Positiv-Ergebnissen) oder weiteren "Hochrisiko"-Kriterien (Alter über 35 Jahre, vorangegangene Schwangerschaft mit einer Trisomie, etc.) • Sie sind neben dem erwähnten Risiko für eine Fehlgeburt meist auch mit einer hohen psychischen Belastung der Schwangeren verbunden
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	Laut KBV in 2009: 31169 Fruchtwasseruntersuchungen (1). Die Komplikationsrate ist vom Punktionsarzt und seiner Erfahrung abhängig. Eine niedrige, durchschnittliche Komplikationsrate der Pränataldiagnostik hat trotz allem für die Patientinnen mit eingriffsbedingter Schwangerschaftskomplikation schwerwiegende Konsequenzen (4).
DGGG	Das ETS hat sich als effektivste Screeningmethode in den letzten 20 Jahren in der BRD soweit etabliert, dass sich die Inanspruchnahme an invasiver Diagnostik in der Schwangerschaft trotz steter Zunahme der Risikoschwangeren kontinuierlich reduziert hat. Exemplarisch können die Daten aus der bayerischen Perinatalstatistik auf Deutschland übertragen werden. Demnach hat sich die Rate der invasiven Diagnostik in der Schwangerschaft vom Jahr 2000 bis 2010 von 10% auf 5% halbiert. Die Rate der Amniocentesen in der Schwangerschaft betrug laut der Datenerhebung der BAQ (Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung) im Jahr 2012 nur noch 2,4%. Da nach auffälligem ETS eher Chorionzottenbiopsien erfolgen, ist die Rate der invasiven Diagnostik um ca. 1/3

Einschätzende(r)	Antwort
	höher einzuschätzen. Die Anzahl der invasiven Diagnostik lässt sich durch den NIPT vermutlich halbieren und konsekutiv fast die Hälfte aller Fehlgeburten, die durch medizinische Eingriffe entstehen, vermeiden. Dabei ist der emotionale Stellenwert für die betroffenen Schwangeren als Einzelschicksale als sehr hoch zu betrachten. Die Abortrate nach invasiver Diagnostik liegt unter 1:200 und wurde in neueren Kohortenstudien sogar unterhalb von 1:500 geschätzt. Berichte über mütterliche und fetale Verletzungen sind selten.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Zahlen sind über die Frauenärzte in Erfahrung zu bringen. Abortrate nach CVS oder AC 0,3-0,5%
Fa. multiplicom	Potential issues of prenatal screening include a false reassurance, decision stress, anxiety especially as a result of false-positive outcomes, and the risk of losing the pregnancy as a complication of invasive follow-up testing. It should always kept in mind that NIPT is a screening test not a diagnostic test. Also it is important to look into the parameters that are included in the test; are these relevant what is the predicted value, see also European Journal of Human Genetics (2015), 1–13
Fa. Premaita Health	Über die Häufigkeit fehlen Daten. Angenommen werden etwa 14Tsd. Eingriffe pro Jahr, also etwa 8-10% aller Fälle mit Altersindikation. Zu den Risiken s. Empfehlungen der DEGUM (Kähler et al. UiM 2013).

C Voraussetzungen zur Anwendung

10. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Anwendung der NIPD zu gewährleisten?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	<p>a) Personelle Anforderung für die Humangenerische Beratung/Befundung:</p> <p>Der verantwortliche Arzt bzw. die verantwortliche Ärztin, der bzw. die die Schwangere aufklärt und humangenetisch berät, muss eine Qualifikation gemäß Gendiagnostikgesetz und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission nachweisen.</p> <p>Die Qualifikation zur genetischen Beratung gilt bei Vorliegen einer der nachfolgend genannten Zusatz- bzw. Facharztbezeichnungen und eventueller Zusatzqualifikationen als erbracht:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fachärztinnen/Fachärzte für Humangenetik 2. Ärztinnen/Ärzte mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik 3. Fachärztinnen/Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung (72 Stunden) <p>Personelle/Sächliche/Regulatorische Anforderung für die Analyse:</p> <p>In Deutschland ist die Reglementierung zur Laborleitung in der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG festgehalten. Gemäß diesen Richtlinien müssen Einrichtungen, die durch eine verantwortliche ärztliche Person hinsichtlich einer genetischen Untersuchungen beauftragt werden, bestimmte Qualitätskriterien wie RiLiBÄK oder eine Akkreditierung nach ISO 17025 oder 15189 erfüllen. Des Weiteren müssen die Medizinproduktehersteller die Anforderungen der folgenden Normen und Regularien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DIN EN ISO 13485:2012 (Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke) • In Vitro Diagnostic Directive (IVDD) 98/79/EC • Medizinproduktegesetz (MPG) <p>Weiterhin weisen wir darauf hin, dass nur CE-zertifizierte Software nach Liste B, Appendix II der In-Vitro-Diagnostik-Direktive 98/79/EG der Europäischen Union zur Auswertung zugelassen werden darf.</p> <p>Sonstige Anforderungen:</p> <p>Mit Verweis auf die ACMG 2016 (Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL et al.: Non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2016;18: 1056-1065) wird bei NIPT-Ergebnissen erwartet, dass in einem Ergebnisbericht immer auch der Anteil an zellfreier fetaler DNA aufgeführt ist. Dieser Anteil an zellfreier fetaler DNA ist ein wesentliches Qualitätskriterium für ein NIPT-Analyse, um einerseits festzustellen, dass die jeweils untersuchte Blutprobe von einer Schwangeren stammt und andererseits die für eine erfolgreiche Analyse notwendige DNA-Menge zu bestimmen. LifeCodexx AG verwendet beispielsweise dazu das proprietäre QuantYfeX™ (QFX)-Assay (Analyse von Markern, die ein differentielles Methylierungsmuster zwischen mütterlicher Herkunft und plazentärer Herkunft aufweisen (Groemminger et al. 2014)). Die quantitative Messung der beschriebenen Methylierungsunterschiede wird im Verhältnis zur gesamten zellfreien DNA-Menge relativ quantifiziert und in Prozent angegeben. Als Schwellenwert der fötalen DNA-Fraktion für eine signifikante Diagnose wird von uns 4 % für Einlingsschwangerschaften und 8 % für Zwillingsschwangerschaften vorgeschlagen.</p>
Nareta Inc.	<p>Der Test muss fetale Fraktion messen und dokumentieren und es muss transparent sein, wie ein Labor die fetale Fraktion misst; der Test muss durch peerreviewed Publikationen an einer großen Patientenzahl validiert sein; Der Befund sollte alle Kennzahlen auflisten (siehe Anhang 1).</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	<p>Adäquate Aufklärung und Beratung gemäß Gendiagnostikgesetz und Patientenrechtegesetz muss erfolgen. Daraus ist zwingend entsprechend der genannten Gesetze und der Stellungnahme des BVF zu NIPD (siehe Frauenarzt Nr.11/2016, S.1026) erforderlich, selbige immer an eine Ultraschalldiagnostik anzubinden, um Irreführung der schwangeren Frau zu verhindern. Anders gesagt, optimaler Weise sollte NIPD Bestandteil des Ersttrimesterscreening bei Bedarf (ETS auffällig) / nach Indikation (mütterliche Angst, Punkt 1 Fragebogen) sein und beides damit GKV-Leistung. Entsprechend muss differenziert werden, wie das ETS zu gestalten ist: also ein neues „erweitertes“ Screening 1. Trimenon + NIPD oder das bisherige ETS bedarfsfalls inklusive NIPD und beides als GKV-Leistung.</p> <p>„Ein kompletter Umstieg auf die cfDNA-Analyse ist nicht zu empfehlen. Idealerweise ist die Untersuchung in ein Ersttrimester-Screening eingebettet, so dass zunächst die fetale Sonomorphologie und die Nackentransparenz beurteilt werden können. Wenn sich in diesem Rahmen Auffälligkeiten zeigen, so sollte auch weiterhin die invasive Diagnostik, gegebenenfalls mit einer Microarray-Analyse“ empfohlen werden</p> <p>O. Kagan, DDDG-Kongress, Geb-Frau 2016</p>
Cenata GmbH	<p>CE-markierter Test und -Auswertalgorithmus, CE-markierte Abnehmeröhrchen. Akkreditiertes Labor (oder nach entsprechenden Standards arbeitend), unter ärztlicher Leitung (Fachärzte für Humangenetik, Laboratoriumsmedizin oder Ähnliches). Das Testverfahren sollte in publizierten Populationsbasierten Studien mit einer ausreichenden Anzahl Patientinnen validiert worden sein.</p>
Frau Duckeck (Hebamme)	<p>Vor allen Dingen gute Aufklärung, für die grundsätzlich zu wenig Zeit vorhanden ist! Ansonsten natürlich höchste Qualitätsanforderung in Bezug auf das Gendiagnostikgesetz. Dass Verwechslungen auszuschließen sind u.v.m.</p>
Frau Heck (Hebamme)	<p>Ausgiebige Möglichkeit der Aufklärung. Fachpersonal, das für Beratung ausreichend geschult ist. Ausreichende Honorierung dieser Tätigkeit. Keinen ökonomischen Vorteil von der Durchführung des Tests Kenntnisse über Risikowahrnehmung von Frauen (Baumgärtel/Stahl, Einfach schwanger?, Mabuse Verlag, S.64f)</p>
Fa. Illumina	<p>i) Eine formalisierte Beratung sowohl vor als auch nach dem Screening sollte bereitgestellt werden (siehe Punkt 11).</p> <p>ii) Um die Gesamtleistung der Screeningprogramme bewerten und überwachen zu können, sollten die Ergebnisdaten für alle durchgeführten Screeningtests bei Schwangerschaften erfasst werden. Dies ermöglicht die Ermittlung von Werten mit klinischer Qualität zum Test, wie beispielsweise die Erkennungsraten, die falsch positiven Raten und falsch negative Raten.</p> <p>iii) Auch andere wichtige Leistungsmerkmale, die die Qualität der bereitgestellten Dienstleistung bewerten, sollten gemessen werden, wie die Fehlerraten und die Bearbeitungszeiten.</p> <p>iv) Schulung der Dienstleister im Gesundheitswesen.</p> <p>v) Laborakkreditierung und Bereitstellung von Qualitätssicherung.</p>
BRAHMS GmbH	<p>Die cfDNA-Methode sollte den hohen CE- und IVD-Standards von klinischen Tests entsprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisierter und validierter Arbeitsablauf • Schnelle Bearbeitungszeit • Niedrige Versagensrate • Strenge Qualitätskontrolle • Messung der fetalen Fraktion <p>Die Angabe der fetalen DNA-Fraktion auf dem Befund ist wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen cfDNA-Test. Quelle: Schmid M et al. „Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DANN (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis.“ Ultraschall in Med 2015; 36: 507–510</p>

Einschätzende(r)	Antwort
DGPM	<p>Die Richtlinien der GEKO müssen erfüllt sein. Diese beinhalten insbesondere die prä- und post-Test-Beratung der Patientinnen. Zudem gilt auch die Richtlinie zur Qualitätssicherung der GEKO.</p> <p>Die Labore sollten über den Anteil der ergebnislosen Untersuchungen berichten. Ggf. könnten Ringversuche bei denen die Messung der „fetal Fraction“ im Mittelpunkt steht, zur Qualitätskontrolle dienen. Ein analoges Verfahren zur Bestimmung der MoMs für das freie beta-hCG und PAPP-A wird von der NEQAS angeboten und ist beispielsweise in Großbritannien verpflichtend.</p>
BVNP	<p>Vergl. „Stellungnahme des BVNP zu nichtinvasiven pränatalen Testverfahren“, http://www.bvnp.de/index.php?id=26&no_cache=1&tx_ttnews[tt_news]=23&tx_ttnews[backPid]=25</p>
DEGUM	<p>Das unter Frage 11. dargestellte Vorgehen ist qualitativ (Struktur, Prozess, Ergebnis) nur in Praxen bzw. Kliniken mit dem Schwerpunkt Pränatalmedizin gewährleistet. Hohe Qualität ist nur bei Zertifizierung, vor allem Re-Zertifizierung erreichbar und konstant. Das wird z.Z. nur durch die DEGUM-Stufen II und III Zertifizierung realisiert, weil auch gleichzeitig die intra- und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Genetikern und anderen Fachgebieten Voraussetzung ist. Dafür stehen im Moment in Deutschland ca. 600 Praxen und Kliniken zur Verfügung.</p>
Roche Diagnostics Deutschland	<ol style="list-style-type: none"> 1. CE-IVD Markierung für Software und Reagenzien (zur Gewährleistung hoher Qualitätsstandards) 2. CE-IVD markierte Abnahmeröhrchen zur Stabilisierung der cfDNA 3. Folgende Qualitätskriterien sollten zur individuellen Risikobewertung berücksichtigt werden: Chromosomenquantifizierung, Messung der fetalen Fraktion (Anteil der zellfreien DNA, die vom Fetus stammt), Alter der Mutter und Gestationsalter. 4. Durchführung in einem akkreditierten Labor unter Leitung eines Humangenetikers und/oder Facharztes für Labormedizin. Das Ergebnis sollte ebenfalls durch einen Humangenetiker und/oder Facharzt für Labormedizin direkt an den Anforderer zur Entscheidung über die weiterführende Diagnostik übermittelt werden. 5. Unabhängig von der Methode des Screenings auf genetische Erkrankungen sollte immer auch Größe und Anatomie des Feten mittels eines qualifizierten Ultraschalls untersucht werden (Gregg et al., 2013; Schmid et al., 2015).
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>Genetische Beratung vor und nach Durchführung einer NIPD, akzeptable Falsch-Positiv- und Ausfall-Rate (<0,2%), valide Ergebnisse auch bei niedriger Fetaler Fraktion, Durchführung nur in akkreditierten Laboren (DIN EN ISO 15189) unter ärztlicher Aufsicht</p>
Cara Beratungsstelle	<p>Lt. Gendiagnostikgesetz muss vor der Durchführung einer genetischen Untersuchung eine ausführliche Aufklärung über alle zu untersuchenden Merkmale stattfinden. Dies ist schon heute bei Tests auf Trisomie 21, 13 und 18 kaum möglich. Alle Tests, die die Trisomien untersuchen, stellen gleichzeitig auch Abweichungen auf den Geschlechtschromosomen und das Geschlecht selber fest (http://www.cenata.de/web2016/wp-content/uploads/2016/11/Cenata_Kostenvoranschlag_Option3.pdf http://www.prenatalis.de/nipt-fuer-werdende-muetter/kosten/ http://lifecodexx.com/fuer-schwangere/praeatest/#anker1)</p> <p>Einige schon in Deutschland verfügbare Anbieter bieten zusätzliche Optionen auf Mikrodeletionssyndrome (http://www.niftytest.at/order-a-test/expecting-parents/information-about-conditions/ International sind Tests verfügbar, die bis zu 11 verschiedene Cyndrome testen. http://www.medgenomeclaria.com/healthcare-providers/</p> <p>In absehbarer Zeit werden Tests verfügbar sein, die das Gesamtgenom darstellen. Es ist nicht zu leisten, sich über die vielen verschiedenen, oft sogar wenig bekannten Abweichungen zu informieren und eine Aufklärung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes zu leisten.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
DGGG	Die Richtlinien der GEKO müssen erfüllt sein. Diese beinhalten insbesondere die prä- und post-Test-Beratung der Patientinnen. Zudem gilt auch die Richtlinie zur Qualitätssicherung der GEKO. Die Labore sollten über den Anteil der ergebnislosen Untersuchungen berichten. Ggf. könnten Ringversuche bei denen die Messung der „fetal Fraction“ im Mittelpunkt steht, zur Qualitätskontrolle dienen. Ein analoges Verfahren zur Bestimmung der MoMs für das freie beta-hCG und PAPP-A wird von der NEQAS angeboten und ist beispielsweise in Großbritannien verpflichtend.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Labordiagnostik und Befundung sollte im Inland unter den Qualitätsanforderungen der Rili-BÄK erfolgen. Es sollte die Richtlinie der GEKO für die Anforderung an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken beachtet werden (§23 Abs 2 Nr 4 GenDG). Auffällige NIPD-Befunde sollten mittels invasiver Pränataldiagnostik verifiziert werden.
DGKJ	Eine adäquate Anwendung der NIPD ist aus unserer Sicht nur vorstellbar, wenn bei einem positiven Befund auch eine verpflichtende Beratung durch Ärzte vorgesehen wäre, die die medizinische Betreuung der Kinder mit Trisomie 13, 18 und 21 vornehmen. Denn eine alleinige Syndromdiagnostik sagt noch nichts über die Schwere der Erkrankung aus. In der Regel können nur Kinder- und Jugendärzte (oder andere betroffene Eltern) die Auswirkungen der Erkrankungen realistisch schildern und den werdenden Eltern ein Bild der zu erwartenden Beeinträchtigungen vermitteln.
Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	Was ist eine adäquate Anwendung eines ausschließlich selektiven Tests ohne medizinischen Nutzen?
Gen-ethisches Netzwerk (GeN)	Es gibt keine menschenrechtskonforme Anwendung von NIPT und selektiver PND.
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Im Hinblick auf die Beratung: Es müssen ausreichend Ressourcen zur Verfügung gestellt werden, um jeder Familie eine Beratung zumindest anbieten zu können. Die Beratung muss Qualitätskriterien (Ausbildung der Beratungskräfte in genetischer Beratung etc.) unterliegen. Familien sollten das Wissen vermittelt bekommen, um eine Entscheidung treffen zu können, aber auch Vermittelt bekommen, dass sie sich frei entscheiden können. Überdenken der Begründung, den Test bei Risikoschwangeren ab 35 Jahren durchzuführen. Die Begründung eines steigenden Risikos ab 35. Jahren erscheint nicht ausreichend, da das Risiko im Lebensverlauf kontinuierlich steigt.
GEKO	Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 Gen DG. Diese Richtlinie der GEKO beinhaltet in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken.
Fa. Premaitha Health	Die Analyse darf nur durch dafür qualifizierte und zertifizierte Labore mittels CE-zertifizierter Analyseverfahren (Produkte) bei eindeutig nachgewiesener Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durchgeführt werden.
Prof. Dr. Henn	Die wesentliche Herausforderung für eine qualitativ hochwertige und im Ergebnis auch ethisch akzeptable breitere Implementation von NIPD liegt nicht in der ärztlich-manuellen bzw. labortechnischen Prozessqualität, die als gegeben angesehen werden kann und die sich hinsichtlich der Qualitätssicherungsmechanismen nicht von anderen Verfahren unterscheidet. Der Engpass liegt vielmehr in der nach dem Gendiagnostikgesetz Jahr zu Recht

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>zwingend geforderten genetischen Beratung vor und nach jeder Pränataldiagnostik einschließlich NIPD. Die für eine rechtswirksame aufgeklärte Einwilligung erforderlichen zu vermittelnden Inhalte sind, schon was Sachaspekte wie Sensitivität und Spezifität der Testung betrifft, schon recht komplex; umso mehr gilt dies für die schon vor der Diagnostik unbedingt zu erörternden Konsequenzen auffälliger Befunde bis hin zur Schilderung der bei Kindern mit Trisomie 13,18 oder 21 zu erwartenden Behinderungsmuster.</p> <p>Schon jetzt besteht ein grobes Missverhältnis zwischen den Erfordernissen für eine darauf bezogene, qualitativ und im Zeitaufwand hinreichende genetische Beratung und den dazu vorgehaltenen Ressourcen. Die Einführung der „fachgebundenen genetischen Beratung“ durch Frauenärzte stellte kaum mehr als eine Kapitulation vor diesem Missverhältnis auf Kosten der Beratungsqualität dar. Dieses Missverhältnis wird sich absehbar durch weitere zahlenmäßige Ausdehnung genetischer Pränataldiagnostik ohne substantielle Vergrößerung der personellen und zeitlichen Ressourcen für genetische Beratung weiter verschärfen.</p>
<p>Deutsche Bischofs- konferenz</p>	<p>Die Gründe dafür, PND und damit auch die nicht invasiven Möglichkeiten in Anspruch zu nehmen, sollten grundsätzlich abgewogen werden zwischen therapeutischem Nutzen und den Rechten und Pflichten der Beteiligten. Es ist abzulehnen, dass Ärzte/Ärztinnen jeder schwangeren Frau zu einer NIPD raten, auch wenn kein erhöhtes Risiko besteht.</p> <p>Schwangere Frauen sollten in jedem Fall im Vorfeld der Anwendung von NIPD über die Möglichkeiten und Grenzen dieser Methode informiert und aufgeklärt werden. Um eine informierte Entscheidung fällen zu können, ist es notwendig, dass schwangere Frauen ausreichend Zeit haben, sich über eigene Befindlichkeiten, Ängste und Unsicherheiten bewusst zu werden und eine eigene Haltung zu PND und im speziellen zu NIPD zu entwickeln.</p> <p>Das ärztliche Aufklärungsgespräch umfasst alle relevanten Informationen zu den unterschiedlichen pränataldiagnostischen Methoden. Der Arzt/die Ärztin hat die Aufgabe, die Vor- und Nachteile der Methoden zu erläutern. In jedem Fall ist die Beratung so zu gestalten, dass die schwangere Frau eine möglichst selbstverantwortete Entscheidung trifft, die auch das Recht auf Nichtwissen einschließt.</p> <p>Das ärztliche Aufklärungsgespräch sollte in jedem Fall flankiert werden von einem psychosozialen Beratungsangebot, so wie es die Schwangerschaftsberatungsstellen anbieten. Psychosoziale Beratung eröffnet einen Gesprächsraum, in dem zum einen Gefühle und Befindlichkeiten zur Sprache kommen und zum anderen Entscheidungsprozesse unterstützt und begleitet werden. Beratung unterstützt die eigenverantwortliche Entscheidung der Schwangeren und muss deshalb grundsätzlich ergebnisoffen sein. Das bedeutet freilich nicht, dass sie wertneutral zu erfolgen hat. Im Gegenteil: Die Beratung dient – in Übereinstimmung mit den Zielen der Schwangerschaftskonfliktberatung gemäß § 219 StGB – auch dazu, die zur Disposition stehenden moralischen Güter und hier insbesondere das Lebensrecht auch eines von Behinderung bedrohten Lebens zu verdeutlichen.</p> <p>Die Kombination aus einem umfassenden ärztlichen Informations- und Aufklärungsgespräch und einem psychosozialen Beratungsgespräch erhöht die Chance einer gut informierten, eigenverantwortlichen Entscheidung.</p> <p>Die fortschreitenden medizinisch-technischen Möglichkeiten sind nicht nur auf der individuellen Ebene der einzelnen Frau/des Paares zu betrachten. Darüber hinaus ist ein breit angelegter gesellschaftlicher Diskurs erforderlich, der sich grundsätzlich mit der Frage beschäftigt, wie der gesellschaftliche Umgang mit Krankheit und Behinderung ist und wo Grenzen des medizinisch Machbaren gesteckt werden müssen. Diesbezüglich ist insbesondere die von der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang ratifizierte UN-Behindertenrechtskonvention (und v.a. ihr Art. 8) zu beachten.</p>

11. Welche Inhalte sollten zu welchem Zeitpunkt durch die Leistungserbringer im Rahmen der Entscheidungsfindung vor Durchführung der NIPD vermittelt werden?

Einschätzende(r)	Antwort
------------------	---------

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	k.A.
Nareta Inc.	Es handelt sich um einen Screeningtest. Positive Ergebnisse müssen durch einen diagnostischen Test bestätigt werden; Aufklärung über die getesteten genetischen Dispositionen; qualitative Unterschiede zu Ersttrimesterscreening und invasive Methoden.
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien unter Berücksichtigung des hinzugekommenen Patientenrechtegesetzes und dem Gendiagnostikgesetz muss jede Frauenärztin/jeder Frauenarzt egal ob in Klinik, MVZ oder Niederlassung die ihren Rat suchende Schwangere über die bestehenden medizinischen Möglichkeiten im Rahmen der Vorsorge aufklären und diese Aufklärung dokumentieren. Es ist auf Mutterschutzgesetz, Mutterschaftsrichtlinien und u.a. auch auf NIPD und ETS bei Feststellung der Schwangerschaft hinzuweisen. Von Leitlinien ganz abzusehen. Dabei ist darauf hinzuweisen, wann welches Screening, wenn gewünscht, sinnvoll ist. Immer unter Berücksichtigung des Rechtes auf Nichtwissen der Schwangeren. Problem: wann darf man eine Schwangerschaft feststellen und entsprechend honoriert bekommen? Schwangerschaftstests sind ab der 5.SSW p.m. positiv. Aber wo sitzt die Grav? Sono hilft, wird aber erst ab 9. SSW von GOP 01770 erfasst – Problem aller FrauenärztInnen und sollte vom G-BA ebenfalls überdacht werden.
Cenata GmbH	Die Leistungserbringer sollten den anfordernden Ärzten und den Patientinnen für jede der untersuchten Trisomien möglichst exakte, auf Populationsstudien basierende, Daten zur Erkennungs- und Falsch-Positiv-Rate sowie zum Positiv-Prädiktiven Wert des Testverfahrens vermitteln und hierbei möglichst einen Vergleich zu den bisher zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Screeningverfahren mitliefern.
Frau Pantle (Hebamme)	Bei V.a. T 21 sollte zuerst Kontakt zu Familien hergestellt werden, die mit T21 leben.
Frau Heck (Hebamme)	Umgang mit Risiken, Hinweis auf Folgeuntersuchungen, Auswirkungen auf Bindung zum Kind.
Fa. Illumina	<p>Informationen vor dem Test bei der ersten vorgeburtlichen Kontrolle vor der 11. Woche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfügbarkeit von pränatalen Screenings auf Anomalien, optionaler Charakter aller Tests • Bandbreite der verfügbaren Tests • Erkrankungen, auf die diese Tests ein Screening durchführen, kurzzeitige und langzeitige Einflüsse • Endkosten für die Patientin • Testmerkmale • Risiko, dass ein Test fehlschlägt und die Bedeutung • Bearbeitungszeit • Vorteile und Nachteile der Testdurchführung, wie Informationen aus dem Testergebnis von der Patientin und dem medizinischen Team genutzt werden können <p>Informationen nach dem Test bei einem Testergebnis mit hohem Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheit, für die ein erhöhtes Risiko besteht • Wahrscheinlichkeit nach a priori Risiko (PPV), dass die Krankheit vorhanden ist • Grund, weshalb invasive Tests zur Bestätigung nötig sind • Verfahren und Risiken invasiver Tests • Bearbeitungszeit und Informationen, die aus invasiven Tests gewonnen werden

Einschätzende(r)	Antwort
BRAHMS GmbH	<p>Bei Veranlassung der NIPT-Untersuchung in Deutschland müssen die Bestimmungen des GenDG berücksichtigt werden. Entsprechend des GenDG stellt die NIPT-Untersuchung eine genetische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und keine vorgeburtliche Risikoabklärung dar. Der betreuende Arzt ist verpflichtet, über die Testgüte der NIPT-Untersuchung und das Ergebnis aufzuklären und zu beraten. Besonders betont werden sollte, dass im Durchschnitt aller mütterlichen Altersgruppen nur die Hälfte aller Feten mit einer Chromosomenstörung eine Trisomie 21 haben, und dass Chromosomenstörungen nur für etwa 10% aller Entwicklungsstörungen verantwortlich sind. Dem betreuenden Arzt wird die Aufgabe zukommen, zu prüfen, ob Fehlbildungen oder Hinweiszeichen erkennbar sind, die das Risiko sonstiger Chromosomenstörungen erhöhen. Bei Vorliegen von Fehlbildungen, wie zum Beispiel eines Herzfehlers oder einer Omphalocele, kann die mögliche Bandbreite chromosomaler Aberrationen durch einen alleinigen Test auf Trisomie 21, 18 und 13 nicht abgedeckt werden. Hier obliegt es dem Arzt, der die NIPT-Untersuchung in Auftrag gibt, sicherzustellen, dass eine qualifizierte Ultraschallbeurteilung durchgeführt wurde. Analog zu der Befürchtung, dass das Serumscreening bei Zwillingen nicht über die Trennschärfe von Einlingsschwangerschaften verfügt, ist auch der Einsatz der cfDNA bei Mehrlingsschwangerschaften umstritten. Dennoch ist NIPT bei Gemini bereits heute kommerziell verfügbar. Aussagekräftige Studien liegen jedoch noch nicht vor. Quelle: Kagan KO, Eiben B, Kozlowski P., "Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – Next Generation Screening" <i>Ultraschall Med.</i> 2014 Jun;35(3):229-36</p> <p>Primär ist die Patientin darüber aufzuklären, dass ein cfDNA-Test nicht immer erfolgreich durchgeführt werden kann (Testversagen). Häufigste Ursache hierfür ist ein zu geringer Anteil von fetaler cfDNA an der gesamten cfDNA (fetale DNA-Fraktion). Die Angabe der fetalen DNA-Fraktion auf dem Befund ist daher wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen cfDNA-Test. Quelle: Schmid M et al. „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.“ <i>Ultraschall in Med</i> 2015; 36: 507–510</p>
DGPM	Hier gilt die Aufklärungsrichtlinie und Beratungsrichtlinie der GEKO.
BVNP	Vergl. „Stellungnahme des BVNP zu nichtinvasiven pränatalen Testverfahren“, http://www.bvnp.de/index.php?id=26&no_cache=1&tx_ttnews[tt_news]=23&tx_ttnews[backPid]=25
DEGUM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pränatalmedizinisch-genetische Beratung vor NIP zu folgenden Fragen: <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von genetischen Anomalien • Häufigkeit von strukturellen Anomalien • Zusammenhang zwischen strukturellen und chromosomalen Anomalien • Was sind die Grundlagen der NIPD, Vorteile, Nachteile, Grenzen 2. Detaillierte US-Untersuchung des Feten zwischen der 11.0 - 13.6 SSW (Kopf, ZNS, Herz, Bauchorgane, Extremitäten, Skelett) und Plazenta, Fruchtwasser und Uterus 3. Anschließend Risikoabschätzung für chromosomale Anomalien = Erst-Trimester-Screening, ev. weitere Schwangerschaftserkrankungen 4. Ergebnisoffene Beratung zur weiterführenden Diagnostik bzw. Betreuung <ul style="list-style-type: none"> • keine • humangenetische Beratung • psychosoziale Beratung • Feindiagnostik in der 20.-22. SSW • NIPD • diagnostische Punktionen (CVS, ACT, KCT)

Einschätzende(r)	Antwort
Roche Diagnostics Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Grundsätzlich sollte jede schwangere Frau über die Möglichkeit des Screenings nach fetalen strukturellen und genetischen Erkrankungen informiert werden (Schmid et al., 2015) • Bei dieser Gelegenheit sollte über die verschiedenen Methoden (Combined-Test, NIPT und invasive Pränataldiagnostik) sowie zu Wesen, Tragweite und Aussagekraft (Erkennungsrate, Risiken,..) des Testverfahrens im Vergleich mit anderen Diagnoseverfahren gemäß Schmid et al., 2015 aufgeklärt werden
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	<p>Test-spezifische Ausfallrate und Falsch-Positivrate, minimal notwendige Fetale Fraktion, Testumfang (Trisomie 13, 18, 21, X, Y, Mikrodeletionssyndrome), Geschlechtsinformation, mögliche Zufallsbefunde), Grenzen des NIPD Verfahrens, durchschnittliche Befundrückführungszeiten</p>
DGGG	<p>Die Inhalte sind bereits durch die geltenden Mutterschaftsrichtlinien und die Aufklärungsrichtlinie und Beratungsrichtlinie der GEKO hinreichend bestimmt: Bei jeder Schwangeren werden bereits jetzt Anhaltspunkte für ein genetisch bedingtes Risiko von Seiten der Frauenärzte erhoben und die Schwangeren ggf. über die Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung und/oder humangenetischen Untersuchung aufgeklärt. Der NIPT ist als ein Baustein im Gesamtspektrum der pränatalen Diagnostik zu betrachten, die aus Ultraschalldiagnostik, serologischen Untersuchungen und invasiven Methoden besteht. Darunter fällt auch der NIPT über die die Schwangeren aufgeklärt werden.</p>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung (§23 Abs 2 Nr 3 GenDG) und • genetische Beratung (§23 Abs 2 Nr 2a und §23 Abs 3 Nr 3 GenDG) nach Feststellen der Schwangerschaft <ul style="list-style-type: none"> o vor und nach NIPD zur Aussagekraft der NIPD und o zu den klinischen Folgen der untersuchten Krankheitsbilder
Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	<p>Die Leistungserbringer müssen die werdenden Eltern vor der Anwendung des Tests umfassend, verständlich und ergebnisoffen informieren über die Möglichkeiten und die Grenzen der Untersuchungsverfahren. Die Eltern haben in der Regel vor allem Informationen aus dem Internet und dort finden sie nur die interesselgeleiteten Werbeeintragungen der Anbieter.</p> <p>Das bedeutet im Falle des NIPD, die Eltern müssen darüber informiert werden, dass dieser Test keinen medizinischen Nutzen und keine therapeutische Funktion hat, dass er daher lediglich das ungeborene Kind zur Disposition stellen kann und ggfs. dazu führen kann, die eigentlich bereits getroffene Entscheidung der Eltern für ihr Kind wieder in Frage zu stellen.</p> <p>Außerdem müssen sie darüber informiert werden, dass der NIPD keine Diagnose bereitstellt, sondern im Falle eines auffälligen Wertes eine (risikobehaftete) invasive Abklärung notwendig ist.</p> <p>Die werdenden Eltern müssen danach ausreichend Zeit haben, um sich mit diesen Informationen zu beschäftigen, also mit den möglichen Folgen des Tests – ggfs. eine risikobehaftete invasive Untersuchung bzw ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer medizinischen Indikation –, bevor sie sich für den Test entscheiden.</p>
Gen-ethisches Netzwerk (GeN)	<p>Dass sie unnötig ist.</p>
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität/Spezifität/ falsch positive/falsch negative Diagnosen in verständlicher Form • Mögliche psychische Belastungen durch den Test • Ziel und Zweck der Diagnostik • Bedeutung der Diagnosen T13, T18, T21 (Welche Bedeutung haben diese Trisomien für den Menschen, der davon betroffen ist) • Grenzen des Tests: Es ist nicht möglich das Ausmaß der Trisomie in seinen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Auswirkungen für das Kind zu bestimme. Es ist möglich, dass ein Kind durch eine T21 kaum beeinträchtigt ist, der Test dies jedoch nicht unterscheiden kann</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIPD ist ein Angebot der Krankenkasse, es ist freiwillig dieses in Anspruch zu nehmen oder nicht. Es stellt keine Behandlung dar, sondern eine Selektion von Kindern mit Trisomien • Unterstützung im Falle der Geburt eines Kindes mit T13, T18, T21 • Unterstützung im Falle der Abtreibung eines Kindes mit T13, T18, T21 • Mögliche Psychologische Auswirkungen der Abtreibung • Überlegung, ob die Beratung von dem Leistungserbringer oder extern durchgeführt werden soll • Zwischen Beratung und Test sollten mindestens zwei Tage Bedenkzeit liegen, ähnlich der Frist bei Fetoziden
GEKO	<ul style="list-style-type: none"> • Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG <p>Hier im Besonderen:</p> <p>II. Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung</p> <p>II.1 Aufklärung über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung zu medizinischen Zwecken</p> <p>II.2 Aufklärung über gesundheitliche Risiken und psychosoziale Auswirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richtlinie der Gendiagnostik- Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 Gen DG <p>Hier im Besonderen:</p> <p>IV.3. Genetische Beratung im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung</p> <p>V. Inhalte der genetischen Beratung</p> <p>VI.3. Inhalte der genetischen Beratung im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und vorgeburtlichen Risikoabklärung</p> <p>VI.3.1. Beratungsinhalte vor einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung</p> <p>VI.3.2. Beratung nach erfolgter vorgeburtlicher genetischer Untersuchung</p> <p>2. Tätigkeitsbericht der GEKO</p> <p>Hier im Besonderen:</p> <p>3.3. Herausforderungen an Aufklärung und Beratung vor und nach NIPT</p>
Fa. Premaita Health	<p>Entsprechende Forderungen, wie im GenDG beschrieben, müssen erfüllt sein. Die Eltern sollten vorab über eigene Chancen und Risiken sowie DR und FPR der geplanten Testverfahren informiert werden, ebenso wie über die ggf. notwendigen Konsequenzen einer invasiven Kontrollanalyse bis hin zum Schwangerschaftsabbruch oder Erhalt der SS.</p>
Prof. Dr. Henn	<p>Angesichts der genannten medizinischen, aber auch ethischen Komplexität der Fragestellung ist eine kompetente ärztliche genetische Beratung vor NIPD unverzichtbar, deren Inhalte und Umfang in der AWMF-Leitlinie Humangenetik vor dem Hintergrund der gesetzlichen Vorschriften abgebildet sind. Die Beratung muss sich auf Indikationen, Ablauf, Ergebnismöglichkeiten, Fehlerquellen, unerwartete Ergebnisse, Basisrisiken, Restrisiken nach unauffälligem Befund und mögliche Konsequenzen eines auffälligen Befundes beziehen. Hierzu muss auch eine zumindest kurze Darstellung der von der NIPD erfassten Behinderungsbilder sowie Betreuung und Unterstützungsangebote vor und nach der Geburt eines entsprechend auffälligen Kindes gehören.</p>
Frau Rettberg (Hebamme)	<ul style="list-style-type: none"> • Konkrete Wahrscheinlichkeit eines „Risiko“ • Bedeutung „Risiko“ • Aussagekraft ist der Tests • Konsequenzen eines positiven Tests • Wie könnte das Leben mit betroffenem Kind aussehen?

Einschätzende(r)	Antwort
<p>Prof. Dr. Wiesemann</p>	<p>Aus den oben genannten Überlegungen folgt zum einen, dass eine ergebnisoffene Beratung dringend erforderlich ist. Eine solche Beratung sollte möglichst von Personen durchgeführt werden, die vertraut mit der Lebenswirklichkeit von Familien mit Menschen mit Behinderung sind.</p> <p>Dringend erforderlich sind zum anderen gute Kenntnisse der Problematik des prädiktiven Werts dieser Tests, insbesondere dann, wenn er bei jüngeren Frauen bzw. Frauen ohne erhöhtes Risiko eingesetzt wird. Um etwa das Missverständnis zu vermeiden, jedes positive Testergebnis entspräche einem sicheren Befund, muss der Begriff „Diagnostik“ konsequent vermieden werden.</p>
<p>Deutsche Bischofskonferenz</p>	<p>Um schwangere Frauen und Paare in der Auseinandersetzung mit den möglichen Chancen und Konsequenzen der vorgeburtlichen Diagnostik zu unterstützen, ist es notwendig, das psychosoziale Beratungsangebot ergänzend und unabhängig von ärztlicher Aufklärung und Beratung zu stärken. Die katholischen Schwangerschaftsberatungsstellen in Trägerschaft von Caritas und SkF wollen schwangere Frauen/Paare frühzeitig vor einer gezielten PND erreichen, um informierte Entscheidungen zu fördern und Konflikte vorzubeugen.</p> <p>Fakt ist jedoch, dass schwangere Frauen und ihre Partner vielfach erst nach einem pränatal auffälligen Befund des Kindes mitten im Schockzustand oder im eingesetzten Trauerprozess den Kontakt zur Beratungsstelle finden. Existentielle Entscheidungen müssen dann in engen Zeitfenstern getroffen werden. Es ist ein Anliegen der Schwangerschaftsberatung diese Situation durch eine frühzeitige fachliche und individuelle Begleitung zu verbessern.</p> <p>Frauen und Paare, die entweder schwanger werden wollen oder aber bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wurde, sollten zu einem sehr frühen Zeitpunkt von Seiten der Ärzte und Ärztinnen grundsätzlich auf die Möglichkeit der psychosozialen Beratung aufmerksam gemacht werden. Dies bedeutet aber auch, dass GynäkologInnen das breite Angebotsspektrum der Schwangerschaftsberatungsstellen kennen müssen und bestenfalls konkrete AnsprechpartnerInnen aus den Beratungsstellen bekannt sind. Kooperation und Vernetzung zwischen medizinischen Praxen und Beratungsstellen sorgen bei klarer Aufgabentrennung für gegenseitige Entlastung.</p> <p>Inhalt der ärztlichen Beratung im Kontext von NIPD sollte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möchte die schwangere Frau / das Paar über die NIPD informiert werden? Was weiß sie schon? • Welche Möglichkeiten gibt es? • Möchte die schwangere Frau / das Paar PND wahrnehmen? Wenn ja, was konkret? • Wie funktioniert das jeweilige Verfahren und was wird ganz konkret getestet? • Wie aussagekräftig sind die Ergebnisse? • Wie denken sie und ihr Partner über Krankheit und Behinderung? • Befürchtet die Schwangere eine schwere Gefahr ihrer leiblichen und/seelischen Gesundheit im Falle eines positiven Befundes? • Kennt das Paar kranke und behinderte Menschen in ihrem Umfeld? Was lösen diese bei dem Paar aus? • Wann kommt die NIPD zum Einsatz und wann konkret ist mit dem Ergebnis zu rechnen? • Welche Kosten fallen an? • Verweis auf die Möglichkeit, ein zusätzliches Gespräch in der psychosozialen Schwangerschaftsberatung zu führen • Konkrete Benennung von Schwangerschaftsberatungsstellen in der Region (Mitgeben eines Flyers mit Kontaktdaten) • Ggf. Unterstützung bei der Kontaktaufnahme/Terminvereinbarung <p>Inhalt der psychosozialen Beratung vor Inanspruchnahme der NIPD sollte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Befindlichkeit (vor Eintritt einer Schwangerschaft/in der Schwangerschaft) • Was hat die schwangere Frau beim Arztgespräch verstanden, was ist ihr

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>unklar?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Chancen und Möglichkeiten sieht sie in der Wahrnehmung der NIPD? • Wo sieht sie Grenzen? • Gibt es ethische Bedenken? • Wie sieht der Umgang mit einem positiven Befund aus? • Wie denkt sie und ihr Partner über Krankheit und Behinderung? • Befürchtet die Schwangere eine schwere Gefahr ihrer leiblichen und/oder seelischen Gesundheit im Falle eines positiven Befundes? • Kennt sie kranke und behinderte Menschen in ihrem Umfeld? Was lösen diese bei ihr aus? • Wie sieht ihre Haltung zum Schwangerschaftsabbruch aus? • Welche Werte stehen in Spannung zueinander? • Welche Hoffnungen verbindet das Paar mit ihrem Kind? • Wie geht das Paar mit der Entscheidungsfindung um? • Was bedeutet es für die schwangere Frau eine informierte Entscheidung zu treffen, was für den Vater? • Was bedeutet ein Recht auf Nichtwissen für das Paar?

12. Welche institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten - neben den ärztlichen - kennen Sie, die für die Beratung von Risikoschwangeren bereits strukturell vorhanden sind?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	<p>In der Vergangenheit wurde LifeCodexx von diversen Organisationen kontaktiert mit der Bitte um Informationen und Schulungen zu NIPT.</p> <p>Arbeitskreis Down-Syndrom e.V. Arbeitskreis Elternrunde Down-Syndrom Regensburg Beratung bei Pränataldiagnostik, Informations- und Vernetzungsstelle (luV) Bundesverband Pro Familia Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung ein Informationsangebot (BZgA) Deutsches Down-Syndrom InfoCenter Donum Vitae e.V. Familienplanung-Beratungsstellensuche Frauen beraten e.V. München Interdisziplinäres Forum Pränataldiagnostik Berlin e. V.</p>
Nareta Inc.	Pro Familia
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Psychosoziale Beratung z. B. in Familienzentren etc.
Cenata GmbH	ProFamilia, kirchliche Anlaufstellen im Ort, Schwangerenberatung beim Jugendamt, Selbsthilfegruppen
Frau Duckeck (Hebamme)	Hebammen, Mütterberatungsstellen (Caritas, Pro Familia,...) Gendiagnostik Beratungsstellen
Frau Pantle (Hebamme)	Profamilia, Caritas, Diakonie, persönliches Engagement.

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Heck (Hebamme)	Hebammen; werden eher selten von den Frauen in der Frühschwangerschaft kontaktiert. Erhöht sich gerade durch den massiven Mangel. Dadurch gibt es auch mehr Beratungsbedarf zu PND Schwangerenberatungsstellen wie Pro Familia Diakonie SKF werden mehr bei Konfliktberatungen konsultiert. Hier könnten viel mehr Frauen eine ergebnisoffene Beratung erhalten. Auch das Fachpersonal ist hier besonders geschult.
Fa. Illumina	*Eine beachtliche Zahl mehrsprachiger Informationen ist für NIPD über Kliniken und Einrichtungen, die NIPD anbieten, verfügbar. Ein Beispiel für Lehrmaterial, das für Anbieter im Gesundheitswesen verfügbar ist, ist angehängt.
BRAHMS GmbH	FMF Deutschland unter http://www.fmfdeutschland.info/de/patienten-info/ Evangelische, katholische und nicht konfessionelle Schwangerschaftsberatungsstellen wie z. B. pro familia. Abrufbar über die Beratungsstellen-Datenbank der BZgA unter https://www.familienplanung.de/beratung/beratungsstellensuche/
DGPM	Das Netzwerk aus institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten ist bereits heute etabliert und soll Patientinnen mit Konfliktschwangerschaften dienen. Die Einrichtungen sind auch heute schon mit der Fragestellung einer Risikoschwangerschaft bzw. eines auffälligen Ergebnisses eines Risikoeinschätzungsverfahrens vertraut.
BVNP	Pro Familia, Diakon. Werk, Donum vitae, Diakonieverband u.a.m.
DEGUM	psycho-soziale Beratungsstellen
Roche Diagnostics Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> • BZgA: "Pränataldiagnostik - Informationen über Beratung und Hilfen bei Fragen zu vorgeburtlichen Untersuchungen", 2008 • PND-Beratung durch die Informations- und Vernetzungsstellen Pränataldiagnostik in Baden-Württemberg (unterstützt durch das Ministerium für Soziales und Integration)
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	Beratungsstellen für Schwangere, z. B. Pro Familia, ect.
Cara Beratungsstelle	Die Schwangerschaftsberatungsstellen sind niedrighschwellige Anlaufstellen für die Beratung zu allen Fragen, die mittelbar oder unmittelbar mit Schwangerschaft verbunden sind. Jede Frau (und jeder Mann) hat ein Recht auf eine kostenlose, freiwillige und vertrauliche Beratung bei diesen Beratungsstellen, auch im Kontext vorgeburtlicher Diagnostik und damit auch zu NIPT. Diese Beratungsstellen sind flächendeckend und wohnortnah vorhanden und bieten qualifizierte, vertrauliche und ergebnisoffene Beratung.
DGGG	Das bestehende und beispielhafte Netzwerk aus institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten in staatlicher und konfessioneller Trägerschaft ist bereits heute flächendeckend in der Schwangerenvorsorge etabliert. Jede Schwangere hat einen gesetzlichen Anspruch auf eine psychosoziale Beratung, auf das sie von ärztlicher Seite hingewiesen wird. Die Mitarbeiter/innen in den Einrichtungen für die Schwangerenberatung sind mit der Betreuung von Risikoschwangerschaft und auffälligen Ergebnissen in Risikoeinschätzungsverfahren durch Fortbildungsveranstaltungen vertraut. Oft nehmen werdende Eltern zudem das Beratungsangebot der Selbsthilfegruppen in Anspruch, die im Zeitalter des Internets leicht aufzufinden sind. Darüber hinaus gibt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung entsprechende Broschüren heraus. Bei einer Ausweitung des Unterstützungsangebotes sollte die zielgerichtete Stärkung des Unterstützungs- und

Einschätzende(r)	Antwort
	Beratungsangebotes für werdende Eltern mit erkrankten Kindern im Vordergrund stehen.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Anlaufstellen für Schwangerenkonfliktberatung.
Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	<p>Die Schwangerschaftsberatungsstellen sind niedrighschwellige Anlaufstellen für die Beratung zu allen Fragen, die mittelbar oder unmittelbar mit Schwangerschaft verbunden sind. Jede Frau (und jeder Mann) hat ein Recht auf eine kostenlose, freiwillige und vertrauliche Beratung bei diesen Beratungsstellen, auch im Kontext vorgeburtlicher Diagnostik und damit auch zu NIPD. Diese Beratungsstellen sind flächendeckend und wohnortnah vorhanden und bieten qualifizierte, vertrauliche und ergebnisoffene Beratung.</p> <p>Diese psychosoziale Beratung ersetzt nicht die ärztliche Beratung, sondern sie ist ein weiteres Beratungsangebot für schwangere Frauen mit einem spezifischen Auftrag: Im Mittelpunkt ihrer Arbeit steht nicht ein möglicher Befund, sondern das Befinden der werdenden Eltern, ihre Suche nach einem Weg im Umgang mit den Angeboten vorgeburtlicher Diagnostik wie auch ggfs. mit einem auffälligen diagnostischen Befund, also die Suche nach einer tragfähigen Lösung, die das jeweilige Paar für sich verantworten kann. Je nach Bedarf der Ratsuchenden umfasst die Beratung Informationen, therapeutische Beratungsgespräche, Krisenintervention, ggfs. auch Trauerbegleitung bei und nach Verlust des Kindes, Vermittlung von Hilfen etc. Das Beratungsangebot besteht sowohl während der Schwangerschaft, als auch nach einem Schwangerschaftsabbruch bzw. nach der Geburt des Kindes.</p> <p>Angesichts der ethischen Brisanz des NIPD ist es notwendig, dass die Ärztinnen und Ärzte ihre Patientinnen vor der Anwendung des Tests über ihren Rechtsanspruch auf Beratung informieren und ihnen anbieten, den Kontakt zu einer Beratungsstelle herzustellen.</p>
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Schwangerschaftsberatungsstellen (Profamilia, donum vitae, Gesundheitsämter etc.)
GEKO	<ul style="list-style-type: none"> Richtlinie der Gendiagnostik- Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG <p>Hier im Besonderen: IV.3. Genetische Beratung im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung V. Inhalte der genetischen Beratung VI.3. Inhalte der genetischen Beratung im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und vorgeburtlichen Risikoabklärung</p>
Fa. Premaita Health	Zum Beispiel caritative Einrichtungen wie „pro familia“ bzw. die Möglichkeit der Suche nach einer Beratungsstelle über „familienplanung.de“ vom BZgA.
Prof. Dr. Henn	Die Schwangerenberatung im Kontext möglicher kindlicher Behinderung umfasst neben den ärztlichen Angeboten innerhalb des Versorgungssystems auch die real mit den ärztlichen Einrichtungen eng kooperierenden psychosozialen Beratungsstellen vor allem freier Träger, aber auch auf ehrenamtlicher Ebene Kontakte zu Selbsthilfegruppen.
Frau Rettberg (Hebamme)	Örtlich unterschiedlich.
Deutsche Bischofs-	In Deutschland gibt es ca. 1200 Schwangerschafts(konflikt)beratungsstellen in freier und öffentlicher Trägerschaft. Die psychosoziale Schwangerschaftsberatung

Einschätzende(r)	Antwort
konferenz	findet im gesetzlichen Rahmen statt und orientiert sich im Kontext von NIPD an § 2/2a des Schwangerschaftskonfliktgesetzes. Frauen und Paare haben einen Rechtsanspruch darauf, sich in allen eine Schwangerschaft unmittelbar oder mittelbar berührenden Fragen von einer hierfür vorgesehenen Beratungsstelle informieren und beraten zu lassen. Das psychosoziale Beratungsangebot findet ergänzend und unabhängig von ärztlicher Aufklärung und Beratung statt. Die Beratung vor Inanspruchnahme von NIPD gehört folglich zum Aufgabenspektrum der Schwangerschaftsberatungsstellen. Das Beratungsangebot ist bundesweit flächendeckend vorhanden. Es bedarf lediglich einer strukturellen Verknüpfung der ärztlichen und psychosozialen Beratung und Begleitung.

13. Welche institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten für die Beratung von Risikoschwangeren halten Sie für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
LifeCodexx AG	k.A.
Nareta Inc.	Verbesserung der ärztlichen Beratungsqualität durch engere Kooperation mit Eltern- und Betroffenenorganisationen.
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Ausreichend
Cenata GmbH	Zu den ärztlichen Anlaufstellen für Patientinnen, sollten in jedem Bundesland sollten genügend Anlaufstellen zur psychosozialen Beratung existieren.
Frau Duckeck (Hebamme)	Ausreichend Zeit für die Ärztin / den Arzt!!!
Frau Pantle (Hebamme)	Alle, v.a. „betroffene“ Familien.
Frau Heck (Hebamme)	Eine engere Vernetzung von GynäkologInnen mit Hebammen oder Schwangerenberatungsstellen. Eventuell wären multiprofessionelle Teams ein gutes Angebot.
Fa. Illumina	*Aus unserer Erfahrung durch Gespräche mit Gynäkologen und anderen Ärzten, bieten Anbieter im Gesundheitswesen gute Informationen und Betreuung hinsichtlich Schwangerschaften mit hohem Risiko.
BRAHMS GmbH	Eine Aufklärung über die verfügbaren Untersuchungsmöglichkeiten sollte jeder niedergelassene Gynäkologe allen Schwangeren bieten. Schriftliches Informationsmaterial ist aus unserer Sicht hier hilfreich.
DGPM	Das Netzwerk aus institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten ist bereits heute etabliert und soll Patientinnen mit Konfliktschwangerschaften dienen. Die Einrichtungen sind auch heute schon mit der Fragestellung einer Risikoschwangerschaft bzw. eines auffälligen Ergebnisses eines Risikoeinschätzungsverfahrens vertraut.
BVNP	Pro Familia, Diakon. Werk, Donum vitae
DEGUM	Die vorhandenen reichen aus, sie müssen nur effektiver genutzt werden (Prozessqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
Roche Diagnostics Deutschland	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben Beratung durch einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Zusatzqualifikation Genetik („großer Schein“) oder einen Facharzt für Humangenetik
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik	GKV basierte, testunabhängige Informationsangebote über NIPD.
Cara Beratungsstelle	Bestmöglich für die Schwangere ist es, wenn alle am Prozess der PND Beteiligten eng und interdisziplinär zusammenarbeiten (Niedergelassenen FrauenärztInnen, PND-Praxen, HumangenetikerInnen, Kinderärztinnen, psychosoziale Beratung, Kliniken bzw. ambulante Praxen die die Eingriffe durchführen. Nur dann ist gewährleistet, dass die Frauen zumindest bei einem auffälligen Befund angemessene Unterstützung finden.
DGGG	Das bestehende und beispielhafte Netzwerk aus institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten in staatlicher und konfessioneller Trägerschaft ist bereits heute flächendeckend in der Schwangerenvorsorge etabliert. Jede Schwangere hat einen gesetzlichen Anspruch auf eine psychosoziale Beratung, auf das sie von ärztlicher Seite hingewiesen wird. Die Mitarbeiter/innen in den Einrichtungen für die Schwangerenberatung sind mit der Betreuung von Risikoschwangerschaft und auffälligen Ergebnissen in Risikoeinschätzungsverfahren durch Fortbildungsveranstaltungen vertraut. Oft nehmen werdende Eltern zudem das Beratungsangebot der Selbsthilfegruppen in Anspruch, die im Zeitalter des Internets leicht aufzufinden sind. Darüber hinaus gibt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung entsprechende Broschüren heraus. Bei einer Ausweitung des Unterstützungsangebotes sollte die zielgerichtete Stärkung des Unterstützungs- und Beratungsangebotes für werdende Eltern mit erkrankten Kindern im Vordergrund stehen.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Bereitstellung von Informationsmaterial und Gesprächsangeboten durch Fachärzte mit Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung.
DGKJ	Wie bei Antwort zu Frage 10 ausgeführt, halten wir eine verpflichtende Beratung der Schwangeren durch Kinder- und Jugendärzte, die viele Kinder mit Trisomie 13, 18 und 21 betreuen für unabdingbar, um eine informierte Entscheidung über einen Abbruch oder eine Fortsetzung der Schwangerschaft treffen zu können. Dieser Punkt berührt aber auch die ethische Frage des Lebensrechtes für Kinder mit Behinderungen allgemein. Bei der Trisomie 13 und 18 geht es zusätzlich darum, dass diese Trisomien zwar recht uniform mit schwersten Behinderungen einhergehen, aber nicht 100% letal verlaufen. Dazu: K.E. Nelson/ L.C. Rosella/S. Mahant / A. Guttman, Survival and Surgical Interventions for Children With Trisomy 13 and 18, in: JAMA 2016, 316 (4), 420-428.
Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	Es bedarf keiner neuen institutionellen Beratungsangebote, sondern einer umfassenden, geregelten, respektvollen und interdisziplinären Kooperation aller schwangerschaftsbegleitenden Professionen, sowohl vor wie auch während und nach PND (siehe Frage 12).

Einschätzende(r)	Antwort
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Siehe 11
Fa. Premaitha Health	Die generelle Ausbildung von Hilfskräften analog MFA, MTA etc. zur genetischen Beratung.
Prof. Dr. Henn	Die unter 12. genannten Strukturen sind als solche gut geeignet, sie müssen aber in ihren Kapazitäten gestärkt werden, nicht zuletzt in ihren personellen Ressourcen, um eine akzeptable Beratungsqualität auch bei den absehbar ansteigenden Fallzahlen gewährleisten zu können.
Frau Rettberg (Hebamme)	Beratungsstellen von Selbsthilfegruppen.
Deutsche Bischofskonferenz	Um den werdenden Eltern eine wirkliche Entscheidungshilfe schon vor Inanspruchnahme von PND zu ermöglichen, bedarf es eines Zugangs, der die Vielschichtigkeit der Fragestellungen berücksichtigt und aktiv dort ansetzt, wo Frauen und Männer in ihrer eigenen Auseinandersetzung stehen. Die Erfahrungen der katholischen Schwangerschaftsberatungsstellen zeigen, dass sich eine frühzeitige Beratung positiv auf die späteren Krisen- und Konfliktsituationen im Sinne des Lebensschutzkonzeptes auswirkt. Auch wenn es Schwangerschaftsberatungsstellen gelungen ist, Kooperationen mit Arztpraxen und Kliniken aufzubauen, geschieht dies nicht regelhaft. Ein Ausbau weiterer Kooperationen ist dringend anzuraten, ja vielleicht sogar zu verpflichten.

D Wirtschaftlichkeit

14. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Aspekten der NIPD unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostikoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. Eber	Die lebenslange Versorgung eines Patienten mit M. Down stellt eine hohe Belastung für die Krankenkassen dar. Eine Besserung der Retardierung ist auch unter kontinuierlichen Fördermassnahmen oft nur sehr begrenzt möglich.
LifeCodexx AG	In den letzten Jahren gab es verschiedene Publikationen zu Health Economics-Aspekten von NIPT. Diese Arbeiten sind: Chitty et al., BMJ 2016;354: i3426 Fairbrother et al., 2016, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 29:7, 1160-1164 Neyt et al., BMJ Open 2014;4: Benn et al., 2015, PLoS ONE 10(7):
Nareta Inc.	Reduzierung von invasiven Methoden.b Reduzierung der ungenauen PAPP-A und Beta-HCG Tests. In der Gesamtsumme sind NIPT ökonomisch günstiger.
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	NIPD in Kombination mit einer weiterführenden Ultraschalldiagnostik kann schwangeren Frauen in den meisten Fällen Ängste nehmen. Screening gibt niemals 100 % Sicherheit. Darüber müssen die betreuenden ÄrztInnen aufklären. Es muss auch immer die Frage gestellt werden, was man egal mit welchen Screenings erreichen will. Denn stets steht die Frage, was tun, wenn auffällig. Wie soll Schwangere dann damit umgehen. Wer hilft ihr? Was ist wichtiger: wahrscheinliche Sicherheit über Ausschluss Trisomie 13, 18, 21 ohne Aussage darüber, ob Amelie, Anencephalus etc.? Wieviel kostet ETS inklusive NIPD? Wieviel kostet die lebenslange Versorgung eines nicht Chromosomenzahlgeschädigten Menschen, der schwerste somatische und neurologische Behinderungen hat? Die Differenz beträgt eine 5-7-stellige Zahl! Das wissen die Krankenkassen und pokern.
Cenata GmbH	Eine US-amerikanische Studie konnte zeigen, dass der breite Einsatz von NIPD in den USA die Gesamtkosten reduziert, wenn der Preis für einen NIPD-Test unter 744 US-Dollar liegt [10]. Ähnliche Daten könnten, evtl. aufgrund des insgesamt geringeren Preisniveaus für medizinische Leistungen mit einem etwas niedrigeren Schwellenwert für die NIPD-Kosten, für Deutschland ebenfalls zutreffend sein.
Frau Duckeck (Hebamme)	Die Untersuchung ist sehr teuer. Nur provokativ kann man von Wirtschaftlichkeit sprechen, wenn man bedenkt, wieviel Kosten eingespart werden, durch die abgetriebenen Kinder !?!?
Frau Pantle (Hebamme)	Geld sollte in Aufklärung und in Unterstützung der Familien gesteckt werden.
Frau Heck (Hebamme)	Derzeit kostet ein NIPD Test ca 300 Euro. Können diese Kosten den Eltern als IGeL zugemutet werden oder soll die Solidargemeinschaft dies bezahlen? Hier müsste die Frage gestellt werden, ob der Sinn von PND darin liegt, Eltern eine Entscheidung zu ermöglichen, ob sie ein Kind mit einer vorgeburtlich festgestellten Erkrankung bekommen möchten.
Fa. Illumina	*Da ETKT nicht rückerstattet werden, ist es schwer, einen Vergleich auf ökonomischer Basis zu machen, denn dies wäre normalerweise der Vergleichstest. NIPD stellt keinen Ersatz für ein invasives Verfahren dar, jedoch wird dank NIPD die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse im Vergleich zu anderen Screeningmodellen gesenkt. NIPD könnte potenziell zu Einsparungen bei den Kosten führen, je nach Testpreis.

Einschätzende(r)	Antwort
	Bei den derzeitigen Preisen ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Einsparungen eintreten, hoch.
BRAHMS GmbH	<p>Neben den Laborkosten müssen auch die Kosten für die ärztliche Beratung, das eventuell vorgeschaltete Ersttrimesterscreening (ETS) und die Blutabnahme berücksichtigt werden. Da die NIPT-Untersuchung gegenwärtig als IGeLleistung angeboten wird, ist der Einsatz aufgrund der Kosten eher überschaubar. Auch für staatliche Gesundheitssysteme, wie in Großbritannien sind die Kosten der NIPT-Untersuchung noch zu hoch. Selbst unter Berücksichtigung der abnehmenden Geburtenrate von Kindern mit Trisomie 21 durch die höhere Testgüte des NIPT-Ansatzes und der konsekutiv abnehmenden Folgekosten der medizinischen Versorgung der Kinder, die sich in den USA auf etwa \$940 000 pro Kind belaufen, ist das alleinige Screening mittels NIPT nicht finanzierbar. Dies wird sich sicher mit zunehmender Konkurrenz, billigeren Analysegeräten und selektiveren Auswertungsalgorithmen in den kommenden Jahren ändern. Bis dahin bietet sich eine Kombination mit dem kombinierten ETS an, da dieses weitgehend flächendeckend verfügbar ist und deutlich günstiger angeboten wird. Quelle: Kagan KO, Eiben B, Kozlowski P., "Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – Next Generation Screening" <i>Ultraschall Med.</i> 2014 Jun;35(3):229-36</p> <p>Die Beurteilung der Testgüte und der ökonomischen Aspekte wurde in einer retrospektiven Studie mit 21 052 Schwangerschaften, die in der Praxis Pränatal.de in Düsseldorf untersucht wurden, dargelegt. In jeder Schwangerschaft wurde das Summenrisiko für Trisomie 21, 18 und 13 berechnet. Es wurden folgende Optionen untersucht: für alle Patientinnen NIPT oder ETS (Summenrisiko Cut-off 1 in 50 oder 1 in 250) oder ein 2-Stufen-Ansatz mit ETS für alle Patientinnen und NIPT bei intermediärem Summenrisiko. Der alleinige NIPT-Ansatz würde zu einer Detektionsrate von 88 % aller Aneuploidien führen. Hierbei betrug die Rate an invasiven Eingriffen 1,4%. Die Kosten dieser Screening-Strategie über die gesamte Population betragen 10 .920 .750 € oder 58. 713,71 € für jede detektierte Aneuploidie. Der 2-Stufen-Ansatz mit 1 in 50 und 1 in 1000 als Summenrisiko Cut-off hätte 94 % aller Aneuploidien erkannt. Hierbei betrug die Rate an invasiven Eingriffen 6,9%. Die Kosten für die Screening-Strategie über die gesamte Population betragen 5.620.800 € oder 28 .387,88 € für jede detektierte Aneuploidie. Schlussfolgerung: Die Kombination aus ETS und NIPT in der intermediären Risikogruppe führt zu der höchsten Erkennungsrate von aneuploiden Feten bei geringeren Kosten als die alleinige NIPT Strategie. Quelle: Kagan KO et al. "Screening for Chromosomal Abnormalities by First Trimester Combined Screening and Noninvasive Prenatal Testing" <i>Ultraschall Med.</i> 2015 Feb;36(1):40-6, siehe free full text unter https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1385059</p>
DGPM	<p>Bei der Beantwortung dieser Frage ist zu berücksichtigen, dass die zellfreie DNA-Analyse einem rasanten Preisverfall unterliegt.</p> <p>In den Nachbarländern (z. B. Schweiz) wird die zellfreie DNA-Analyse als sekundäre Untersuchung durchgeführt. Dabei wird allen Schwangeren eine erste, kostengünstigere Untersuchung angeboten. Sollte sich ein auffälliger Befund ergeben, kann eine zellfreie DNA-Analyse erfolgen. In der Regel stellt das Ersttrimester-Screening die erste Untersuchung dar.</p> <p>Für Deutschland stellt sich aber das Problem, dass das Ersttrimester-Screening nicht Teil des GKV-Leistungskatalogs ist. Trotz der breiten wissenschaftlichen Evidenz, ist bisher nur die Risikobeurteilung anhand des mütterlichen Alters etabliert. Eine Beschränkung der zellfreien DNA-Analyse auf einzelne Altersgruppen würde aber die Testgüte des gesamten Risikobeurteilungs-Prozesses so negativ beeinflussen, dass die maximal erreichbare Detektions- und Falsch-Positivrate nicht mehr zeitgemäß wäre (s. Tabelle zu Frage 8).</p> <p>Daher ergeben sich zwei Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da derzeit keine zeitgemäße Risikoevaluation für Trisomie 21 im GKV-Katalog verankert ist, sollte allen Schwangeren die Untersuchung der cfDNA im maternalen Blut angeboten werden. - Trotz der fallenden Kosten der cfDNA-Analyse erscheinen die Ausgaben, die sich

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>durch ein flächenweites Angebot der Untersuchung ergeben, die Bedeutung der Erkrankung im Spektrum möglicher auffälliger Schwangerschaftsverläufe zu übersteigen. Insofern könnte alternativ die cfDNA-Analyse auf die Patientinnen beschränkt werden, die ein erhöhtes Risiko für Trisomie 21 haben. Somit wäre die cfDNA-Analyse als Alternative zur invasiven Diagnostik zu betrachten. Wie sich das erhöhte Risiko ergibt (beispielsweise durch das erhöhte Alter, einem Ersttrimester-Screening oder einem auffälligen Ultraschallbefund im zweiten Trimenon – die stark unterschiedliche Testgüte dieser Ansätze ist der Tabelle zu Frage 8 zu entnehmen), würde in diesem Fall nicht berücksichtigt werden. Entscheidend für diese Option wäre, dass das Risiko für eine Trisomie 21 erhöht ist. Bei Fehlbildungen jeder Art ist das Risiko für eine Vielzahl von Chromosomenstörungen erhöht, so dass in diesen Fällen weiterhin zur invasiven Diagnostik geraten werden sollte.</p>
BVNP	<p>Ein flächendeckendes Screening mittels NIPT würde derzeit deutlich höhere Kosten mit sich bringen als die bisherigen Abklärungen genetischer Auffälligkeiten.</p>
DEGUM	<p>Wenn w. o. g. die Inhalte (11.) durch entsprechende Qualität der Struktur und Prozesse (10.) gewährleistet sind, spielen ökonomische Aspekte keine wesentliche Rolle, weil nur wenige Schwangere (ca. 5% - max. 10%) sich dann für NIPD entscheiden werden. Diagnostische Punktionen (CVS, ACT) z. B. haben eine ganz andere Aussagekraft und lassen sich nicht, auch ökonomisch nicht, gegen NIPD stellen. NIPD wird dann in wenigen Fällen eine sinnvolle Ergänzung der bestehenden Diagnostikoptionen sein. Im Moment ist die Qualität vor Indikationsstellung nicht gewährleistet.</p>
Roche Diagnostics Deutschland	<p>Der wichtigste Aspekt eines jeden Pränataltests inklusive NIPT ist es, den schwangeren Frauen ein verlässliches Ergebnis zu liefern, welches als Basis für eine sehr bewusste Entscheidung für eine weiterführende Testung dient. Sobald das Testergebnis einer Schwangeren durch invasive diagnostische Methoden bestätigt ist obliegt der Schwangeren die Entscheidung, die Schwangerschaft fortzuführen oder zu beenden. Diese Optionen haben unterschiedliche Kosten zur Folge, und der Anteil der Schwangeren, der sich für die eine oder andere Vorgehensweise entscheidet, wird die Höhe der Kosten des gesamten Screeningprozesses beeinflussen, abhängig davon ob das Auftreten von Trisomien, die Kosten pro pränataler Diagnose, oder aber die Lebensqualität der Mutter betrachtet wird.</p> <p>Zahlreiche Publikationen analysieren die Kosteneffektivität der Aufnahme nicht-invasiver Pränataltests in pränatale Screeningprogramme und stützen diese Methode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine publizierte Kosteneffektivitäts-Studie von Song et al. zeigt, dass die Anwendung nicht-invasiver Pränataltests bei Hochrisikoschwangerschaften bei einem Preis von \$795 zu einem nennenswerten klinischen Benefit führen und Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren kann (Song et al., 2013). In der Hochrisikogruppe konnten nicht-invasive Pränataltests die Anzahl invasiver Tests um über 95% verringern. • Eine Analyse des unabhängigen belgischen Wissenschaftszentrums für das Gesundheitswesen (KCE) schätzte die Kosten der Einführung nicht-invasiver Pränataltests zum Nachweis des Down-Syndroms (Neyt et al., 2014; Hulstaert et al., 2014). Die Studie zeigt, dass bei einem Preis von 460 Euro pro nicht-invasivem Pränataltests Kosten gespart werden und die Anzahl eingriffsbedingter Fehlgeburten signifikant reduziert wird. • Fairbrother et al. analysierten 2015 die Kosteneffektivität vom Screening fetaler Aneuploidien mittels NIPT in der allgemeinen Schwangerenpopulation der USA im Vergleich zum Ersttrimester-Combined-Screening mit Serumproteinen und Ultraschall (Fairbrother et al., 2015). Die mathematische Analyse ergab, dass mittels NIPT 15% mehr fetale Trisomien erkannt werden, die invasiven Eingriffe um 88% reduziert werden können und die Anzahl eingriffsbedingter Fehlgeburten um 94% niedriger liegt als beim Ersttrimesterscreening (Combined-Test). Darüber hinaus wurde errechnet, dass mit NIPT als primärer Screeningmethode bei einem Preis von etwa 500 USD pro nicht-invasivem Pränataltest Kosten gespart werden (Fairbrother et al., 2015).

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die in England durchgeführte "RAPID NIPT evaluation study" zeigt, dass nach Einführung von NIPT die Anzahl detektierte Trisomie 21 Fälle leicht erhöht war, die geschätzten Kosten etwas niedriger ausfielen und die Anzahl invasiver Tests sowie das eingriffsbedingte Fehlgeburtsrisiko deutlich zurückgingen (Chitty et al., 2015). Somit liefert der Einsatz von NIPT nicht nur einen signifikanten klinischen Benefit, sondern trägt auch zur Reduktion der Gesundheitskosten bei. Die Kosteneinsparungen durch Einsatz von NIPT setzen sich aus der Reduktion der Anzahl invasiver Eingriffe, Wegfall der Kosten traditioneller Screeningmethoden sowie der Reduktion nötiger Überweisungen zum Spezialisten zusammen (Fairbrother et al., 2015).</p> <p>Beim Einsatz von NIPT als sekundäre Screeningmethode geht es primär um die Reduktion von invasiven Eingriffen (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) nach falsch-auffälligem Ersttrimesterscreening (Combined-Test), welche zu einer Kostenersparnis führt. Das Ausmaß der Einsparungen hängt somit direkt von der Falsch-Positiv-Rate des cfDNA-Tests ab. Diese ist unterschiedlich und muss daher bei der Auswahl des NIPT berücksichtigt werden.</p> <p>Um die konkreten Einsparungen auf das deutsche Gesundheitssystem zu identifizieren wären spezifische Analysen in Deutschland nötig.</p>
<p>Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik</p>	<p>Die Sensitivität und Spezifität des pränatalen Ultraschalls sollte mit NIPD statt mit der biochemischen Konzentrationsbestimmung von PAPP-A und β-HCG kombiniert werden. Als Leistungserbringer sind wir oft mit hohen adjustierten Risikowerten, erhoben im Rahmen des Ersttrimesterscreenings, konfrontiert, welche nur auf der Biochemie basieren, nicht auf dem Ultraschallbefund. Zu ökonomischen Details, siehe Ende des Dokuments.</p>
<p>DGGG</p>	<p>Im Spektrum der angeborenen Erkrankungen werden nur etwa 5% aller Erkrankungen durch eine Trisomie 21 verursacht. Insgesamt haben 5% der Feten eine Erkrankung, die in 10% durch Chromosomenstörungen verursacht werden, davon betrifft die Hälfte eine Trisomie 21. Zudem existieren zahlreiche andere Schwangerschaftskomplikationen, die Erkrankungen bei den betroffenen Kindern verursachen können. Vor diesem Hintergrund ist die Schwangerschaftsvorsorge mit den vorgesehenen Ultraschalluntersuchungen sicher von größerer Bedeutung als der NIPT, um den Großteil der Schwangeren adäquat zu betreuen. Bei der Anwendung des NIPT bei Schwangeren mit Risiko für Trisomien ergibt sich bezüglich der Kostenkalkulation ein Einsparungspotential durch den Verzicht auf die invasive Diagnostik bei unauffälligem NIPT Befund. Der NIPT ist wesentlich kostengünstiger als die Erstellung des gesamten Chromosomensatzes nach invasiver Diagnostik, zumal eine weitere Preisreduktion beim NIPT zu erwarten ist. Schätzungsweise kann die Hälfte der invasiven Diagnostik bei einer Rate von 5% in der Schwangerschaft vermieden werden. In Hinblick auf die Kosten müssten neben den eigentlichen Kosten für die NIPT, die Kosten für das Testversagen (2%) als auch für ein Testpositives Ergebnis (0,2-0,3%) mitberücksichtigt werden. Diese beinhalten eine weiterführende Ultraschalldiagnostik, die invasive Diagnostik mit Analyse des Chromosomensatzes, eine ausführliche Beratung, ggf. auch durch die Kollegen/innen der Humangenetik. Jedoch sind die genannten Maßnahmen im Risikokollektiv derzeit bereits Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Zu betonen ist, dass vor Durchführung des NIPT aus diversen Gründen (s. Frage 4) ein qualifizierter Ultraschall durchgeführt werden sollte. Auch diese sind im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge bereits vorgesehen. Zusätzliche Ultraschalluntersuchungen im Rahmen einer Ersttrimester-Screening-Untersuchung werden wegen der fehlenden Aufnahme des ETS in die GKV-Leistungspflicht von den Schwangeren selbst getragen. Bezüglich der Wirtschaftlichkeit ist zudem anzumerken, dass die Mehrheit der Schwangeren im Risikokollektiv aus verschiedenen Gründen derzeit auf eine invasive Diagnostik verzichtet und Kosten durch Karyotypisierung vermeidet.</p> <p>Der NIPT ist als ein Baustein im Gesamtspektrum der pränatalen Diagnostik zu betrachten, die aus Ultraschalldiagnostik, serologischen Untersuchungen und invasiven Methoden besteht. Angesichts der ausführlichen Beratungen der Schwangeren durch die betreuenden Frauenärzte, Hebammen und psychosozialen Beratungsstellen werden die Beteiligten das auch weiterhin verantwortungsvoll handhaben.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Derzeit nicht beurteilbar, da je nach Anbieter große Unterschiede bestehen und ein erheblicher Preisverfall der NIPD festzustellen ist (von 1200 EUR beim Start in 2012 bis zu 200-250 EUR je nach Anbieter aktuell 2017). Es kann erwartet werden, dass ein kostenloses Angebot zur NIPD aufgrund des fehlenden Eingriffsrisikos häufiger durch Schwangere in Anspruch genommen wird als die bisherige invasive Diagnostik, ohne dass zum Umfang der Inanspruchnahme belastbare Vorhersagen möglich sind.
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Bei einer Bewertung einer so tiefgreifenden Methodik kann es nicht ausreichend sein die Perspektive der Krankenkasse einzunehmen, sondern eine gesamtgesellschaftliche Perspektive sollte eingenommen werden, bei der auch beispielsweise die Stigmatisierung von Eltern mit Kindern mit T21, sowie die gesellschaftlichen Auswirkungen einer Gesellschaft ohne Menschen mit T21 einbezogen werden. Eine Analyse, die diese Aspekte auslöst unterliegt der Gefahr diese zu verschleiern und sollte äußerst deutlich auf die begrenzte Aussagekraft hinweisen.
Fa. Prematha Health	Die NIPD wird inzwischen bei deutlich höherer Effizienz nahezu zum Preis der ETS angeboten und wird bei breiterer Anwendung sicher deutlich kostengünstiger anzubieten sein. Zudem entfallen die nahezu doppelt so hohen Kosten der invasiven Diagnostik. Bei entsprechender Kostensenkung unter 100,- Euro, wäre über eine anteilige Kostenbeteiligung der Eltern nachzudenken.
Deutsche Bishopskonferenz	NIPD ist unter den Gegebenheiten des unspezifischen Risikokataloges als unwirtschaftlich anzusehen. Sie ersetzt die bisherigen Leistungen der sonografischen, laborchemischen und invasiven Pränataldiagnostik nicht, sondern ist ein reines Additivum. Es wird zusätzlich zu einer deutlichen Zunahme der Bewertung als Risikoschwangerschaft kommen. Hierdurch werden auch unkomplizierte, völlig normale Schwangerschaften einer NIPD unterzogen werden, die in den Zeiten vor der Möglichkeit der NIPD deutlich kosteneffektiver geführt werden konnten. Nur in den Fällen einer sonografisch und anamnestisch normalen Schwangerschaft mit unauffälliger NIPD ist damit zu rechnen, dass auf Amniozentesen in der Folge der unauffälligen NIPD verzichtet wird. Bei dieser Gruppe von Schwangeren ist die Rate der invasiven Diagnostik aber bereits heute verschwindend gering (0,01% aller Amniozentesen), so dass der Effekt in Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit völlig verpufft.

E Ergänzung

15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
<p>LifeCodexx</p>	<p>LifeCodexx führte im Dezember 2016 einen innovativen, qPCR-basierten NIPT (qNIPT) zur Bestimmung der fetalen Trisomie 21 ein, der eine verbesserte Kosteneffizienz und schnellere Bearbeitungszeit im Vergleich zu den derzeit verfügbaren NIPT basierend auf Hochdurchsatzsequenzierung oder Microarrays garantiert.</p> <p>Zehn Jahre nach der ersten Veröffentlichung über den Einsatz fetaler epigenetischer Marker zum nicht invasiven pränatalen Nachweis einer fetalen Trisomie brachte LifeCodexx Ende 2016 als weltweit erster NIPT-Anbieter einen solchen epigenetisch- und qPCR-basierten NIPT (qNIPT) zur klinischen Anwendung, der aufgrund unterschiedlicher Methylierungsmuster in spezifischen Genregionen der maternalen und fetalen DNA positive und negative Proben zuverlässig klassifizieren kann. Zusätzlich wird der Anteil der zellfreien fetalen DNA (cffDNA) an der Gesamtmenge an zellfreier maternaler und fetaler DNA (cfDNA) bestimmt. Der neue qNIPT wurde auf Basis von insgesamt rund 2.500 maternalen Blutproben entwickelt und validiert. Eine verblindete prospektive Validierungsstudie mit knapp 1.000 Proben ergab eine hundertprozentige Übereinstimmung mit Ergebnissen des PraenaTest®, der auf next generation sequencing beruht und für welchen eine vor kurzem abgeschlossene klinische Nachbeobachtungsstudie mit mehr als 2.200 Patientinnen eine Erkennungsrate von 100% für die fetale Trisomie 21 bestätigt wurde. Darüber hinaus zeigte die neue Leistungsbewertung, dass der neue qNIPT auch zuverlässige Ergebnisse aus Blutproben mit einem Gehalt an zellfreier fetaler DNA von lediglich 2,4% liefert. Die Studie bestätigte weitere Vorteile wie u.a. eine verbesserte Kosteneffizienz sowie schnellere Bearbeitungszeiten. LifeCodexx' proprietäre PraenaTest® BioIT-Analysesoftware wurde dahingehend optimiert, dass sie nun auch für die Analyse von Daten, die mittels einer qPCR generiert werden, zugelassen und CE-gekennzeichnet ist.</p> <p>Da die DEGUM und die FMF Deutschland heute NIPT als primäres Screening für die fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und Risikos empfehlen (Schmid et al 2015), ist der neue qPCR-basierte PraenaTest® zur Bestimmung der fetalen Trisomie 21 ideal, um diese Empfehlung kostengünstig umzusetzen.</p>
<p>Nareta Inc.</p>	<p>Während es bei der Testung auf Trisomie 21 um die Fragestellung geht, ob die Schwangerschaft fortgesetzt werden soll oder nicht, stellen anderen NIPT Tests die verbesserte Prognose des Kindes in den Vordergrund: Oft werden Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom und 22q11.2 Syndrom erst spät diagnostiziert. Eine vorgeburtliche Diagnose, dieser Chromosomenstörung würde die Prognose dieser Kinder deutlich verbessern.</p> <p>Anhang:</p>

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Einschätzende(r)	Antwort																																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>Specificity (95% CI)</th> <th>Positive Predictive Value</th> <th>Negative Predictive Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trisomy 21^{1,2,3,4}</td> <td>>99% (CI 97.8-99.9)</td> <td>>99 (CI 99.7-100)</td> <td>91%</td> <td>>99.99%*</td> </tr> <tr> <td>Trisomy 18^{1,2,3,4}</td> <td>98.2% (CI 90.4-99.9)</td> <td>>99% (CI 99.7-100)</td> <td>93%</td> <td>>99.99%*</td> </tr> <tr> <td>Trisomy 13^{1,2,3,4}</td> <td>>99% (CI 87.2-100)</td> <td>>99% (CI 99.8-100)</td> <td>38%</td> <td>>99.99%*</td> </tr> <tr> <td>Monosomy X^{1,2,3,4}</td> <td>94.7% (CI 74.0-99.9)</td> <td>>99% (CI 99.7-100)</td> <td>50%</td> <td>>99.99%*</td> </tr> <tr> <td>Triploidy^{5,6}</td> <td>>99% (CI 66.4-100)</td> <td>>99% (CI 99.5-100)</td> <td>5.3%</td> <td>>99.99%*</td> </tr> <tr> <td>XXX, XXY, XYY⁴</td> <td>N/A-Reported when identified</td> <td>N/A-Reported when identified</td> <td>89%</td> <td>N/A-Reported when identified</td> </tr> <tr> <td>22q11.2 deletion syndrome^{7,8,9}</td> <td>95.7% (CI 85.5-99.5)</td> <td>>99 (CI 98.6-99.9)</td> <td>20%**</td> <td>99.97-99.99%***</td> </tr> <tr> <td>1p36 deletion syndrome^{7,8}</td> <td>>99% (CI 2.5-100)</td> <td>>99% (CI 99.1-100)</td> <td>7-17%***</td> <td>99.98-99.99%***</td> </tr> <tr> <td>Angelman syndrome^{7,8}</td> <td>95.5% (CI 77.2-99.9)</td> <td>>99% (CI 99.1-100)</td> <td>4%</td> <td>>99.99%</td> </tr> <tr> <td>Cri-du-chat syndrome^{7,8}</td> <td>>99% (CI 85.8-100)</td> <td>>99% (CI 99.1-100)</td> <td>2-5%***</td> <td>>99.99%</td> </tr> <tr> <td>Prader-Willi syndrome^{7,8}</td> <td>93.8% (CI 69.8-99.8)</td> <td>>99% (CI 99.1-100)</td> <td>5%</td> <td>>99.99%</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>>99.9% (CI 99.4-100)</td> <td>>99.9% (CI 99.5-100)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>>99.9% (CI 99.5-100)</td> <td>>99.9% (CI 99.4-100)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Nicolaidis KH et al. <i>Prenat Diagn.</i> 2013 June;33(6):575-9 2. Pergament E et al. <i>Obstet Gynecol.</i> 2014 Aug;124(2 Pt 1):210-8 3. Ryan A et al. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2016;40(3):219-223 4. Dar P et al. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2014 Nov;211(5):527.e1-527.e17 5. Nicolaidis KH et al. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2014;35(3):212-7 6. Carnow KJ et al. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Jan;212(1):79.e1-9 7. Wapner RJ et al. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Mar;212(3):352.e1-9 8. Ryan A et al. <i>EUR J Hum Genet.</i> 2016 May;24(E-supplement 1):53 9. Natera. Panorama. SNP-Based Non-Invasive Prenatal Screening Test, white paper V3. 2017 Feb.</p> <p>* Ongoing clinical follow-up is performed to ensure the NPV does not fall below the quoted value but follow up is not obtained for all low risk calls. ** PPV for 22q11.2 deletion syndrome in published studies was 20% when no ultrasound anomalies were seen and was up to 100% when ultrasound anomalies were seen prior to testing. *** Dependent upon fetal fraction, see Panorama Risk score on report for accurate PPV/NPV for a specific patient. For additional information, please visit: www.natera.com/panorama-test/test-spec</p>	Condition	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Trisomy 21 ^{1,2,3,4}	>99% (CI 97.8-99.9)	>99 (CI 99.7-100)	91%	>99.99%*	Trisomy 18 ^{1,2,3,4}	98.2% (CI 90.4-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	93%	>99.99%*	Trisomy 13 ^{1,2,3,4}	>99% (CI 87.2-100)	>99% (CI 99.8-100)	38%	>99.99%*	Monosomy X ^{1,2,3,4}	94.7% (CI 74.0-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	50%	>99.99%*	Triploidy ^{5,6}	>99% (CI 66.4-100)	>99% (CI 99.5-100)	5.3%	>99.99%*	XXX, XXY, XYY ⁴	N/A-Reported when identified	N/A-Reported when identified	89%	N/A-Reported when identified	22q11.2 deletion syndrome ^{7,8,9}	95.7% (CI 85.5-99.5)	>99 (CI 98.6-99.9)	20%**	99.97-99.99%***	1p36 deletion syndrome ^{7,8}	>99% (CI 2.5-100)	>99% (CI 99.1-100)	7-17%***	99.98-99.99%***	Angelman syndrome ^{7,8}	95.5% (CI 77.2-99.9)	>99% (CI 99.1-100)	4%	>99.99%	Cri-du-chat syndrome ^{7,8}	>99% (CI 85.8-100)	>99% (CI 99.1-100)	2-5%***	>99.99%	Prader-Willi syndrome ^{7,8}	93.8% (CI 69.8-99.8)	>99% (CI 99.1-100)	5%	>99.99%	Female	>99.9% (CI 99.4-100)	>99.9% (CI 99.5-100)			Male	>99.9% (CI 99.5-100)	>99.9% (CI 99.4-100)		
Condition	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value																																																																			
Trisomy 21 ^{1,2,3,4}	>99% (CI 97.8-99.9)	>99 (CI 99.7-100)	91%	>99.99%*																																																																			
Trisomy 18 ^{1,2,3,4}	98.2% (CI 90.4-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	93%	>99.99%*																																																																			
Trisomy 13 ^{1,2,3,4}	>99% (CI 87.2-100)	>99% (CI 99.8-100)	38%	>99.99%*																																																																			
Monosomy X ^{1,2,3,4}	94.7% (CI 74.0-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	50%	>99.99%*																																																																			
Triploidy ^{5,6}	>99% (CI 66.4-100)	>99% (CI 99.5-100)	5.3%	>99.99%*																																																																			
XXX, XXY, XYY ⁴	N/A-Reported when identified	N/A-Reported when identified	89%	N/A-Reported when identified																																																																			
22q11.2 deletion syndrome ^{7,8,9}	95.7% (CI 85.5-99.5)	>99 (CI 98.6-99.9)	20%**	99.97-99.99%***																																																																			
1p36 deletion syndrome ^{7,8}	>99% (CI 2.5-100)	>99% (CI 99.1-100)	7-17%***	99.98-99.99%***																																																																			
Angelman syndrome ^{7,8}	95.5% (CI 77.2-99.9)	>99% (CI 99.1-100)	4%	>99.99%																																																																			
Cri-du-chat syndrome ^{7,8}	>99% (CI 85.8-100)	>99% (CI 99.1-100)	2-5%***	>99.99%																																																																			
Prader-Willi syndrome ^{7,8}	93.8% (CI 69.8-99.8)	>99% (CI 99.1-100)	5%	>99.99%																																																																			
Female	>99.9% (CI 99.4-100)	>99.9% (CI 99.5-100)																																																																					
Male	>99.9% (CI 99.5-100)	>99.9% (CI 99.4-100)																																																																					
Berufsverband der Frauenärzte e. V.	Ängste des Menschen und insbesondere Schwangerer dürfen niemals einseitig gesehen werden. Deshalb ist es gut, dass der G-BA diese Umfrage gestartet hat. Danke.																																																																						
Dr. Kiefersauer	Da NIPD im positiven Fall und nur der ist letztlich relevant in vielen Fällen zur Tötung der Embryonen führt, gehen sämtliche hier angeführten Fragen an der Kernproblematik vorbei. NIPD ist Eugenik und darf nicht angewendet werden.																																																																						
Frau Fuchs (Hebamme)	Eine Einführung der NIPND als Kassenleistung kann bei der Bevölkerung zu einem noch stärkeren Eindruck führen, dass Menschen mit Behinderung in unserer Gesellschaft nicht willkommen sind. Es fehlt eine gute Beratung über Unterstützungsmöglichkeiten, wenn sich für das Kind entschieden wird und physische und psychische Folgen, wenn sich infolge einer solchen Diagnose für eine „medizinisch indizierten Abruption entschieden wird. Insbesondere die euphemistischen Namen solcher Tests (z. B. „Harmony-Test“) vermitteln ein falsches Bild, was sich mit den Werten unserer Gesellschaft nicht vereinbaren lässt. Ein zurückhaltender Umgang mit NIPND in Deutschland halte ich in Bezug auf die Aufrechterhaltung ethischer und moralischer Werte, zu denen wir uns als Demokratie und laut unserem Grundgesetz bekennen für äußerst wichtig. Als Hebamme erlebe ich oft die psychisch sehr belastenden Zeiten, wenn Frauen mit einer Diagnose, Fehldiagnose oder Entscheidung ringen, insbesondere, wenn sie von ihren Ärzten nicht ausreichend auch über die psychischen Folgen aufgeklärt wurden.																																																																						
Frau Pantle (Hebamme)	Eltern wissen nicht darüber Bescheid, was PND bedeutet. Sie denken, je mehr Untersuchungen, desto besser geht es dem Kind. Sie machen sich zu wenig Gedanken über die Konsequenzen. Unsere Gesellschaft macht glaubend, dass man ein Recht auf ein gesundes Kind habe. Dies gilt es mit Eltern zu bearbeiten!																																																																						
Frau Dahler (Hebamme)	Als Hebamme und Christin plädiere ich für das ungeborene Leben. Ich bin der Meinung, dass wir nicht das Recht haben ungeborenes Leben zu selektieren bzw. abzutreiben. So etwas ist Mord, finde ich. Wenn ein Kind ohne künstliche Beatmung oder sonstiges maschinelles Eingreifen lebensfähig ist, dann soll es auch leben dürfen – ist meine Meinung. Ich bin gegen die nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)! Denn ich denke, dass diese als Folge weitere Abtreibungen hat, die zum Himmel																																																																						

Einschätzende(r)	Antwort
	schreien.
Dr. Ayerle (Hebamme)	NIPD ist ein selektiv wirkender Test, der nicht nur im Widerspruch zu unserem Grundgesetz, sondern auch zur UN-Behindertenrechtskonvention steht. NIPD erzeugt die gesellschaftliche Erwartung, dass der Test genutzt werden muss. Er übt indirekt Druck auf Eltern aus, die sich für ihr Kind mit einer Behinderung entscheiden würden. NIPD verstärkt die Ängste und Verunsicherung der schwangeren Frau/Eltern in der sensiblen Phase der frühen Schwangerschaft und die Konnotation einer von Beginn an risikobehafteten Schwangerschaft. Ein solcher Test darf nicht zur Regelversorgung gehören, sondern muss einer strengen Indikation unterliegen!
Frau Heck (Hebamme)	Die Frage ist, ob ein erhöhtes Risiko für ein Kind mit einem Gendefekt an sich schon eine Risikoschwangerschaft darstellt. Die Schwangerschaft ist belastet durch die Abwägung für oder gegen ein Kind mit Behinderung. An sich aber ist die schwangere Frau medizinisch keinem höheren Risiko ausgesetzt, anders als Frauen mit einer Grunderkrankung. Warum bezahlt die Solidargemeinschaft PND oder NIPD. Welche Begründung gibt es, wenn es für Frauen über 35 bezahlt wird, es nicht auch allen Frauen zu bezahlen? Grundsätzlich kann nochmals nachgedacht werden, PND oder NIPD von der normalen Schwangerenvorsorge abzukoppeln und nur in ausgewiesenen Zentren wie unter Frage 13 anzubieten. Wie verhindert die Gesellschaft Stigmatisierung von Eltern, die dann NIPD nicht anwenden? Ethische Fragen sind nach unserer Einschätzung hier zu wenig berücksichtigt worden.
Fa. Illumina	Es wurde gezeigt, dass nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) ein besseres Verfahren für das Screening auf häufige fetale Aneuploidien ist als das herkömmliche Screening (definiert als eine Kombination von Ultraschall mit biochemischen Serummarkern, z. B. Ersttrimester-Kombinationstest) bei Schwangeren. Bei einer aktuellen Meta-Analyse von Gil et al.2 wurde ermittelt, dass die Empfindlichkeit für das Erkennen von Trisomie 21 und Trisomie 18 bei 99,2 % und 96,3 % bei einer Genauigkeit von 99,91 % und 99,87 % lag. Zusätzlich zur besseren Leistung ermöglicht der Großteil der NIPD-Assays das Testen auf Trisomie 13 und die Gesamtgenomsequenzierung (GGs). Diese NIPD-Assays mit GGs haben anders als bei Vergleichsverfahren [dem Ersttrimester-Kombinationstest (ETKT) und dem seltener verwendeten Quadruple-Test im Zweittrimester (d. h. eine Kombination von Serummarkern, der Vorgeschichte der Mutter und/oder Ultraschallmarkern, wie in Abschnitt 8 definiert)] die Möglichkeit, auf Aneuploidie für alle Chromosomen zu testen. Außerdem kann NIPD bei einem Gestationsalter von ≥ 10 Wochen ohne oberen Grenzwert durchgeführt werden. Dies ist ein weiterer Vorteil gegenüber konventionellen Screeningansätzen, die auf bestimmte Perioden der Schwangerschaft begrenzt sind.
BRAHMS GmbH	Darlegung der aktuellen Regelung in der Schweiz: Das Eidgenössische Departement des Inneren hat entschieden, dass die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) ab 15. Juli 2015 auch die Kosten für den Ersttrimestertest sowie – bei erhöhtem Risiko von 1:1000 oder höher – die nicht-invasiven Pränataltests übernimmt. Ist das Testergebnis positiv, wird empfohlen, es durch einen invasiven Test (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie) zu bestätigen, da NIPTs auch falsch positive Ergebnisse ergeben können. Weitere Informationen: Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Kommunikation und Kampagnen, Sektion Kommunikation, media@bag.admin.ch www.bag.admin.ch
DGPM	<p>Literatur</p> <p>Hui L, Teoh M, da Silva Costa F, Ramsay P, Palma-Dias R, Richmond Z, Piessens S, Walker S; Australian NIPT collaboration. Clinical implementation of cell-free DNA-based aneuploidy screening: perspectives from a national audit. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:10-15</p> <p>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. Cell-free DNA testing for fetal chromosomal anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). Ultraschall Med</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>2015;36:507-510 Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG 2017;124:32-46 Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;44:122-123 Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. Prenat Diagn 2016;36:391-396</p>
BVNP	<p>Der BVNP betrachtet die Abkürzung NIPD für die Methoden der Bestimmung von cffDNA im mütterl. Blut als KRITISCH: Das es sich hier immer um TESTS (nicht-invasive Screeningverfahren), welche eine Risikogruppe definieren) handelt, die immer mit einer invasiven Diagnostik bestätigt werden müssen, sollte die besonders beim Laien irreführende Benennung als NIPD (D für Diagnostik) vermeiden bzw. aufgegeben werden und konsequenterweise durch NIPT (T für Test) ersetzt werden.</p> <p>Weiterer Anhang: Stellungnahme des BVNP zu nichtinvasiven pränatalen Testverfahren</p> <p>Die Einführung der nichtinvasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zell-freien fetalen DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut erlaubt die Bestimmung einer Trisomie 21, 18, 13 und von geschlechtschromosomalen Störungen aus dem mütterlichem Blut. Die hierzu seit 2012 in Deutschland angebotenen, auf gemeinsamen Grundprinzipien beruhenden Tests zeichnen sich durch eine hohe Trennschärfe in der Erfassung genetisch unauffälliger und genetisch erkrankter Feten aus. Folgerichtig hat die qualitätsgesicherte Anwendung von NIPT in den vergangenen Jahren eine breite Akzeptanz erfahren. Der Beschluss des G-BA, ein Bewertungsverfahren zu NIPT in den engen Grenzen einer Anwendung bei Risikoschwangerschaften einzuleiten, ist Anlass dafür, die bisherige Stellungnahme des BVNP zu diesem Thema zu aktualisieren:</p> <p>Die Durchführung eines derartigen Tests muss im gesamtgesellschaftlichen Kontext gesehen werden. Umso größere Bedeutung kommt der Einbettung dieser Untersuchung in eine umfassende und tiefgreifende Beratung und Diagnostik zu. Nur so kann im Sinne eines informed consent die Freiheit der Schwangeren zu einer individuellen und eigenständigen Entscheidung für oder gegen eine nichtinvasive Diagnostik sichergestellt werden.</p> <p>Eine unreflektierte, flächendeckende Anwendung dieses Testes als primäres Screeningverfahren losgelöst von den etablierten pränataldiagnostischen Standards ist abzulehnen. Bei NIPT handelt es sich um ein selektives genetisches Suchverfahren auf die häufigsten chromosomalen Anomalien. Seltener genetische Störungen wie auch die viel häufigeren körperlichen Anomalien des Feten werden durch NIPT als stand-alone-Diagnostik nicht erfasst.</p> <p>Die Anwendung von NIPT ist nur bei vorliegender Indikation (mit anderen Suchverfahren festgestelltes erhöhtes Risiko für solche genetischen Störungen, welche mit NIPT erfasst werden können, z.B. Trisomie 21) in Verbindung mit einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung und einer qualifizierten Beratung vor und nach Testdurchführung vertretbar, um so invasive Eingriffe bei genetisch gesunden Feten zu vermeiden. Unter diesen Voraussetzungen befürworten wir die Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen.</p> <p>NIPT ist als fortgeschrittener Screeningtest mit hohem Aussagewert zu betrachten, erreicht allerdings nicht die Diagnosesicherheit und den Untersuchungsumfang der invasiven Diagnoseverfahren.</p> <p>Darum darf dieser Test auch nicht losgelöst von den etablierten Verfahren der pränatalen Diagnostik (PD) angewandt werden. Seine Anwendung setzt große Erfahrung und Einfühlung des Untersuchers sowohl in pränataler als auch humangenetischer Hinsicht voraus.</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010 und</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>korrespondierender Modifikationen im Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG) hat sich gezeigt, dass die Betreuung von Schwangeren die umfassende Beratung und Moderation der Schwangerschaft in der Verzahnung pränataler, peri- und postpartueller Abläufe erfordert. Diese zum Teil in komplexe genetische Subspezifitäten hineinreichenden Beratungs- und Betreuungsleistungen können neben den von der Mutterschaftsvorsorge gem. Mutterschaftsrichtlinien geforderten Betreuungsleistungen in der Routinebetreuung im Regelfall nicht mehr optimal angeboten werden. Aus diesen Gründen halten wir folgende Anforderungen an die Durchführung der NIPT für empfehlenswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die NIPT sollte in Institutionen angeboten werden, bei denen eine etablierte Zusammenarbeit zwischen Pränatalmediziner, Humangenetikern und ggfs. weiteren Fachdisziplinen gewährleistet ist. - Um dem Anspruch an eine umfassende und vollständige Diagnostik gerecht zu werden, sollte die NIPT nur in Zusammenhang mit einer weiterführenden, speziellen Ultraschalldiagnostik (DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) Stufen II/III) zur Abklärung von möglichen anderen Risiken durchgeführt werden. - Ein auffälliger Befund der NIPT bedarf der Abklärung durch ein anerkanntes invasives Verfahren. - Beim Anwender einer NIPT ist die beratende Fachkompetenz gemäß GEKO-Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.3.4. (erwerbbar im sog. 72-Stunden-Kurs) sowie die pränatalmedizinische Qualifikation „DEGUM II/III) Voraussetzung. Auch sollten alle strukturellen und fachlichen Voraussetzungen gegeben sein, um das gesamte Spektrum der unter Umständen notwendigen diagnostischen Optionen und Techniken inkl. invasiver Techniken (Chorionzottenbiopsie, Amniocentese, Nabelschnurpunktion) zeitnah und in möglichst enger Anbindung an alle beteiligten Fachdisziplinen zu gewährleisten. - Die Voraussetzungen für eine unproblematische und zeitnahe Vermittlung zur psychosozialen Beratung vor und ggfs. nach der Diagnostik sollten vorliegen. - Vor Angebot und Durchführung einer NIPT muss eine genetische Beratung nach GenDG erfolgen und dokumentiert werden. - Die rechtlichen Vorgaben zu Aufklärung, Beratung, Einwilligung und Dokumentation müssen eingehalten werden. - Die Ergebnismitteilung muss zwischen der Patientin (betroffene Person gem. GenDG) und dem veranlassenden Arzt (verantwortliche Person gem. GenDG) erfolgen und dokumentiert werden.
<p>Roche Diagnostics Deutschland</p>	<p>Bei NIPT unterscheidet man primär zwischen cfDNA Tests mit zielgerichteten und unspezifischen Verfahren.</p> <p>Zielgerichtete NIPT-Methoden, wie das DANSR Verfahren (nach Sparks et al. 2012, Juneau et al. 2014) fokussieren auf das zu analysierende Chromosom, statt unspezifisch das gesamte Genom zu analysieren, wobei viele der erhaltenen Informationen nicht verwendet werden (dürfen) oder gar Informationen geliefert werden, nach denen primär nicht gesucht wurde. Bei zielgerichteten Methoden wird daher nur der Teil des Genoms analysiert der Gegenstand der Untersuchung ist. Somit können genetische Zufallsdiagnosen ausgeschlossen werden und unnötige Verunsicherung von Patienten vermieden werden. Zielgerichtete NIPT-Methoden erlauben zudem eine tiefgreifendere und effizientere Analyse als die unspezifische Sequenzierung (i.e. massive parallel shotgun sequencing, MPSS) bei genaueren Ergebnissen (Sparks et al., 2012; Juneau et al., 2014). Beim DANSR Verfahren kommt dazu eine Micorarray- Quantifizierung zum Einsatz durch die das sogenannte Multiplexing (vermischen von Proben verschiedener Patienten in einem Analyse-schritt) nicht mehr notwendig ist und die die Proben dadurch höchst verlässlich und effizient ausgewertet werden können.</p> <p>Bei weitgehend gleicher Sensitivität unterscheiden sich verschiedene NIPT Methoden neben dem technischen Zugang vor allem auch in ihrer Spezifität. Dabei gilt: je höher die Spezifität desto niedriger die Falsch-Positive-Rate. Dies wirkt sich direkt auf die Möglichkeit der Reduzierung unnötiger invasiver Diagnostischer Eingriffe aus und sollte daher bei der NIPT Auswahl berücksichtigt werden.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
<p>Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik</p>	<p>Einsparpotenzial durch NIPT</p> <p>Aus den USA bestehen bereits Erfahrungsberichte, nach denen die Einführung des nichtinvasiven Pränataltests (NIPT) zu einem Rückgang an Amniozentesen um 76% und an Chorionzottenbiopsien um 54% geführt hat [1]. Diese veröffentlichten Daten legen nahe, dass sich dieses Einsparpotenzial auch in Deutschland nutzen lässt. Die Kosten für eine invasive Diagnostik belaufen sich nach derzeit gültigen EBM 2016 auf 623,14 EUR (5971 Punkte) für eine Amniozentese (Ziffern 01790, 01793 und 01781) und 647,14 EUR (6201 Punkte) für eine Chorionzottenbiopsie (Ziffern 01790, 01793 und 01781). Während die Leistungen der Ziffern 01790 und 1793 von einem humangenetischen Labor erbracht werden, werden die Leistungen für die Biopsie (Ziffern 01781 bzw. 01785) vom Gynäkologen bzw. Pränatalmediziner abgerechnet. Demgegenüber stehen die Kosten für den nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) Prenatalis®, die sich anhand der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) auf 427,94 EUR belaufen. Neben der Aufklärung muss vor Durchführung der Untersuchung und nach Vorliegen des Testergebnisses laut Gendiagnostikgesetz (GenDG) eine (fachgebundene) genetische Beratung durchgeführt werden. Dadurch entstehen zusätzliche Kosten durch den beauftragenden Gynäkologen bzw. Pränatalmediziner in Höhe von 54,08 EUR. Diese setzen sich aus den Kosten für die eingehende genetische Beratung und die Blutabnahme zusammen. So ergeben sich Gesamtkosten für den NIPT von 482,02 EUR. Anhand der veröffentlichten Behandlungszahlen eines großen deutschen Pränatalzentrums lässt sich die Verteilung der Schwangeren in die oben beschriebenen Risikogruppen abschätzen. In der Abbildung 2 ist die Verteilung eines hypothetischen Kollektivs von 100.000 Schwangeren in der Pränatalmedizin dargestellt. Die Kosten für die invasive Diagnostik belaufen sich in diesem Fall, in dem das Ersttrimester-Screening als einziges Aneuploidie-Screening eingesetzt wird, auf insgesamt 17.233.142 EUR.</p> <div data-bbox="411 1081 1409 1597" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <pre> graph LR A[Kollektiv von N = 100.000 Schwangeren in der Pränatalmedizin] --> B[ETS] B --> C[Sehr hohes Risiko > 1:50 N = 3073] B --> D[mittleres Risiko 1:50 - 1:1000 N = 24.582] B --> E[geringes Risiko < 1:1000 N = 72.340] C --> F[Invasive Diagnostik N = 27.655 Gesamtkosten: 17.233.142 EUR] E --> G[keine weiteren Maßnahmen] </pre> <p>Abb 2: Patientenverteilung eines hypothetischen Kollektivs von 100.000 Schwangeren anhand der Behandlungszahlen eines deutschen Pränatalzentrums [2] bei Verwendung des Ersttrimester-Screenings als einziges Aneuploidie-Screening.</p> </div> <p>Bei der Durchführung eines Contingent Screening aus Ersttrimester-Screening und nachgeschaltetem nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) Prenatalis® reduzieren sich die Kosten, die bei hypothetischen 100.000 Schwangeren für die invasive Diagnostik anfallen, auf etwa ein neuntel der Kosten (2.029.971 EUR). Dazu kommen die Kosten für den nicht-invasiven Pränataltest in Höhe von 11.849.010 EUR. Die Gesamtkosten für ein Contingent Screening bei 100.000 Schwangeren belaufen sich auf 13.878.980 EUR. Die Abbildung 3 verdeutlicht die Aufteilung der Schwangeren im Contingent Screening. Insgesamt beinhaltet der Einsatz des nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) Prenatalis® demnach ein Einsparpotenzial von 3.354.126 EUR pro 100.000 Schwangerschaften in der Pränatalmedizin. Zusätzlich werden durch das Entfallen von 24.479 invasiven Diagnostiken zwischen 108 und 248 Aborte oder intrauterine Fruchttode (IUFT) vermieden [2].</p>

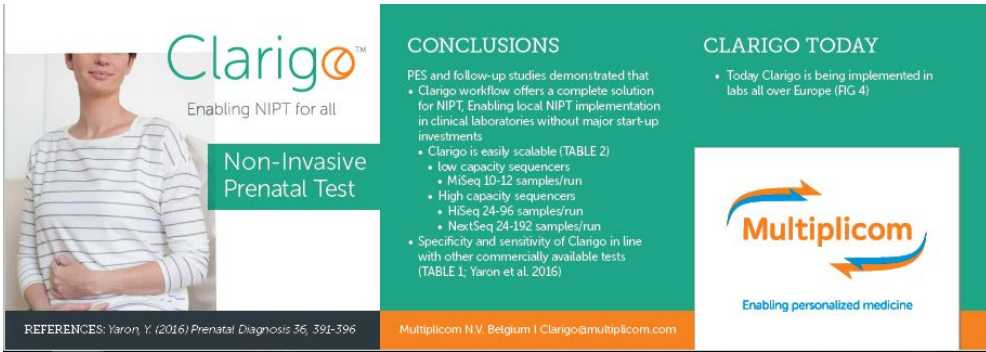
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Abb 3: Patientenverteilung eines hypothetischen Kollektivs von 100.000 Schwangeren anhand der Behandlungszahlen eines deutschen Pränatalzentrums [5] bei Verwendung eines Contingent Screening aus Ersttrimester-Screening und nachgeschaltetem NIPT als Aneuploidie-Screening.</p> <p>[1] Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. Prenat Diagn. 2015 Oct;35(10):972-9. [2] Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P, Screening auf Chromosomenstörungen mittels Ersttrimester-Screening und non-invasive prenatal Testing, Ultraschall in Med 2015; 36: 40-46.</p>
Cara Beratungsstelle	<p>Wie oben benannt, ist eine adäquate Aufklärung vor Inanspruchnahme der NIPD entsprechend dem Gendiagnostikgesetz nicht zu gewährleisten. Die Qualitätsstandards sind nicht nachprüfbar. Dies sind Erfahrungen aus der bisherigen (psychozialen) Beratung zu PND. Ebenso gelten an dieser Stelle auch die unter der Frage "Schadenpotential" gemachten Angaben. Es bedarf einer politischen Debatte und politischer Regelung bevor die Anwendung der Verfahren weiter ausgeweitet wird und bevor die NIPD als Kassenleistung übernommen wird.</p>
DGGG	<p>Stellungnahme der DGGG: Aufgrund des ansteigenden Alters der Schwangeren besteht unter Berücksichtigung des Schwellenwertes von 35 Jahren bei 22% ein erhöhtes Risiko für Trisomie 21. Im Rahmen des GKV-Leistungskataloges wird diesen Risikoschwangeren die invasive Diagnostik angeboten, die mit einem Fehlgeburtsrisiko vergesellschaftet ist. Da mit der NIPD (besser NIPTest statt Diagnostik) ein risikoärmeres Verfahren aus dem mütterlichen Blut zur relativ zuverlässigen Ausschlussdiagnostik besteht, unterstützt die DGGG die Aufnahme der NIPT in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung für Schwangere mit spezifisch für Trisomie 21, 13 und 18 erhöhtem Risiko. Die medizinische Notwendigkeit für den NIPT im Risikokollektiv ergibt sich zur Reduktion der Rate an invasiver Diagnostik in der Schwangerschaft und konsekutiv der punktionsbedingten Aborte. Die Durchführung des NIPT ist an die bestehenden Rahmenbedingungen durch die Mutterschaftsrichtlinien und die Aufklärungsrichtlinie und Beratungsrichtlinie der GEKO geknüpft. Darüber hinaus ist aus fachlichen und wirtschaftlichen Gründen als Voraussetzung für die Durchführung des NIPT eine qualifizierte Ultraschalluntersuchung jenseits 11+0 SSW anzuraten. Damit können unnötige Untersuchungen, Fehlinterpretationen und Mehrfachuntersuchungen vermieden werden. Ein positiver NIPT Befund erfordert eine Abklärung mittels invasiver Diagnostik und Karyotypisierung um einen falsch positiven Befund auszuschließen. Bezüglich der der Wirtschaftlichkeit des NIPT ist anzumerken, dass dieser kostengünstiger ist als eine Karyotypisierung nach invasiver Diagnostik. Die Mehrheit der Schwangeren im Risikokollektiv verzichtet aus verschiedenen Gründen bereits heute auf eine invasive Diagnostik und bevorzugt</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Alternativen wie die weiterführende Ultraschalluntersuchung oder das Ersttrimesterscreening. Der NIPT ist als ein Baustein im Gesamtspektrum der Schwangerenvorsorge zu betrachten, über die die Schwangeren durch die betreuenden Frauenärzte, Hebammen und psychosozialen Beratungsstellen informiert werden.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)</p>	<p>Begleitforschung zu NIPD sollte an universitäre Einrichtungen angebunden werden (und frei von wirtschaftlichen/kommerziellen Interessen der einzelnen Anbieter sein!).</p> <p>Weitere Ausführungen:</p> <p>Die NIPD stellt eine von verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten dar, unterschiedlichste kindliche Entwicklungsstörungen aufzudecken und ist in ein langjährig bewährtes System an Vorsorgeuntersuchungen entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien sinnvoll einzubinden. Sie darf nur nach ergebnisoffener Beratung und Aufklärung durch einen hierfür entsprechend GenDG qualifizierten Arzt und mit informiertem Einverständnis der Schwangeren veranlasst werden. Insbesondere ist auch eine persönliche ausführliche Beratung zu jedem auffälligen und unauffälligen NIPD-Untersuchungsergebnis durch diesen verantwortlichen Arzt sicherzustellen. Das NIPD-Ergebnis stellt als Resultat einer Screening-Untersuchung ähnlich wie der PCR- oder FISH-Schnelltest nur einen Vorbefund dar. Ein auffälliges NIPD-Ergebnis ist deshalb erst im Zusammenhang mit einer fetalen Chromosomenanalyse nach invasiver Pränataldiagnostik z. B. mittels Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion abschließend zu bewerten. Deshalb erscheint unter gleichzeitiger Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte die NIPD vor allem für Schwangere mit einem spezifisch moderat erhöhten Risiko für Trisomie 13, 18 und 21 medizinisch indiziert. Denn bei sonografischem Nachweis von fetalen Fehlbildungen/Pathologien in der Frühschwangerschaft erfordert deren differentialdiagnostische Abklärung – sofern von der Schwangeren nach pränatalmedizinischer Beratung und Aufklärung gewünscht – i.d.R. immer eine invasive Diagnostik, bevorzugt mittels umgehender Chorionzottenbiopsie, entweder zur Bestätigung einer vermuteten Trisomie oder bei unauffälligem Karyotyp zur Suche nach zahlreichen anderen genetischen (chromosomalen, submikroskopischen oder monogenen) oder z.B. infektiösen Ursachen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund könnte deshalb auch unter Kostenaspekten eine Veranlassung der NIPD erst nach einem ersten Ultraschall in der 12. SSW erwogen werden. Andererseits könnte eine NIPD in sehr frühen Wochen, z.B. schon in der 9. SSW, einen Großteil der Schwangeren frühzeitig entlasten, gleichzeitig steigt dann aber das Risiko für Testversager infolge zu geringer Anteile fetaler DNA in der mütterlichen Blutprobe (fetal fraction). Sofern im Rahmen der NIPD das fetale Geschlecht bestimmt wird, darf dieses erst jenseits der 12. Embryonalwoche mitgeteilt werden. Jeder Versuch der Definition von Indikationskriterien für eine begrenzte Einführung des NIPD als GKV-Regelleistung muss willkürlich sein und wird im Einzelfall Schwangere benachteiligen. Jedoch erscheint uns ein Alter der Schwangeren von 35 Jahren oder höher zum berechneten Entbindungstermin als annehmbarer Kosten/Nutzen-Kompromiss und würde gleichzeitig auch die postulierten Feten "retten", die bisher nach der GKV-bezahlten „invasiven Diagnostik mittels Amniozentese aus Altersgründen“ abortieren. Die Inanspruchnahme der NIPD-Regelleistung und deren Auswirkungen sollten durch begleitende Industrie-unabhängige Forschung erhoben und nach einem geeigneten Zeitraum eine evtl. Anpassung der Indikationskriterien abhängig von deren Ergebnissen diskutiert werden. Wir möchten außerdem empfehlen, dass die Bestimmung der Gonosomen-Konstitution (Anzahl der X- und Y-Chromosomen) grundsätzlich keine GKV-Leistung sein sollte aufgrund der hierfür höheren Rate an falsch positiven NIPD-Befunden und vor allem auch aufgrund der ethischen Implikationen und hohen psychischen Belastung der Schwangeren durch die häufig zu erwartenden fetalen Chromosomenbefunde 45,X, 47,XXY und 47,XYY bei i.d.R. geringer therapeutischer Konsequenz. Für die Abklärung eines fetalen Hydrops mit Verdacht auf einen Karyotyp 45,X müsste dann auf eine invasive Diagnostik auch unter differentialdiagnostischen Erwägun-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	gen verwiesen werden.
DGKJ	<p>Eine NIPD ist aus unserer Sicht nur denkbar, wenn diese mit einer umfassenden Beratung durch verschiedene Akteure einhergeht. Das Ziel dieses Vorgehens ist die informierte Entscheidung für eine Fortsetzung oder einen Abbruch der Schwangerschaft. Die Qualitätsanforderungen zum Einsatz der NIPD sollten so beschaffen sein, dass uninformierte Abtreibungen vermieden werden.</p> <p>Unverzichtbarer Teil dieser umfassenden Beratung ist die Prognose und die Schilderung der zu erwartenden Behinderungen und Beeinträchtigungen durch die Erkrankungen. Diese Informationen können aus unserer Sicht nur Kinder- und Jugendärzte, die betroffene Kinder behandeln, zur Verfügung stellen.</p> <p>Inhalte aus dem Anschreiben der DGKJ:</p> <p>Die Frage des Lebensrechts für Kinder mit Behinderungen betrifft unsere gesamte Gesellschaft. Als Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin möchten wir unsere Expertise in die Diskussion einbringen und so auch die ethische Dimension der Diskussion erweitern. Wir haben unsere Antworten im Fragebogen auf die Fragen beschränkt, die die Beratung der Schwangeren betreffen. Unser Ziel in der Diskussion um die NIPD ist die informierte Entscheidung der Schwangeren nach einem positiven Befund – unabhängig von der gewählten Diagnostikmethode. Dadurch möchten wir vermeiden, dass Schwangerschaftsabbrüche nach unzureichender Beratung vorgenommen werden bei werdenden Kindern, die ihren Eltern durchaus hätten viel Freude bereiten können. Innerhalb der pädiatrischen Verbände gibt es eine Kommission, die sich mit ethischen Fragen beschäftigt; diese Kommission wurde gerade neu zusammengesetzt und wird die NIPD als nächsten größeren Diskussionspunkt aufgreifen.</p>
Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e. V.	<p>Das Diakonische Werk hat zusammen mit anderen Verbänden und Initiativen wie dem Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik oder dem Gen-ethischen Netzwerk bereits im August 2016 in einem Offenen Brief (Anlage) an den G-BA kritisiert, dass ein Methodenbewertungsverfahren zum NIPD eröffnet wird, bevor eine umfassende gesellschaftliche Debatte zu den mit diesem Test verbundenen brisanten ethischen Fragen stattgefunden hat.</p> <p>Es hat die Kritik in einer weiteren Stellungnahme mit diesen und vielen weiteren Verbänden und Initiativen im Februar 2017 bekräftigt (Anlage):</p> <p>Der NIPD hat keinen medizinischen Nutzen und kann daher auch keine Regelleistung der GKV sein, auch nicht für eine sog. Risikogruppe. Das Argument, der NIPD sei ein schonenderes Verfahren als die invasiven Untersuchungen, kann daher auch nicht greifen. Stattdessen hätte der G-BA die selektive Diagnostik insgesamt auf den Prüfstand stellen müssen und prüfen, ob die Suche nach Chromosomen-besonderheiten durch invasive Verfahren ohne medizinischen Nutzen überhaupt Regelleistungen der GKV sein kann.</p> <p>Deutschland hat die UN- Behindertenrechtskonvention gezeichnet und sich damit in Artikel 8 verpflichtet, „schädliche Praktiken gegenüber Menschen mit Behinderungen“ „in allen Lebensbereichen zu bekämpfen“.</p> <p>Die Finanzierung eines Untersuchungsverfahrens durch die Solidargemeinschaft der Versicherten, das keinen medizinischen Nutzen für die schwangere Frau oder das ungeborene Kind hat, sondern lediglich den Merkmalsträger identifizieren und zur Disposition stellen kann, wäre eine solche schädliche Praxis nach Artikel 8. Dies würde das ohnehin schon in der Gesellschaft vorhandene Bild, dass Kinder mit Behinderung vermieden werden können und sollen, noch dazu mit einem so einfachen Verfahren, verstärken verstärken.</p> <p>Der NIPD ist ein Schritt auf dem Weg zur Entschlüsselung des gesamten Genoms des Embryos und damit ist eine Vielzahl von dringend zu diskutierenden Fragen verbunden:</p> <p>Haben Eltern das Recht, Auskunft über das gesamte Genom des Embryos zu erhalten, und damit auch mögliche Informationen z. B. über eine Anlagetragerschaft für eine Krankheit, die erst in der übernächsten Generation ausbricht? Müsste es</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nicht eine Pflicht der Eltern zum Nichtwissen geben? Welche datenschutzrechtlichen Fragen sind mit der Entschlüsselung des Genoms des Embryos verbunden? Was für Folgen hat es, wenn den werdenden Eltern zwar eine Vielzahl von Informationen über kleinste genetische Veränderungen bereitgestellt werden kann, aber ihnen niemand sagen kann, was diese für die Gesundheit ihres Kindes bedeuten? Wie sollen Eltern in dieser Situation eine tragfähige Entscheidung für oder gegen die Fortsetzung der Schwangerschaft treffen können? usw.</p> <p>Zu all diesen und weiteren Fragen braucht es unbedingt eine umfassende gesellschaftliche Debatte, in der auch die Zivilgesellschaft in angemessener Weise zu Wort kommt.</p> <p>Es wäre sachgemäß gewesen, wenn der G-BA im Wissen darum, dass dieser Test „fundamentale ethische Fragenstellungen berührt“ (Prof Hecken), nicht ein Methodenbewertungsverfahren vor der auch von ihm geforderten gesellschaftlichen Debatte eingeleitet und damit bereits Fakten geschaffen hätte.</p> <p>Ein Moratorium wäre auch nach der Einleitung des Verfahrens ein bedeutsamer Hinweis darauf, wie sehr der G-BA die ethische Brisanz des NIPD im Blick hat.</p>
<p>Fa. multiplicom</p>	<p>Poster multi-centre-study-clarigo</p> <div data-bbox="411 790 1404 1803"> <p>Validation of a targeted, multiplex PCR-based NIPT test in an international multi-centre study</p> <p>Multiplicom developed a Non-Invasive Prenatal Test (NIPT), branded Clarigo™</p> <ul style="list-style-type: none"> Targeted, single-tube multiplex PCR-based including > 4,000 amplicons each containing a SNP Detection of trisomies of chromosomes 21, 18 and 13 To determine fetal gender (optional) Enables accurate fetal fraction calculation for both genders Clarigo Reporter, fully automated data analysis tool Optimized for implementation in local clinical laboratories For all risk groups of pregnant women Sample authentication possible with accompanying sTRACK assay (FIG 3) <p>OBJECTIVES</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate Clarigo In standard clinical laboratory setting To obtain a CE-IVD mark <p>METHOD</p> <p>The Performance Evaluation Study (PES) was performed</p> <ul style="list-style-type: none"> In 3 independent European clinical centres (2 in Czech Republic, 1 in Belgium) According to Instructions For Use (IFU) describing the complete Clarigo workflow outlined in FIG 1 > 1,900 prospective and retrospective samples processed altogether Each sample was processed only once Sequencing data were analysed using the mandatory Clarigo Reporter that provides a positive, negative, LFF or NAC (not automatically called) score for each sample (FIG 2) <p>RESULTS</p> <p>Performance Evaluation Study</p> <ul style="list-style-type: none"> Results for trisomy 21, 18 and 13 are presented in TABLE 1 For > 96 % of the samples a detailed sample report was generated > 93 % obtained a fully automatic trisomy call Gender calling was accurately determined in > 95 % of cases <p>Routine setting</p> <ul style="list-style-type: none"> For > 97 % of the samples a detailed sample report was generated > 85 % of the samples that need further assessment are resolved by interpretation in conjunction with standard of care data (TABLE 2) <p>Local implementation of Clarigo in Europe</p> </div>

Übersicht der ersten Einschätzungen zur Bewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Einschätzende(r)	Antwort
	 <p>The image shows a presentation slide for Clarigo, a Non-Invasive Prenatal Test. On the left, a woman is shown from the chest up, wearing a striped shirt. The text 'Clarigo™' is prominently displayed, followed by 'Enabling NIPT for all' and 'Non-Invasive Prenatal Test'. On the right, there are two columns of text. The 'CONCLUSIONS' section states that PES and follow-up studies demonstrated that Clarigo workflow offers a complete solution for NIPT, enabling local NIPT implementation in clinical laboratories without major start-up investments. It lists features: low capacity sequencers (MiSeq 10-12 samples/run), high capacity sequencers (HiSeq 24-96 samples/run, NextSeq 24-192 samples/run), and specificity and sensitivity of Clarigo in line with other commercially available tests (TABLE 1; Yaron et al. 2016). The 'CLARIGO TODAY' section notes that Clarigo is being implemented in labs all over Europe (FIG 4). At the bottom right is the Multiplicom logo with the tagline 'Enabling personalized medicine'. A footer contains references and contact information: 'REFERENCES: Yaron, Y. (2016) Prenatal Diagnosis 36, 391-396' and 'Multiplicom N.V. Belgium Clarigo@multiplicom.com'.</p>
Gen-ethisches Netzwerk (GeN)	<p>Vgl. http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/gen/2017/keine-aufnahme-weiterer-selektiver-untersuchungen-regelversorgung</p> <p>http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/files/16_08_12%20Offener%20Brief%20G-BA.pdf</p>
Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	<p>Das Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik hat zusammen mit anderen Verbänden und Initiativen bereits im August 2016 in einem Offenen Brief an den G-BA kritisiert, dass ein Methodenbewertungsverfahren zum NIPT eröffnet wird, bevor eine umfassende gesellschaftliche Debatte zu den mit diesem Test verbundenen brisanten ethischen Fragen stattgefunden hat.</p> <p>Es hat die Kritik in einer weiteren Stellungnahme mit diesen und vielen weiteren Verbänden und Initiativen im Februar 2017 bekräftigt: „Notwendig wäre ein Moratorium, eine Auszeit sowohl für die Vermarktung der Tests, für die Beratung darüber, ob sie Kassenleistung werden sollen, als auch für die Ausarbeitung einer Versicherteninformation, um zuerst über die gesellschaftlichen Konsequenzen zu diskutieren: Es geht um Solidarität, unser Verständnis von Menschsein, Elternschaft, Schwangerschaft, Selbstbestimmung und ärztlichem Ethos.“ (TAZ vom 24.2.2017)</p> <p>Die rasante Entwicklung der NIPD spitzt eine Entwicklung zu, die sich jeder Kontrolle entzogen hat.</p> <p>Für das Netzwerk gegen Selektion durch PND ist die einzige medizinisch sinnvolle Zielbestimmung von pränataler Diagnostik die Beschränkung auf Krankheiten oder Abweichungen, die vorgeburtlich behandelt oder geheilt werden können oder deren Erkennung eine Behandlung direkt nach der Geburt erfordern. Für genetische Abweichungen muss dies im Gendiagnostikgesetz festgelegt werden.</p> <p>Siehe hierzu ausführlich http://www.netzwerk-praenataldiagnostik.de/veroeffentlichungen/stellungnahmen.html</p> <p>Neue Bluttest und die Praxis der Pränataldiagnostik Stellungnahme zum Methodenbewertungsverfahren des G-BA</p> <p>Stellungnahme Neue Bluttests vom 26.03.2014:</p> <p>Neue Bluttests und Praxis der Pränataldiagnostik fördern Diskriminierung und Untergraben Bemühungen um Inklusion. Stellungnahme zum 5. Jahrestag des Inkrafttretens der UN-Behindertenrechtskonvention am 26. März 2014.</p> <p>Konsequenzen aus den neuen Bluttests: Vorgeburtliche Diagnostik muss auf therapeutische Ziele begrenzt werden.</p> <p>Anlässlich des Welt-Down-Syndrom-Tags im März 2012 hatte das Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik vor der Einführung des „PraenaTests“ gewarnt. Das Angebot, das Blut der schwangeren Frau schneller und sicherer als durch die bisherigen Methoden auf das Vorliegen eines Down Syndroms zu testen, sei „ein weiterer Schub in Richtung auf eine routinisierte Frühselektion von ungeborenen Kindern, die nicht der genetischen Norm entsprechen“. Einmal eingeführt werde die</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nicht-invasive pränatale Diagnostik dazu führen, dass immer mehr genetische Merkmale immer früher in der Schwangerschaft zu einem immer günstigeren Preis diagnostiziert werden können.</p> <p>Die Befürchtungen haben sich schnell bewahrheitet Diese Befürchtungen haben sich in den 1 ½ Jahren seit Einführung des Tests bewahrheitet. Neben dem „PraenaTest“ kamen rasch zwei weitere Tests auf den Markt. Sie tragen die Namen „Panorama“ und „Harmony“ und werden von US-Firmen bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten in Deutschland offensiv beworben. Im Wettbewerb der Anbieter ist der Preis, der vor der Einführung mit € 1200 angegeben wurde, bei einem der Tests bereits auf unter € 500 gesunken. Einige Krankenkassen bezahlen die Tests nach Einzelfallprüfung. Hatte „PraenaTest“ sich zunächst nur auf das Down Syndrom bezogen, kann mit allen drei Tests jetzt auch nach Trisomie 13 und 18 und Veränderungen der Geschlechtschromosomen gesucht werden. Der „Harmony-Test“ wirbt sogar ausdrücklich mit der Feststellung des Turner-Syndroms bei Mädchen und des Klinefelter Syndroms bei Jungen – genetische Merkmale, die in Deutschland aufgrund des Engagements von Betroffenen und einzelnen ÄrztInnen und Ärzten schon lange nicht mehr als mögliche Rechtfertigung für einen medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch gelten. Der Einsatz nicht-invasiver Bluttests für einzelne monogenetische Krankheiten ist in naher Zukunft zu erwarten. Auch hat sich die Zielgruppe verschoben und die Indikation erweitert. Zunächst sollte der Test nur nach einer auffälligen Risikoabschätzung, z.B. nach Ersttrimesterscreening, statt einer invasiven Diagnostik eingesetzt werden. Dadurch sollte erreicht werden, dass der Test nach der 12. Woche und mit einer eng begrenzten Indikation zur Anwendung kommt. Heute werden alle drei Test bereits ab der 9. Woche eingesetzt. Die Indikation für diese frühe Anwendung ist meist ein „Altersrisiko“, bei jüngeren Frauen ist sogar eine „Angstindikation“ ausreichend. Somit wird es möglich, innerhalb der 12-Wochen Beratungsregelung einen Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer genetischen Abweichung durchzuführen. Praktisch vollzieht eine Frau damit selbst eine rechtlich gar nicht mehr zulässige embryopathische Indikation.¹ Dies wird dem mühsam errungenen Kompromiss um den §218 nicht gerecht.</p> <p>Der Bluttest spitzt eine Entwicklung zu, die sich jeder Kontrolle entzogen hat Der nicht-invasive Bluttest ist ohne jeden therapeutischen Nutzen und eröffnet bei einer zu erwartenden Chromosomenveränderung als einzige Handlungsoption, die Schwangerschaft abzubrechen. Damit sich eine Frau auf ein Kind mit einer Behinderung schon während der Schwangerschaft vorbereiten kann, bedarf es eines solchen frühen Tests mit all seinen Missbrauchsmöglichkeiten nicht. Damit verlässt der Test den ethischen und rechtlichen Grundkonsens in Deutschland, dass es keine embryopathische Indikation gibt und allenfalls im Einzelfall zwischen der Gesundheit der schwangeren Frau und dem Lebensrecht des Ungeborenen abgewogen werden kann. Die Tests widersprechen ebenso der UN-Konvention über die Rechte von Behinderten, in der sich die Bundesrepublik verpflichtet hat, Menschen mit Behinderungen vor Diskriminierung zu schützen. Die schnelle Ausbreitung und Ausweitung eines rein selektiven Tests spitzt eine Entwicklung zu, die die Mitglieder des Netzwerkes gegen Selektion durch Pränataldiagnostik seit langem mit Sorge beobachtet haben. Es ist der letzte Schritt in einer Serie von Diagnoseangeboten, durch die in den 70er Jahren in wenigen Ausnahmefällen die Geburt von Kindern mit genetischen Auffälligkeiten verhindert werden sollte und die heute zur Routine in der Schwangerenvorsorge geworden ist. Die Regelungslücken bei der Anwendung des Bluttests machen unübersehbar deutlich, dass Politik, Gesetzgebung und Standesorganisationen nicht mehr in der Lage sind, die Entwicklung zumindest zu kontrollieren und einzuschränken und Ärztinnen und Ärzten und schwangeren Frauen einen Orientierungsrahmen für ihr Handeln zu geben. Vor zwei Jahren hatte das Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik gesagt: „Wir wollen es nicht hinnehmen, dass ohne öffentliche Diskussion eine Biotechnik eingeführt wird, die das Lebensrecht einer ganzen Bevölkerungsgruppe in Frage stellt und unweigerlich von Menschen mit Down-Syndrom und ihren Angehörigen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>als Diskriminierung empfunden wird.“ Diese öffentliche Diskussion muss jetzt geführt werden.</p> <p>Die einzige Möglichkeit, vorgeburtliche Diagnosen einzugrenzen Die dehnbaren Bestimmungen und halbherzigen Regelungsbemühungen der Pränataldiagnostik im Gendiagnostikgesetz bieten keine Handhabe, Pränataldiagnostik einzugrenzen. Forschungsfreiheit, Berufsfreiheit, das Recht auf Wissen und auf Selbstbestimmung setzten den Möglichkeiten von rechtlichen Verboten Grenzen. Ausgefeiltere Bestimmungen über die Beratung der schwangeren Frau im Kontext von Pränataldiagnostik sind für die Beteiligten hilfreich, verlagern die Verantwortung aber auf die schwangere Frau. Sie ist mit einer Pränataldiagnostik konfrontiert, die auf der einen Seite durch Forschungs- und Profitinteressen, auf der anderen Seite durch die fehlende Unterstützung von Frauen und Familien mit einem behinderten Kind gefördert wird. Andere Eingrenzungen, so sinnvoll sie für sich genommen sein mögen, legitimieren letztlich das selektive System der Diagnostik. Die Forderung, dass der Bluttest keine Krankenkassenleistung sein darf, akzeptiert privat zu zahlende und selektiv wirkende Igel- Leistungen als zulässig. Die einzig medizinisch sinnvolle Zielbestimmung von pränataler Diagnostik bildet die Beschränkung auf Krankheiten oder Abweichungen, die vorgeburtlich behandelt oder geheilt werden können oder deren Entdeckung eine Behandlung direkt nach der Geburt erfordern. Für genetische Abweichungen muss dies im Gendiagnostikgesetz festgelegt werden. Diese Forderung ist – unter Mitwirkung von Netzwerkmitgliedern – auch vom Inklusionsbeirat der Bundesregierung für die Umsetzung der UN-Behindertenrechtskonvention erhoben und begründet worden. Nur so können Ärztinnen und Ärzte ihrem Auftrag zu heilen nachkommen, wissen schwangere Frauen und Paare, was in unserem Staat ethisch geboten ist, können sich Menschen mit Behinderungen als wertvoll angenommen fühlen – und ist die Politik herausgefordert, Maßnahmen der Inklusion statt mehr Diagnostik zu fördern.</p> <p>Stellungnahme der Verbände vom 14. Februar 2017: Keine Aufnahme weiterer selektiver Untersuchungen in die Regelversorgung!</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im August 2016 das Methodenbewertungsverfahren zur Einführung von nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) auf die Trisomien 13, 18 und 21 in die reguläre Schwangerenversorgung eingeleitet. In dem Verfahren soll geprüft werden, ob und wie die Kosten der genetischen Bluttests von den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) übernommen werden können, auch im Vergleich mit Untersuchungen wie der invasiven Chorionzottenbiopsie und Amniozentese.¹ Zusätzlich will das Plenum des G-BA am kommenden Donnerstag, den 16. Februar, das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) mit der Erstellung einer Versicherteninformation beauftragen.</p> <p>Die zur Diskussion stehenden NIPT auf die Trisomien 13, 18 und 21 bewirken keine Verbesserung der medizinischen Versorgung der Schwangeren oder des werdenden Kindes. Aus den Ergebnissen der Tests ergeben sich keine Therapiemöglichkeiten, sie stellen lediglich die - eigentlich bereits getroffene - Entscheidung für das werdende Kind in Frage. Die pränatale Suche nach genetischen Merkmalen ist eben keine Schwangerenvorsorgeuntersuchung, sondern eine selektive Fahndung nach unerwünschten Abweichungen. Untersuchungen ohne medizinischen und therapeutischen Nutzen dürfen laut SGB V von den Krankenkassen jedoch nicht übernommen werden, Aufgabe des G-BA ist es, den unterstellten Nutzen zu prüfen. Bei den jetzt verhandelten Bluttests steht aber von vornherein fest, dass diese den besagten Nutzen nicht haben werden: Der G-BA hätte das Verfahren niemals eröffnen dürfen, wenn er seinem (gesetzlichen) Auftrag gerecht werden will. Der Ausschuss müsste nicht überprüfen, ob NIPT in die Schwangerenversorgung aufgenommen werden soll, sondern vielmehr, ob die (invasive) nicht-therapeutische Suche nach pränatal feststellbaren Behinderungen, Krankheiten und Besonderheiten überhaupt Teil der Regelversorgung sein darf. Zwar sind die nicht-invasiven Methoden schonender für die Schwangere als die bereits von den Krankenkassen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>übernommenen invasiven Untersuchungen - die Suche nach fötalen Normabweichungen ohne medizinischen Nutzen ist aber generell unzulässig, unabhängig vom Verfahren. Aus diesem Grund gehört die selektive PND insgesamt auf den Prüfstand.</p> <p>Der Vorsitzende des Ausschusses, Prof. Josef Hecken, hatte bei der Eröffnung des Verfahrens im August erklärt, die „Befürchtungen einer möglichen Indikationsausweitung der Pränataldiagnostik“ „besonders im Blick behalten“ zu wollen, da diese „in besonderer Weise fundamentale ethische Fragestellungen berührt“. Wie das geschehen soll ist jedoch weiterhin völlig ungeklärt! Wir begrüßen seine Aufforderung an den Bundestag, die gesellschaftspolitische Diskussion um die Untersuchungsmethoden und ihre Finanzierung aufzunehmen. Das müsste zur Folge haben, zunächst diese Debatte und ihre Ergebnisse abzuwarten und nicht das Verfahren der Methodenbewertung weiterzuführen. Ansonsten gibt der G-BA weder dem Bundestag noch sich selbst Raum für ethische Fragen, sondern schafft Fakten.</p> <p>Auch wenn die Tests nur „Risikoschwangeren“ als Teil der Schwangerenvorsorge angeboten werden sollen, betrifft dies mittlerweile viele Frauen. Außerdem sind pränatale Untersuchungen in der Vergangenheit immer erst für bestimmte Gruppen eingeführt worden - der Kreis der Angesprochenen hat sich dann sukzessive erweitert. Das Testangebot wird zudem die Sorge um das werdende Kind verstärken und noch mehr Frauen und Eltern in Entscheidungskonflikte bringen als es die pränatale Schwangerschaftsüberwachung ohnehin schon tut. Mit der vielbeschworenen selbstbestimmten Entscheidung hat das wenig zu tun.</p> <p>Tests auf Behinderungen stellen diese prinzipiell als vermeidungswürdig heraus. Wenn diese in die Regelversorgung übernommen werden, suggeriert das den Schwangeren, der Gesellschaft und den Menschen, die mit dieser Behinderung leben, dass es gesellschaftlich anerkannt und angestrebt wird, die Geburt von Menschen mit dieser Behinderung zu verhindern. Dies widerspricht der von Deutschland 2009 ratifizierten UN-Behindertenrechtskonvention (UN-BRK). Durch deren Artikel 8 verpflichten sich die Unterzeichnerstaaten „Klischees, Vorurteile und schädliche Praktiken gegenüber Menschen mit Behinderungen“ „in allen Lebensbereichen zu bekämpfen“. Wenn öffentliche Ressourcen bereitgestellt werden, um die Geburt von Menschen mit Behinderung zu vermeiden, ist von einer solchen „schädlichen Praktik“ auszugehen, weil sie die negativen gesellschaftlichen Bewertungsmuster über die gesuchten Behinderungen insbesondere, aber auch über das Leben mit Behinderung allgemein, verstärkt.</p> <p>An dem Vorgehen des G-BA zeigt sich erneut, dass die UN-BRK in Deutschland weder vollständig umgesetzt wird noch die jeweiligen Institutionen immer in ihrem Sinne handeln. Zur Umsetzung von Inklusion gehört es auch, die Betroffenen einer Maßnahme an der Entscheidung über sie zu beteiligen. Menschen mit Behinderung - vor allem die, nach deren Merkmalen systematisch gesucht wird - müssen also in die anzustrebende Diskussion über die bisherige Praxis der selektiven Pränataldiagnostik einbezogen werden. Diese politische und zivilgesellschaftliche Diskussion muss sich auf die UN-BRK stützen und darum gehen, wie die Verletzung von Menschenrechten verhindert werden kann.</p> <p>Die unterzeichnenden Organisationen wenden sich gegen die weitere Normalisierung selektiver Pränataldiagnostik und fordern eine andere Art der gesellschaftlichen Auseinandersetzung um Schwangerenvorsorge und Behindertenfeindlichkeit:</p> <p>Keine Aufnahme weiterer selektiver Untersuchungen ohne therapeutischen Nutzen in die Regelversorgung! Der G-BA sollte das Methodenbewertungsverfahren abbrechen und stattdessen die bereits in die Regelversorgung aufgenommenen Tests auf ihren medizinischen Nutzen überprüfen!</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In einer breit angelegten gesellschaftlichen Diskussion kann es nicht nur um den genetischen Bluttest gehen, vielmehr gehört die bisherige Praxis der selektiven Pränataldiagnostik insgesamt auf den Prüfstand. Personengruppen, nach deren „Abweichung“ systematisch gesucht wird, müssen in die Diskussion mit einbezogen werden!</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</p>	<p>NIPD ist ein selektiv wirkender Test, der nicht nur im Widerspruch zu unserem Grundgesetz, sondern auch zur UN-Behindertenrechtskonvention steht. Ein solcher Test darf nicht zur Regelversorgung gehören, sondern muss einer strengen Indikation unterliegen!</p> <p>NIPD berührt grundsätzliche und weitreichende Fragen, die ein Methodenbewertungsverfahren nicht beantworten kann. Es trotzdem durchzuführen, negiert das Vorhandensein dieser Frage.</p>
<p>GEKO</p>	<p>Direkte Bezüge zu den Aufgaben- bzw. Themengebieten der GEKO sieht diese insbesondere zu den Fragen 10 bis 12 Ihres Fragenkataloges aufgrund des gesetzlichen Auftrages der GEKO, Richtlinien nach § 23 Abs. 2 Gen DG z. B. zu den Inhalten der Aufklärung vor genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (Ref. 1), der genetischen Beratung (Ref. 2) und an die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken (Ref. 3) zu erstellen. Zudem hat sich die GEKO bereits ausführlich zu speziellen Fragestellungen der NIPD in ihrem 2. Tätigkeitsbericht (Ref. 4; hier insbesondere Kapitel 3.3 und 3.4.) geäußert.</p> <p>Im Rahmen ihrer Auseinandersetzung mit den Anforderungen an die Qualifikation von Ärztinnen und Ärzten zur fachgebundenen genetischen Beratung hat die GEKO hinsichtlich der NIPT festgestellt, dass diese gemäß der Definition des Gen DG eine vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a Gen DG) ist (Ref. 5; siehe Anwendungsbereich II der Richtlinie). Hierzu hat die GEKO 2014 eine Mitteilung veröffentlicht (Ref. 6). Daraus folgt für den Erwerb der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung folgendes Qualifikationsanforderung: Es wird die Kenntnis der essentiellen Grundlagen erwartet, die sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen (Ref. 2, Abschnitt VII.3.4.)."</p> <p>Literatur:</p> <p>(1) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 Gen DG bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html, zugegriffen am 15.03.2017)</p> <p>(2) Gendiagnostik-Kommission beim Robert-Koch-1 nstitut. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html, zugegriffen am 15.03.2017)</p> <p>(3) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html, zugegriffen am 15.03.2017)</p> <p>(4) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut. Zweiter Bericht gemäß § 23 Abs. 4 Gendiagnostikgesetz (Gen DG) für den Zeitraum 2013 bis 2015. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_node.html, zugegriffen am 15.03.2017)</p> <p>(5) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung der vorge-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>burtlichen Risikoabklärung sowie an die insoweit erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 5 Gen DG. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html, zugegriffen am 15.03.2017)</p> <p>(6) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut. 8. Mitteilung der GEKO zur Einordnung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) und der diesbezüglichen Beratungsqualifikation. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_node.html, zugegriffen am 15.03.2017)</p>
<p>Fa. Premaitha Health</p>	<p>Nicht alles was derzeit mittels NIPD Technik analysiert und angeboten wird ist wirklich in dieser Breite von klinischer Relevanz. Auch wenn die Technik zukünftig eine Gesamt-Genomanalyse des Ungeborenen bereits in der 10 SSW erwarten lässt werden vermutlich auch viele Veränderungen sichtbar, deren Konsequenz nicht vorhergesehen werden kann. Kürzlich wurde in einem Fall bei einer werdenden Mutter eine chronisch myeloische Leukämie als Zufallsbefund erhoben. Einige der nachweisbaren Veränderungen, z. B. der Gonosomen haben milde oder für die eigene Gesundheit kaum merkliche Konsequenzen (s. Klinefelter-Syndrom). Die Sinnhaftigkeit einzelner Indikationen bzw. deren Überprüfung zur pränatalen Diagnostik sollte daher letztendlich immer ärztliche Aufgabe bleiben.</p>
<p>Prof. Dr. Henn</p>	<p>In Zusammenfassung meiner Überlegungen gibt es vor dem Hintergrund unserer Gesetzeslage und der gesellschaftlichen Realitäten keine schlüssigen Argumente, unter der ja unumstrittenen Beibehaltung der allgemeinen Option zu invasiver Pränataldiagnostik NIPD nicht in den GKV-Leistungskatalog aufzunehmen. Auch eine Begrenzung auf zum Beispiel durch Alter definierte Risikogruppen lässt sich auf Dauer nicht halten, wie die Entwicklungen in anderen Ländern zeigen. Der gegenwärtige Zustand, in dem beispielsweise eine 36 Jahre alte Schwangere ohne bekannte individuelle Risiken eine nicht-invasive Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen kann, wenn sie finanzkräftig bzw. privat versichert ist, und eine gleich alte Schwangere, die sich dies nicht leisten kann, von ihrer Krankenkasse eine primäre Amniozentese finanziert bekommt, ist nicht akzeptabel und stört auch den sozialen Frieden. Ein zentrales ethisches Postulat muss aber sein, dass NIPD immer nur ein Angebot, nicht aber eine Empfehlung sein darf. Es muss daher schon auf der Ebene von Aufklärung und Beratung eine klar erkennbare Unterscheidung zwischen den für die Gesundheit von Mutter und Kind erforderlichen Maßnahmen der allgemeinen Mutterschaftsvorsorge und der NIPD gewahrt bleiben. Dies muss sich auch in der Honorierung der, gemäß gesetzlichen Vorgaben, ja ergebnisoffenen Beratung zu diesem Thema widerspiegeln. Die Honorierung der Beratung muss in einem angemessenen Verhältnis zu derjenigen der technischen Durchführung stehen; es darf keine primär finanziellen Anreize für die Leistungserbringer geben, NIPD durchzuführen und den Beratungsaufwand dafür zu minimieren.</p>
<p>Frau Rettberg (Hebamme)</p>	<p>Ethische Diskussion: Euthanasie?</p> <p>Seelsorgerliche Betreuung des Personals in den Kliniken zum Umgang mit dem inneren Konflikt. Der Begriff „Risikoschwangere“ erscheint in diesem Zusammenhang unangemessen. Die Schwangerschaft unterliegt keinem Risiko. Vernetzung der Beratungsstellen, Ärztinnen/Ärzte mit Hebammen zur gemeinsamen Begleitung.</p>
<p>Prof. Dr. Wiesemann</p>	<p><u>Vorbemerkung:</u></p> <p>Ich verzichte darauf, die allgemein bekannten Argumente zur Rechtfertigung bzw. Kritik des Schwangerschaftsabbruchs eigens darzulegen, weil sich daraus für die hier verhandelten Fragen keine besonderen neuen Aspekte ergeben. Ohnehin gilt es zu bedenken, dass NIPD-Tests auch dazu dienen können, die schwangere Frau auf besondere Schwangerschaftskomplikationen oder die Geburt eines schwer behinderten Kindes besser vorzubereiten.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
<p>Deutsche Bishopskonferenz</p>	<p>a. Eine medizinisch-technische Diskussion reicht nicht aus, die Reichweite der individuellen und gesellschaftlichen Konsequenzen zu bewerten. Notwendig ist eine differenziertere gesamtgesellschaftliche Diskussion, die sich nicht nur auf die Frage nach dem Einsatz pränataldiagnostischer Methoden in der Schwangerschaft beschränkt, sondern darüber reflektiert, welche Werte unsere Gesellschaft tragen und tragen sollen und welche Verantwortung gegenüber beeinträchtigten Menschen besteht. Im Sinne der UN-Behindertenrechtskonvention hat sich der Gesetzgeber hierzu selbst verpflichtet.</p> <p>b. Eine fortschreitende Verbreitung von NIPD kann einen schleichenden Einstellungswandel entweder bei den direkt Betroffenen (werdende Eltern, Gynäkologen, Humangenetiker, Pränatalmediziner, Kinderärzte, BeraterInnen etc.) oder in der Allgemeinbevölkerung bezüglich der Beurteilung eines Lebens mit Behinderung bewirken.</p> <p>c. In der Gesamtbewertung müssen außerdem ernste Gefahren berücksichtigt werden, die in einer immer stärker digitalisierten Welt einerseits von Big Data – der systematischen Erfassung, Speicherung, Verknüpfung und Nutzung von rasant wachsenden Datenmengen – und andererseits von der Cyberkriminalität ausgehen. Spätestens seit dem weltweiten Hackerangriff vom 12.05.2017, der u.a. den staatlichen britischen Gesundheitsdienst NHS schwer geschädigt hat, ist deutlich geworden, dass mit einem illegalen Zugriff auf sensible Patientendaten jederzeit gerechnet werden muss. Aber auch schon jenseits von kriminellen Angriffen auf die IT-Infrastruktur greifen die vorhandenen technischen und organisatorischen Regulierungsinstrumente zurzeit zu kurz, um der globalen Entwicklung von Big Data Herr zu werden. Gesundheitsdaten sind „begehrte Ware“. Der globale illegale Handel mit und Missbrauch von Gesundheitsdaten ist durch das in Deutschland geltende Grundrecht des Datenschutzes kaum kontrollierbar. Das ständige Streben nach Gesundheitsoptimierung mithilfe einer engmaschigen Selbstvermessung des Menschen muss auch als Hintergrundfolie der genetischen Pränataldiagnostik und deren Speicherung von Patientendaten gesehen werden. Bei quasi flächendeckender NIPD-Nutzung ist für die nächste Generation eine flächendeckende genetische Datenbank möglich.</p> <p>Hierzu eine humangenetische Erläuterung: Prinzipiell basieren viele NIPD-Tests auf einer Hochdurchsatzsequenzierung. Dabei wird freie DNA sowohl der Mutter als auch des Kindes sequenziert und analysiert. Da es sich (zumeist) um ein Shotgun-Verfahren handelt (also nicht Regionen des Genoms gezielt angereichert werden), ist somit Genomweite Sequenz-Information für beide Personen verfügbar. Die Abdeckung und Tiefe der Sequenzierung erlaubt zwar (in der Regel) keine komplette Rekonstruktion des jeweiligen Genoms oder einzelner Krankheitsgene, dennoch sind hier ungerichtete Sequenzinformationen im Raum, die prinzipiell mit entsprechenden bioinformatischen Algorithmen und in Zukunft die Analyse / Kopplung dieser Datensätze erlauben würde (und so z.B. über Tag-SNPs oder ähnliches die Segregation von Risikovarianten in Familien). Prinzipiell sollte es (in Zukunft auch) möglich sein, aus solchen Einzelinformationen Genealogien und Verwandtschaftszusammenhänge zu rekonstruieren. Wenn somit diese Sequenzinformation unberechtigterweise (oder je nach Konsent berechtigterweise) exploriert würde, könnten sich bei entsprechender Abdeckung der schwangeren Population z.B. über eine Generation ein umfassendes Netzwerk von genetischen Familiendaten und damit auch genetischen Risikodaten (im Sinne von Veranlagungen für genetisch bedingte Erkrankungen) generieren lassen, welche im Umkehrschluss gegebenenfalls auch für Versicherungsträger relevant sind. Weiterhin könnten diese Daten prinzipiell auch für die individuelle Gesundheitsprädiktion ge-/missbraucht werden. Momentan sind diese Nutzungen durch Einverständnisse und Datenschutzvorgaben sowie die Regelungen des GenDG in Deutschland nicht gestattet. Bei Ausweitung der NIPD (wie z.B. in Holland für alle Schwangeren) könnte sich der Druck zur Nutzung aus „gesundheitsökonomischen Aspekten“ aber irgendwann verstärken.</p>

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (MU RL)

Vom 26. Januar 2017

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2017 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 18. August 2016 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur NIPD zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (MU RL) durchführen.

Berlin, den 26. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende

Deisler

**Konkretisierung des
Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:
Evidenzbewertung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD)
zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21
mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei
Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien
(Mu-RL)**

Vom 26. Januar 2017

Mit den Schreiben vom 4. Juli 2016 haben der unparteiische Vorsitzende und die unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie die Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) die Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gemeinsam beantragt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2017 in Delegation für das Plenum gemäß Entscheidung vom 18. August 2016 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von NIPD zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Bewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien zur folgenden Fragestellung durchführen:

- Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.
 - Die Prüfindervention soll aus NIPD mittels eines molekulargenetischen Tests zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bestehen.
 - Als Referenztests sollen die zytogenetische Diagnostik nach invasiver Materialgewinnung (durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) sowie die klinische Diagnose nach Geburt betrachtet werden.

Durch zusätzliche Berechnung von verschiedenen Szenarien (quantitative Modellierung) soll abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z.B. nach Risikobestimmung durch Ersttrimester-Test) die Ergebnisse einer Testung

an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z.B. falsch-positiv Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate an invasiven Eingriffen) beeinflusst.

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Abs. 2 VerfO zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag des unparteiischen Vorsitzenden und der unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie der KBV und des GKV-SV vom 4. Juli 2016
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Bewertung vom 18. August 2016
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 26. Januar 2017
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

II. Quartal 2018 (April 2018)

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- II. Quartal 2017 (April 2017) Berichtsplan
- III. Quartal 2017 (Oktober 2017) Vorbericht.

IQWiG-Berichte – Nr. 623

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

Abschlussbericht

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Wolfram Henn, Institut für Humangenetik, Homburg

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Oliver Assall
- Marco Knelangen
- Julia Kreis
- Christoph Mosch
- Anne Rummer
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben

Schlagwörter: Pränatale Diagnostik, Chromosomenstörungen, Schwangerschaft, Systematische Übersicht

Keywords: Prenatal Diagnosis, Chromosome Disorders, Pregnancy, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Die dem Bericht zugrunde liegende Fragestellung lautet entsprechend der Konkretisierung des G-BA:

- „Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.
 - Die Prüfindervention soll aus NIPD mittels eines molekulargenetischen Tests zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bestehen.
 - Als Referenztests sollen die zytogenetische Diagnostik nach invasiver Materialgewinnung (durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) sowie die klinische Diagnose nach Geburt betrachtet werden.

Durch zusätzliche Berechnung von verschiedenen Szenarien (quantitative Modellierung) soll abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch Ersttrimester-Test) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positiv Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate an invasiven Eingriffen) beeinflusst.“

Fazit

Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPD möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger.

Diese Ergebnisse stützen sich auf insgesamt 22 Studien zu diagnostischen Eigenschaften, von denen 17 ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Die Ergebnisse der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial unterscheiden sich bei der Erkennung der Trisomie 21 jedoch kaum von den Ergebnissen der Studien mit hohem Verzerrungspotenzial.

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 vermutlich reduzieren. Bei diesem Vorgehen wird allerdings weiterhin ein großemäßig 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 zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen, die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe unter den betrachteten Szenarien unterhalb des Status quo. Unter Berücksichtigung von Testversagern kann sich diese Einschätzung jedoch umkehren, d. h. es kann nicht notwendigerweise von einer Verringerung der invasiven Untersuchungen im Vergleich zum Status quo ausgegangen werden.

Die Berechnungen vermitteln einen groben Eindruck zu den Auswirkungen. Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines ETS, sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Übertragbarkeit nach QUADAS-2 auf die Fragestellung des Berichts	7
4.5 Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften	8
4.5.1 Sensitivität und Spezifität.....	8
4.5.1.1 Ergebnisse zu Trisomie 13.....	8
4.5.1.2 Ergebnisse zu Trisomie 18.....	9
4.5.1.3 Ergebnisse zu Trisomie 21.....	9
4.5.2 Sensitivitätsanalysen.....	10
4.5.3 Subgruppenanalysen.....	11
4.6 Ergebnisse der berechneten hypothetischen Szenarien	11
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	17
6 Fazit	22
Details des Berichts	23
A1 Projektverlauf	23
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	23
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	24
A2 Methodik gemäß Berichtsplan	26
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	26
A2.1.1 Population.....	26
A2.1.2 Indextest.....	26
A2.1.3 Referenztests.....	26
A2.1.4 Zielgrößen.....	26

A2.1.5	Studientypen	26
A2.1.6	Studiendauer	26
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien.....	27
A2.2	Informationsbeschaffung.....	27
A2.2.1	Primäre Suchquellen.....	27
A2.2.1.1	Bibliografische Recherche	27
A2.2.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	27
A2.2.2	Weitere Suchquellen.....	28
A2.2.2.1	Systematische Übersichten	28
A2.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	28
A2.2.2.3	Anhörung	28
A2.2.2.4	Autorenanfragen.....	28
A2.2.3	Selektion relevanter Studien.....	28
A2.3	Informationsbewertung	29
A2.4	Informationssynthese und -analyse	29
A2.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
A2.4.2	Metaanalysen	30
A2.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	31
A2.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren	31
A2.5	Berechnung hypothetischer Szenarien.....	32
A2.5.1	Berechnung hypothetischer Szenarien.....	32
A2.5.2	Datenquellen.....	32
A3	Details der Ergebnisse	34
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung.....	34
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	34
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	34
A3.1.1.2	Studienregister	35
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	36
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	36
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	36
A3.1.2.3	Anhörung	36
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	36
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	37
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	38
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	38
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	38
A3.2.2	Verzerrungspotenzial nach QUADAS-2	63

A3.2.3	Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS-2.....	63
A3.3	Diagnostische Eigenschaften	64
A3.3.1	Sensitivität und Spezifität.....	64
A3.3.1.1	Ergebnisse zu Trisomie 13.....	64
A3.3.1.2	Ergebnisse zu Trisomie 18.....	67
A3.3.1.3	Ergebnisse zu Trisomie 21	70
A3.3.2	Sensitivitätsanalysen.....	73
A3.3.3	Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren	75
A3.4	Berechnung hypothetischer Szenarien	75
A4	Kommentare	80
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	80
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	81
A4.3	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	81
A4.3.1	Berichtsmethodik.....	82
A4.3.2	Einschluss einzelner Studien	84
A4.3.3	Einschluss weiterer Studien.....	85
A4.3.4	Ethische Dimension von NIPD.....	85
A4.3.5	Mögliche Verortung von NIPD im Untersuchungsalgorithmus.....	85
A4.3.6	Fazit des Berichts.....	86
A5	Literatur	88
A6	Studienlisten	96
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	96
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	99
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	100
A7	Suchstrategien	114
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	114
A7.2	Suche in Studienregistern.....	119
A8	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen	14
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien	27
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	36
Tabelle 4: Studienpool der Bewertung	37
Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	38
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	39
Tabelle 7: In den Studien herangezogene Kriterien zur Einstufung als Risikoschwangerschaft.....	46
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation.....	48
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial nach QUADAS-2.....	63
Tabelle 10: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts	64
Tabelle 11: Ergebnisse zu Trisomie 13	65
Tabelle 12: Ergebnisse zu Trisomie 18	68
Tabelle 13: Ergebnisse zu Trisomie 21	71
Tabelle 14: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.....	74
Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen.....	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anzahl invasiver Diagnostiken bezogen auf 100 000 Schwangerschaften abhängig von der Inanspruchnahme des ETS und invasiver Diagnostik im Vergleich zu einer Inanspruchnahme von NIPD und invasiver Diagnostik von 100 %.....	19
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	35
Abbildung 3: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 13.....	67
Abbildung 4: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 18.....	70
Abbildung 5: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 21.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Amniocentesis (Amniozentese)
β-HCG	β-Untereinheit des Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
cffDNA	Cell-free fetal DNA (zellfreie fetale DNS)
CVS	Chorionic Villus Sampling (Chorionzottenbiopsie)
DANSR	Digital Analysis of selected Regions (computergestützte Analyse bestimmter, vorselektierter genetischer Abschnitte)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ETS	Ersttrimesterscreening
EUROCAT	European Surveillance of congenital Anomalies (Organisation)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Mu-RL	Mutterschafts-Richtlinien
NIPD	nicht invasive Pränataldiagnostik
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A (schwangerschaftsassoziertes Protein A)
p. m.	post menstruationem (nach der [letzten] Menstruation)
PPV	Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
rMPS	Random massively parallel Sequencing (paralleles Sequenzieren von jeweils zufällig ausgewählten DNS-Sequenzen)
SchKG	Schwangerschaftskonfliktgesetz
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SSW	Schwangerschaftswoche
SÜ	systematische Übersicht

1 Hintergrund

Die Trisomien 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edward-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom) gehören zu den autosomalen Aneuploidien. Sie zeichnen sich durch eine numerische Abweichung des normalerweise doppelten Chromosomensatzes aus. Die Ausprägung der Symptomatik und der Fehlbildungen ist bei diesen 3 Aneuploidien unterschiedlich.

Für die Trisomien 13 und 18 berichtet beispielsweise die Organisation EUROCAT (European Surveillance of congenital Anomalies) eine Inzidenz von 2,09 respektive 5,67 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015 [1]. Lebend geborene Kinder haben eine ungünstige Prognose. Eine kanadische Studie berichtet von einer medianen Überlebenszeit von 12,5 Tagen für Kinder mit Trisomie 13 und von 9 Tagen für Kinder mit Trisomie 18. Knapp 19,8 % der in dieser Studie beobachteten Kinder mit Trisomie 13 erreichten das 1. Lebensjahr und 12,9 % das 10. Lebensjahr. Für Kinder mit Trisomie 18 werden in dieser Studie die 1-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate mit 12,6 % und 9,8 % angegeben [2]. Für das Down-Syndrom berichtet die EUROCAT eine Inzidenz von 23,88 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015 [1]. Die Prognose ist deutlich besser als diejenige bei den Trisomien 13 und 18. Die mediane Lebenserwartung liegt bei über 50 Jahren [3]. Im Ausprägungsgrad weisen die Symptomatik und die Fehlbildungen starke Unterschiede auf [4]. Die freie Trisomie ist die häufigste Form der Trisomie 21 mit etwa 95 % der Fälle, daneben stehen die Formen Translokationstrisomie und Mosaiktrisomie [5,6].

Aneuploidien sind bereits pränatal durch die Chromosomenanalyse kindlicher Zellen diagnostizierbar. Dazu können mittels invasiver Verfahren Proben kindlichen Gewebes gewonnen werden. Die gebräuchlichsten Verfahren hierzu sind die Amniozentese (AC) und die Chorionzottenbiopsie (CVS), die ab der 16. respektive 12. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) durchgeführt werden können [7]. Mütterliche Komplikationen werden als sehr selten beschrieben. Die häufigste fetale Komplikation ist die eingriffsbedingte Fehlgeburt. Ihre Rate wird zum Beispiel im Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit 0,5 bis 2 % angegeben [8]; die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM) geht von einer Spanne zwischen 0,2 und 1 % aus [7].

Die invasive Testung (auch) auf Aneuploidien ist seit der Erstfassung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge [9]. In diesem Rahmen ist die Durchführung invasiver Diagnostik an das Vorliegen einer Risikoschwangerschaft gebunden [10]. Die Risikoschwangerschaft als Voraussetzung für eine Indikation (auch) für invasive pränatale Diagnostik ist nicht abschließend definiert; ausschlaggebend sind anamnestische wie auch diagnostische Merkmale.

Außerhalb der Schwangerschaftsvorsorge gemäß den Mu-RL wird als Test auf die Trisomien 13, 18 und 21 insbesondere das sogenannte Ersttrimesterscreening (ETS) angewendet. Das ist ein kombinierter Test, bei dem eine Blutuntersuchung auf die β -Untereinheit des Schwan-

gerschaftshormons humanes Choriongonadotropin (β -HCG) und das schwangerschafts-assoziierte Protein A (PAPP-A) stattfindet, mittels Ultraschall die Nackentransparenz des Fetus gemessen wird und das Alter der Mutter wie auch die SSW herangezogen werden, um das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Aneuploidie zu bestimmen. Dieser Test wird zwischen der 11. und 14. SSW p. m. durchgeführt. Er wird derzeit als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten [11].

Ebenfalls als IGeL ist die sogenannte nicht invasive pränatale Diagnostik (NIPD) erhältlich. Hierbei handelt es sich um Tests, bei denen durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut (unter anderem, wie z. B. Mikrodeletion 22q11, Triploidie oder Aberrationen der Geschlechtschromosomen) das Risiko der fetalen Trisomien 13, 18 und 21 bestimmt werden kann. Dabei werden bei kommerziellen Tests unterschiedliche Verfahren angewendet, zum Beispiel Random massively parallel Sequencing (rMPS) [12], Digital Analysis of selected Regions (DANSR) [13] und die SNP-Analyse (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) [14]. Laut Herstellerbeschreibung kann die NIPD ab der 10. SSW p. m. eingesetzt werden [12].

Für die Trisomien 13, 18 und 21 gibt es keine kurativen Therapien. Für körperliche Fehlbildungen, beispielsweise Duodenalatresien oder Herzfehler, besteht zum Teil die Möglichkeit operativer Korrekturen, im Übrigen erfolgt die Therapie symptomatisch; für Kinder mit Downsyndrom haben sich spezifische (Früh-)Förderangebote etabliert [15].

2 Fragestellung

Die dem Bericht zugrunde liegende Fragestellung lautet entsprechend der Konkretisierung des G-BA:

- „Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.
 - Die Prüfindervention soll aus NIPD mittels eines molekulargenetischen Tests zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bestehen.
 - Als Referenztests sollen die zytogenetische Diagnostik nach invasiver Materialgewinnung (durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) sowie die klinische Diagnose nach Geburt betrachtet werden.

Durch zusätzliche Berechnung von verschiedenen Szenarien (quantitative Modellierung) soll abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch Ersttrimester-Test) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positiv Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate an invasiven Eingriffen) beeinflusst.“

3 Methoden

Zur Bewertung der diagnostischen Eigenschaften wurden Studien mit schwangeren Frauen herangezogen. Den Indextest bildete die NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cfDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für die Trisomien 13, 18 und 21. Als Referenztest galten die zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Gewebentnahme durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese beziehungsweise postnatal) oder die postnatale klinische Untersuchung.

Für die Untersuchung wurden Studien betrachtet, aus denen die personenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften im Hinblick auf die Trisomien 13, 18 und 21 ableitbar waren. Studiendaten ohne beobachtetes Ereignis wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Vierfeldertafel ist das übliche Instrument zur Bewertung diagnostischer Eigenschaften eines medizinischen Tests. Hier werden die Ergebnisse von Tests den Ergebnissen des Referenztests gegenübergestellt, um daraus weitere Berechnungen, wie zum Beispiel der Sensitivität und Spezifität, anzustellen. Dabei werden die Testergebnisse entsprechend dem Abgleich mit dem zugrunde liegenden Sachverhalt, der „Wahrheit“, wie folgt bezeichnet:

- richtig-positiv (rp): Das Testergebnis ist auffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch vor.
- falsch-positiv (fp): Das Testergebnis ist auffällig, aber die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit nicht vor.
- falsch-negativ (fn): Das Testergebnis ist unauffällig, die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit aber vor.
- richtig-negativ (rn): Das Testergebnis ist unauffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch nicht vor.

Die Begriffe positiv und negativ beziehen sich ausschließlich auf diese Beschreibung der Testergebnisse, damit ist keine Wertung verbunden.

Es wurden prospektive diagnostische Kohortenstudien in die Bewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

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

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Auswahl relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Für jede eingeschlossene Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Basis des QUADAS-2-Instruments bewertet und in niedrig oder hoch eingestuft. Das QUADAS-2-Instrument beinhaltet technische Begriffe wie Patientenfluss oder Patientenselektion. Diese wurden in diesem Bericht nicht verwendet, da sie nicht zutreffend sind.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von bivariaten Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzungen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die gepoolten Schätzungen der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sowie die gepoolten Schätzungen der Studien, in denen nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften betrachtet wurden, den gepoolten Schätzungen aller Studien gegenübergestellt.

Für jede der 3 Trisomieformen wurde eine separate Aussage zu den jeweiligen diagnostischen Eigenschaften getroffen.

Basierend auf dem Ergebnis der Bewertung erfolgte eine zusätzliche Berechnung hypothetischer Szenarien zur Abschätzung des Einflusses der möglichen Anwendung der NIPD z. B. auf die falsch-positive Rate des NIPD-Tests oder die Anzahl invasiver Eingriffe. Es wurden abhängig vom hypothetischen Szenario verschiedene Gruppen betrachtet (Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD am Beispiel von ETS, NIPD als Zweitlinienstrategie: Anwendung bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach vorgeschaltetem ETS und NIPD als Erstlinienstrategie: Anwendung von NIPD in einer Population mit und ohne erhöhtes Risiko für eine Trisomie).

Die Datenquellen der für die Berechnung der hypothetischen Szenarien erforderlichen Schätzungen (Inzidenzen) und Annahmen wurden mit einer orientierenden Recherche identifiziert.

Die Quellen wurden insbesondere anhand der Kriterien Repräsentativität und Aktualität bewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 23 prospektive diagnostische Kohortenstudien (27 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD. Des Weiteren wurden 9 laufende, 3 abgeschlossene und 2 Studien mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 14.12.2017 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die 23 eingeschlossenen prospektiven diagnostischen Kohortenstudien wurden (sofern ein Zeitraum angegeben ist) zwischen September 2009 und Oktober 2016 durchgeführt. Sie schlossen jeweils zwischen 87 und 18 955 schwangere Frauen ein. 15 der 23 Studien untersuchten ausschließlich Frauen mit Einlingsschwangerschaften, 4 Studien (Bevilacqua 2015, Le Conte 2017, Du 2017, und Huang 2014) betrachteten ausschließlich Frauen mit Zwillingschwangerschaften. 1 Studie (Wang 2015) machte hierzu keine Angaben. Insgesamt 3 Studien (Benachi 2015, Lee 2015 und Sarno 2016) schlossen sowohl Frauen mit Einlings- als auch Frauen mit Zwillingschwangerschaften ein, jedoch wurden nur in 1 dieser Studien (Sarno 2016) die Ergebnisse getrennt voneinander berichtet.

9 der 23 Studien betrachteten Studienteilnehmerinnen mit und ohne erhöhtes Risiko für eine Trisomie 13, 18 und / oder 21, 1 Studie (Sarno 2016) dagegen ausnahmslos schwangere Frauen ohne erhöhtes Risiko (Nichttrisikoschwangerschaft). Die übrigen 13 Studien berücksichtigten insbesondere schwangere Frauen im Alter ab 35 Jahren, teils mit auffälligen Befunden aus einem ETS, vorangegangenen Serumtests oder sonografischen Untersuchungen sowie mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer Trisomie oder anderer Chromosomenaberrationen (Risikoschwangerschaften). In vielen Studien wurden jedoch keine Grenzwerte genannt, und die Kriterien zur Definition einer Risikoschwangerschaft variierten zwischen den einzelnen Studien. Das Alter der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der NIPD-Blutentnahme lag studienübergreifend, sofern angegeben, zwischen 18 und 60 Jahren und das Gestationsalter zwischen der 8. und der 40. SSW. Angaben zu den familiären Risiken chromosomaler Anomalien fanden sich nur in wenigen Publikationen.

Als Indextest wurden in einigen Studien am Markt erhältliche nicht invasive Pränataltests verwendet, während in den übrigen Studien lediglich die angewendeten Desoxyribonukleinsäure(DNS)-analytischen Verfahren genannt wurden. Teils konnten über die Nennung des Studiensponsors und der angewandten Verfahren auch Rückschlüsse auf den zugehörigen Pränataltest gezogen werden. In 4 Erhebungen war die Studienteilnahme bereits ab der 8. (Bianchi 2014 und Lee 2015) beziehungsweise 9. SSW (Comas 2015 und Porreco 2014) möglich, obwohl die Hersteller der am Markt erhältlichen Tests die Durchführung zumeist erst ab der 10. SSW empfehlen (siehe Kapitel 1).

Als Referenztest wurde in allen Studien – in manchen nur nach auffälliger NIPD – pränatal eine invasive zytogenetische Diagnostik mittels AC, CVS oder auch mittels Chordozentese durchgeführt. Diese erfolgten zumeist erst nach der Blutentnahme zur cfDNA-Analyse. Bei Studienteilnehmerinnen, die die invasive pränatale Diagnostik nicht durchliefen, wurde beim Neugeborenen eine zytogenetische Untersuchung mittels Blutentnahme oder eine klinische Untersuchung mit Bestimmung des Phänotyps durchgeführt.

4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen

Zur Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD hinsichtlich der Trisomien 13, 18 und 21 wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Für 1 (Bevilacqua 2015) der 23 eingeschlossenen Studien wurde keine Sensitivität und Spezifität berechnet, da in dieser Studie weniger als 70 % der Studienteilnehmerinnen einen Referenztest absolviert hatten und die Daten daher als nicht verwertbar eingestuft wurden. Somit waren nur die Ergebnisse aus 22 der 23 eingeschlossenen Studien verwertbar.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Übertragbarkeit nach QUADAS-2 auf die Fragestellung des Berichts

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für 5 (Benachi 2015, Huang 2014, Ma 2014, Persico 2016 und Stumm 2014) der 22 verwertbaren Studien als niedrig und für 17 Studien als hoch eingestuft.

Für 17 der 22 Studien blieb unklar, ob die Auswahl der einzuschließenden Studienteilnehmerinnen konsekutiv beziehungsweise als zufällige Stichprobe oder aber selektiv erfolgte. Für 1 Studie (Lee 2015) zeigte sich für diesen Aspekt ein hohes Verzerrungspotenzial, da Studienteilnehmerinnen, die keinen invasiven Referenztest erhalten hatten, in der Auswertung unberücksichtigt blieben.

In allen Studien war der Grenzwert prospektiv festgelegt. Bei 4 Studien (Le Conte 2017, Du 2017, Flöck 2017 und Wang 2015) blieb unklar, ob zum Zeitpunkt der Durchführung des Indextests die Ergebnisse des Referenztests bekannt oder verblindet waren. In der Bewertung der Referenztestdurchführung blieb die Verblindung gegenüber den Indextestergebnissen für 4 Studien unklar. In 12 Studien erhielten lediglich die Studienteilnehmerinnen mit auffälliger NIPD eine invasive Diagnostik sodass bei Durchführung des Referenztests keine Verblindung der Ergebnisse des Indextests vorlag. Zudem konnte für 12 Studien nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob die Option einer alleinigen klinischen Untersuchung des Phänotyps unmittelbar nach Geburt (anstelle einer prä- oder postnatalen zytogenetischen Untersuchung) bei negativem Indextest geeignet ist, um als Referenztest eine fehlerfreie und zuverlässige Bestimmung (Trisomie – ja oder nein) zu gewährleisten. Bei gleichzeitig fehlender Verblindung gegenüber den Ergebnissen des Indextests führte dies für 10 Studien (Comas 2015, Le Conte 2017, Du 2017, Flöck 2017, Gil 2016, Miltoft 2017, Quezada 2015, Sarno

2016, Song 2013 und Wang 2015) in der Bewertung des Referenzstandards zu einem hohen Verzerrungspotenzial, andernfalls zu einer Bewertung des Verzerrungspotenzial mit unklar.

Hinsichtlich des Teilnehmerflusses wiesen 4 Studien (Norton 2012, Norton 2015, Porreco 2014 und Verweij 2013) ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da jeweils > 15 % der zu Beginn eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen in der Auswertung unberücksichtigt blieben. Für 5 Studien wurde dieser Aspekt mit einem unklaren Verzerrungspotenzial bewertet, da sich keine Angaben zur Anzahl an ursprünglich eingeschlossenen beziehungsweise nicht ausgewerteten Studienteilnehmerinnen fanden (Flöck 2017, Lee 2015, Wang 2015 und Zhang 2016) oder unklar blieb, ob alle Studienteilnehmerinnen (irgend)einen Referenztest erhielten (Gil 2016).

Übertragbarkeit

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des Berichts war für alle verwertbaren 22 Studien gewährleistet.

4.5 Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften

Aus 22 der 23 eingeschlossenen Studien konnten Angaben zur Erstellung einer Vierfeldertafel extrahiert werden. Die Daten aus Bevilacqua 2015 blieben unberücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3).

4.5.1 Sensitivität und Spezifität

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität zur Identifikation der Trisomie 21 wurden die Ergebnisse aus allen 22 Studien, die verwertbar waren, herangezogen. Die Identifikation der Trisomien 13 und 18 hingegen wurde nicht in allen Studien untersucht. Zudem wurden in einigen Studien für die Trisomie 13 beziehungsweise die Trisomie 18 keine verwertbaren Ergebnisse berichtet, sodass diese Ergebnisse nicht dargestellt und die jeweilige Sensitivität und Spezifität nicht berechnet wurde. Insgesamt konnten daher Daten aus 18 Studien zur Identifikation der Trisomie 18 und aus 12 Studien zur Identifikation der Trisomie 13 herangezogen werden.

4.5.1.1 Ergebnisse zu Trisomie 13

Über alle 12 verwertbaren Studien hinweg lag die Punktschätzung der Sensitivität zur Identifikation der Trisomie 13 zwischen 0 und 100 % und die der Spezifität zwischen 99,8 und 100 %.

In den Studien, in denen explizit nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen beziehungsweise separat berichtet wurden, lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 40 (mit 3 falsch-negativen Testergebnissen bei insgesamt 5 Feten mit Trisomie 13) und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %. Nur 1 Studie (Sarno 2016) berichtete separate Ergebnisse für Zwillingschwangerschaften. Hierbei lag die Punkt-

schätzung der Sensitivität (bei 1 falsch-negativem Testergebnis) bei 0 %, die Spezifität (bei 1 falsch-positivem Testergebnis) bei 99,8 %.

Die aus allen 12 Studien gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 87,47 % (95 %-KI: [58,86 %; 97,15 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]).

4.5.1.2 Ergebnisse zu Trisomie 18

Zur Identifikation der Trisomie 18 lag die Punktschätzung der Sensitivität innerhalb der 18 verwertbaren Studien zwischen 50 und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %.

In den Studien, in denen explizit nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen beziehungsweise separat berichtet wurden, lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 80 (mit 1 falsch-negativem Testergebnis bei insgesamt 5 Feten mit Trisomie 18) und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %. In 3 Studien (Le Conte 2017, Huang 2014 und Sarno 2016) wurden verwertbare Ergebnisse für Zwillingschwangerschaften berichtet. Hierbei lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 50 und 100 %, die der Spezifität zwischen 99,8 und 100 %.

Die aus allen 18 Studien gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 93,01 % (95 %-KI: [88,13 %; 95,98 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).

4.5.1.3 Ergebnisse zu Trisomie 21

Die Punktschätzung der Sensitivität zur Identifikation der Trisomie 21 lag über alle 22 verwertbaren Studien hinweg zwischen 92,9 und 100 %. Die der Spezifität lag zwischen 99,7 und 100 %.

In den Studien, in denen explizit nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen beziehungsweise separat berichtet wurden, lag die Punktschätzung der Sensitivität zwischen 92,9 (mit 1 falsch-negativem Testergebnis bei insgesamt 14 Feten mit Trisomie 21) und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,7 und 100 %. In 4 Studien (Le Conte 2017, Du 2017, Huang 2014 und Sarno 2016) wurden verwertbare Ergebnisse für Zwillingschwangerschaften berichtet. In diesen Studien lag die Punktschätzung der Sensitivität bei 100 %, die der Spezifität variierte zwischen 99,8 und 100 %.

Die aus allen 22 Studien gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]).

4.5.2 Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzungen aus allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Studien anhand ihres Verzerrungspotenzials und des Risikograds der Schwangerschaft gruppiert zusammengefasst wurden.

Trisomie 13

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial liefert keine präzise Schätzung für die Sensitivität und Spezifität, die Konfidenzgrenzen lagen jeweils bei 0 % und 100 %.

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, zeigt für die Spezifität (100 %; 95 %-KI: [97,77 %; 100 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich bivariat aus den Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, keine präzise Schätzung (95,78 %; 95 %-KI: [49,70 %; 99,81 %]).

In Anbetracht der Breite des Konfidenzintervalls (KI) der Sensitivität in der Primäranalyse und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen ist die Schätzung der diagnostischen Eigenschaften (auch aus allen Studien) als nicht robust zu bewerten.

Trisomie 18

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial zeigt für die Spezifität (99,98 %; 95 %-KI: [67,96 %; 100 %]) eine vergleichbare Punktschätzung mit breiterem Konfidenzintervall im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich bivariat aus den Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial eine Punktschätzung von 93,68 % (95 %-KI: [22,66 %; 99,87 %]).

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, zeigt für die Spezifität (99,97 %; 95 %-KI: [99,85 %; 99,99 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich bivariat aus den Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, eine Punktschätzung von 92,70 % (95 %-KI: [83,55 %; 96,95 %]).

In Anbetracht der Breite des Konfidenzintervalls der Sensitivität in der Primäranalyse und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen ist die Schätzung der diagnostischen Eigenschaften (auch aus allen Studien) ebenfalls als nicht robust zu bewerten.

Trisomie 21

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial zeigen für die Spezifität (99,99 %; 95 %-KI: [94,07 %; 100 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Für die Sensitivität ergibt sich eine Punktschätzung von 98,74 % (95 %-KI: [84,24 %; 99,91 %]), also eine vergleichbare Punktschätzung mit breiterem Konfidenzintervall.

Die bivariate Sensitivitätsanalyse nur der Studien, die nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften eingeschlossen haben, zeigt sowohl für die Sensitivität (98,91 %; 95 %-KI: [95,36 %; 99,75 %]) als auch für die Spezifität (99,99 %; 95 %-KI: [99,72 %; 100 %]) kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien.

Aufgrund der präzisen Schätzung für Sensitivität und Spezifität aus der Primäranalyse und auch auf Basis der Sensitivitätsanalysen, die dem Ergebnis nicht entgegenstehen, können die gepoolten Schätzungen aus allen Studien als robust angesehen werden und als eine präzise Schätzung der diagnostischen Eigenschaften herangezogen werden.

4.5.3 Subgruppenanalysen

Bezüglich Mehrlingsschwangerschaften liegen Daten aus 4 Studien vor (Le Conte 2017, Du 2017, Huang 2014, Sarno 2016), in denen Ergebnisse zu Zwillingschwangerschaften separat berichtet werden. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den Studien, die ausschließlich Einlingsschwangerschaften eingeschlossen haben oder separat über diese berichten. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung wird daher verzichtet. Das Vortestrisiko, das über die Studien hinweg sehr verschieden erfasst wurde, wurde bereits im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Zu weiteren Faktoren (mütterliches Alter, Gestationsalter bei Testdurchführung) konnten die Studien nicht in Subgruppen eingeteilt werden.

4.6 Ergebnisse der berechneten hypothetischen Szenarien

Für die Berechnung der hypothetischen Szenarien wurden die Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften (Sensitivität und Spezifität als Punktschätzungen sowie anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle) bezogen auf die Erkennung von Trisomie 21 beim Fetus herangezogen. Mangels robuster Ergebnisse für die Trisomien 13 und 18 (siehe Abschnitt 4.5) wurde für diese beiden Trisomien auf die Berechnung von Szenarien verzichtet. Für die Generierung von Annahmen wurden für die Inzidenz Kennzahlen aus EUROCAT [1] herangezogen. Die Schätzungen zur Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten beruhen auf der Publikation „Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie“ [7]. Für die Einteilung der Risikogruppen wurde exemplarisch eine Risikoeinteilung nach ETS herangezogen. Die Kennzahlen zur Testgüte des ETS beruhen auf Alldred 2017 [16].

Es erfolgten Abschätzungen der Testausgänge und deren Konsequenzen (Fehlgeburtenrate; nicht erkannte Trisomien) für 3 Szenarien: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD am Beispiel von ETS, NIPD als Zweitlinien- und als Erstlinienstrategie. Bei der Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen nehmen alle schwangeren Frauen einen Test zur Risikoermittlung in Anspruch, der nicht NIPD ist. Bei der Zweitlinienstrategie nehmen schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko nach einer solchen RisikoEinstufung NIPD in Anspruch. Bei der Erstlinienstrategie nehmen alle schwangeren Frauen NIPD in Anspruch. Die Risikogrenzwerte wurden auf ein Risiko ab 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), ab 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) und ab 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [KI: 85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) festgelegt. Es handelt sich dabei um Daten zum ETS (eigene Berechnung aus den Daten von Alldred 2017 [16]). Die Angaben in den Klammern in den folgenden Abschnitten beschreiben den Bereich möglicher Werte bei Berücksichtigung der Schätzunsicherheit der Sensitivität und Spezifität von NIPD und ggf. ETS.

Szenario 1: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD am Beispiel von ETS)

Bei Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD, hier beispielhaft durch den Einsatz von ETS, nehmen alle schwangeren Frauen die Risikoermittlung in Anspruch. Bei einer Inzidenz von 0,24 % sind in dieser Gruppe 240 schwangere Frauen, deren Fetus eine Trisomie 21 hat. Diese Inzidenz entspricht einem Risiko von 1:417.

Abhängig von dem Risikogrenzwert des ETS – ab 1:100, ab 1:200 oder ab 1:300 – würden unter den getroffenen Annahmen bei 100 000 schwangeren Frauen 1829 (1634 bis 2046), 3670 (3109 bis 4329) beziehungsweise 4704 (4142 bis 5340) Frauen ein auffälliges Testergebnis erhalten. In diesen 3 Gruppen wären 180 (168 bis 191), 195 (184 bis 205) respektive 209 (204 bis 214) schwangere Frauen zu erwarten, deren Fetus eine Trisomie 21 hat.

Szenario 2: NIPD als Zweitlinienstrategie

Bei dem Einsatz von NIPD in einer Zweitlinienstrategie nehmen nur schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach vorgeschaltetem ETS als Vortest wie in Szenario 1 dargestellt (siehe oben), NIPD in Anspruch.

Wenn schwangere Frauen mit einem Trisomierisiko ab 1:100 eine NIPD durchführen lassen, würden bei 1830 (1634 bis 2046) Tests 180 (163 bis 193) Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 179 (163 bis 191) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 1 (0 bis 2) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den insgesamt unauffälligen Testergebnissen würden 1648 (1465 bis 1854) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (0 bis 5) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären hierdurch keine (0) bis 2 Fehlgeburten zu erwarten. Bei 61

(49 bis 61) schwangeren Frauen würde eine Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt, was im Wesentlichen daran liegt, dass Frauen mit (fälschlicherweise) unauffälligem Vortest keine NIPD erhalten.

Bezogen auf die Gruppe schwangerer Frauen mit einem Trisomierisiko ab 1:200, würden bei 3671 (3108 bis 4329) Tests 196 (180 bis 209) schwangere Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 194 (179 bis 204) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 2 (1 bis 5) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den unauffälligen Testergebnissen würden 3473 (2921 bis 4124) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 5) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn wiederum alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären auch in diesem Szenario keine (0) bis 2 methodeninduzierte Fehlgeburten zu erwarten. Bei 46 (36 bis 61) schwangeren Frauen würde eine Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt, was im Wesentlichen daran liegt, dass Frauen mit (fälschlicherweise) unauffälligem Vortest keine NIPD erhalten.

Schließlich, bezogen auf die Gruppe schwangerer Frauen mit einem Trisomierisiko ab 1:300, würden bei 4704 (4142 bis 5340) Tests 210 (200 bis 219) Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 208 (199 bis 213) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 2 (1 bis 6) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den unauffälligen Testergebnissen würden 4492 (3933 bis 5125) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 6) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären auch in diesem Szenario keine (0) bis 2 methodeninduzierte Fehlgeburten zu erwarten. Bei 32 (27 bis 41) schwangeren Frauen würde eine Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt, was wiederum im Wesentlichen daran liegt, dass Frauen mit (fälschlicherweise) unauffälligem Vortest keine NIPD erhalten.

Szenario 3: NIPD als Erstlinienstrategie

Bei dem Einsatz von NIPD in einer Erstlinienstrategie nehmen von 100 000 schwangeren Frauen alle NIPD in Anspruch, und zwar unabhängig von einem erhöhten Risiko für eine fetale Trisomie. Bei einer Inzidenz von 0,24 % sind in dieser Gruppe 240 schwangere Frauen, deren Fetus eine Trisomie 21 hat.

Von 100 000 schwangeren Frauen würden unter den getroffenen Annahmen 288 (255 bis 358) Frauen ein auffälliges (positives) Testergebnis erhalten, darunter 238 (234 bis 239) richtigerweise (richtig-positive Testergebnisse) und 50 (21 bis 119) fälschlicherweise (falsch-positiv). Unter den unauffälligen Testergebnissen würden 99 710 (99 641 bis 99 739) richtigerweise (richtig-negativ) und 2 (1 bis 6) fälschlicherweise unauffällig sein (falsch-negativ). Wenn alle schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis im Anschluss an NIPD eine invasive Diagnostik zur Abklärung in Anspruch nehmen, wären hierdurch 1 bis 4 Fehlgeburten zu erwarten. Bei 2 (1 bis 6) schwangeren Frauen würde die Trisomie 21 beim Fetus nicht erkannt.

Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.)

Szenario Berechnung	Anzahl durch- geführter NIPD (entspricht der NIPD-Test- population)	Anzahl Feten mit Trisomie 21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnostiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)^c										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100^e	0	240	180	1649	60	98 111	1829	4	18	60
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle^e	0	240	168 bis 191	1466 bis 1855	49 bis 72	97 905 bis 98 294	1634 bis 2046	3 bis 20		49 bis 72
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200^e	0	240	195	3475	45	96 285	3670	7	37	45
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle^e	0	240	184 bis 205	2925 bis 4124	35 bis 56	95636 bis 96 835	3109 bis 4329	6 bis 43		35 bis 56
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300^e	0	240	209	4495	31	95 265	4704	9	47	31
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle^e	0	240	204 bis 214	3938 bis 5126	26 bis 36	94 634 bis 95 822	4142 bis 5340	8 bis 53		26 bis 36

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

Szenario Berechnung	Anzahl durch- geführter NIPD (entspricht der NIPD-Test- population)	Anzahl Feten mit Trisomie 21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnostiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Zweitlinienstrategie^d										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100 ^e	1830 ^f	181	179	1	2	1648	180	0	2	61
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	1634 bis 2046 ^f	168 bis 191	163 bis 191	0 bis 2	0 bis 5	1465 bis 1854	163 bis 193	0 bis 2		49 bis 61
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200 ^e	3671 ^f	196	194	2	2	3473	196	0	2	46
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	3108 bis 4329 ^f	184 bis 205	179 bis 204	1 bis 5	1 bis 5	2921 bis 4124	180 bis 209	0 bis 2		36 bis 61
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300 ^e	4704 ^f	210	208	2	2	4492	210	0	2	32
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	4142 bis 5340 ^f	204 bis 214	199 bis 213	1 bis 6	1 bis 6	3933 bis 5125	200 bis 219	0 bis 2		27 bis 41
Erstlinienstrategie^g										
NIPD für alle Schwangeren	100 000	240	238	50	2	99 710	288	1	3	2
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenze der Konfidenzintervalle	100 000	240	234 bis 239	21 bis 119	1 bis 6	99 641 bis 99 739	255 bis 358	1 bis 4		1 bis 6

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

a: Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie

b: untere und obere Grenze für das verfahrensinduzierte Fehlgeburtenrisiko, vgl. [7]

c: Anwendung in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1]); berechnet nach der Testgüte von ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [16])

d: Anwendung von NIPD nach vorgeschaltetem Ersttrimesterscreening (ETS, kombinierter Test: humanes Choriongonadotropin [β -HCG], schwangerschaftsassoziertes Protein A [PAPP-A], Messung der Nackentransparenz des Fetus, mütterliches Alter) zur Ermittlung des Risikos für das Vorliegen von Trisomie 21

e: Testgüte ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [16])

f: entspricht der Anzahl ETS-positiver Testergebnisse zum entsprechenden Risikogrenzwert (Annahme: alle ETS-positiv getesteten schwangeren Frauen nehmen NIPD in Anspruch)

g: Anwendung von NIPD in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1])

ETS: Ersttrimesterscreening; EUROCAT: European Surveillance of congenital Anomalies (Organisation); FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; NIPD: nicht invasive Pränataldiagnostik; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Bewertung der diagnostischen Eigenschaften

Die diagnostischen Eigenschaften Sensitivität und Spezifität von NIPD zur Erkennung der Trisomien 13, 18 und 21 wurden im vorliegenden Bericht übergreifend für Schwangerschaften mit und ohne erhöhtes Risiko bewertet. Die beiden Parameter werden als unabhängig von der zugrunde liegenden Inzidenz einer fetalen Chromosomenanomalie angesehen und sind damit unabhängig vom jeweiligen Trisomierisiko gültig. Diese Annahme wird insbesondere durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Trisomie 21 gestützt. Darin wichen die Punktschätzungen zur Sensitivität und Spezifität aus Studien, in die ausschließlich schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer Trisomie beim Fetus eingeschlossen worden waren, nicht von den Schätzungen auf Basis des gesamten Studienpools ab (siehe Abschnitt 4.5.2). Im Unterschied hierzu fließt in die Berechnung des positiven prädiktiven Wertes (PPV) die jeweilige Prävalenz ein. Mangels verlässlicher Daten zu den Prävalenzen in unterschiedlichen Risikogruppen wurde auf diese Berechnungen verzichtet. Gleichwohl ist davon auszugehen, dass der PPV in einer Gruppe schwangerer Frauen ohne erhöhtes Risiko für das Vorliegen 1 der 3 Trisomien niedriger liegt als in einer Gruppe schwangerer Frauen mit erhöhtem Trisomierisiko.

Die Berechnung der studienbezogenen Sensitivität und Spezifität erfolgte auf Basis der Ergebnisse der auswertbaren cffDNA-Blutproben mit Bestätigung durch einen Referenztest. Die in den Studien berichtete Anzahl an nicht auswertbaren cffDNA-Proben blieb hierbei unberücksichtigt, da nur ein Teil der Studien, die von nicht auswertbaren Tests berichten, die Gründe der Nichtauswertbarkeit benennen. Unklar bleibt damit, inwieweit ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer der 3 Trisomieformen und der Nichtauswertbarkeit der cffDNA-Proben bestehen könnte (vgl. z. B. Mackie 2017 [17]). Führt das Vorliegen einer Trisomie zu einer höheren Rate von nicht auswertbaren cffDNA-Tests, wurde vorliegend die Sensitivität oder die Spezifität der NIPD überschätzt.

Die vorliegenden Informationen geben keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt.

Mögliche Auswirkungen einer Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen in Deutschland

Die präsentierten Berechnungen dienen dem Vergleich verschiedener hypothetischer Szenarien einer möglichen Einbindung von NIPD in die Schwangerenvorsorge. Für folgende Parameter wurden dabei Annahmen getroffen:

Für eine *Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)*; hier exemplarisch ETS:

- für die Anzahl schwangerer Frauen, denen ein Test zur Risikoermittlung angeboten wird
- für den Anteil schwangerer Frauen, die den Test zur Risikoermittlung durchführen lassen

- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälligem Test zur Risikoermittlung invasive Diagnostik in Anspruch nehmen

Für den Einsatz von NIPD in einer *Zweitlinienstrategie*:

- für die Anzahl schwangerer Frauen, die eine Risikobestimmung z. B. durch ETS durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, denen nach auffälligem Vortest, z. B. ETS, NIPD angeboten wird
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälligem Vortest, z. B. ETS, NIPD durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälliger NIPD invasive Diagnostik in Anspruch nehmen

Für den Einsatz von NIPD als *Erstlinienstrategie*:

- für die Anzahl schwangerer Frauen, denen NIPD angeboten wird
- für den Anteil schwangerer Frauen, die NIPD durchführen lassen
- für den Anteil schwangerer Frauen, die nach auffälliger NIPD invasive Diagnostik in Anspruch nehmen

Die in die Berechnungen als Annahmen eingestellten Zahlen z. B. zur Inanspruchnahme der verschiedenen Tests zur Risikobestimmung und zur Inanspruchnahme der invasiven Diagnostik von jeweils 100 % beruhen nicht auf tatsächlichen Zahlen. Daten für eine realistische Darstellung im deutschen Versorgungssystem standen für die Berechnungen nicht zur Verfügung. Jedoch wird durch den Einsatz von NIPD die Anzahl invasiver Diagnostiken unter den betrachteten Szenarien reduziert. Genauere Aussagen über die quantitativen Auswirkungen waren jedoch nicht möglich. Weitere nicht berücksichtigte Faktoren (insbesondere die Anzahl von NIPD-Testversagern mit der Folge einer invasiven Abklärungsdiagnostik) können die Einschätzung der Häufigkeit von invasiven Diagnostiken in den Szenarien verändern.

In folgender Abbildung ist dargestellt, wie sich die Inanspruchnahme der Tests zur Risikobestimmung (angegeben in %) auf die Anzahl invasiver Diagnostiken auswirkt.

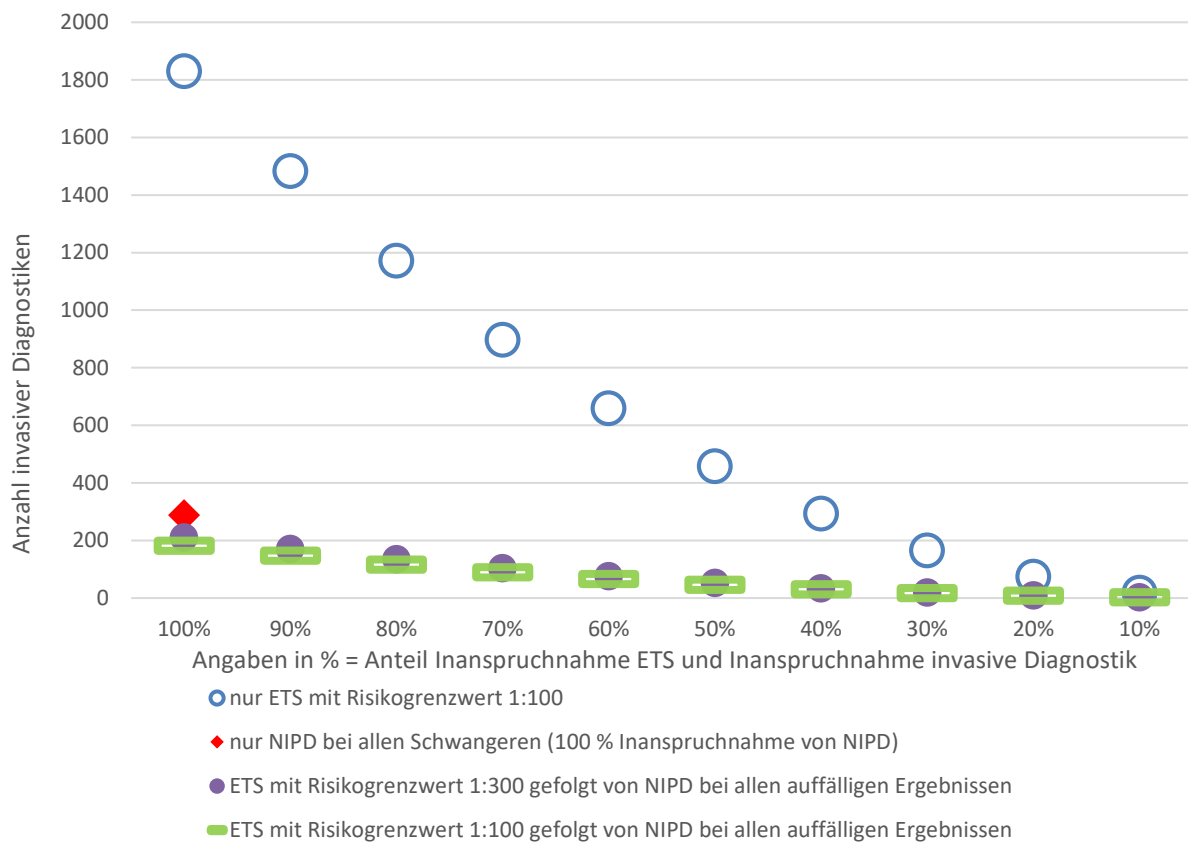


Abbildung 1: Anzahl invasiver Diagnostiken bezogen auf 100 000 Schwangerschaften abhängig von der Inanspruchnahme des ETS und invasiver Diagnostik im Vergleich zu einer Inanspruchnahme von NIPD und invasiver Diagnostik von 100 %

In Abbildung 1 bedeutet 50 % auf der X-Achse beispielsweise, dass 50 % aller schwangeren Frauen eine Risikoermittlung mittels ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 in Anspruch nehmen und dass von den schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis wiederum 50 % eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen (offener Kreis).

Aufgrund fehlender Daten konnten die 3 im Folgenden erläuterten Aspekte für die Berechnung der Szenarien nicht berücksichtigt werden, sodass die Möglichkeiten von NIPD, die Anzahl invasiver Diagnostiken zu reduzieren, in den betrachteten Szenarien überschätzt sein könnten.

Erstens könnte die Anzahl invasiver Diagnostiken, insbesondere im betrachteten Szenario nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD am Beispiel von ETS) durch den Umstand überschätzt sein, dass ein unbekannter Anteil schwangerer Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach auffälligem ETS, weitere nicht invasive Diagnostik erhält, z. B. einen Feinultraschall, und gegebenenfalls aufgrund unauffälliger weiterführender Befunde letztlich keine invasive Diagnostik in Anspruch nimmt.

Zweitens könnte ein unbekannter Anteil schwangerer Frauen eine invasive Diagnostik anstelle einer NIPD erhalten, wenn eine zuvor durchgeführte Diagnostik auf andere mögliche Befunde abseits von Trisomie 21 hindeutet. Dies könnte beispielsweise aufgrund fetaler Organfehlbildungen in einer Ultraschalluntersuchung der Fall sein. Dieser Aspekt wirkt sich möglicherweise als Unterschätzung der Anzahl invasiver Diagnostiken in den Szenarien mit NIPD aus und betrifft insbesondere die Szenarien einer Zweitlinienstrategie.

Drittens wurden NIPD-Testversager bei den Berechnungen der Szenarien nicht berücksichtigt. In einer systematischen Übersicht von Yaron 2016 über Studien mit mehr als 1000 NIPD-Untersuchungen wurden die Testversagerquoten in Abhängigkeit vom methodischen Verfahren berechnet [18]. Diese lagen verfahrensabhängig zwischen 1,58 % und 6,39 %. Es ist vorstellbar, dass ein unbekannter Anteil der schwangeren Frauen, bei denen eine NIPD kein Ergebnis hat, als Folge dessen unmittelbar eine invasive Diagnostik erhält (denkbar ist auch, dass zunächst eine Ultraschalluntersuchung angeschlossen wird), nicht zuletzt deshalb, weil Testversagen teilweise mit dem Vorliegen der Trisomien 13 und 18 in Verbindung gebracht wird [19]. Auch dieser Aspekt wirkt sich möglicherweise als Unterschätzung der Anzahl invasiver Diagnostiken in den Szenarien mit NIPD aus und hätte insbesondere auf eine Erstlinienstrategie einen maßgeblichen Einfluss. Wenn man beim betrachteten Szenario von NIPD für alle schwangeren Frauen mit einer Inanspruchnahmerate von 100 % der NIPD und invasiven Diagnostik annimmt, dass 100 % der schwangeren Frauen mit einer NIPD ohne Ergebnis eine invasive Diagnostik erhielten, würde die Anzahl der invasiven Diagnostiken bei einer entsprechend der Arbeit von Yaron et al. konservativen Annahme einer Testversagerquote von 1,58 % von 288 auf 1863 ansteigen und somit im Bereich des Szenarios nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD am Beispiel von ETS mit einem Risikogrenzwert von 1:100) und bei 100 % Inanspruchnahme liegen.

Bei einer Implementierung von NIPD in die Schwangerschaftsvorsorge sind in erster Linie die möglichen Implikationen zu beachten, die ein auffälliger Befund für eine schwangere Frau, ihren Partner und den weiteren Verlauf der Schwangerschaft birgt. Vor diesem Hintergrund wurde seitens des G-BA der Bedarf gesehen, Frauen und Paare über die in Deutschland bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik zu informieren und damit in ihrer selbstbestimmten Entscheidung zu unterstützen. Die Erstellung einer Versicherteninformation soll dem nachkommen [20].

Hervorzuheben ist ferner, dass NIPD eine genetische Untersuchung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) ist. Mit ihrer Anwendung verbunden – auch bereits vor Durchführung des Tests – sind also zwingend die Aufklärungs- und Beratungspflichten gemäß GenDG mit ihren besonderen Anforderungen an die durchführenden, aufklärenden und beratenden Personen. Bei auffälligem Befund gelten zusätzlich die Vorgaben an eine Beratung gemäß § 2a Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG).

Für den weiteren Verlauf der Schwangerschaft ist zudem relevant, zu welchem Zeitpunkt NIPD in Anspruch genommen werden kann. Nach Herstellerangaben ist NIPD ab der

10. SSW möglich; in den eingeschlossenen Studien wurde teilweise auch in früherem Gestationsalter getestet. Von Bedeutung ist dies vor dem Hintergrund des geltenden Schwangerschaftsabbruchsrechts in Deutschland, wonach bis zur 12. SSW die Beratungsregelung im Sinne des § 218a Absatz 1 des Strafgesetzbuches gilt. Somit könnten die Vorgaben des Strafgesetzbuches bei der Entscheidung über eine Inanspruchnahme abklärender invasiver Diagnostik zu Zeitdruck führen. Gleiches gilt bei einer Entscheidung für einen Schwangerschaftsabbruch, sofern ein Abbruch nach Beratungsregelung einem nach medizinischer Indikation vorgezogen wird.

Gegen die Etablierung von NIPD werden in Deutschland insbesondere ethische Bedenken erhoben. Im Rahmen dieses Berichts wird hierauf nicht eingegangen, da diese Problemfelder dem G-BA als Beschlussgremium bekannt sind [21].

Im europäischen Ausland (siehe auch die Übersichten in [21] und [22] mit weiteren Angaben) erfolgt eine vollständige Kostenübernahme der NIPD derzeit beispielsweise in der Schweiz (für schwangere Frauen mit einem Risiko ab 1:1000 [23]). In Belgien und den Niederlanden beispielsweise können seit 2017 schwangere Frauen den Test risikounabhängig und zu einem subventionierten Preis durchführen lassen [24,25]. Im Vereinigten Königreich wird der Test für schwangere Frauen mit einem Risiko ab 1:150 z. B. aus einem ETS empfohlen [26].

6 Fazit

Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPD möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger.

Diese Ergebnisse stützen sich auf insgesamt 22 Studien zu diagnostischen Eigenschaften, von denen 17 ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Die Ergebnisse der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial unterscheiden sich bei der Erkennung der Trisomie 21 jedoch kaum von den Ergebnissen der Studien mit hohem Verzerrungspotenzial.

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 vermutlich 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 zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen, die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe unter den betrachteten Szenarien unterhalb des Status quo. Unter Berücksichtigung von Testversagern kann sich diese Einschätzung jedoch umkehren, d. h. es kann nicht notwendigerweise von einer Verringerung der invasiven Untersuchungen im Vergleich zum Status quo ausgegangen werden.

Die Berechnungen vermitteln einen groben Eindruck zu den Auswirkungen. Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines ETS, sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.02.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der nicht invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde 1 externer Sachverständiger eingebunden.

Im Rahmen von Nutzenbewertungen ist während der Erstellung des Berichtsplans eine Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von relevanten Endpunkten der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und relevanten Subgruppen vorgesehen. Vorliegend wurde eine Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD beauftragt, nicht jedoch eine Nutzenbewertung. Ziel der Bewertung ist daher nicht die Bewertung des Einflusses der NIPD auf relevante Endpunkte der Studienteilnehmerinnen, sondern ausschließlich die Bewertung der diagnostischen Eigenschaften. Aus diesem Grund wurde auf die Durchführung einer Betroffenenkonsultation verzichtet. Davon unabhängig haben Betroffene im Rahmen der Anhörungsverfahren die Möglichkeit, sich in die Berichterstellung einzubringen.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 23.03.2017 wurde am 30.03.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.04.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 07.06.2017) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.12.2017, wurde am 19.12.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.01.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 02.03.2018 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird.

Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

- In Metaanalysen wurde ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.4.2 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.4.4 der Methodik gemäß Berichtsplan).

Darüber hinaus ergaben sich neben redaktionellen Änderungen folgende Spezifizierungen:

- Über die Bewertung des Verzerrungspotenzials hinaus erfolgte keine Bewertung der Ergebnissicherheit, da ausschließlich die diagnostischen Eigenschaften der NIPD dargestellt werden (betrifft Abschnitte A2.3 und A2.4.3 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- Eine Erläuterung der Verwendung der Begriffe positiv und negativ im Zusammenhang mit der Vierfeldertafel wurde eingefügt (betrifft Abschnitt A2.1.4 der Methodik gemäß Berichtsplan):

„Die Vierfeldertafel ist das übliche Instrument zur Bewertung diagnostischer Eigenschaften eines medizinischen Tests. Hier werden die Ergebnisse von Tests den Ergebnissen des Referenztests gegenübergestellt, um daraus weitere Berechnungen, wie zum Beispiel Sensitivität und Spezifität, anzustellen. Dabei werden die Testergebnisse entsprechend dem Abgleich mit dem zugrunde liegenden Sachverhalt, der ‚Wahrheit‘, wie folgt bezeichnet:

- richtig-positiv (rp): Das Testergebnis ist auffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch vor.

- falsch-positiv (fp): Das Testergebnis ist auffällig, aber die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit nicht vor.
- falsch-negativ (fn): Das Testergebnis ist unauffällig, die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit aber vor.
- richtig-negativ (rn): Das Testergebnis ist unauffällig und die durch den Test gesuchte Eigenschaft liegt in Wahrheit auch nicht vor.

Die Begriffe ‚positiv‘ und ‚negativ‘ beziehen sich ausschließlich auf diese Beschreibung der Testergebnisse, damit ist keine Wertung in jedweder Hinsicht verbunden.“

- Die orientierende Recherche beschränkte sich nicht auf die Suche in öffentlichen Datensammlungen, sondern erfolgte auch in bibliografischen Datenbanken (betrifft Abschnitt A2.5.2 der Methodik gemäß Berichtsplan).

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Der Studienpool wurde aufgrund der im Rahmen der Nachrecherche eingeschlossenen Studien, Le Conte 2017, Du 2017, Flöck 2017 und Miltoft 2017 sowie des im Rahmen der Anhörung gemachten Hinweises auf die fälschlicherweise eingeschlossene Studie Calabrese 2016 geändert (betrifft Abschnitt A3.1.3) und die Ergebnisse wurden entsprechend neu berechnet.
- Weitere nicht berücksichtigte Faktoren (z. B. Testversagen der NIPD und deren Konsequenzen), die die Einschätzung der Häufigkeit von invasiven Diagnostiken in den Szenarien verändern könnten, wurden eingefügt (betrifft Kapitel 5 und Abschnitt A4.2).
- Das Fazit des Berichts wurde aufgrund der oben beschriebenen nicht berücksichtigten Faktoren sowie eines Änderungsvorschlags einer Stellungnahme (siehe Abschnitt A4.3.6) angepasst (betrifft Kapitel 6).
- Der mögliche Einfluss von NIPD-Testversagern auf die Schätzungen der Sensitivität und Spezifität wurde präzisiert (betrifft Kapitel 5 und 6).

A2 Methodik gemäß Berichtsplan

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit schwangeren Frauen aufgenommen.

A2.1.2 Indextest

Der Indextest ist die NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cfDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

A2.1.3 Referenztests

Referenztests sind die zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Materialgewinnung durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) oder die postnatale klinische Untersuchung.

A2.1.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen die personenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften im Hinblick auf die Trisomien 13, 18 und 21 ableitbar sind. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.5 Studientypen

Um die diagnostischen Eigenschaften des Indextests zur Bestimmung der Trisomien 13, 18 und 21 möglichst unverzerrt bestimmen zu können, fließen prospektive diagnostische Kohortenstudien ein. Dabei wird eine Gruppe von schwangeren Frauen zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert, mittels NIPD getestet (Diagnostikstudien der Phase 3: Anwendungssituationen bei unbekanntem Krankheitsstatus [27]) und das Ergebnis mittels Referenztest verifiziert. Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver, Einschluss der schwangeren Frauen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

A2.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien

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

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien

Einschlusskriterien	
E1	schwängere Frauen (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cffDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21 (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Materialgewinnung durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) oder postnatale klinische Untersuchung (siehe auch Abschnitt A2.1.3)
E4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
E5	prospektive diagnostische Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des STARD- [28] oder STROBE-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Primäre Suchquellen

A2.2.1.1 Bibliografische Recherche

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

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

A2.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A2.2.2 Weitere Suchquellen

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

A2.2.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten (SÜs) werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet. Es werden nur systematische Übersichten berücksichtigt, die 2013 oder später publiziert wurden.

A2.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

A2.2.2.3 Anhörung

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

A2.2.2.4 Autorenanfragen

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

A2.2.3 Selektion relevanter Studien

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

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

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

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

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

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

A2.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Bewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zu den diagnostischen Eigenschaften erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [30]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien wird als niedrig oder hoch eingestuft.

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

A2.4 Informationssynthese und -analyse

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

A2.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien nicht in die Bewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [31].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [32].

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

A2.4.2 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden genannt sind.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [33] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die diagnostischen Eigenschaften eine bivariate Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt [34]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [35,36]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [37].

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

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit der beobachteten diagnostischen Eigenschaften bewertet wird. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die aus den beobachteten Zielgrößen abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Bei Studien zu diagnostischen Eigenschaften können 95 %-Prädiktionsregionen für den Erwartungswert einer neuen Studie bestimmt werden, um Ausreißer zu identifizieren. Sensitivitätsanalysen nach dem Leave-one-out-Prinzip können durchgeführt werden, um den Einfluss jeder einzelnen Studie auf das Ergebnis zu bewerten.

A2.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Modifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die diagnostischen Eigenschaften beeinflussen, untersucht. Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG [38], siehe Abschnitt A1.2. Dies können direkte Charakteristika der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der eingesetzten Tests sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Unterschiede in den diagnostischen Eigenschaften zwischen Patientinnen- bzw. Studienteilnehmerinnen-Gruppen und Testspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis von Unterschieden in den diagnostischen Eigenschaften ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Modifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Modifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Modifikation in die Analysen einzubeziehen:

- mütterliches Alter,
- Gestationsalter bei Testdurchführung,
- Vortestrisiko z. B. nach ETS,
- Mehrlingsschwangerschaft.

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

Bei Identifizierung möglicher Modifikatoren erfolgt eine Berücksichtigung des Modifikators in der Berechnung hypothetischer Szenarien bei Anwendung der NIPD.

A2.5 Berechnung hypothetischer Szenarien

A2.5.1 Berechnung hypothetischer Szenarien

Basierend auf dem Ergebnis der Evidenzbewertung soll durch eine zusätzliche Berechnung hypothetischer Szenarien abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch z. B. ETS) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positive Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate invasiver Eingriffe) hypothetisch beeinflusst.

Als Szenarien können zum Beispiel der Einsatz der NIPD im Rahmen einer Erstlinien- oder einer Zweitlinienstrategie in Betracht kommen (Erstlinienstrategie: Anwendung von NIPD in einer Population mit durchschnittlichem Risiko für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21; Zweitlinienstrategie: Anwendung von NIPD bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21 [z. B. nach vorgeschaltetem ETS]).

Neben den Ergebnissen aus der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD werden aus den Daten (siehe Abschnitt A2.5.2) Annahmen generiert, die in die Berechnungen einfließen. Solche Annahmen betreffen zum Beispiel die Inzidenzen der Aneuploidien oder auch die Inanspruchnahme der vorgeschalteten Diagnostik, der NIPD und der invasiven Diagnostik.

In der Berechnung der hypothetischen Szenarien werden neben der Schätzunsicherheit der Sensitivität und Spezifität der NIPD auch die Schätzunsicherheiten der Inzidenzen sowie gegebenenfalls weiterer in die Berechnung einfließender Annahmen berücksichtigt.

A2.5.2 Datenquellen

Für die Berechnung hypothetischer Szenarien werden Schätzungen für die jeweiligen Prävalenzen zum Vorkommen der Trisomien 13, 18 und 21 sowie für die weiteren Annahmen in Deutschland benötigt (siehe Abschnitt A2.5.1). Mit einer orientierenden Recherche wird nach geeigneten Daten aus öffentlichen Datensammlungen gesucht und geprüft, ob diese in

geeigneter Form erhältlich sind. Darüber hinaus wird geprüft, ob sich Kennzahlen aus Registerdaten ermitteln lassen. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2. Die Suche nach und die Auswahl der Daten finden durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgt durch eine 2. Person. Die Dokumentation im Bericht beschränkt sich auf die Darstellung der konkreten Ergebnisse.

Können mit der orientierenden Recherche keine geeigneten Daten ermittelt werden, findet eine fokussierte Informationsbeschaffung statt [38].

Die Bewertung der Quellen erfolgt insbesondere anhand der Kriterien Repräsentativität und Aktualität.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 14.12.2017 statt.

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

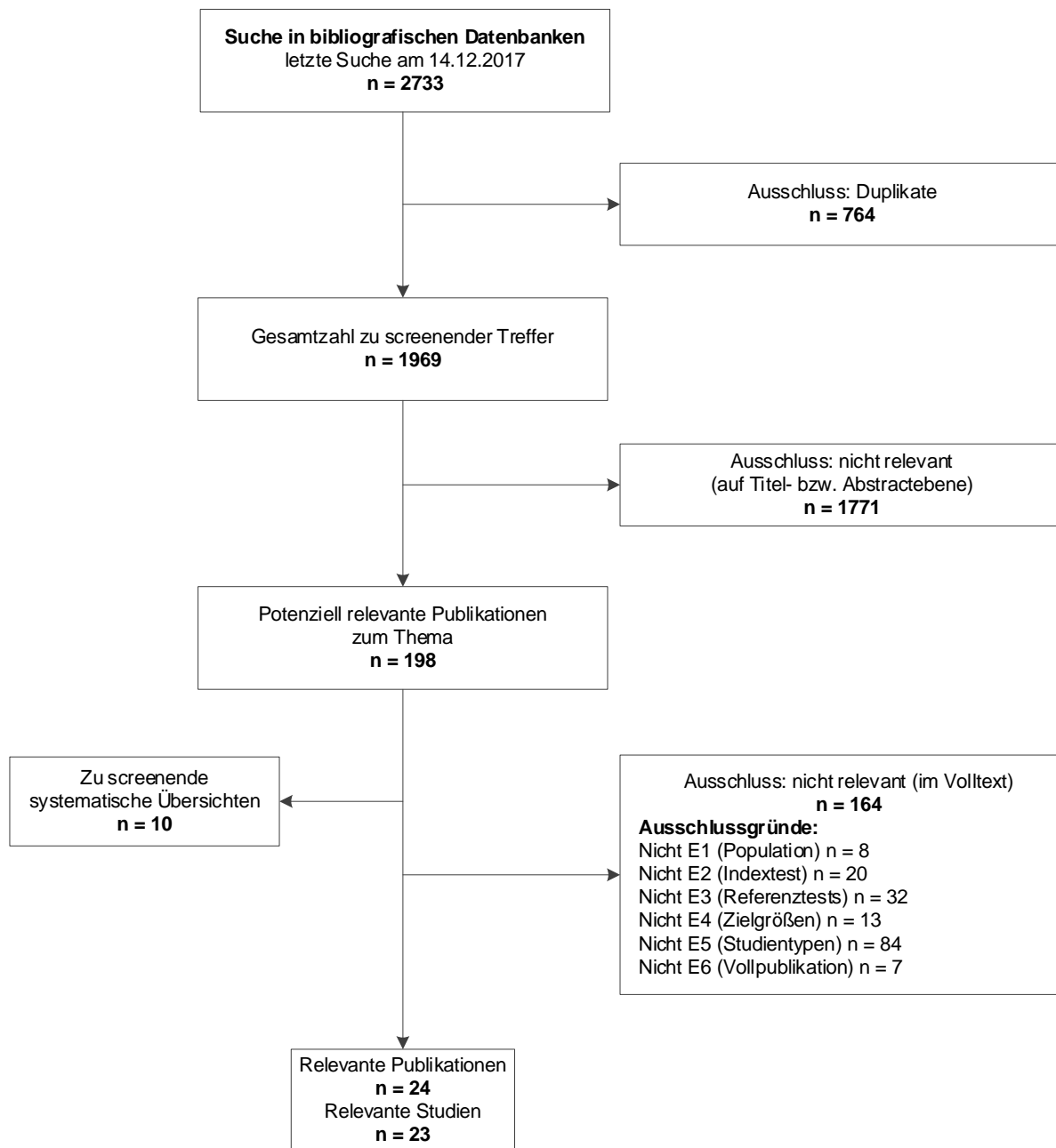


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01663350	Bianchi 2014	ClinicalTrials.gov [39]	nein
NCT01511458	Norton 2015	ClinicalTrials.gov [40]	nein
NCT00847990	Porreco 2014	ClinicalTrials.gov [41]	nein

In den Studienregistern wurden 9 laufende und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Der Status von 2 Studien ohne berichtete Ergebnisse ist unklar (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 14.12.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser SÜs wurden gesichtet. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Anhörung

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

A3.1.2.4 Autorenanfragen

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

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 23 relevante Studien (27 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 4: Studienpool der Bewertung

Studie	verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregistereintrag	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Benachi 2015	[42]	nein	nein
Bevilacqua 2015^a	[43]	nein	nein
Bianchi 2014	[44]	ja [39]	nein
Comas 2015	[45]	nein	nein
Le Conte 2017	[46]	nein	nein
Du 2017	[47]	nein	nein
Flöck 2017	[48]	nein	nein
Gil 2016	[49]	nein	nein
Huang 2014	[50]	nein	nein
Lee 2015	[51]	nein	nein
Ma 2016	[52]	nein	nein
Miltoft 2017	[53]	nein	nein
Norton 2012	[54]	nein	nein
Norton 2015	[55]	ja [40]	nein
Persico 2016	[56]	nein	nein
Porreco 2014	[57]	ja [41]	nein
Quezada 2015	[58]	nein	nein
Sarno 2016	[59,60]	nein	nein
Song 2013	[61]	nein	nein
Stumm 2014	[62]	nein	nein
Verweij 2013	[63]	nein	nein
Wang 2015	[64]	nein	nein
Zhang 2016	[65]	nein	nein
a: Ergebnisse werden nicht dargestellt			

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 5 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status ^a (ggf. geplantes Studienende)
SQNM-T21-303	NCT01597063 [66]	prospektive Kohortenstudie	3333	abgeschlossen (Dezember 2015)
SQNM-T21-304	NCT01555346 [67]	prospektive Kohortenstudie	3062	abgeschlossen (Dezember 2015)
DEPOSA	NCT02424474 [68]	prospektive Kohortenstudie	933	abgeschlossen (Februar 2017)
SAFE 21	NCT02127515 [69]	prospektive Kohortenstudie	2450	unklar ^b (Dezember 2016)
PEGASUS	NCT01925742 [70]	prospektive Kohortenstudie	3819	laufend (Dezember 2017)
PreNATUS	NCT01545674 [71]	prospektive Kohortenstudie	1000	laufend (Dezember 2017)
PRO-100	NCT02317965 [72]	prospektive Kohortenstudie	340	laufend (Mai 2018)
ENIGMA	NCT02787486 [73]	prospektive Kohortenstudie	2500	laufend (Juni 2018)
13-016-NPT	NCT02278536 [74]	prospektive Kohortenstudie	200	laufend (Dezember 2018)
13-016B-NPT	NCT02278874 [75]	prospektive Kohortenstudie	400	laufend (Dezember 2018)
IONA	NCT01472523 [76]	prospektive Kohortenstudie	600	laufend (Juli 2019)
DBS & CFF	NCT01837979 [77]	prospektive Kohortenstudie	2000	unklar ^b (Januar 2015)
PMH/0915/01	NCT03200041 [78]	prospektive Kohortenstudie	1000	laufend (Juli 2019)
ChiCTR-DDD-17013213	ChiCTR-DDD-17013213 [79]	prospektive Kohortenstudie	20 000	laufend (Februar 2019)

a: Statusangaben gemäß Studienregistereintrag
b: Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate in der Vergangenheit.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 6 werden die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin sind auch Angaben zu den relevanten Einschlusskriterien sowie zu den durchgeführten Index- und Referenztests enthalten. Aufgrund fehlender Angaben in den Publikationen ist unklar, ob die Angaben zum Schwangerschaftsalter post menstruationem oder post conceptionem erfolgten.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Benachi 2015	prospektive Kohorten- studie	900 ▪ Ein- oder Mehrlings- schwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: > 10 . SSW	13, 18, 21	▪ 29 Studienzentren in Frankreich ▪ 12/2012–10/2013	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Bevilacqua 2015^a	prospektive Kohorten- studie	515 ^b ▪ Zwillingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ≥ 10 . SSW	13, 18, 21	▪ mehrere Studien- zentren in Belgien ▪ 05/2013–09/2014	▪ Harmony Prenatal Test ▪ selektive Chromosomen- Sequenzierung ^c	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Bianchi 2014	prospektive Kohorten- studie	2052 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 8 . SSW	13, 18, 21	▪ 21 Studienzentren in den USA ▪ 07/2012–01/2013	▪ k. A. ^d ▪ MPS	▪ zytogenetische Untersuchung pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Comas 2015	prospektive Kohorten- studie	333 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ≥ 9 . SSW (Panorama Test) bzw. ≥ 10 . SSW (Harmony Prenatal Test)	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in Spanien ▪ 01/2013–12/2013	▪ Panorama Test, Harmony Prenatal Test ▪ k. A. ^{c, e}	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Le Conte 2017	prospektive Kohorten- studie	492 ▪ Zwillingschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: > 10. SSW	13, 18, 21	▪ k. A. ▪ 11/2013–08/2015	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Du 2017	prospektive Kohorten- studie	92 ▪ Zwillingschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in China ▪ 01/2013–10/2016	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Flöck 2017	prospektive Kohorten- studie	2754 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ Studienzentren in Deutschland ▪ 02/2013–07/2015	▪ k. A. ^f ▪ rMPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Gil 2016	prospektive Kohorten- studie	11 921 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 11 und 13	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in England ▪ 10/2013–02/2015	▪ Harmony Prenatal Test ▪ k. A. ^c	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Huang 2014	prospektive Kohorten- studie	189 ▪ Zwillingschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	18, 21	▪ 7 Studienzentren in China ▪ Zeitraum: k. A.	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Lee 2015	prospektive Kohorten- studie	93 ▪ Ein- oder Zwillings- schwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: > 8 . SSW	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in Südkorea ▪ 08/2014–02/2015	▪ k. A. ▪ rMPSS (Momguard- Testprotokoll zur Erstellung der DNS- Bibliothek)	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal
Ma 2016	prospektive Kohorten- studie	2439 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ≥ 12 . SSW	13, 18, 21	▪ 18 Studienzentren in China ▪ 02/2014–05/2014	▪ k. A. ▪ cPAL-Sequenzierung	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal
Miltoft 2017	prospektive Kohorten- studie	597 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in Dänemark ▪ 08/2014–05/2015	▪ Harmony Prenatal Test ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Norton 2012	prospektive Kohorten- studie	4002 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 10 . SSW	18, 21	▪ Studienzentren in USA, Niederlande und Schweden ▪ 08/2010–11/2011	▪ k. A. ^g ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Norton 2015	prospektive Kohorten- studie	18 955 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 10 und 14,3 (zum Zeitpunkt der Blutentnahme)	13, 18, 21	▪ 35 Studienzentren in 6 Ländern in den USA, Kanada und Europa ▪ 03/2012–04/2013	▪ Harmony Prenatal Test ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Persico 2016	prospektive Kohorten- studie	259 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ 4 Studienzentren in Italien ▪ 03/2014–12/2014	▪ k. A. ^h ▪ SNP-Analyse	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Porreco 2014	prospektive Kohorten- studie	4170 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 9 . SSW	13, 18, 21	▪ 31 Studienzentren in den USA ▪ 09/2009–04/2011	▪ k. A. ⁱ ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Quezada 2015	prospektive Kohorten- studie	2905 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risiko- oder Nichtrisiko- schwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 11 und 13	13, 18, 21	▪ Studienzentrum in England ▪ 10/2012–01/2014	▪ Harmony Prenatal Test ▪ k. A. ^c	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Sarno 2016	prospektive Kohorten- studie	10 963 ^j (Einlingsschwangerschaft) bzw. 467 (Zwillingschwangerschaft) ▪ Ein- oder Zwillings- schwangerschaft ▪ Nichttrisikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: ab SSW 11 und vor SSW 14	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in England ▪ 10/2012–08/2015	▪ k. A. ^g ▪ DANSR	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Song 2013	prospektive Kohorten- studie	1916 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: < 35 Jahre ▪ Gestationsalter: Trimenon 2	13, 18, 21	▪ 2 Studienzentren in China ▪ 04/2011–12/2011	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Stumm 2014	prospektive Kohorten- studie	522 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: k. A.	13, 18, 21	▪ 5 Studienzentren in Deutschland und in der Schweiz ▪ Zeitraum: k. A.	▪ k. A. ^f ▪ rMPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Studienteilnehmerinnen (N) ▪ Populationsmerkmal	Untersuchte Trisomien	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest ▪ Bezeichnung ▪ angewandte Methode	Referenztests
Verweij 2013	prospektive Kohorten- studie	595 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 10 . SSW	21	▪ 3 Studienzentren in den Niederlanden und Schweden ▪ 05/2011–03/2012	▪ k. A. [§] ▪ DANSR und FORTE	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal
Wang 2015	prospektive Kohorten- studie	917 ▪ k. A. bzgl. Ein- oder Mehrlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: k. A. ▪ Gestationsalter: zwischen SSW 14 und 26	18, 21	▪ Studienzentrum in China ▪ 01/2012–12/2013	▪ k. A. ▪ MPS	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal ▪ klinische Untersuchung postnatal
Zhang 2016	prospektive Kohorten- studie	87 ▪ Einlingsschwangerschaft ▪ Risikoschwangerschaft ▪ Alter: ≥ 35 Jahre ▪ Gestationsalter: ≥ 12 . SSW	18, 21	▪ Studienzentrum in China ▪ 01/2012–12/2013	▪ k. A. ▪ Hochdurchsatz- sequenzierung der 2. Generation	▪ zytogenetische Diagnostik pränatal und postnatal ▪ klinische Untersuchung postnatal

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

<p>a: Ergebnisse werden nicht dargestellt</p> <p>b: In der Studie wurden auch Studienteilnehmerinnen mit Einlingsschwangerschaft eingeschlossen. Da in der Studie Ergebnisse nur für die Zwillingsschwangerschaften berichtet werden, bleiben die Angaben zu den Einlingsschwangerschaften unberücksichtigt.</p> <p>c: Der Harmony Prenatal Test wertet die Blutprobe mittels DANSR und FORTE aus.</p> <p>d: Der Hersteller des Verifi Prenatal Test war Sponsor der Studie.</p> <p>e: Der Panorama-Test wertet die Blutprobe mittels NGS und NATUS-Algorithmus aus.</p> <p>f: Der Hersteller des Harmony Test war Sponsor der Studie.</p> <p>g: Der Hersteller des Harmony Prenatal Test war Sponsor der Studie.</p> <p>h: Der Hersteller des Panorama-Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>i: Der Hersteller des MaterniT21-Plus-Tests war Sponsor der Studie.</p> <p>j: Die Ergebnisse der Einlingsschwangerschaften wurden zusätzlich in einer weiteren Publikation [59] veröffentlicht. Daraus wurden Angaben zu den Studienabbrechern entnommen.</p> <p>cPAL: kombinatorische Probe-Anker-Ligation; DANSR: computergestützte Analyse bestimmter, vorselektierter genetischer Abschnitte; DNS: Desoxyribonukleinsäure; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FORTE: mittels Fetalfraktion optimiertes Risiko der Trisomiebewertung; k. A.: keine Angabe; MPS: massive parallele DNS-Sequenzierung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen mit Ereignis; NATUS: Aneuploidie-Testung der nächsten Generation unter Verwendung von Einzelnukleotid-Polymorphismen; NCV: normalisierter Chromosomenwert; NGS: DNS-Sequenzierung der nächsten Generation; rMP(S): paralleles Sequenzieren von jeweils zufällig ausgewählten DNS-Sequenzen; SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismus; SSW: Schwangerschaftswoche</p>
--

Tabelle 7 zeigt die in den Studien herangezogenen Kriterien zur Einstufung einer Studienteilnehmerin als Risikoschwangerschaft hinsichtlich des Risikos einer fetalen Aneuploidie.

Tabelle 7: In den Studien herangezogene Kriterien zur Einstufung als Risikoschwangerschaft

Studie	Kriterien
Benachi 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren > 38 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ vorangegangene Schwangerschaft mit Trisomie ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Bevilacqua 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Bianchi 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- und / oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes
Comas 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten (fetale strukturelle Anomalien oder Nackentransparenz mit einer Dicke über der 99. Perzentile)
Le Conte 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (Grenzwert 1:1000)
Du 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ familiäre Vorgeschichte mit fetalen Aneuploidien ▪ unerwünschte Vorgeschichte in vorangegangenen Schwangerschaften
Flöck 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ psychische Belastung ▪ anamnestisch erhöhtes Risiko
Gil 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (Grenzwert: 1:100)
Huang 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Lee 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren \geq 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ persönliche / familiäre Vorgeschichte mit fetalen Aneuploidien
Ma 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgeschrittenes Alter der Schwangeren (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ unerwünschte Vorgeschichte in vorangegangenen Schwangerschaften
Miltoft 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus Alter der Schwangeren, Gestationsalter, fetaler Nackentransparenz sowie freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) mit einem Grenzwert von \geq 1:1000
Norton 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Norton 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ getrennte Ergebnisdarstellung nach Vortestrisiko (Grenzwert: 1:170)
Persico 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus Alter der Schwangeren, fetaler Nackentransparenz, fetaler Herzrate und freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) mit einem Schwellenwert von \geq 1:250

(Fortsetzung)

Tabelle 7: In den Studien herangezogene Kriterien zur Einstufung als Risikoschwangerschaft (Fortsetzung)

Studie	Kriterien
Porreco 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren zum errechneten Entbindungstermin ≥ 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Erst- oder Zweittrimesterscreening – jeweils ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten (inklusive der Nackentransparenz) ▪ persönliche oder familiäre Vorgeschichte mit Trisomie 21 oder anderen Chromosomenaberrationen
Quezada 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus Alter der Schwangeren, fetaler SSL, fetaler Nackentransparenz sowie freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) mit einem Grenzwert von $\geq 1:100$
Sarno 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoabschätzung nach ETS (als Kombination aus Alter der Schwangeren, Gewicht, Ethnie, Raucherstatus, Parität und Chorionizität sowie Art der Konzeption, fetaler SSL, fetaler Nackentransparenz sowie freiem β-HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum) – ohne Nennung eines Grenzwertes
Song 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ Vorgeschichte mit Trisomie in vorangegangenen Schwangerschaften
Stumm 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren ≥ 35 Jahre ▪ erhöhtes Risiko nach Serumscreening (ohne Nennung eines Grenzwertes) ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ familiäre Vorgeschichte mit pränatal diagnostizierbaren Erkrankungen ▪ elterliche Chromosomenaberrationen ▪ andere Risikofaktoren (ohne weitere Spezifizierung)
Verweij 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach ETS (als Kombination aus Serumscreening, fetaler Nackentransparenz und / oder Alter der Schwangeren) – ohne Nennung eines Grenzwertes ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten
Wang 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhtes Risiko nach Screening des AFP und des freien β-HCG im Serum der Schwangeren ▪ Alter der Schwangeren ≥ 35 Jahre ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten ▪ Abweichungen der Fruchtwassermenge ▪ unerwünschte Vorgeschichte in vorangegangenen Schwangerschaften ▪ Fehlen einer 2. Nabelschnurarterie
Zhang 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Schwangeren zum errechneten Entbindungstermin ≥ 35 Jahre ▪ auffällige fetale Nackentransparenz im frühen Schwangerschaftsstadium ▪ fetale sonografische Auffälligkeiten in der Herzstruktur im 2. Trimenon
AFP: Alpha-1-Fetoprotein; β -HCG: humanes Choriongonadotropin; ETS: Ersttrimesterscreening; k. A.: keine Angabe; PAPP-A: schwangerschaftsassoziertes Protein A; SSL: Scheitel-Steiß-Länge	

In der nachfolgenden Tabelle 8 werden die Populationen der eingeschlossenen Studien charakterisiert.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Benachi 2015	886	Median [Q1; Q3]: 35 [30; 39]	Median [Q1; Q3]: 15,1 [10,2; 34,6]	1: 35,1 2: 60,6 3: 4,3	0,78 ^d	k. A. (> 38)	k. A.	k. A.	MW ca. 11	14 <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein fetaler Karyotyp: 8 ▪ keine auswertbare cffDNA-Probe: 6
Bevi- lacqua 2015^e	499	k. A.	Median [Min; Max] 13,0 [10,0; 28,0]	1: 68,5 2 und 3: k. A.	100	k. A.	k. A.	k. A.	Median [Min; Max] 8,7 [4,1; 30,0]	16 <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Ergebnis aus 1. cfDNA-Test (ohne 2. Testung): 3 ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA-Test: 13

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Bianchi 2014	1914 ^f	MW (SD) [Min; Max]: 29,6 (5,54) [18; 48,6]	MW (SD) [Min; Max]: 20,3 (8,6) [8,0; 39,4]	1: 39,7 2: 31,9 3: 28,5	0	k. A.	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MW: 11,3 (bei Schwangeren mit hohem Risiko) ▪ MW: 11,6 (bei Schwangeren mit vermeintlich niedrigem Risiko) ▪ MW: 24,6 (bei Schwangeren im 3. Trime- non) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutprobe nicht geeignet: 10 ▪ LTFU: 48 ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 17 ▪ kein Ergebnis aus Vortest: 39 ▪ kein Karyotyp (keine Lebendgeburt): 24

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Comas 2015	315	MW [Min; Max]: 37 [21; 46]	MW [Min; Max]: 14,6 [9,5; 23,5]	k. A.	0	k. A.	k. A.	11,4	MW [Min; Max] 12,7 [4,2; 27,9]	18 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA- Test: 4 ▪ kein Ergebnis aus Referenztest: 14^e
Le Conte 2017	418	Median [Min; Max]: 37 [19; 49]	Median [Min; Max]: 16,3 [10,2; 35,5]	k. A.	100	64 (≥ 35)	k. A.	k. A.	Median [Min; Max]: 13,3 [4,6; 30,2]	74 <ul style="list-style-type: none"> ▪ LTFU: 59 ▪ Schwangerschafts- abbruch mit unbekanntem Karyotyp: 13 ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 2

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Du 2017	92	Median [Min; Max]: 30,54 [23; 41]	Median [Min; Max]: 17,92 [14; 23]	k. A.	100	22,8 ^d (≥ 35)	k. A.	k. A.	[Min; Max] [10; 40]	0
Gil 2016^h	3633	Median [Q ₁ ; Q ₃]: hohes Risiko: 36,1 [32,1; 39,5] mittleres Risiko: 34,8 [30,8; 38,4]	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	hohes Risiko (größer 1:100): n = 460 mittleres Risiko (1:101 bis 1:2500): n = 3552	k. A.	65 (zzgl. der nicht genannten Anzahl an Studienteilnehmerin- nen mit Schwanger- schaftsabbruch, Fehl- geburt oder Totgeburt mit unbekanntem Karyotyp sowie Lost to Follow-up) ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA- Test: 65 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Flöck 2017	T13: 1937 T18: 1937 T21: 2223	MW (SD) [Min; Max]: 36,7 (4,4) [20; 60]	MW (SD): 14,6 (3,1)	1: 61,0 2: 38,8 3: 0,2	0	47,3 (≥ 35)	2,9	k. A.	k. A.	T13: 817 T18: 817 T21: 531 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwillingsschwangerschaft: 27 ▪ Einverständniserklärung widerrufen: 50 ▪ Eintreffen der Probe nach Ende der Rekrutierung: 7 ▪ LTFU: 400 ▪ andere Gründe: 19 ▪ Schwangerschaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 19 ▪ kein Ergebnis durch cffDNA-Test: 9 ▪ cffDNA-Test nur auf Erkennung von T21: 286 (nur T13 und T18)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Huang 2014	189	Median [Min; Max]: 31 [22; 44]	Median [Min; Max]: 19 [11; 36]	1: 2,1 ^d 2 und 3: 97,9 ^d	100	33,9 (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	0
Lee 2015	92	Median [Min; Max]: 32 [21; 43]	Median [Min; Max]: 21,1 [8,2; 31,1]	1: 8,7 2: 83,7 3: 7,6	2,2	29,3 (≥ 35)	2,2	k. A.	k. A.	1 ▪ keine cffDNA- Sequenzierung möglich: 1 (SSW 8,6)
Ma 2016	2425	Median: 32	Median: 19	k. A.	0	k. A. (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	14 ^d ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 4 ▪ kein Ergebnis aus invasiver Diagnostik: 10

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Miltoft 2017	581	Median [Q1; Q3]: 35,0 [31,0; 39,0]	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	100 (≥ 1:1000)	Median [Q1; Q3]: 11,6 [8,8; 14,0]	16 ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 16
Norton 2012	3080 ^d	MW (SD) [Min; Max]: 34,3 (6,4) [18; 50]	MW (SD) [Min; Max]: 16,9 (4,1) [10; 38,7]	k. A.	0	k. A.	k. A.	k. A.	MW (SD) 11 (4,5)	922 ^d ▪ zur Entwicklung der Analysemethode herangezogen: 433 ▪ gegen Ein- / Ausschlusskriterien verstoßen: 237 ▪ unzureichendes Probenvolumen: 84 ▪ falsch etikettierte Proben: 20 ▪ zu geringe fetale Fraktion (< 4 %): 57 ▪ Probenfehler: 91

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Norton 2015	15 841	MW [Min; Max]: 31 [18; 48]	MW [Min; Max]: 12,5 [10,0; 14,3]	k. A.	0	k. A.	k. A.	5,6 (T13: ≥ 1:150 T18: ≥ 1:150 T21: ≥ 1:270)	k. A.	3114 <ul style="list-style-type: none"> ▪ gegen Ein- / Ausschlusskriterien verstoßen: 229 ▪ Zwillingsschwan- gerschaft: 31 ▪ unbekannter Eizellenspender- status: 121 ▪ Abbruch der Studienteilnahme (durch Studien- teilnehmerin oder durch Studien- leitung): 64 ▪ Fehler im Umgang mit der Probe: 384 ▪ kein ETS-Ergebnis: 308 ▪ kein cffDNA- Testergebnis: 488 ▪ LTFU: 1489

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Persico 2016	249	Median [Min; Max]: 36 [20; 46]	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	100 (≥ 1:250)	k. A.	10 <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test (da fetale Fraktion < 4 %): 8 ▪ Probe verfehlte interne Qualitätskontrolle: 2

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Porreco 2014	3322	MW (SD) [Min; Max]: 35,1 (5,6) [18; 50]	MW (SD) [Min; Max]: 16,3 (3,5) [9; 37]	1: 8,3 2 und 3: 91,7	0	64,1 (≥ 35)	0,3	k. A.	k. A.	848 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ unzureichendes Probenvolumen: 320 ▪ Probenauswertung überschritt Zeitfenster von 6 Stunden: 120 ▪ Probe verfehlte Qualitätskontrolle: 270 ▪ unvollständige Auswertung: 24 ▪ kein Ergebnis aus invasiver Diagnostik: 6 ▪ Probe nicht auswertbar (bspw. wegen zu geringer fetaler Fraktion): 54 ▪ komplexe Karyotypen aus Analyse ausgeschlossen: 54

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Quezada 2015	2785	Median [Min; Max]: 36,9 [20,4; 51,9]	Median [Min; Max]: 10+4 [10+0; 11+6]	1:100	0	67,4 (≥ 35)	k. A.	≥ 1/100	Median [Min; Max] 11 [4; 40]	120 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Probe ging im Versand verloren: 1 ▪ zu geringe fetale Fraktion (< 4 %): 38 ▪ Probenfehler: 15 ▪ Schwangerschaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 45 ▪ LTFU: 21
Sarno 2016ⁱ	417	Median [Q1; Q3]: 37,3 [34,6; 40,0]	Median [Q1; Q3]: 11,7 [10,4; 12,9]	k. A.	100	k. A.	k. A.	k. A.	Median [Q1; Q3]: 8,0 [6,0; 10,4]	50 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 23 ▪ LTFU: 4 ▪ andere chromosomale Anomalien als Trisomie 21, 18 oder 13: 2 ▪ kein Ergebnis aus 1. und 2. cffDNA-Test: 21

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Sarno 2016^j	10 530	Median [Q ₁ ; Q ₃]: 36,3 [33,2; 39,3]	Median [Q ₁ ; Q ₃]: 11,9 [10,6; 12,9]	k. A.	0	k. A.	k. A.	k. A.	Median [Q ₁ ; Q ₃]: 11,0 [8,3; 14,4]	433 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwanger- schaftsabbruch mit unbekanntem Karyotyp: 155 ▪ LTFU: 85 ▪ andere chromo- somale Anomalien als Trisomie 21, 18 oder 13: 25 ▪ kein Ergebnis aus cffDNA-Test: 168^d
Song 2013	1741	MW (SD) [Min; Max]: 29,03 (2,70) [20; 34]	MW (SD) [Min; Max]: 16,57 (1,56) [11; 21+6]	1: k. A. 2: ≥ 96,6 3: 0	0	0 (> 35)	k. A.	k. A.	k. A.	175 ^k <ul style="list-style-type: none"> ▪ LTFU: 111 ▪ cffDNA-Probe verfehlte Qualitäts- kriterien: 73

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Stumm 2014	472	MW [Min; Max]: 36,0 [19; 47]	MW [Min; Max]: 15,6 [11+0; 32+1]	k. A.	0	69,5 ^d (> 35)	2,11 ^d	k. A.	k. A.	50 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Einwilli- gung zur Studien- teilnahme: 9 ▪ unbekannter Karyotyp: 8 ▪ vorherige DNA- Analyse: 1 ▪ Probe verfehlte Qualitätskriterien: 14 ▪ Anlegen der Genbank fehlgeschlagen: 18

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Studien- teilnehme- rinnen mit ausge- werteten Testergeb- nissen ^a (n)	Alter der Studien- teil- nehme- rinnen (in Jahren)	Gestations- alter (in Wochen)	Trime- non (1/2/3 in %)	Risikoklassifikation				Anteil fetaler DNS (in %)	Anzahl nicht auswertbarer Studienteil- nehmerinnen ^c (n) mit Angabe der Ursachen (n)
					Anteil Mehrlings- schwanger- schaften (in %)	Anteil Studien- teilnehmerinnen mit Altersrisiko (in %; Grenzwert in Jahren)	Anteil Studienteil- nehmerinnen mit familiä- rem Risiko ^b (in %)	Anteil (in %) und Schwel- lenwert für erhöhtes Vortestrisiko ETS		
Verweij 2013	504	MW [Min; Max]: 36,4 [20; 47]	MW [Min; Max]: 14 [10; 28]	k. A.	0	47,7 (≥ 35)	12,3	k. A.	MW (SD) 11,1 % (4,1)	91 ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ gegen Ein- / Aus- schlusskriterien verstoßen: 21 ▪ falsch etikettierte Proben bzw. Ver- sand in Labor über- schritt 5 Tage: 11 ▪ andere Trisomien als 13/18/21: 24 ▪ zu geringe Plasmamenge: 19 ▪ zu geringe fetale Fraktion (< 4 %): 7 ▪ Probenfehler: 9
Wang 2015	917	MW [Min; Max]: k. A. [18; 46]	k. A.	k. A.	k. A.	32,72 (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zhang 2016	87	MW (SD): 37,48 (2,17)	Median [Min; Max]: 19,0 [12,4; 32,5]	k. A.	0	100 (≥ 35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

<p>a: Indextest und Referenztest</p> <p>b: Dies umfasst Studienteilnehmerinnen mit Familienangehörigen oder eigenen Kindern, die mindestens 1 Chromosomenanomalie aufweisen.</p> <p>c: Differenz zwischen den eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und den Studienteilnehmerinnen mit Ergebnissen des Index- und Referenztests</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die in die Studie eingeschlossenen Zwillingsschwangerschaften.</p> <p>f: Für Trisomie 21 waren nur die Ergebnisse von 1909 und für Trisomie 18 waren nur die Ergebnisse von 1905 Studienteilnehmerinnen auswertbar.</p> <p>g: Hierbei handelte es sich um die bei Studienende noch bestehenden Schwangerschaften, sodass keine postnatale klinische Untersuchung (Referenztest) möglich war.</p> <p>h: Da die Studienteilnehmerinnen ohne Risikoschwangerschaft keinen cffDNA-Test erhielten, werden ausschließlich die Angaben zu den Studienteilnehmerinnen mit einem (mittleren und hohen) Trisomierisiko dargestellt.</p> <p>i: Angaben zu den Mehrlingsschwangerschaften</p> <p>j: Angaben zu den Einlingsschwangerschaften</p> <p>k: 9 Studienteilnehmerinnen wiesen eine nicht auswertbare cffDNA-Probe auf und wurden nicht nachbeobachtet.</p> <p>cffDNA: zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure; DNS: Desoxyribonukleinsäure; ETS: Ersttrimesterscreening; k. A.: keine Angabe; LTFU: Lost to Follow-up; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen mit Ereignis; SD: Standardabweichung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SSW: Schwangerschaftswoche; T13: Trisomie 13; T18: Trisomie 18; T21: Trisomie 21</p>
--

A3.2.2 Verzerrungspotenzial nach QUADAS-2

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nach QUADAS-2 ist in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial nach QUADAS-2

Studie	Auswahl der Studienteilnehmerinnen (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Teilnehmerinnenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Benachi 2015	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Bevilacqua 2015^a	entfällt ^a				
Bianchi 2014	unklar	niedrig	unklar	niedrig	hoch
Comas 2015	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Le Conte 2017	unklar	unklar	hoch	niedrig	hoch
Du 2017	unklar	unklar	hoch	niedrig	hoch
Flöck 2017	unklar	unklar	hoch	unklar	hoch
Gil 2016	unklar	niedrig	hoch	unklar	hoch
Huang 2014	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Lee 2015	hoch	niedrig	unklar	unklar	hoch
Ma 2016	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Miltoft 2017	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Norton 2012	unklar	niedrig	unklar	hoch	hoch
Norton 2015	unklar	niedrig	unklar	hoch	hoch
Persico 2016	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Porreco 2014	unklar	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Quezada 2015	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Sarno 2016	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Song 2013	unklar	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Stumm 2014	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Verweij 2013	niedrig	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Wang 2015	unklar	unklar	hoch	unklar	hoch
Zhang 2016	unklar	niedrig	niedrig	unklar	hoch

a: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

A3.2.3 Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS-2

Die Einschätzung der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts ist in der folgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts

Studie	Auswahl der Studienteilnehmerinnen (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Benachi 2015	gering	gering	gering	gering
Bevilacqua 2015	entfällt ^a			
Bianchi 2014	gering	gering	gering	gering
Comas 2015	gering	gering	gering	gering
Le Conte 2017	gering	gering	gering	gering
Du 2017	gering	gering	gering	gering
Flöck 2017	gering	gering	gering	gering
Gil 2016	gering	gering	gering	gering
Huang 2014	gering	gering	gering	gering
Lee 2015	gering	gering	gering	gering
Ma 2016	gering	gering	gering	gering
Miltoft 2017	gering	gering	gering	gering
Norton 2012	gering	gering	gering	gering
Norton 2015	gering	gering	gering	gering
Persico 2016	gering	gering	gering	gering
Porreco 2014	gering	gering	gering	gering
Quezada 2015	gering	gering	gering	gering
Sarno 2016	gering	gering	gering	gering
Song 2013	gering	gering	gering	gering
Stumm 2014	gering	gering	gering	gering
Verweij 2013	gering	gering	gering	gering
Wang 2015	gering	gering	gering	gering
Zhang 2016	unklar	gering	gering	gering
a: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, daher entfällt die Darstellung der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse.				

A3.3 Diagnostische Eigenschaften

A3.3.1 Sensitivität und Spezifität

In den nachfolgenden Tabellen finden sich für alle 3 Trisomieformen die personenbezogenen Daten aus den eingeschlossenen Studien zur Vierfeldertafel sowie die jeweilige Sensitivität und Spezifität und zugehörige Metaanalysen.

A3.3.1.1 Ergebnisse zu Trisomie 13

Zu Trisomie 13 konnte für insgesamt 12 Studien die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse zu Trisomie 13

Studie	n	RP	FN	FP	RN ^a	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Benachi 2015	886	12	0	1	873	100 [73,5; 100]	99,9 [99,4; 100]
Bevilacqua 2015	keine verwertbaren Ergebnisse						
Bianchi 2014	1914	1	0	3	1910	100 [2,5; 100]	99,8 [99,5; 100]
Comas 2015^b	keine verwertbaren Ergebnisse						
Le Conte 2017	keine verwertbaren Ergebnisse						
Du 2017	keine verwertbaren Ergebnisse						
Flöck 2017	1937	2	0	0	1935	100 [15,8; 100]	100 [99,8; 100]
Gil 2016	3633	2	2	4	3625	50,0 [6,8; 93,2]	99,9 [99,7; 100]
Huang 2014	keine Ergebnisse						
Lee 2015^c	keine verwertbaren Ergebnisse						
Ma 2016	2425	1	0	0	2424	100 [2,5; 100]	100 [99,8; 100]
Miltoft 2017	581	2	0	0	579	100 [15,8; 100]	100 [99,4; 100]
Norton 2012	keine Ergebnisse						
Norton 2015	11 185	2	0	1	11 182	100 [15,8; 100]	100 [100; 100]
Persico 2016	249	5	0	0	244	100 [47,8; 100]	100 [98,5; 100]
Porreco 2014	3322	14	2	0	3306	87,5 [61,7; 98,4]	100 [99,9; 100]
Quezada 2015	2785	2	3	2	2778	40,0 [5,3; 85,3]	99,9 [99,7; 100]
Sarno 2016 (Zwillingschwangerschaften)	417	0	1	1	415	0,0 [0,0; 97,5]	99,8 [98,7; 100]
Sarno 2016 (Einlingsschwangerschaften)	10 530	8	7	23	10 492	53,3 [26,6; 78,7]	99,8 [99,7; 99,9]
Song 2013	1741	1	0	0	1740	100 [2,5; 100]	100 [99,8; 100]
Stumm 2014^d	keine verwertbaren Ergebnisse						
Verweij 2013	keine Ergebnisse						
Wang 2015	keine Ergebnisse						
Zhang 2016	keine Ergebnisse						

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse zu Trisomie 13 (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Zu den Trisomien 13 und 18 wurden keine Ereignisse berichtet. Daher erfolgt keine Ergebnisdarstellung oder Berechnung von Sensitivität und Spezifität.

c: Die Angaben zu Trisomie 13 werden nicht dargestellt, da in der Studie kein Ereignis berichtet wurde, das den Schwellenwert für ein positives Testergebnis überschritt, lediglich 1 Ereignis wurde berichtet, das nicht eindeutig interpretierbar war.

d: Anders als für die Trisomie 21 wurden die Analysealgorithmen zu den Trisomien 13 und 18 als experimentell ohne vorab festgelegten Schwellenwert beschrieben. Daher werden die Ergebnisse zu den Trisomien 13 und 18 nicht dargestellt und keine Sensitivität und Spezifität berechnet.

FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Metaanalysen zu Trisomie 13

Abbildung 3 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifikation der Trisomie 13.

Trisomie 13

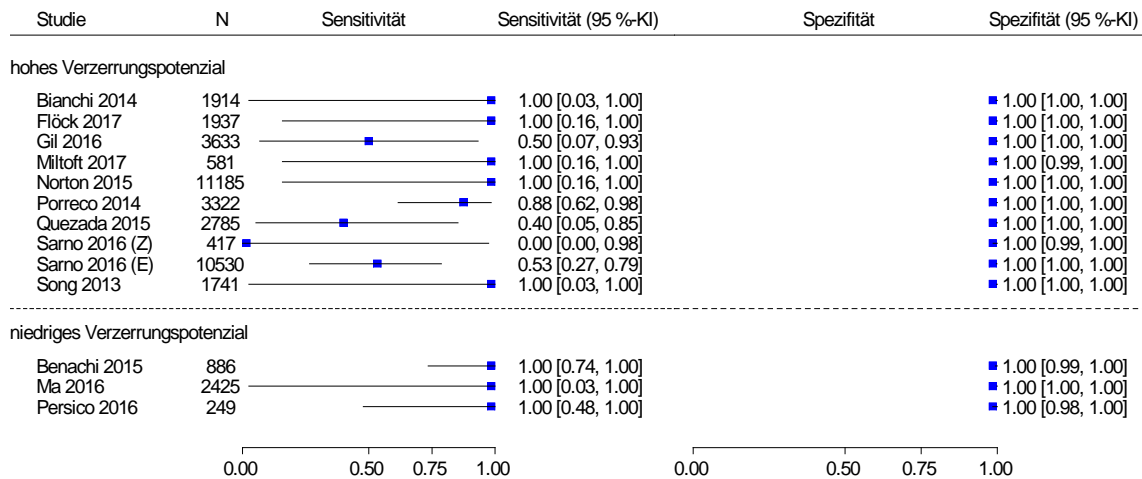


Abbildung 3: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 13

Studienübergreifend zeigte sich in der bivariaten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 87,47 % (95 %-KI: [58,86 %; 97,15 %]) und eine gepoolte Spezifität von 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]). Aufgrund von gerundeten Angaben zur Sensitivität und Spezifität ist im Forest Plot nicht mehr erkennbar, dass die NIPD nicht alle Feten richtig zuordnet.

A3.3.1.2 Ergebnisse zu Trisomie 18

Zu Trisomie 18 konnte für insgesamt 18 Studien die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse zu Trisomie 18

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Benachi 2015	886	22	3	1	860 ^a	88,0 [68,8; 97,5]	99,9 [99,4; 100]
Bevilacqua 2015	keine verwertbaren Ergebnisse						
Bianchi 2014	1905	2	0	3	1900 ^a	100 [15,8; 100]	99,8 [99,5; 100]
Comas 2015^b	keine verwertbaren Ergebnisse						
Le Conte 2017	418	1	0	0	417	100 [2,5; 100]	100 [99,1; 100]
Du 2017	keine verwertbaren Ergebnisse						
Flöck 2017	1937	4	1	3	1929	80 [28,4; 99,5]	99,8 [99,5; 100]
Gil 2016	3633	21	0	4	3608 ^a	100 [83,9; 100]	99,9 [99,7; 100]
Huang 2014	189	1	1	0	187 ^a	50,0 [1,3; 98,7]	100 [98,0; 100]
Lee 2015	92	2	0	0	90 ^a	100 [15,8; 100]	100 [96,0; 100]
Ma 2016	2425	8	0	0	2417 ^a	100 [63,1; 100]	100 [99,8; 100]
Miltoft 2017	581	1	0	0	580	100 [2,5; 100]	100 [99,4; 100]
Norton 2012	3080	37	1	2	3040 ^a	97,4 [86,2; 99,9]	99,9 [99,8; 100]
Norton 2015	15 841	9	1	1	15 830 ^a	90,0 [55,5; 99,7]	100 [100; 100]
Persico 2016	249	13	0	0	236 ^a	100 [75,3; 100]	100 [98,4; 100]
Porreco 2014	3322	36	3	0	3283 ^a	92,3 [79,1; 98,4]	100 [99,9; 100]
Quezada 2015	2785	9	1	5	2770 ^a	90,0 [55,5; 99,7]	99,8 [99,6; 99,9]
Sarno 2016 (Zwillingschwangerschaften)	417	3	1	1 ^c	412 ^a	75,0 [19,4; 99,4]	99,8 [98,7; 100]
Sarno 2016 (Einlingsschwangerschaften)	10 530	41	5	23 ^c	10 461 ^a	89,1 [76,4; 96,4]	99,8 [99,7; 99,9]
Song 2013	1741	2	0	1	1738 ^a	100 [15,8; 100]	99,9 [99,7; 100]
Stumm 2014^d	keine verwertbaren Ergebnisse						
Verweij 2013	keine Ergebnisse						
Wang 2015	917	3	0	1	913 ^a	100 [29,2; 100]	99,9 [99,4; 100]
Zhang 2016	87	1	0	0	86	100 [2,5; 100]	100 [95,8; 100]

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zu Trisomie 18 (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Zu den Trisomien 13 und 18 wurden keine Ereignisse berichtet. Daher erfolgt keine Ergebnisdarstellung oder Berechnung von Sensitivität und Spezifität.

c: Es ist nicht eindeutig beschrieben, ob sich die berichteten falsch-positiven Ergebnisse nur auf Trisomie 13 oder alle 3 ausgewerteten Trisomien beziehen. In dieser Untersuchung wurde entsprechend der 2. Möglichkeit ausgewertet.

d: Anders als für die Trisomie 21 wurden die Analysealgorithmen zu den Trisomien 13 und 18 als experimentell ohne vorab festgelegten Schwellenwert beschrieben. Daher werden die Ergebnisse zu den Trisomien 13 und 18 nicht dargestellt und keine Sensitivität und Spezifität berechnet.

FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Metaanalysen zu Trisomie 18

Abbildung 4 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifikation der Trisomie 18.

Trisomie 18

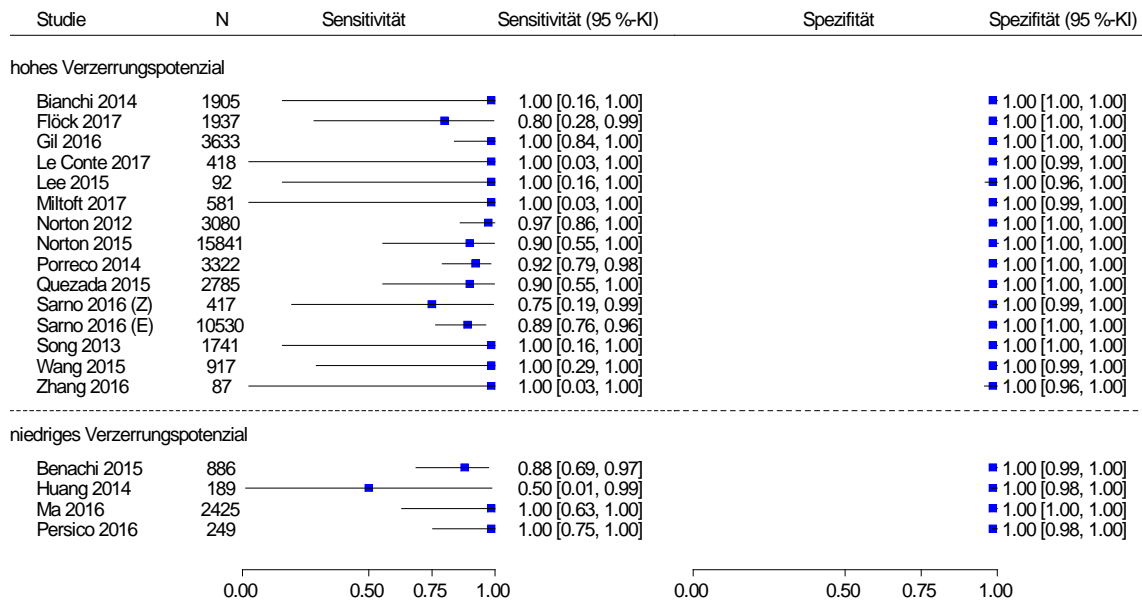


Abbildung 4: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 18

Studienübergreifend zeigte sich in der bivariaten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 93,01 % (95 %-KI: [88,13 %; 95,98 %]) und eine gepoolte Spezifität von 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]). Aufgrund von gerundeten Angaben zur Sensitivität und Spezifität ist im Forest Plot nicht mehr erkennbar, dass die NIPD nicht alle Feten richtig zuordnet.

A3.3.1.3 Ergebnisse zu Trisomie 21

Zu Trisomie 21 konnte für alle 22 Studien mit verwertbaren Ergebnissen die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tabelle 13). Für 2 Studien (Norton 2015 und Sarno 2016) wurden separate Subgruppenergebnisse berichtet.

Tabelle 13: Ergebnisse zu Trisomie 21

Studie	Subgruppen	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Benachi 2015	-	886	76	0	1	809 ^a	100 [95,3; 100]	99,9 [99,3; 100]
Bevilacqua 2015	keine verwertbaren Ergebnisse							
Bianchi 2014	-	1909	5	0	6	1898 ^a	100 [47,8; 100]	99,7 [99,3; 99,9]
Comas 2015	-	315	4	0	0	311 ^a	100 [39,8; 100]	100 [98,8; 100]
Le Conte 2017	-	418	3	0	1	414	100 [29,2;100]	99,8 [98,7; 100]
Du 2017	-	92	2	0	0	90	100 [15,8; 100]	100 [96,0; 100]
Gil 2016	-	3633	43	1	1	3588 ^a	97,7 [88,0; 99,9]	100 [99,8; 100]
Flöck 2017	-	2223	43	0	0	2180	100 [91,8; 100]	100 [99,8; 100]
Huang 2014	-	189	9	0	0	180 ^a	100 [66,4; 100]	100 [98,0; 100]
Lee 2015	-	92	5	0	0	87 ^a	100 [47,8; 100]	100 [95,8; 100]
Ma 2016	-	2425	38	0	0	2387 ^a	100 [90,7; 100]	100 [99,8; 100]
Miltoft 2017	-	581	13	1	0	567	92,9 [66,1; 99,8]	100 [99,4; 100]
Norton 2012	-	3080	81	0	1	2998 ^a	100 [95,5; 100]	100 [99,8; 100]
Norton 2015	alle	15 841	38	0	9	15 794	100 [90,7; 100]	100 [99,9; 100]
	< 35 Jahre	11 994	19	0	6	11 969 ^a	100 [82,4; 100]	99,9 [99,9; 100]
	≥ 35Jahre	3847 ^a	19 ^a	0	3 ^a	3825 ^a	100 [82,4; 100]	99,9 [99,8; 100]
	Vortestrisiko (ETS) < 1:170	14 957	8	0	8	14 941 ^a	100 [63,1; 100]	99,9 [99,9; 100]
	Vortestrisiko (ETS) ≥ 1:170	884 ^a	30 ^a	0	1 ^a	853 ^a	100 [88,4; 100]	99,9 [99,3; 100]
Persico 2016	-	249	35	1	0	213 ^a	97,2 [85,5; 99,9]	100 [98,3; 100]
Porreco 2014	-	3322	137	0	3	3182 ^a	100 [97,3; 100]	99,9 [99,7; 100]
Quezada 2015	-	2785	32	0	1	2752 ^a	100 [89,1; 100]	100 [99,8; 100]
Sarno 2016 (Zwillingsschwangerschaften)	-	417	8	0	1 ^b	408 ^a	100 [63,1; 100]	99,8 [98,6; 100]
Sarno 2016 (Einlingsschwangerschaften)	-	10 530	156	2	23 ^b	10 349 ^a	98,7 [95,5; 99,8]	99,8 [99,7; 99,9]
Song 2013	-	1741	8	0	0	1733 ^a	100 [63,1; 100]	100 [99,8; 100]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse zu Trisomie 21 (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI] ^a	Spezifität in % [95 %-KI] ^a
Stumm 2014	-	472	40	2	0	430	95,2 [83,8; 99,4]	100 [99,1; 100]
Verweij 2013	-	504	17	1	0	486 ^a	94,4 [72,7; 99,9]	100 [99,2; 100]
Wang 2015	-	917	25	0	0	892 ^a	100 [86,3; 100]	100 [99,6; 100]
Zhang 2016	-	87	3	0	0	84	100 [29,2; 100]	100 [95,7; 100]

a: eigene Berechnung
b: Es ist nicht eindeutig beschrieben, ob sich die berichteten falsch-positiven Ergebnisse nur auf Trisomie 13 oder alle 3 ausgewerteten Trisomien beziehen. In dieser Untersuchung wurde entsprechend der 2. Möglichkeit ausgewertet.
ETS: Ersttrimesterscreening; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmerinnen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Metaanalysen zu Trisomie 21

Abbildung 5 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifikation der Trisomie 21.

Trisomie 21

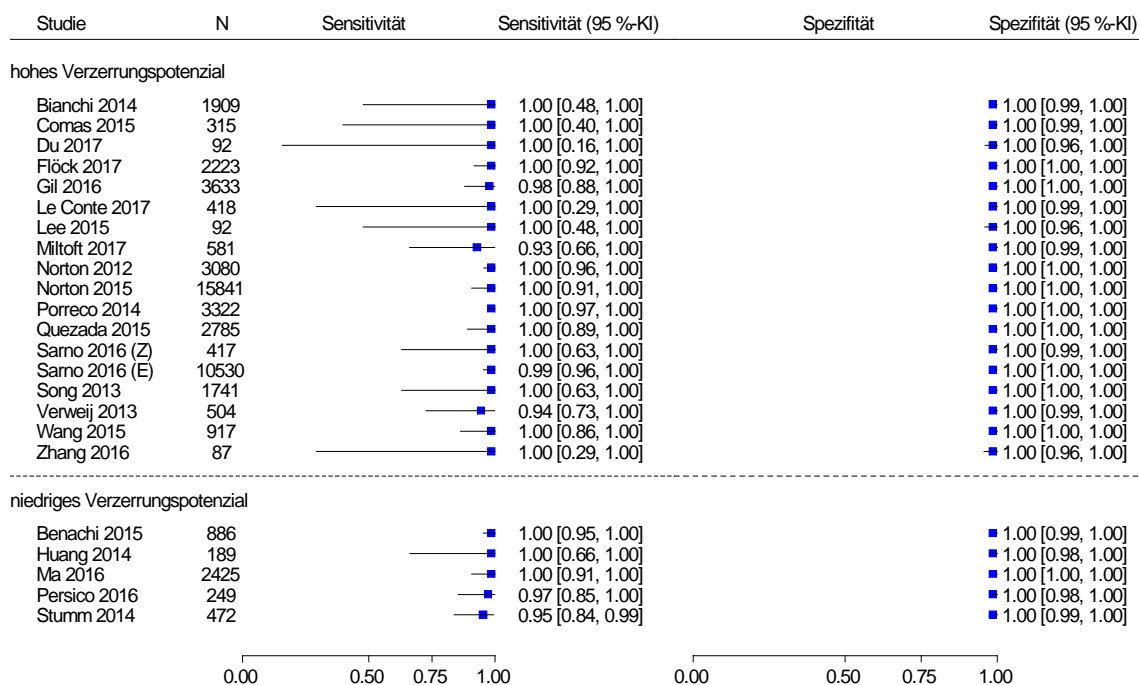


Abbildung 5: Forest Plot zur Sensitivität und Spezifität zu Trisomie 21

Studienübergreifend zeigte sich in der bivariaten Metaanalyse eine gepoolte Sensitivität von 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und eine gepoolte Spezifität von 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Aufgrund von gerundeten Angaben zur Sensitivität und Spezifität ist im Forest Plot nicht mehr erkennbar, dass die NIPD nicht alle Feten richtig zuordnet.

A3.3.2 Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzungen aus allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die gepoolten Schätzungen der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sowie die gepoolten Schätzungen der Studien, in denen nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften betrachtet wurden, den gepoolten Schätzungen aller Studien gegenübergestellt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Kriterium	Anzahl der Studien	Sensitivität [95 %-KI] (in %)	Spezifität [95 %-KI] (in %)
Trisomie 13			
bivariate Metaanalyse aller Studien	12	87,47 [58,86; 97,15]	99,97 [99,88; 99,99]
Studien mit niedrigem VzP (Benachi 2015, Ma 2016, Persico 2016)	3	100 [0; 100]	99,97 [0; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften (Benachi 2015, Ma 2016, Miltoft 2017, Persico 2016, Porreco 2014, Song 2013)	6	95,78 [49,70; 99,81]	100 [97,77; 100]
Trisomie 18			
bivariate Metaanalyse aller Studien	18	93,01 [88,13; 95,98]	99,94 [99,87; 99,97]
Studien mit niedrigem VzP (Benachi 2015, Huang 2014, Ma 2016, Persico 2016)	4	93,68 [22,66; 99,87]	99,98 [67,96; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften (Benachi 2015, Huang 2014, Lee 2015, Ma 2016, Miltoft 2017, Persico 2016, Porreco 2014, Song 2013, Wang 2015, Zhang 2016)	10	92,70 [83,55; 96,95]	99,97 [99,85; 99,99]
Trisomie 21			
bivariate Metaanalyse aller Studien	22	99,13 [97,39; 99,72]	99,95 [99,88; 99,98]
Studien mit niedrigem VzP (Benachi 2015, Huang 2014, Ma 2016, Persico 2016, Stumm 2014)	5	98,74 [84,24; 99,91]	99,99 [94,07; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften (Benachi 2015, Du 2017, Huang 2014, Lee 2015, Ma 2016, Miltoft 2017, Persico 2016, Porreco 2014, Song 2013, Stumm 2014, Verweij 2013, Wang 2015, Zhang 2016)	13	98,91 [95,36; 99,75]	99,99 [99,72; 100]
KI: Konfidenzintervall; VzP: Verzerrungspotenzial			

Sowohl zur Trisomie 13 als auch zur Trisomie 18 ergaben sich in Anbetracht der Breite des Konfidenzintervalls der Sensitivität in der Primäranalyse und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen keine robusten Schätzungen der diagnostischen Eigenschaften.

Zur Trisomie 21 kann aufgrund der präzisen Schätzung der Sensitivität und Spezifität aus der Primäranalyse und auch auf Basis der Sensitivitätsanalysen, die dem Ergebnis nicht entgegenstehen, die gepoolte Schätzung aus allen Studien als robust angesehen werden und als eine präzise Schätzung der diagnostischen Eigenschaften herangezogen werden.

A3.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren

Bezüglich Mehrlingsschwangerschaften liegen Daten aus 4 Studien vor (Le Conte 2017, Du 2017, Huang 2014, Sarno 2016), in denen Ergebnisse zu Zwillingschwangerschaften separat berichtet werden. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den Studien, die ausschließlich Einlingsschwangerschaften eingeschlossen haben oder separat über diese berichten. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung wird daher verzichtet. Das Vortestrisiko, das über die Studien hinweg sehr verschieden erfasst wurde, wurde bereits im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Zu weiteren Faktoren (mütterliches Alter, Gestationsalter bei Testdurchführung) konnten die Studien nicht in Subgruppen eingeteilt werden.

A3.4 Berechnung hypothetischer Szenarien

Berechnung hypothetischer Szenarien

Die nachfolgende Tabelle beinhaltet eine Berechnung für 3 hypothetische Szenarien: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPD am Beispiel von ETS unter Zugrundelegung verschiedener Risikogrenzwerte für das Vorliegen einer fetalen Trisomie 21, NIPD als Zweitlinien- (unter Zugrundelegung verschiedener Risikogrenzwerte für das Vorliegen einer fetalen Trisomie 21) und als Erstlinienstrategie. Bei der Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen nehmen alle schwangeren Frauen ($n = 100\,000$) einen Test zur Risikoermittlung in Anspruch, der nicht NIPD ist. Bei der Zweitlinienstrategie nehmen schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko nach einer solchen Risikoeinstufung NIPD in Anspruch. Bei der Erstlinienstrategie nehmen alle schwangeren Frauen ($n = 100\,000$) NIPD in Anspruch.

Mit Darstellung der Ergebnisse, die sich bei Berücksichtigung der Ober- und Untergrenze der Konfidenzintervalle berechnen, ist die Spanne sichtbar, innerhalb derer unter allen getroffenen Annahmen der wahre Wert für die Schätzungen mit großer Wahrscheinlichkeit zu finden ist. Diese Darstellung ist der Berücksichtigung der Schätzunsicherheiten geschuldet, die sowohl hinsichtlich der diagnostischen Eigenschaften der NIPD als auch des ETS bestehen. Weitere Unsicherheiten z. B. bezüglich der Schätzungen der Inzidenz, der natürlichen Fehlgeburten im Verlauf der Schwangerschaft oder der Inanspruchnahme von invasiven Diagnostiken z. B. nach auffälligem ETS oder auffälligem NIPD oder nach NIPD ohne Ergebnis (Testversager) bleiben in den hypothetischen Szenarien unberücksichtigt.

Für die Trisomien 13 und 18 wurde auf die Betrachtung hypothetischer Szenarien verzichtet, weil sich die diagnostischen Eigenschaften der NIPD für diese beiden Trisomien nicht robust schätzen ließen.

Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.)

Szenario Berechnung	Anzahl durch- geführter NIPD (entspricht der NIPD-Test- population)	Anzahl Feten mit Trisomie 21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnos- tiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD)^c										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100^e	0	240	180	1649	60	98 111	1829	4	18	60
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle^e	0	240	168 bis 191	1466 bis 1855	49 bis 72	97 905 bis 98 294	1634 bis 2046	3 bis 20		49 bis 72
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200^e	0	240	195	3475	45	96 285	3670	7	37	45
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle^e	0	240	184 bis 205	2925 bis 4124	35 bis 56	95636 bis 96 835	3109 bis 4329	6 bis 43		35 bis 56
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300^e	0	240	209	4495	31	95 265	4704	9	47	31
Berechnung anhand von Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle^e	0	240	204 bis 214	3938 bis 5126	26 bis 36	94 634 bis 95 822	4142 bis 5340	8 bis 53		26 bis 36

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

Szenario Berechnung	Anzahl durch- geführter NIPD (entspricht der NIPD-Test- population)	Anzahl Feten mit Trisomie 21 innerhalb der Testpopulation	RP	FP	FN	RN	Anzahl invasiver Diagnos- tiken ^a	Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten		Anzahl Feten mit nicht erkannter Trisomie 21 (auf 100 000)
								0,2 % ^b	1 % ^b	
Zweitlinienstrategie^d										
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:100 ^e	1830 ^f	181	179	1	2	1648	180	0	2	61
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	1634 bis 2046 ^f	168 bis 191	163 bis 191	0 bis 2	0 bis 5	1465 bis 1854	163 bis 193	0 bis 2		49 bis 61
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:200 ^e	3671 ^f	196	194	2	2	3473	196	0	2	46
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	3108 bis 4329 ^f	184 bis 205	179 bis 204	1 bis 5	1 bis 5	2921 bis 4124	180 bis 209	0 bis 2		36 bis 61
Testpopulation n = 100 000; ab einem Risiko von 1:300 ^e	4704 ^f	210	208	2	2	4492	210	0	2	32
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle ^e	4142 bis 5340 ^f	204 bis 214	199 bis 213	1 bis 6	1 bis 6	3933 bis 5125	200 bis 219	0 bis 2		27 bis 41
Erstlinienstrategie^g										
NIPD für alle Schwangeren	100 000	240	238	50	2	99 710	288	1	3	2
Berechnung anhand der Ober- und Untergrenzen der Konfidenzintervalle	100 000	240	234 bis 239	21 bis 119	1 bis 6	99 641 bis 99 739	255 bis 358	1 bis 4		1 bis 6

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Berechnung hypothetischer Szenarien der möglichen Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (Trisomie 21, bezogen auf 100 000 Schwangerschaften; für alle Szenarien wird eine Inzidenz von 0,24 % zugrunde gelegt, vgl. EUROCAT 2017 [1]; für die Szenarien mit der NIPD vorgeschalteter Risikoermittlung werden die Daten zum ETS zugrunde gelegt.) (Fortsetzung)

a: Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie

b: untere und obere Grenze für das verfahrensinduzierte Fehlgeburtenrisiko, vgl. [7]

c: Anwendung in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl.[1]); berechnet nach der Testgüte von ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [16])

d: Anwendung von NIPD nach vorgeschaltetem Ersttrimesterscreening (ETS, kombinierter Test: humanes Choriongonadotropin (β -HCG), schwangerschafts-assoziiertes Protein A (PAPP-A), Messung der Nackentransparenz des Fetus, mütterliches Alter) zur Ermittlung des Risikos für das Vorliegen von Trisomie 21

e: Testgüte ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 (Sensitivität: 75,13 %; 95 %-KI: [69,91 %; 79,70 %], Spezifität: 98,35 %; 95 %-KI: [98,14 %; 98,53 %]), 1:200 (Sensitivität: 81,45 %; 95 %-KI: [76,66 %; 85,44 %], Spezifität: 96,52 %; 95 %-KI: [95,87 %; 97,07 %]) bzw. 1:300 (Sensitivität: 87,26 %; 95 %-KI: [85,18 %; 89,09 %], Spezifität: 95,50 %; 95 %-KI: [94,86 %; 96,05 %]) (eigene Berechnung aus den Daten von [16])

f: entspricht der Anzahl ETS-positiver Testergebnisse zum entsprechenden Risikogrenzwert (Annahme: alle ETS-positiv getesteten schwangeren Frauen nehmen NIPD in Anspruch)

g: Anwendung von NIPD in einer Population unabhängig von einem erhöhten Risiko für das Vorliegen von Trisomie 21; Inzidenz für das Vorliegen einer Trisomie 21: 24/10 000 (vgl. [1])

ETS: Ersttrimesterscreening; EUROCAT: European Surveillance of congenital Anomalies (Organisation); FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; NIPD: nicht invasive Pränataldiagnostik; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

Datenquellen

Für die Generierung von Annahmen im Rahmen der Berechnung hypothetischer Szenarien wurden für die Inzidenz Kennzahlen aus EUROCAT [1] herangezogen. Die Schätzungen zur Anzahl durch invasive Diagnostik induzierter Fehlgeburten beruhen auf Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie [7]. Die Kennzahlen zur Testgüte des ETS basieren auf Alldred 2017 [16].

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.3 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 und A4.2 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Die Punktschätzungen zur Sensitivität und Spezifität der 10 SÜs, die im Rahmen der bibliografischen Recherche gesichtet wurden (siehe Abschnitt A6.2), stimmen insbesondere mit den Ergebnissen zur Trisomie 21 der vorliegenden Bewertung überein. Auch zur Trisomie 18 sind die Ergebnisse der SÜs mit den hier vorliegenden Ergebnissen weitestgehend vergleichbar, wohingegen die Punktschätzungen der SÜs zur Trisomie 13 größtenteils deutlich darüber lagen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich die Punktschätzungen zur Sensitivität für diese beiden Trisomien im vorliegenden Bericht als wenig robust erwiesen haben (siehe Abschnitt A3.3.2). Grundsätzlich können die Unterschiede zwischen den einzelnen Übersichten und im Vergleich zum vorliegenden Bericht durch abweichende Studienpools aufgrund abweichender Recherchezeiträume und Einschlusskriterien erklärt werden. So wurden für die vorliegende Bewertung – anders als beispielsweise für die SÜs Mackie 2017 [17] und Taylor-Phillips 2016 [19] – einzig prospektive Kohortenstudien herangezogen, in denen eine konsekutive Rekrutierung erfolgte und vor Studienbeginn ein prospektiv festgelegter Schwellenwert zur NIPD-Auswertung vorlag. Somit blieben u. a. frühe Studien zur Testvalidierung unberücksichtigt.

2 der gesichteten SÜs [17,80] sowie weitere Publikationen ([22] sowie insbesondere Arbeiten zur Kosteneffektivität von NIPD: Hulstaert 2014 [81]; Neyt 2014 [82], Kagan 2015 [83], Benn 2015 [84], Morris 2014 [85], zu Vor- und Nachteilen verschiedener Screeningstrategien: Mersy 2015 [86]) 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 im Vergleich zu einer Strategie ohne eine der invasiven Diagnostik vorgeschaltete NIPD. Im EUnetHTA-Bericht [22] wurden insbesondere die Inanspruchnahme der verschiedenen Diagnostiken sowie das Testversagen von NIPD als entscheidende Faktoren benannt, die zu Verzerrungen der Berechnungen im Vergleich zum realen Versorgungskontext führen könnten.

Abweichend von den vorliegend berechneten hypothetischen Szenarien wurde in einigen dieser Modelle als weitere Zielgröße die Lebendgeburtrate von Kindern mit Trisomie 21 ermittelt (Mackie 2017 [17], Hulstaert 2014 [81], Neyt 2014 [82]). Dem liegt als Annahme eine Rate von Schwangerschaftsabbrüchen nach der Diagnose von Trisomie 21 zugrunde, die

in den unterschiedlichen Modellen zwischen 50 % (Mackie 2017 [17]) und 95 % (Neyt 2014 [82]) liegt.

Schließlich adressiert eine SÜ [22] ethische Aspekte der NIPD. Darauf wurde im vorliegenden Bericht verzichtet, da diese dem G-BA als Beschlussgremium bekannt sind (vgl. Kapitel 5).

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Aufgrund fehlender (robuster) und nicht seriös schätzbarer Daten beschränkt sich die Berechnung hypothetischer Szenarien auf die Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD), Erst- und Zweitlinienstrategie, letztere in 3 Risikogruppen.

Die Berechnung hypothetischer Szenarien für die Trisomien 13 und 18 war nicht möglich, da wesentliche Kenngrößen nicht bekannt und nur sehr unsicher bestimmbar sind (siehe Abschnitt 4.5.2).

Mit den Risikogrenzwerten ab 1:100, ab 1:200 und ab 1:300 werden nicht alle praxisrelevanten Risikogrenzwerte wie zum Beispiel 1:150 oder 1:1000 abgedeckt, wohl aber die wesentlichen Varianten.

Ferner ist nicht zu erwarten, dass die Annahme zutrifft, dass alle schwangeren Frauen mit erhöhtem Trisomierisiko eine NIPD und alle schwangeren Frauen mit einem positiven Ergebnis einer NIPD eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen werden. Auch ist unklar, ob und in welchem Ausmaß sich die NIPD-Testversager auf die Anzahl invasiver Diagnostiken auswirken.

Es blieb schließlich unberücksichtigt, dass sich die Anzahl schwangerer Frauen wegen natürlicher Fehlgeburten über den Zeitraum zwischen nicht invasiver und invasiver Diagnostik verringert, was in der Versorgungsrealität Einfluss auf die Anzahl invasiver Diagnostiken nimmt.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 10 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten A4.1 bis A4.2 adressiert wurden:

- weitere mögliche Risikogrenzwerte eines Vortests (siehe Abschnitt A4.2)

- keine Berechnung hypothetischer Szenarien für die Trisomien 13 und 18 (siehe Abschnitt A4.2)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.3.1 bis A4.3.6 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.3.1 Berichtsmethodik

Überschätzung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD durch Ausschluss von Testversagern

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass bei NIPD-Testversagern, das heißt einer NIPD ohne Ergebnis, eine deutlich erhöhte Aneuploidierate beschrieben sei, und auf die Metaanalyse von Taylor-Phillips 2016 sowie auf Revello 2016 verwiesen [19,59]. Die Sensitivität oder die Spezifität sinke signifikant, wenn man Testversager berücksichtige. Es wurde zudem auf die Arbeit von Yaron 2016 [18] hingewiesen, in der von einem verfahrensabhängigen Testversagen von 1,58 % bis 6,39 % berichtet wird.

Aufgrund des möglichen Zusammenhangs zwischen einem Testversagen und dem Risiko einer Aneuploidie kann bei Nichtberücksichtigung von NIPD-Testversagern sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität von NIPD überschätzt sein, und zwar abhängig davon, ob man nicht auswertbare NIPD als testpositiv oder testnegativ wertet. In der Metaanalyse von Taylor-Phillips 2016 wird bei Trisomie 21 von einer Überschätzung der Sensitivität und Spezifität von 1,7 % und 2 % berichtet. Wie in Kapitel 5 beschrieben, wurden im vorliegenden Bericht Testversager nicht berücksichtigt, da nur ein Teil der eingeschlossenen Studien, die von nicht auswertbaren Tests berichten, die Gründe der Nichtauswertbarkeit benennt. Darin waren auch zahlreiche Proben enthalten, die aufgrund von Anwendungsfehlern in der Blutentnahme oder im Umgang mit der Probe (bspw. Fehler in der Etikettierung oder im Versand) nicht ausgewertet werden konnten. Zudem wurden in den Publikationen nur vereinzelt Angaben dazu gemacht, welcher Anteil der nicht auswertbaren Proben 1 der 3 Trisomieformen oder keine Trisomie aufwies.

Wenn ein Testversagen von NIPD invasive Diagnostik zur Folge hat, hat dies Einfluss auf die Möglichkeiten von NIPD, invasive Diagnostik zu reduzieren. Da der Anteil der schwangeren Frauen, die als Folge von NIPD ohne Ergebnis eine invasive Diagnostik erhalten, nicht bekannt war, wurden die Stellungnehmenden im Rahmen der mündlichen Erörterung um ihre Einschätzung gebeten. In der Diskussion wurde das Argument aus den Stellungnahmen bestätigt, dass Testversagen zur Inanspruchnahme von invasiver Diagnostik führen kann. Offen blieb jedoch, wie oft das vorkommt.

Durch diesen Zusammenhang, der aufgrund fehlender Daten in den Berechnungen der Szenarien nicht berücksichtigt werden konnte, könnten die Möglichkeiten von NIPD, invasive Diagnostik zu reduzieren, in den betrachteten Szenarien überschätzt sein.

Es ergab sich folgender Änderungsbedarf für den Bericht: In Kapitel 5 werden eine mögliche Überschätzung der Sensitivität oder der Spezifität durch den Ausschluss von Testversagern und eine mögliche Einschränkung der Möglichkeiten der NIPD bezüglich der Reduktion invasiver Diagnostik durch infolge von Testversagen durchgeführte invasive Diagnostik diskutiert.

Berücksichtigung von Studien mit hohem Verzerrungspotenzial

In 1 Stellungnahme wurde die Berücksichtigung von Studien mit hohem Verzerrungspotenzial kritisch betrachtet. Bei einem Einschluss nur der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial hätten sich größere Konfidenzintervalle als beim Einschluss aller Studien ergeben.

Es ist allgemeiner methodischer Standard im IQWiG, zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aller Studien eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen, in der die Studien anhand ihres Verzerrungspotenzials gruppiert zusammengefasst werden. Da diese Sensitivitätsanalyse dem Ergebnis nicht entgegenstand, konnte die gepoolte Schätzung aus allen Studien zur Trisomie 21 als robust angesehen werden.

Es ergab sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

Separate Bewertung der Studien mit Zwillingsschwangerschaften

In 1 Stellungnahme wurde gefordert, Studien mit Zwillingsschwangerschaften separat zu betrachten, da sich die diagnostischen Eigenschaften von NIPD bei Zwillingsschwangerschaften von denen der Einlingsschwangerschaften unterscheiden.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien, die ausschließlich Zwillingsschwangerschaften eingeschlossen haben oder getrennt über diese berichten, sind separat berichtet. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den Studien, die ausschließlich Einlingsschwangerschaften eingeschlossen haben oder separat über diese berichten. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit Zwillingsschwangerschaften ist daher nicht notwendig (siehe Abschnitte 4.5.3 und A3.3.3).

Es ergab sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

Niedriger positiver prädiktiver Wert bei niedriger Prävalenz

In mehreren Stellungnahmen wurde unterstrichen, dass sich bei niedrigem Risiko für eine Trisomie das Verhältnis von richtig-positiven zu falsch-positiven Ergebnissen deutlich verschlechtert und eine Berechnung ausschließlich für die Gruppe der schwangeren Frauen mit sehr niedrigem Risiko vermisst werde.

Eine Bewertung der diagnostischen Eigenschaften wie auch der prädiktiven Werte für Subgruppen der Bevölkerung wie beispielsweise die Gruppe schwangerer Frauen mit sehr niedrigem Risiko war nicht möglich, da diese Inzidenzen nicht bekannt waren.

Es ergab sich folgender Änderungsbedarf für den Bericht: Der Verweis auf diesen Aspekt wurde in Kapitel 5 eingefügt.

A4.3.2 Einschluss einzelner Studien

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass das untersuchte Verfahren in der Studie Calabrese 2016 eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung sei, somit keine NIPD, und die Studie daher ausgeschlossen werden müsse.

Die Studie Calabrese 2016 erfüllt nicht das Einschlusskriterium des Indextests, das eine NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cffDNA im mütterlichen Blut fordert.

In den Stellungnahmen wurde gefordert, die Studien Benachi 2015, Lee 2015, Zhang 2016 und Wang 2015 von der Bewertung auszuschließen, da die Studienkollektive inhomogen und somit nicht repräsentativ für die eigentliche Zielpopulation seien. Die Arbeit von Benachi 2015 sei beispielsweise mit Fällen von Ultraschallanomalien angereichert.

Die untersuchten Kollektive der Studienteilnehmerinnen unterscheiden sich hinsichtlich des Risikos für das Vorliegen der untersuchten Trisomien. Da aber die Sensitivität und Spezifität als unabhängig von der zugrunde liegenden Inzidenz einer fetalen Chromosomenanomalie angesehen werden und somit unabhängig vom jeweiligen Trisomierisiko gültig sind, konnten sowohl Studien mit Teilnehmerinnen mit als auch Studien mit Teilnehmerinnen ohne erhöhtes Risiko eingeschlossen werden. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die in den Studien herangezogenen Kriterien für die Einstufung einer Risikoschwangerschaft. Hierzu gehören beispielsweise bei einigen Studien auch fetale sonografische Auffälligkeiten.

In 1 Stellungnahme wurde die Relevanz der Studien Lee 2015 und Zhang 2016 aufgrund der sehr geringen Anzahl untersuchter Teilnehmerinnen infrage gestellt.

Die Anzahl von Studienteilnehmerinnen ist für die Aussagekraft der Ergebnisse relevant. Aufgrund der insgesamt geringen Inzidenz der Trisomien kann in Studien mit wenigen Studienteilnehmerinnen und entsprechend niedriger Fallzahl beispielsweise bereits 1 falsch klassifiziertes Testergebnis die Sensitivität von 100 % auf 0 % absinken lassen. Dem wurde vorliegend dadurch Rechnung getragen, dass die Bewertung und Interpretation der diagnostischen Eigenschaften zur Identifikation von Trisomien primär auf Basis meta-analytisch zusammengefasster Sensitivitäten und Spezifitäten erfolgte.

In 1 Stellungnahme wurde der Ausschluss der Studien Lee 2015, Zhang 2016 und Wang 2015 gefordert, da Angaben zu Testversagern, zur Vollständigkeit des Follow-ups und zur Gesamtzahl aller chromosomalen Aberrationen im gesamten untersuchten Kollektiv fehlten.

Die Prüfung der genannten Arbeiten hinsichtlich der aufgeführten Merkmale ergab keinen Ausschlussgrund.

Insgesamt ergab sich nur bezüglich der Studie Calabrese 2016 ein Änderungsbedarf für den Bericht. Die Studie wurde aus der Bewertung ausgeschlossen.

A4.3.3 Einschluss weiterer Studien

In mehreren Stellungnahmen wurden Primärstudien und systematische Übersichten benannt, die nach Ansicht der Stellungnehmenden in den Bericht hätten eingeschlossen werden sollen.

Sämtliche in den Stellungnahmen genannten Studien wurden im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert. Die Studie Flöck 2017 [48] wurde im Rahmen der Nachrecherche eingeschlossen. Bei der Arbeit Kagan 2017 [87] waren die Einschlusskriterien Indextest (wegen Risikoermittlung durch NIPD in Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung) und Zielgrößen (die Vierfeldertafel-Daten waren aus den publizierten Daten nicht ableitbar) verletzt. Die Studie Kagan 2015 [83] wurde als retrospektive Studie ausgeschlossen. Eiben 2015 [88] und Oepkes 2016 [89] wurden ausgeschlossen, da das Einschlusskriterium des zulässigen Referenztests nicht erfüllt war (Eiben 2015: Telefoninterview als Referenztest; Oepkes 2016: Follow-up mittels an Studienteilnehmerinnen adressiertes Formular).

Die SÜ Gil 2017 und Badeau 2017 wurden im Rahmen der Nachrecherche identifiziert und eingeschlossen. Der EUnetHTA-Bericht zur NIPD [22] erschien nach Abschluss der systematischen Recherche, wurde aber bei der Erstellung des Abschlussberichts berücksichtigt (siehe Abschnitt A4.1). Die SÜ enthalten keine weiteren Primärstudien, die nicht im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert wurden.

Im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts wurden Flöck 2017 als Primärstudie und Gil 2017 und Badeau 2017 als SÜs identifiziert und eingeschlossen. Die SÜs werden zusammen mit dem EUnetHTA-Bericht zur NIPD in Abschnitt A4.1 diskutiert.

A4.3.4 Ethische Dimension von NIPD

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass ethische Fragestellungen der NIPD nicht bearbeitet worden seien.

Wie in Kapitel 5 adressiert, ist die ethische Dimension der NIPD dem G-BA als Beschlussgremium bekannt. Daher wurde sie im Rahmen dieses Berichts nicht bearbeitet.

Es ergab sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

A4.3.5 Mögliche Verortung von NIPD im Untersuchungsalgorithmus

In mehreren Stellungnahmen wurde ausführlich diskutiert, wie die NIPD im Untersuchungsalgorithmus in Deutschland verortet werden sollte.

Die auftragsgemäße Fragestellung des Berichts sind eine Bewertung der diagnostischen Eigenschaften von NIPD zur Erkennung von Trisomie 13, 18 und 21 sowie eine Berechnung hypothetischer Szenarien. Eine Empfehlung dazu, ob und wie NIPD im Untersuchungsalgorithmus in Deutschland verortet werden sollte, ist dagegen nicht Inhalt des Berichts.

Um weiterführend einschätzen zu können, wie realitätsnah die betrachteten Szenarien sind, wurden die Stellungnehmenden auch in der mündlichen Erörterung um ihre Einschätzung gebeten. Dabei wurde insbesondere dafür plädiert, die Ultraschalluntersuchung als Erstlinientest beizubehalten beziehungsweise eine NIPD nur in Kombination mit einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung durchzuführen. Außerdem wurde an dieser Stelle unterstrichen, dass eine NIPD für alle schwangeren Frauen aufgrund der hohen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse bei Frauen mit niedrigem Risiko als problematisch angesehen werde.

In 1 Stellungnahme wurde angemerkt, dass beim Nachweis von fetalen Fehlbildungen in einer Ultraschalluntersuchung eine invasive Diagnostik indiziert sei, da das Risiko für Chromosomenstörungen bestehe, die nicht mittels NIPD erkannt werden könnten. Wenn ein Teil der schwangeren Frauen eine invasive Diagnostik anstelle NIPD erhält, da eine zuvor durchgeführte Diagnostik auf andere mögliche Befunde abseits von Trisomie 13, 18 oder 21 hindeutet, kann dies die Möglichkeiten von NIPD, invasive Diagnostik zu reduzieren, einschränken. Die Stellungnehmenden wurden im Rahmen der Erörterung um ihre Einschätzung bezüglich der Relevanz dieses Zusammenhangs in der Praxis gebeten. Aus der Diskussion konnte jedoch keine verlässliche Schätzung abgeleitet werden. In der Erörterung ergab sich zusätzlich der Aspekt, dass ein Teil der schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach einem auffälligen ETS, weitere nicht invasive Diagnostik erhält, z. B. einen Feinultraschall, und aufgrund der weiterführenden Befunde letztlich keine invasive Diagnostik.

Aufgrund dieser Zusammenhänge, die mangels Datenbasis in den Berechnungen der hypothetischen Szenarien nicht berücksichtigt werden konnten, könnte die Anzahl invasiver Diagnostiken im betrachteten Szenario nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPD am Beispiel von ETS) überschätzt und in den Szenarien mit NIPD unterschätzt sein.

Es ergab sich folgender Änderungsbedarf für den Bericht: In Kapitel 5 werden die oben beschriebenen Zusammenhänge und eine dadurch bedingte mögliche Einschränkung der Möglichkeiten der NIPD bezüglich der Reduktion invasiver Diagnostik diskutiert.

A4.3.6 Fazit des Berichts

In 1 Stellungnahme wurde beim Fazit Änderungsbedarf im Sinne einer Präzisierung gesehen.

Es ergab sich folgende Änderung des Berichts: Das Fazit wurde so weit inhaltlich im Einklang mit der Gesamtinterpretation des Berichts entsprechend dem Änderungsvorschlag angepasst (siehe Kapitel 6).

A5 Literatur

1. EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT prevalence data tables: cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2011 - 2015 [online]. 04.07.2017 [Zugriff: 27.09.2017]. URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
2. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttmann A. Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. JAMA 2016; 316(4): 420-428.
3. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish down syndrome population. Am J Med Genet 2013; 161A(4): 642-649.
4. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome: a short review. Braz J Biol 2008; 68(2): 447-452.
5. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome: genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. Rocznik Panstw Zakl Hig 2015; 66(3): 189-194.
6. Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, Vitale L, Caracausi M, Piovesan A et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. Hum Mol Genet 2016; 25(12): 2525-2538.
7. Kahler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. Ultraschall Med 2013; 34(5): 435-440.
8. Bundeszentrale für Gesellschaftliche Aufklärung. Pränataldiagnostik: Informationen über Beratung und Hilfen bei Fragen zu vorgeburtlichen Untersuchungen [online]. 04.2008 [Zugriff: 06.03.2017]. URL: http://www.bzga.de/botmed_13625300.html.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) [online]. 10.12.1985 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-38/RL_Mutter-1885-12-10.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf.
11. Willruth AM. Genetische Diagnostik in der Frühschwangerschaft. Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie 2014; 10(1): 34-47.
12. LifeCodexx. PraenaTest [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://lifecodexx.com/fuer-aerzte/praenatest>.
13. Ariosa Diagnostics. Harmony Prenatal Test: technology [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://www.ariosadx.com/healthcare-professionals/technology>.

14. Natera. Panorama: about [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://www.natera.com/panorama-test>.
15. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter: konsensbasierte Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen [online]. 07.2016 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0511_S2k_Down-Syndrom-Kinder-Jugendliche_2016-09.pdf.
16. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD012600.
17. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
18. Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016; 36(5): 391-396.
19. 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; 6(1): e010002.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik: vorläufiger Berichtsplan; Auftrag P17-01 [online]. 23.03.2017 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/P17-01_Versicherteninformation-zur-Praenataldiagnostik_Vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antrag auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekular-genetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 SGB V [online]. 04.07.2016 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3933/2016-08-18_Einleitung-Beratungsverf_nicht-invasive-Praenataldiagnostik_Antrag.pdf.
22. Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ballini L. Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing: EUnetHTA project ID OTCA03; rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment; version 1.5 [online]. 23.02.2018 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/OTCA03_Screening-of-fetal-trisomies-21-18-and-13-by-noninvasive-prenatal-testing_V1.5.pdf.

23. Schweizerische Eidgenossenschaft. Pränatalscreening für Trisomie 21, 18 und 13: Faktenblatt [online]. 20.06.2017 [Zugriff: 18.10.2017]. URL: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/leistungen-und-tarife/leistungen-bei-mutterschaft/faktenblatt-pr%C3%A4natal-screening-f%C3%BCr-trisomie.pdf.download.pdf/Faktenblatt%20Pr%C3%A4natal%20Screening%20f%C3%BCr%20Trisomie.pdf>.
24. UZ Leuven. Non-invasive prenatal test (NIPT) [online]. 27.09.2017 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <https://www.uzleuven.be/en/nipt>.
25. Niederlande erlaubt Pränataltest für alle Schwangeren. Ärzteblatt [online] 31.03.2017. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/73893/Niederlande-erlaubt-Praenataltest-fuer-alle-Schwangeren>.
26. UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on fetal anomaly screening in pregnancy [online]. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <https://legacyscreening.phe.org.uk/fetalanomalies>.
27. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.
28. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138(1): 40-44.
29. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.
30. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-536.
31. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
32. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
33. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. Am Stat 1996; 50(1): 63-68.
34. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol 2005; 58(10): 982-990.
35. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. J Clin Epidemiol 2006; 59(12): 1331-1332.

36. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
37. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
39. Verinata Health. Comparison of aneuploidy risk evaluations: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.07.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01663350>.
40. Roche Sequencing Solutions. Non-invasive chromosomal examination of trisomy study (NEXT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.07.2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511458>.
41. Sequenom. Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.09.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00847990>.
42. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1330-1337.
43. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 61-66.
44. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 799-808.
45. Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA, Prats P, Rodriguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(10): 1196-1201.
46. Le Conte G, Letourneau A, Jani J, Kleinfinger P, Lohmann L, Costa JM et al. Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as a screening test for trisomy 21, 18 and 13 in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18.08.2017 [Epub ahead of print].
47. Du E, Feng C, Cao Y, Yao Y, Lu J, Zhang Y. Massively parallel sequencing (MPS) of cell-free fetal DNA (cffDNA) for trisomies 21, 18, and 13 in twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet* 2017; 20(3): 242-249.
48. Flock A, Tu NC, Ruland 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; 296(5): 923-928.

49. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 45-52.
50. Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2014; 34(4): 335-340.
51. Lee MY, Cho DY, Won HS, Hwang AR, Jeong B, Kim J et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58(5): 340-345.
52. Ma J, Wang Y, Wang W, Dong Y, Xu C, Zhou A et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation (cPAL) based sequencing method for non-invasive prenatal testing in trisomy detection by a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 01.07.2016.
53. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22.06.2017 [Epub ahead of print].
54. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(2): 137.e1-e8.
55. 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; 372(17): 1589-1597.
56. Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 232-236.
57. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, Van den Boom D et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 365.e1-e12.
58. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 36-41.
59. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 698-704.
60. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 705-711.

61. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 700-706.
62. Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 2014; 34(2): 185-191.
63. Verweij EJ, Jacobsson B, Van Scheltema PA, De Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013; 33(10): 996-1001.
64. Wang L, Meng Q, Tang X, Yin T, Zhang J, Yang S et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54(5): 527-531.
65. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep* 2016; 4(6): 715-718.
66. Sequenom. Clinical evaluation of the SEQuReDx trisomy test in low risk pregnancies: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01597063>.
67. Sequenom. Clinical evaluation of the SEQuReDx T21 test in high risk pregnancies: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01555346>.
68. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. T21,18 and 13 screening by cell free fetal DNA in low risk patients (DEPOSA): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.08.2017 [Zugriff: 28.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02424474>.
69. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Non invasive prenatal testing of Down syndrome: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.11.2015 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02127515>.
70. Centre Hospitalier Universitaire de Québec. Study of the efficacy of new non-invasive prenatal tests for screening for fetal trisomies using maternal blood: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.01.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01925742>.
71. Natera. Prenatal non-invasive aneuploidy test utilizing SNPs trial (PreNATUS): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.04.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01545674>.
72. Progenity. Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.09.2017 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02317965>.

73. Progenity. Expanded noninvasive genomic medical assessment: the Enigma study; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02787486>.
74. Natera. Multiple gestation study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02278536>.
75. Natera. High risk multiple gestation study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2017 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02278874>.
76. Premaitha Health. A safer pre-natal diagnosis using free DNA in maternal blood (IONA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2017 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01472523>.
77. Peking Union Medical College Hospital. Down syndrome screening based on dried blood spots and cell-free fetal DNA (DBS&CFF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01837979>.
78. Premaitha Health. Clinical evaluation of the IONA test for non-invasive pre natal screening in twin pregnancies (TWIN): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.06.2017 [Zugriff: 16.01.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200041>.
79. The Second Hospital of Hebei Medical University. The value of noninvasive prenatal testing in pregnancies of Hebei province: a prospective multi-center study [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 02.11.2017 [Zugriff: 16.01.2018]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22158>.
80. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 156-173.
81. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects [online]. 22.05.2014 [Zugriff: 02.11.2017]. (KCE Reports; Band 222). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_%20test_Report.pdf.
82. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 2014; 4(11): e005922.
83. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 42-47.
84. Benn P, Curnow KJ, Chapman S, Michalopoulos SN, Hornberger J, Rabinowitz M. An economic analysis of cell-free DNA non-invasive prenatal testing in the US general pregnancy population. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132313.

85. Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One* 2014; 9(4): e93559.
86. Mersy E, De Die-Smulders CE, Coumans AB, Smits LJ, De Wert GM, Frints SG et al. Advantages and disadvantages of different implementation strategies of non-invasive prenatal testing in Down Syndrome screening programmes. *Public Health Genomics* 2015; 18(5): 260-271.
87. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M et al. First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. first-trimester combined screening: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19.09.2017 [Epub ahead of print].
88. Eiben B, Krapp M, Borth H, Kutur N, Kreiselmaier P, Glaubitz R et al. Single nucleotide polymorphism-based analysis of cell-free fetal DNA in 3000 cases from Germany and Austria. *Ultrasound Int Open* 2015; 1(1): E8-E11.
89. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing; part I: clinical impact. *Prenat Diagn* 2016; 36(12): 1083-1090.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Benachi 2015

Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1330-1337.

Bevilacqua 2015

Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 61-66.

Bianchi 2014

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 799-808.

Verinata Health. Comparison of aneuploidy risk evaluations: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.07.2013 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01663350>.

Comas 2015

Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA, Prats P, Rodriguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(10): 1196-1201.

Le Conte 2017

Le Conte G, Letourneau A, Jani J, Kleinfinger P, Lohmann L, Costa JM et al. Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as a screening test for trisomy 21, 18 and 13 in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18.08.2017 [Epub ahead of print].

Du 2017

Du E, Feng C, Cao Y, Yao Y, Lu J, Zhang Y. Massively parallel sequencing (MPS) of cell-free fetal DNA (cffDNA) for trisomies 21, 18, and 13 in twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet* 2017; 20(3): 242-249.

Gil 2016

Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 45-52.

Flöck 2017

Flock A, Tu NC, Ruland 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; 296(5): 923-928.

Huang 2014

Huang X, Zheng J, Chen M, Zhao Y, Zhang C, Liu L et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2014; 34(4): 335-340.

Lee 2015

Lee MY, Cho DY, Won HS, Hwang AR, Jeong B, Kim J et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58(5): 340-345.

Ma 2016

Ma J, Wang Y, Wang W, Dong Y, Xu C, Zhou A et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation (cPAL) based sequencing method for non-invasive prenatal testing in trisomy detection by a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 01.07.2016.

Miltoft 2017

Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22.06.2017 [Epub ahead of print].

Norton 2012

Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(2): 137.e1-e8.

Norton 2015

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; 372(17): 1589-1597.

Roche Sequencing Solutions. Non-invasive chromosomal examination of trisomy study (NEXT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.07.2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511458>.

Persico 2016

Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 232-236.

Porreco 2014

Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, Van den Boom D et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 365.e1-e12.

Sequenom. Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.09.2011 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00847990>.

Quezada 2015

Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 36-41.

Sarno 2016

Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 698-704.

Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 705-711.

Song 2013

Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 700-706.

Stumm 2014

Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 2014; 34(2): 185-191.

Verweij 2013

Verweij EJ, Jacobsson B, Van Scheltema PA, De Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D et al. European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013; 33(10): 996-1001.

Wang 2015

Wang L, Meng Q, Tang X, Yin T, Zhang J, Yang S et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54(5): 527-531.

Zhang 2016

Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep* 2016; 4(6): 715-718.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (11): CD011767.
2. 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 Obstet Gynecol* 2017; 50(3): 302-314.
3. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 156-173.
4. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 249-266.
5. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabe E, Heibert Arnlind M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96(1): 7-18.
6. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
7. Metcalfe A, Hippman C, Pastuck M, Johnson JA. Beyond trisomy 21: additional chromosomal anomalies detected through routine aneuploidy screening. *J Clin Med* 2014; 3(2): 388-415.
8. Nshimyumukiza L, Menon S, Hina H, Rousseau F, Reinharz D. Cell-free DNA noninvasive prenatal screening for aneuploidy versus conventional screening: a systematic review of economic evaluations. *Clin Genet* 14.10.2017 [Epub ahead of print].
9. Swedish Council on Health Technology Assessment. Non-invasive prenatal test for Down's syndrome [Schwedisch] [online]. In: HTA (Wiley), 11.04.2017. 23.06.2015 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: http://www.sbu.se/contentassets/0dcc05c3977b45bcb598a20909f2d07b/analys_fosterdna_kvinnans_blod_icke-invasiv_fosterdiagnostik_nipt_201503.pdf.

10. 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; 6(1): e010002.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (Population)

1. Bestwick JP, Wald NJ. Antenatal reflex DNA screening for trisomy 18 and trisomy 13 in addition to Down's syndrome. *J Med Screen* 2016; 23(4): 171-174.
2. Clark-Ganheart CA, Fries MH, Leifheit KM, Jensen TJ, Moreno-Ruiz NL, Ye PP et al. Use of cell-free DNA in the investigation of intrauterine fetal demise and miscarriage. *Obstet Gynecol* 2015; 125(6): 1321-1329.
3. Ellison CK, Sun Y, Hogg G, Fox J, Tao H, McCarthy E et al. Using targeted sequencing of paralogous sequences for noninvasive detection of selected fetal aneuploidies. *Clin Chem* 2016; 62(12): 1621-1629.
4. Emad A, Bouchard EF, Lamoureux J, Ouellet A, Dutta A, Klingbeil U et al. Validation of automatic scanning of microscope slides in recovering rare cellular events: application for detection of fetal cells in maternal blood. *Prenat Diagn* 2014; 34(6): 538-546.
5. Li PQ, Zhang J, Fan JH, Zhang YZ, Hou HY. Development of noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by RT-MLPA with a new set of SNP markers. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(1): 67-73.
6. Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, Bi W, Ward PA, Peacock S et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(6): 691.e1-691.e6.
7. Wells D, Kaur K, Grifo J, Glassner M, Taylor JC, Fragouli E et al. Clinical utilisation of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. *J Med Genet* 2014; 51(8): 553-562.
8. Zhang L, Zhu Q, Wang H, Liu S. Count-based size-correction analysis of maternal plasma DNA for improved noninvasive prenatal detection of fetal trisomies 13, 18, and 21. *Am J Transl Res* 2017; 9(7): 3469-3473.

Nicht E2 (Indextest)

1. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 609-615.
2. Calabrese G, Fantasia D, Alfonsi M, Morizio E, Celentano C, Guanciali Franchi P et al. Aneuploidy screening using circulating fetal cells in maternal blood by dual-probe FISH protocol: a prospective feasibility study on a series of 172 pregnant women. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4(6): 634-640.

3. Dhallan R, Guo X, Emche S, Damewood M, Bayliss P, Cronin M et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet* 2007; 369(9560): 474-481.
4. El Khattabi LA, Rouillac-le Sciellour C, Le Tessier D, Luscan A, Coustier A, Porcher R et al. Could digital PCR be an alternative as a non-invasive prenatal test for trisomy 21: a proof of concept study. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155009.
5. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(42): 16266-16271.
6. Fang Y, Wang G, Wang C, Suo F, Gu M, Xia Y. The diagnosis pattern of mid-trimester fetal chromosomal aneuploidy in Xuzhou and the clinical applications. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73(2): 267-270.
7. Ghanta S, Mitchell ME, Ames M, Hidestrand M, Simpson P, Goetsch M et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 21 using tandem single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2010; 5(10): e13184.
8. Guanciali Franchi P, Palka C, Morizio E, Sabbatinelli G, Alfonsi M, Fantasia D et al. Sequential combined test, second trimester maternal serum markers, and circulating fetal cells to select women for invasive prenatal diagnosis. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189235.
9. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, Guo Q, Chen J, Quan S et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS One* 2014; 9(10): e110240.
10. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Luthgens K, Schmid M et al. First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. first-trimester combined screening: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19.09.2017 [Epub ahead of print].
11. Langlois S, Duncan A. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(9): 955-960.
12. Lau TK, Cheung SW, Lo PS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(3): 254-264.
13. Li SW, Barrett AN, Gole L, Tan WC, Biswas A, Tan HK et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J* 2015; 56(1): 47-52.
14. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1): 41-50.

15. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 210-218.
16. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryynanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(7): 769-774.
17. Robson SC, Chitty LS, Morris S, Verhoef T, Ambler G, Wellesley DG et al. Evaluation of array comparative genomic hybridisation in prenatal diagnosis of fetal anomalies: a multicentre cohort study with cost analysis and assessment of patient, health professional and commissioner preferences for array comparative genomic hybridisation. *Efficacy and Mechanism Evaluation* 2017; 4(1): v-xx, 1-103.
18. Sehnert AJ, Rhee B, Comstock D, De Feo E, Heilek G, Burke J et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 2011; 57(7): 1042-1049.
19. Stumm M, Entezami M, Trunk N, Beck M, Locherbach J, Wegner RD et al. Noninvasive prenatal detection of chromosomal aneuploidies using different next generation sequencing strategies and algorithms. *Prenat Diagn* 2012; 32(6): 569-577.
20. Tu S, Rosenthal M, Wang D, Huang J, Chen Y. Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123(Suppl 3): 12-22.

Nicht E3 (Referenztests)

1. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ* 2016; 354: i3426.
2. Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1225-1232.
3. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(5): 527.e1-e17.
4. Eiben B, Krapp M, Borth H, Kutur N, Kreiselmaier P, Glaubitz R et al. Single nucleotide polymorphism-based analysis of cell-free fetal DNA in 3000 cases from Germany and Austria. *Ultrasound Int Open* 2015; 1(1): E8-E11.
5. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, Duca S, Polverari A, Faieta M et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn* 2017; 37(6): 593-601.
6. Fosler L, Winters P, Jones KW, Curnow KJ, Sehnert AJ, Bhatt S et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(4): 470-477.

7. Hu H, Liu H, Peng C, Deng T, Fu X, Chung C et al. Clinical experience of non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing in 190,277 patient samples. *Curr Mol Med* 2016; 16(8): 759-766.
8. Jin Y, Miao Z, Ge J, Zhang W, Li S, Liu X. Prenatal diagnosis of fetal chromosome aneuploidy by massively parallel genomic sequencing [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94(23): 1788-1790.
9. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 9525-9530.
10. Korostelev S, Totchiev G, Kanivets I, Gnetetskaya V. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(Suppl 1): 13-16.
11. Lau TK, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(8): 1370-1374.
12. Li B, Sahota DS, Lao TT, Xu J, Hu SQ, Zhang L et al. Applicability of first-trimester combined screening for fetal trisomy 21 in a resource-limited setting in mainland China. *BJOG* 2016; 123(Suppl 3): 23-29.
13. Liu J, Wang H, Xi H, Jia Z, Zhou Y, Wu L. Application of next-generation DNA sequencing for prenatal testing of fetal chromosomal aneuploidies [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2015; 32(4): 533-537.
14. Manotaya S, Xu H, Uerpaiojkit B, Chen F, Charoenvidhya D, Liu H et al. Clinical experience from Thailand: noninvasive prenatal testing as screening tests for trisomies 21, 18 and 13 in 4736 pregnancies. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 224-231.
15. McCullough RM, Almasri EA, Guan X, Geis JA, Hicks SC, Mazloom AR et al. Non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing: clinical experience; 100,000 clinical samples. *PLoS One* 2014; 9(10): e109173.
16. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing; part I: clinical impact. *Prenat Diagn* 2016; 36(12): 1083-1090.
17. Perez-Pedregosa J, Paredes Ros B, Calles Hernandez LC, Izquierdo Lopez L, Cabrillo Rodriguez E, Hurtado Caballero IV et al. Non-invasive prenatal screening for aneuploidy through analysis of cell-free fetal DNA from maternal blood [Spanisch]. *Progresos de Obstetricia y Ginecologia* 2015; 58(3): 113-117.
18. Qiang R, Cai N, Wang X, Wang L, Cui K, Wang W et al. Detection of trisomies 13, 18 and 21 using non-invasive prenatal testing. *Exp Ther Med* 2017; 13(5): 2304-2310.

19. Sago H, Sekizawa A. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn* 2015; 35(4): 331-336.
20. Shi WL, Zhang H, Wu D, Chu Y, Liao SX. Non-invasive prenatal testing (NIPT) detected chromosome aneuploidies and beyond in a clinical setting. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(9): 18250-18254.
21. Strah D, Ovnicek P, Bernik J. Non-invasive prenatal cell-free fetal DNA testing for down syndrome and other chromosomal abnormalities. *Zdravniski Vestnik* 2015; 84(11): 727-733.
22. Tan Y, Gao Y, Lin G, Fu M, Li X, Yin X et al. Noninvasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies with treatment of assisted reproductive techniques (ART) in a single center. *Prenat Diagn* 2016; 36(7): 672-679.
23. Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP, Old R, Morris JK, Cheng R et al. Prenatal reflex DNA screening for trisomies 21, 18, and 13. *Genet Med* 09.11.2017 [Epub ahead of print].
24. Wang S, Gao Z, Lu Y, Li Y, Jiang S, Wang L et al. Detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women at advanced maternal age during the first trimester [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34(5): 655-658.
25. Wang SJ, Gao ZY, Lu YP, Li YL, You YQ, Zhang LW et al. Value of detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma in the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47(11): 808-812.
26. Wang T, He Q, Li H, Ding J, Wen P, Zhang Q et al. An optimized method for accurate fetal sex prediction and sex chromosome aneuploidy detection in non-invasive prenatal testing. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159648.
27. Willems PJ, Dierickx H, Vandenaeker E, Bekedam D, Segers N, Debouille K et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn* 2014; 6(1): 7-12.
28. Yao H, Jiang F, Hu H, Gao Y, Zhu Z, Zhang H et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(1): 17-24.
29. Yu B, Lu BY, Zhang B, Zhang XQ, Chen YP, Zhou Q et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(27): e7114.
30. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5): 530-538.
31. Zhou Q, Pan L, Chen S, Chen F, Hwang R, Yang X et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn* 2014; 34(11): 1061-1065.

32. Zhu H, Miao Z, Qian Y, Li H, Jin J, He J et al. Detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma for noninvasive prenatal screening of fetal chromosomal aneuploidies in women of advanced maternal age [Chinesisch]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017; 46(3): 256-261.

Nicht E4 (Zielgrößen)

1. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R et al. Performance and indications of noninvasive prenatal testing using cell free circulating fetal DNA (cffDNA) for the detection of fetal trisomy 21, 18 and 13 in France [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45(6): 633-640.
2. Del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 204-211.
3. Dheedene A, Sante T, De Smet M, Vanbellinghen JF, Grisart B, Vergult S et al. Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. *Prenat Diagn* 2016; 36(8): 699-707.
4. Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 580-583.
5. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1): 34-40.
6. Kim S, Jung H, Han SH, Lee S, Kwon J, Kim MG et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Genomics* 2016; 9(1): 22.
7. Liao C, Yin AH, Peng CF, Fu F, Yang JX, Li R et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(20): 7415-7420.
8. McLennan A, Palma-Dias R, Da Silva Costa F, Meagher S, Nisbet DL, Scott F. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice: an audit of NIPT and combined first-trimester screening in an unselected Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56(1): 22-28.
9. Oneda B, Steindl K, Masood R, Reshetnikova I, Krejci P, Baldinger R et al. Noninvasive prenatal testing: more caution in counseling is needed in high risk pregnancies with ultrasound abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 200: 72-75.
10. Shi X, Zhang Z, Cram DS, Liu C. Feasibility of noninvasive prenatal testing for common fetal aneuploidies in an early gestational window. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 24-28.

11. Wang S, Huang S, Ma L, Liang L, Zhang J, Zhang J et al. Maternal X chromosome copy number variations are associated with discordant fetal sex chromosome aneuploidies detected by noninvasive prenatal testing. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 113-116.
12. Xu H, Wang S, Ma LL, Huang S, Liang L, Liu Q et al. Informative priors on fetal fraction increase power of the noninvasive prenatal screen. *Genet Med* 09.11.2017 [Epub ahead of print].
13. Zhou X, Sui L, Xu Y, Song Y, Qi Q, Zhang J et al. Contribution of maternal copy number variations to false-positive fetal trisomies detected by noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2017; 37(4): 318-322.

Nicht E5 (Studententypen)

1. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussieres L, Goupil S et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn* 2015; 35(5): 471-476.
2. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 322.e1-e5.
3. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1): 21-25.
4. Bayindir B, Dehaspe L, Brison N, Brady P, Ardui S, Kammoun M et al. Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(10): 1286-1293.
5. Beamon CJ, Hardisty EE, Harris SC, Vora NL. A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med* 2014; 16(9): 681-687.
6. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012; 119(5): 890-901.
7. Bianchi DW, Prosen T, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Rava RP et al. Massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in 113 cases of fetal nuchal cystic hygroma. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5): 1057-1062.
8. Bijok J, Gorzelnik K, Massalska D, Ilnicka A, Pawlowska B, Zimowski JG et al. Non-invasive prenatal diagnosis of the most common aneuploidies with cell-free fetal DNA in maternal serum: preliminary results [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(3): 208-213.
9. Bischoff FZ, Sinacori MK, Dang DD, Marquez-Do D, Horne C, Lewis DE et al. Cell-free fetal DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 493-500.

10. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, Van den Boom D et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2012; 32(8): 730-734.
11. Chaveeva P, Yankova M, Stratieva V, Dimitrov I, Shterev A. Clinical implementation of cell-free DNA analysis in maternal blood in screening for aneuploidies in singleton pregnancies [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2016; 55(2): 10-15.
12. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011; 6(7): e21791.
13. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71(11): 637-639.
14. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011; 342: c7401.
15. Crea F, Forman M, Hulme R, Old RW, Ryan D, Mazey R et al. The IONA test: development of an automated cell-free DNA-based screening test for fetal trisomies 13, 18, and 21 that employs the Ion Proton semiconductor sequencing platform. *Fetal Diagn Ther* 08.02.2017 [Epub ahead of print].
16. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome: a cost sensitivity analysis. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 636-642.
17. Davis C, Cuckle H, Yaron Y. Screening for Down syndrome: incidental diagnosis of other aneuploidies. *Prenat Diagn* 2014; 34(11): 1044-1048.
18. Deng YH, Yin AH, He Q, Chen JC, He YS, Wang HQ et al. Non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(4): 641-646.
19. Dey M, Agarwal S, Sharma S. Non-invasive prenatal diagnosis: a review. *Int J Pharm Sci Res* 2013; 4(4): 1348-1355.
20. Dondorp W, De Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P et al. Correction: "Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening" (*Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1438-1450). *Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1592.
21. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 205.e1-e11.

22. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(6): 342-344.
23. Faas BH, De Ligt J, Janssen I, Eggink AJ, Wijnberger LD, Van Vugt JM et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies using massively parallel sequencing-by-ligation and evidence that cell-free fetal DNA in the maternal plasma originates from cytotrophoblastic cells. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(Suppl 1): S19-S26.
24. Feenstra H, Dunn T, Lewis D, Herrera K, Foroutan J, Calabio R et al. Complexity of noninvasive prenatal screening and diagnostic testing for an unbalanced translocation involving chromosomes 5 and 18. *Prenat Diagn* 2014; 34(2): 195-198.
25. Futch T, Spinosa J, Bhatt S, De Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 569-574.
26. Gerundino F, Giachini C, Contini E, Benelli M, Marseglia G, Giuliani C et al. Validation of a method for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies risk and considerations for its introduction in the Public Health System. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(6): 710-716.
27. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71(5): 275-276.
28. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, Deluen C, Pescia G, Nicolaides KH et al. A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 707-710.
29. Hall GK, Mackie FL, Hamilton S, Evans A, McMullan DJ, Williams D et al. Chromosomal microarray analysis allows prenatal detection of low level mosaic autosomal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2014; 34(5): 505-507.
30. Hall MP, Hill M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, Westemeyer M, Saucier J et al. Non-invasive prenatal detection of trisomy 13 using a single nucleotide polymorphism- and informatics-based approach. *PLoS One* 2014; 9(5): e96677.
31. Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy [Niederländisch]. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2013. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201335NIPT_bij_verhoogd_risico_op_trisomie.pdf.
32. Hu H, Jiang Y, Zhang M, Liu S, Hao N, Zhou J et al. A prospective clinical trial to compare the performance of dried blood spots prenatal screening for Down's syndrome with conventional non-invasive testing technology. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(5): 547-553.

33. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects [online]. (KCE Reports; Band 222). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_222_Non_invasive_prenatal_test_Report.pdf.
34. Hyett J. Non-invasive prenatal testing for Down syndrome. *Aust Prescr* 2014; 37(2): 51-55.
35. Jensen TJ, Zwiefelhofer T, Tim RC, Dzakula Z, Kim SK, Mazloom AR et al. High-throughput massively parallel sequencing for fetal aneuploidy detection from maternal plasma. *PLoS One* 2013; 8(3): e57381.
36. Jiang F, Ren J, Chen F, Zhou Y, Xie J, Dan S et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 57.
37. Jin J, Yang J, Chen Y, Huang J. Systematic review and meta-analysis of non-invasive prenatal DNA testing for trisomy 21: implications for implementation in China. *Prenat Diagn* 2017; 37(9): 864-873.
38. Johansen P, Richter SR, Balslev-Harder M, Miltoft CB, Tabor A, Duno M et al. Open source non-invasive prenatal testing platform and its performance in a public health laboratory. *Prenat Diagn* 2016; 36(6): 530-536.
39. Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, Homfray T, Papageorghiou A, Bhide A et al. Estimation of detection rates of aneuploidy in high-risk pregnancy using an approach based on nuchal translucency and non-invasive prenatal testing: a cohort study. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38(4): 254-261.
40. Kim S, Jung H, Han SH, Lee S, Kwon J, Kim MG et al. An adaptive detection method for fetal chromosomal aneuploidy using cell-free DNA from 447 Korean women. *BMC Med Genomics* 2016; 9(1): 61.
41. Kou KO, Poon CF, Kwok SL, Chan KY, Tang MH, Kan AS et al. Effect of non-invasive prenatal testing as a contingent approach on the indications for invasive prenatal diagnosis and prenatal detection rate of Down's syndrome. *Hong Kong Med J* 2016; 22(3): 223-230.
42. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, Achilleos A, Mina P, Neofytou M et al. Cell-free DNA analysis of targeted genomic regions in maternal plasma for non-invasive prenatal testing of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and fetal sex. *Clin Chem* 2016; 62(6): 848-855.
43. Laczmanska I, Stembalska A. Non-invasive fetal trisomy (NIFTY) test in prenatal diagnosis [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2014; 85(4): 300-303.
44. Langlois S, Brock JA, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J et al. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(2): 177-183.

45. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn* 2013; 33(5): 409-415.
46. Lo KK, Karampetsou E, Boustred C, McKay F, Mason S, Hill M et al. Limited clinical utility of non-invasive prenatal testing for subchromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 2016; 98(1): 34-44.
47. Lo YMD. Noninvasive prenatal diagnosis: from dream to reality. *Clin Chem* 2015; 61(1): 32-37.
48. Meck JM, Kramer Dugan E, Matyakhina L, Aviram A, Trunca C, Pineda-Alvarez D et al. Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(2): 214.e1-e5.
49. Mersy E, Smits LJ, Van Winden LA, De Die-Smulders CE, Paulussen AD, Macville MV et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4): 318-329.
50. Mundy L, Hiller JE. Non-invasive prenatal diagnostic test for Down's syndrome: Horizon scanning technology prioritising summary [online]. 08.2008 [Zugriff: 06.06.2017]. URL: http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA2575AD0080F351/%24File/Volume_21_Aug_2008_No-invasive%20prenatal%20diagnostic%20test%20for%20Down%27s%20Syndrome.pdf.
51. Mundy L, Hiller JE. Non-invasive prenatal diagnostic test for trisomy-21 (Down's syndrome): Horizon scanning technology prioritising summary [online]. 11.2009 [Zugriff: 06.06.2017]. URL: <http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/%24File/PS%20Update%20NIPD%20for%20Down%27s%20syndrome.pdf>.
52. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(5): 374.e1-e6.
53. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(3): 173-175.
54. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 575-579.
55. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Gil MM, Wright D. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 185-192.

56. Norton ME, Baer RJ, Wapner RJ, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(6): 727.e1-e6.
57. Norton ME, Baer RJ, Wapner RJ, Kuppermann M, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71(10): 576-578.
58. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14(3): 296-305.
59. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011; 13(11): 913-920.
60. Papageorghiou AT, Khalil A, Forman M, Hulme R, Mazey R, Mousa HA et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(2): 188-193.
61. Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal plasma: emerging clinical applications. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 483-490.
62. Platt LD, Janicki MB, Prosen T, Goldberg JD, Adashek J, Figueroa R et al. Impact of noninvasive prenatal testing in regionally dispersed medical centers in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 368.e1-e7.
63. Qi G, Yi J, Han B, Liu H, Guo W, Shi C et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: experience from a center. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(41): e5126.
64. Sekiguchi M, Sasaki A, Wada S, Ozawa N, Sago H. Impact of the introduction of non-invasive prenatal genetic testing on invasive tests: a single-center study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017; 57(1): 35-36.
65. Shaw SW, Hsiao CH, Chen CY, Ren Y, Tian F, Tsai C et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 13-17.
66. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 55-60.
67. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 319.e1-e9.

68. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn* 2015; 35(12): 1243-1246.
69. Strom CM, Anderson B, Tsao D, Zhang K, Liu Y, Livingston K et al. Improving the positive predictive value of Non-Invasive Prenatal Screening (NIPS). *PLoS One* 2017; 12(3): e0167130.
70. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 174-184.
71. Taneja PA, Prosen TL, De Feo E, Kruglyak KM, Halks-Miller M, Curnow KJ et al. Fetal aneuploidy screening with cell-free DNA in late gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(3): 338-342.
72. Taneja PA, Snyder HL, De Feo E, Kruglyak KM, Halks-Miller M, Curnow KJ et al. Noninvasive prenatal testing in the general obstetric population: clinical performance and counseling considerations in over 85000 cases. *Prenat Diagn* 2016; 36(3): 237-243.
73. Tong YK, Jin S, Chiu RW, Ding C, Chan KC, Leung TY et al. Noninvasive prenatal detection of trisomy 21 by an epigenetic-genetic chromosome-dosage approach. *Clin Chem* 2010; 56(1): 90-98.
74. Van den Oever JM, Balkassmi S, Johansson LF, Adama van Scheltema PN, Suijkerbuijk RF, Hoffer MJ et al. Successful noninvasive trisomy 18 detection using single molecule sequencing. *Clin Chem* 2013; 59(4): 705-709.
75. Van den Oever JM, Balkassmi S, Verweij EJ, Van Iterson M, Adama van Scheltema PN, Oepkes D et al. Single molecule sequencing of free DNA from maternal plasma for noninvasive trisomy 21 detection. *Clin Chem* 2012; 58(4): 699-706.
76. Verweij EJ, Van den Oever JM, De Boer MA, Boon EM, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(2): 81-86.
77. Verweij EJ, Van den Oever JME, De Boer MA, Boon EMJ, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(2): 81-86.
78. Walsh JM, Goldberg JD. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing: a technology assessment. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 514-520.
79. Wang T, Duan C, Shen C, Xiang J, He Q, Ding J et al. Detection of complex deletions in chromosomes 13 and 21 in a fetus by noninvasive prenatal testing. *Mol Cytogenet* 2016; 9: 3.

80. Wax JR, Cartin A, Chard R, Lucas FL, Pinette MG. Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound* 2015; 43(1): 1-6.
81. Xu C, Wang T, Liu C, Li H, Chen X, Zhu H et al. Noninvasive prenatal screening of fetal aneuploidy without massively parallel sequencing. *Clin Chem* 2017; 63(4): 861-869.
82. Yang H, Xu HB, Liu TT, He XL. Systematic review of noninvasive prenatal diagnosis for abnormal chromosome genetic diseases using free fetal DNA in maternal plasma. *Genet Mol Res* 2015; 14(3): 10603-10608.
83. Yu SC, Chan KC, Zheng YW, Jiang P, Liao GJ, Sun H et al. Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(23): 8583-8588.
84. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1233-1241.

Nicht E6 (Vollpublikation)

1. Blue Cross Blue Shield Association. Sequencing-based tests to determine fetal down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. Chicago: BCBS; 2012. (BCBS Tec Assessments; Band 27(10)).
2. Blue Cross Blue Shield Association. Sequencing-based tests to determine fetal Down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2013; 27(10): 1-6.
3. Blue Cross Blue Shield Association. Noninvasive prenatal cell-free fetal DNA-based screening for aneuploidies other than trisomy 21. Chicago: BCBS; 2013.
4. Blue Cross Blue Shield Association. Noninvasive prenatal cell-free fetal DNA-based screening for aneuploidies other than trisomy 21. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* 2014; 29(7): 1-7.
5. Hayes. *MaterniT21 noninvasive prenatal test for trisomy 21 (Down syndrome)*. Landsdale: Hayes; 2011.
6. Hayes. *Noninvasive prenatal testing (NIPT) for fetal aneuploidy*. Landsdale: Hayes; 2013.
7. Yamada T, Sekizawa A, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K et al. Maternal age-specific risk for trisomies based on clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age-specific positive predictive value and negative predictive value in Japan. *Prenat Diagn* 2017; 37(Suppl 1): 59-60.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 13, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 13, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print December 13, 2017

#	Searches
1	Down Syndrome/
2	Trisomy/
3	exp Aneuploidy/
4	Chromosomes, Human, Pair 13/
5	Chromosomes, Human, Pair 18/
6	Chromosomes, Human, Pair 21/
7	(fetal* and trisom*).ti,ab.
8	((down adj1 syndrome) or (trisom* adj1 ("13" or "18" or "21"))).ti,ab.
9	(fetal* adj3 (aneuploid* or chromosom* or karyotyp*)).ti,ab.
10	or/1-9
11	Maternal Serum Screening Tests/
12	High-Throughput Nucleotide Sequencing/
13	exp Prenatal Diagnosis/ and (DNA/ or Sequence Analysis, DNA/)
14	((massively parallel or (cell-free adj3 DNA) or cfDNA) adj3 (sequenc* or analysis)).ti,ab.
15	(maternal* adj3 (blood* or plasma*) adj3 (detect* or test* or sequenc*)).ti,ab.
16	((noninvasive* or non-invasive*) adj3 (prenatal* or fetal*) adj3 (test* or diagnosis* or detect* or screening*)).ti,ab.
17	or/11-16
18	10 and 17
19	18 not (exp animals/ not humans/)
20	19 not (comment or editorial).pt.

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher

- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search fetal*[TIAB] AND trisom*[TIAB]
#2	Search down syndrome[TIAB] OR trisom* 13[TIAB] OR trisom* 18[TIAB] OR trisom* 21[TIAB]
#3	Search (fetal*[TIAB] AND (aneuploid*[TIAB] OR chromosom*[TIAB] OR karyotyp*[TIAB]))
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search ((massively parallel[TIAB] OR (cell-free[TIAB] AND DNA[TIAB]) OR cfDNA[TIAB]) AND (sequenc*[TIAB] OR analysis[TIAB]))
#6	Search (maternal*[TIAB] AND (blood*[TIAB] OR plasma*[TIAB]) AND (detect*[TIAB] OR test*[TIAB] OR sequenc*[TIAB]))
#7	Search ((noninvasive*[TIAB] OR non-invasive*[TIAB]) AND (prenatal*[TIAB] OR fetal*[TIAB]) AND (test*[TIAB] OR diagnosis*[TIAB] OR detect*[TIAB] OR screening*[TIAB]))
#8	Search (#5 OR #6 OR #7)
#9	Search (#4 AND #8)
#10	Search (#9 NOT medline [SB])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 December 13

#	Searches
1	exp trisomy/ or *aneuploidy/
2	Down syndrome/
3	((down adj1 syndrome) or (trisom* adj1 ("13" or "18" or "21"))).ti,ab.
4	(fetal* and trisom*).ti,ab.
5	(fetal* adj3 (aneuploid* or chromosom* or karyotyp*)).ti,ab.
6	or/1-5
7	high throughput sequencing/ or maternal serum screening test/
8	DNA/ and (prenatal diagnosis/ or prenatal screening/)
9	((massively parallel or (cell-free adj3 DNA) or cfDNA) adj3 (sequenc* or analysis)).ti,ab.
10	(maternal* adj3 (blood* or plasma*) adj3 (detect* or test* or sequenc*)).ti,ab.
11	((noninvasive* or non-invasive*) adj3 (prenatal* or fetal*) adj3 (test* or diagnosis*

#	Searches
	or detect* or screening*).ti,ab.
12	or/7-11
13	6 and 12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp humans/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 12 of 12, December 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2017

ID	Search
#1	[mh ^"Down Syndrome"]
#2	[mh ^Trisomy]
#3	[mh ^Aneuploidy [mj]]
#4	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 13"]
#5	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 18"]
#6	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 21"]
#7	(fetal* and trisom*):ti,ab
#8	((down near/1 syndrome) or (trisom* near/1 (13or 18 or 21))):ti,ab
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	[mh ^"Maternal Serum Screening Tests"]
#11	[mh ^"High-Throughput Nucleotide Sequencing"]
#12	[mh "Prenatal Diagnosis"]
#13	[mh ^DNA]
#14	[mh ^"Sequence Analysis, DNA"]
#15	#12 and (#13 or #14)
#16	((massively parallel or (cell-free near/3 DNA) or cfDNA) near/3 (sequenc* or analysis)):ti,ab
#17	(maternal* near/3 (blood* or plasma*) near/3 (detect* or test* or sequenc*)):ti,ab
#18	((noninvasive* or non-invasive*) near/3 (prenatal* or fetal*) near/3 (test* or diagnosis* or detect* or screening*)):ti,ab
#19	#10 or #11 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#9 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)

ID	Search
#21	#9 and #19 in Trials

- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015

ID	Search
#1	[mh ^"Down Syndrome"]
#2	[mh ^Trisomy]
#3	[mh ^Aneuploidy [mj]]
#4	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 13"]
#5	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 18"]
#6	[mh ^"Chromosomes, Human, Pair 21"]
#7	fetal* and trisom*
#8	(down near/1 syndrome) or (trisom* near/1 (13or 18 or 21))
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	[mh ^"Maternal Serum Screening Tests"]
#11	[mh ^"High-Throughput Nucleotide Sequencing"]
#12	[mh "Prenatal Diagnosis"]
#13	[mh ^DNA]
#14	[mh ^"Sequence Analysis, DNA"]
#15	#12 and (#13 or #14)
#16	(massively parallel or (cell-free near/3 DNA) or cfDNA) near/3 (sequenc* or analysis)
#17	maternal* near/3 (blood* or plasma*) near/3 (detect* or test* or sequenc*)
#18	(noninvasive* or non-invasive*) near/3 (prenatal* or fetal*) near/3 (test* or diagnosis* or detect* or screening*)
#19	#10 or #11 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#9 and #19 in Other Reviews

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Down Syndrome
2	MeSH DESCRIPTOR Trisomy
3	MeSH DESCRIPTOR Aneuploidy EXPLODE ALL TREES
4	MeSH DESCRIPTOR Chromosomes, Human, Pair 13

Line	Search
5	MeSH DESCRIPTOR Chromosomes, Human, Pair 18
6	MeSH DESCRIPTOR Chromosomes, Human, Pair 21
7	(fetal* AND trisom*)
8	(down syndrome OR (trisom* AND ("13" OR "18" OR "21")))
9	(fetal* AND (aneuploid* OR chromosom* OR karyotyp*))
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	MeSH DESCRIPTOR Maternal Serum Screening Tests
12	MeSH DESCRIPTOR High-Throughput Nucleotide Sequencing
13	MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis EXPLODE ALL TREES
14	MeSH DESCRIPTOR DNA
15	MeSH DESCRIPTOR Sequence Analysis, DNA
16	(#13 AND (#14 OR #15))
17	((massively parallel OR (cell-free AND DNA) OR cfDNA) AND (sequenc* OR analysis))
18	(maternal* AND (blood* OR plasma*) AND (detect* OR test* OR sequenc*))
19	((noninvasive* OR non-invasive*) AND (prenatal* OR fetal*) AND (test* OR diagnosis* OR detect* OR screening*))
20	#11 OR #12 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#10 AND #20
22	(#21) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(trisomy OR down syndrome OR aneuploidy) AND (cell-free OR cfDNA OR noninvasive OR non-invasive OR blood OR plasma)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
trisomy OR down syndrome OR aneuploidy

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

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 pharmazeutischen 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 pharmazeutischen 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)?

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung einer Versicherteninformation über die bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) sowie der Einbindung von Eckpunkten, die sich gegebenenfalls aus einer zukünftigen Änderung der Mu-RL ergeben

Vom 16. Februar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2017 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) eine Versicherteninformation zu den bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) sowie der Einbindung von Eckpunkten, die sich gegebenenfalls aus einer zukünftigen Änderung der Mu-RL ergeben, erstellen.

Berlin, den 16. Februar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende:



**Konkretisierung des
Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(IQWiG):**

**Erstellung einer Versicherteninformation über die bestehenden
Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-
Richtlinien (Mu-RL) sowie der Einbindung von Eckpunkten, die sich
gegebenenfalls aus einer zukünftigen Änderung der Mu-RL ergeben**

Vom 16. Februar 2017

Mit Schreiben vom 4. Juli 2016 haben der unparteiische Vorsitzende und die unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) die Bewertung der Methode der nichtinvasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gemeinsam beantragt.

Dazu hat der Unterausschuss Methodenbewertung am 26. Januar 2017 das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V beauftragt, eine Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes der nichtinvasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL durchzuführen. Auf der Grundlage dieser Evidenzbewertung werden im G-BA die Beratungen zur NIPD fortgesetzt.

Losgelöst vom Ausgang dieser Beratungen zur konkreten Frage der nicht-invasiven Pränataldiagnostik wurde im o.g. gemeinsamen Antrag eingeschätzt, dass ein Bedarf besteht, Frauen und Paare durch eine Versicherteninformation über die in Deutschland bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik zu informieren und damit in ihrer selbstbestimmten Entscheidung zu unterstützen (siehe Antrag, S. 10).

Das IQWiG wird vor diesem Hintergrund mit der Erstellung einer Versicherteninformation beauftragt, die auch die ärztliche Aufklärung unterstützen soll.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Mit dieser Versicherteninformation soll deutlich werden, dass neben dem Recht auf Wissen und der Partizipation am wissenschaftlichen Fortschritt auch ein Recht auf Entscheidungsfreiheit und Nichtwissen besteht. Zudem gelten folgende Festlegungen:

- Die Versicherteninformation soll einen allgemeinen Teil zu in Deutschland versorgungsrelevanten, insbesondere gemäß Mu-RL erbringbaren, Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik genetisch bedingter

Erkrankungen oder deren Dispositionen enthalten. Das IQWiG beginnt mit Erteilung des Auftrags mit den Arbeiten zu diesem allgemeinen Teil.

- Die Versicherteninformation soll zudem die spezifischen Möglichkeiten und die Bedeutung der Ergebnisse der Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von Aneuploidien darstellen. Der G-BA teilt dem IQWiG zu geeigneter Zeit mit, welche Eckpunkte gegebenenfalls neu in der Mu-RL vorgesehen und für die Versicherteninformation relevant sind.
- Die Versicherteninformation soll 12 Monate nach Mitteilung der Eckpunkte fertiggestellt sein.
- Der Erstellungsprozess schließt einen qualitativen und quantitativen Nutzertest und mindestens ein Stellungnahmeverfahren ein.
- Der Auftrag umfasst (a) die Entwicklung von Printmaterialien und (b) einen Vorschlag für ein Konzept für die spätere Umsetzung einer Internet-Version. Die Umsetzung des Konzepts ist nicht Teil des Auftrags.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag des unparteiischen Vorsitzenden und der unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie der KBV und des GKV-SV vom 4. Juli 2016
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Bewertung vom 18. August 2016
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 16. Februar 2017
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

IV. Abgabetermin

Mit Erteilung des Auftrags beginnt das IQWiG, orientiert an den aktuellen Eckpunkten der Mu-RL, mit der Auftragsbearbeitung. Der Berichtsplan soll im II. Quartal 2017 vorliegen.

Ab dem Zeitpunkt, nachdem dem IQWiG die relevanten Eckpunkte der Mu-RL übermittelt wurden, sollen die Materialien (Printversion und Internet-Konzept) innerhalb von 12 Monaten (6 Monate bis Vorbericht | weitere 6 Monate für den Abschlussbericht) fertiggestellt werden.

Stellungnahme



Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche zu empirischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu invasiven Eingriffen in der Schwangerschaft

Auftrag von: AG NIPD

Bearbeitet von: Perleth, Bellmund

Datum: 26. November 2018

Letzte Aktualisierung: 26. November 2018

Dateiname: Stellungnahme NIPD 2018-11-26.docx

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Sachverhalt.....	6
2 Hintergrund.....	6
2.1 Indikation	6
3 Methodisches Vorgehen.....	6
3.1 Literaturrecherchen	6
3.2 Auswahl der Fundstellen	6
3.3 Extraktion und Bewertung der Fundstellen	7
4 Ergebnisse.....	8
4.1 Statistiken	8
4.1.1 Geburtenstatistik	8
4.1.2 Schwangerschaftsabbrüche.....	9
4.2 Weitere Datenquellen	11
4.2.1 Daten aus der Bundesauswertung des IQTiG	11
4.2.2 GKV-Frequenzstatistik	12
4.2.3 Registerdaten	13
4.2.4 Kostenerstattung durch Krankenkassen als Satzungsleistungen	13
4.3 Primärstudien, Dissertationen, sonstige Quellen	14
4.3.1 Studien	14
4.3.2 Dissertationen	15
4.3.3 Berichte des Wissenschaftlichen Diensts des Bundestags.....	17
5 Zusammenfassung / Diskussion	18
Referenzen	20
Anhang	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien.....	7
Tabelle 2:	Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt (Jahre).....	8
Tabelle 3:	Anzahl bzw. Anteil der Lebendgeborenen mit Müttern < bzw. >35 J. 2009-2017.....	9
Tabelle 4:	Anzahl bzw. Anteil der Lebendgeborenen mit Müttern >35 J. bzw. > 40 J. 2009-2017.....	9
Tabelle 5:	Frequenzstatistik zu Amniozentesen 2015-2017	12
Tabelle 6:	Frequenzstatistik zu Chorionzottenbiopsien 2015-2017	12
Tabelle 7:	Ergebnisse aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt.....	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche (absolut)	9
Abbildung 2: Schwangerschaftsabbrüche (absolut) nach Schwangerschaftswoche.....	10
Abbildung 3: Schwangerschaftsabbrüche (absolut) ab dem 2. Trimenon	11

Abkürzungsverzeichnis

cffDNA	Zellfreie fetale DNA
CVS	Chorionzottenbiopsie
ETS	Ersttrimesterscreening
FPR	Falsch-positiv-Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
N	Anzahl
NIPD	Nicht-invasive Pränataldiagnostik mittels zellfreier fetaler DNA-Analyse
PKV	Private Krankenversicherung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	Systematischer Review
SSW	Schwangerschaftswoche
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 Sachverhalt

Im Rahmen der Auswertung der eingegangenen Einschätzungen zur NIPD sowie einem Austausch zum IQWiG-Vorbericht, hat sich die AG NIPD auch zur Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik in Deutschland ausgetauscht. In diesem Zusammenhang wurde deutlich, dass eine genauere Betrachtung der deutschen Versorgungssituation im Bereich der Pränataldiagnostik anhand versorgungsepidemiologischer Daten (z.B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik in Deutschland) für die AG-Beratungen erforderlich ist.

Aus diesem Grund beauftragte die AG NIPD die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA am 27. Februar 2018, eine systematische Recherche von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vorzunehmen, und insbesondere empirische Daten zu invasiven Eingriffen in der Schwangerschaft bzw. zu Schwangerschaftsabbrüchen bei Trisomien in Deutschland zu recherchieren.

2 Hintergrund

2.1 Indikation

Der cfDNA-Test wird zur Diagnose von Trisomien von Feten im mütterlichen Blut eingesetzt. Der Test kann ab der 10. Schwangerschaftswoche eingesetzt werden.

3 Methodisches Vorgehen

3.1 Literaturrecherchen

Für die Beantwortung der Fragestellung der AG wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte auf den Seiten von Fachgesellschaften und Organisationen sowie in folgenden Datenbanken: MEDLINE (PubMed), BASE (LIVIVO), Current Contents (LIVIVO), DissOnline (LIVIVO), ETHMED (LIVIVO), Verlagsdatenbanken (LIVIVO). Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche und ein Screening von Literaturverzeichnissen relevanter Publikationen und eine Nachrecherche zur Fragestellung „Schwangerschaftsabbrüche nach positiven Befund mit NIPD“, welche am 09.08.2018 abgeschlossen wurde. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien sowie eine Auflistung der durchsuchten Internetseiten ist im Anhang der Stellungnahme aufgeführt. Die Recherche ergab insgesamt 1.212 Quellen, die anschließend anhand von Titel und Abstract gescreent wurden. Zusätzlich wurden 12 Referenzen als Hintergrundliteratur bzw. Webseiten mit aufgenommen.

3.2 Auswahl der Fundstellen

Die durch die Recherche ermittelten Treffer wurden einem zweistufigen Auswahlprozess (Screening) unterzogen. Im 1. Screening erfolgte eine Prüfung nach Titel und Abstract. Die hierbei eingeschlossenen 44 Treffer wurden im Volltext auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (2.Screening). Insgesamt konnten 8 Referenzen in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen werden. In Tabelle 2 sind die im 1. und 2. Screening verwendeten Ausschlusskriterien dargestellt.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
a1	Thematisch nicht relevant	z. B. Andere Indikation, andere Fragestellung, Daten nicht aus Deutschland
a2	Publikationstyp	z. B. Letter, Abstract, Poster, Comment, kein Volltext, Einzelfallbericht, Studien-/Reviewprotokoll, Studie über Auswirkung von LL
a3	Studiendesign	z. B. Nicht-systematischer Review oder nicht-systematische Leitlinie (z. B. fehlende Angabe zum Suchzeitraum und/oder den durchsuchten Datenbanken), kein HTA, keine evidenzbasierte LL, keine Primärstudie, Tierstudie
a4	Methodische Mängel	z. B. keine systematische Literaturrecherche, fehlende Qualitätsbewertung
a5	Dublette	
a6	Volltext nicht beschaffbar	
a7	Tierstudie / Laborstudie	
a8	Sprache	z. B. nicht deutsch, englisch, andere Sprachen werden zurückgestellt

3.3 Extraktion und Bewertung der Fundstellen

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte mit Hilfe von Excel-Arbeitsblättern. Die Ergebnisse der empirischen Studien wurden extrahiert und deskriptiv dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Statistiken

Es wurden Daten aus den folgenden Statistiken ausgewertet:

- Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung (Geburtenstatistik)
- Statistik der Schwangerschaftsabbrüche

4.1.1 Geburtenstatistik

Aus der Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung (Geburtenstatistik) wurden Angaben zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei der Geburt sowie der Lebendgeburtenfolge entnommen (Tabelle 12612-0014¹). Das Alter der Mutter wird mit der so genannten Geburtsjahrmethode bestimmt, die sich aus der Differenz der Geburtsjahre des Kindes und der Mutter ergibt. Demnach ist das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes seit 2009 um 1 Jahr gestiegen (vgl. Tab. 2). Der Anteil der Lebendgeborenen mit Müttern >35 Jahren (Tabelle 12612-0005) stieg von 2009 bis 2017 von ca. 24% auf 27,2% an (vgl. Tab. 3). Im selben Zeitraum hat sich die Anzahl der Frauen, die bei der Geburt über 40 Jahre alt waren absolut von 34.645 auf 40.437 erhöht, der Anteil an allen Geburten blieb mit rund 5% jedoch konstant, d.h. der Anstieg des Anteils der Lebendgeborenen mit Müttern ab 35 Jahren wird vor allem durch den Anstieg von Schwangerschaften bei den 36-40jährigen Frauen erklärt (Tab. 4).

Tabelle 2: Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt (Jahre)

Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt (Jahre)				
Jahr	Lebendgeburtenfolge			
	erstes Kind	zweites Kind	drittes Kind	viertes und weiteres Kind
2009	28,8	31,3	32,8	34,2
2010	28,9	31,4	32,8	34,2
2011	29,1	31,5	33	34,2
2012	29,2	31,6	33	34,2
2013	29,3	31,7	33	34,2
2014	29,5	31,8	33	34,2
2015	29,6	31,8	33	34,1
2016	29,6	31,8	32,9	33,9
2017	29,8	31,9	33,0	34,0

¹ Die Angaben zu den Tabellen beziehen sich auf die Genesis-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (Datenabruf 31.10.2018).

Tabelle 3: Anzahl bzw. Anteil der Lebendgeborenen mit Müttern < bzw. >35 J. 2009-2017

		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	Alter (Jahre)									
Anzahl	bis unter 35	505536	515579	501984	509260	511962	533146	546230	582405	571264
	ab 35	159590	162368	160701	164283	170107	181781	191345	209568	213525
Anteil (%)	bis unter 35	76,01	76,05	75,75	75,61	75,06	74,57	74,06	73,54	72,79
	ab 35	23,99	23,95	24,25	24,39	24,94	25,43	25,94	26,46	27,21

Tabelle 4: Anzahl bzw. Anteil der Lebendgeborenen mit Müttern >35 J. bzw. > 40 J. 2009-2017

		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	Alter (Jahre)									
Anzahl	ab 35 bis unter 40	124945	126939	125778	129643	135904	146222	155054	169977	173088
	ab 40	34645	35429	34923	34640	34203	35559	36291	39591	40437
Anteil (%)	ab 35 bis unter 40	18,79	18,72	18,98	19,25	19,93	20,45	21,02	21,46	22,06
	ab 40	5,21	5,23	5,27	5,14	5,01	4,97	4,92	5,00	5,15

4.1.2 Schwangerschaftsabbrüche

In der Statistik der Schwangerschaftsabbrüche werden u.a. Daten zu Alter und Familienstand der Frau, rechtlichen Voraussetzungen des Schwangerschaftsabbruchs (nach Indikationsstellung oder Beratungsregelung) und Dauer der Schwangerschaft in vollendeten Wochen erfasst. Demnach war die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche zwischen 2004 und 2017 insgesamt rückläufig (Abb. 1).

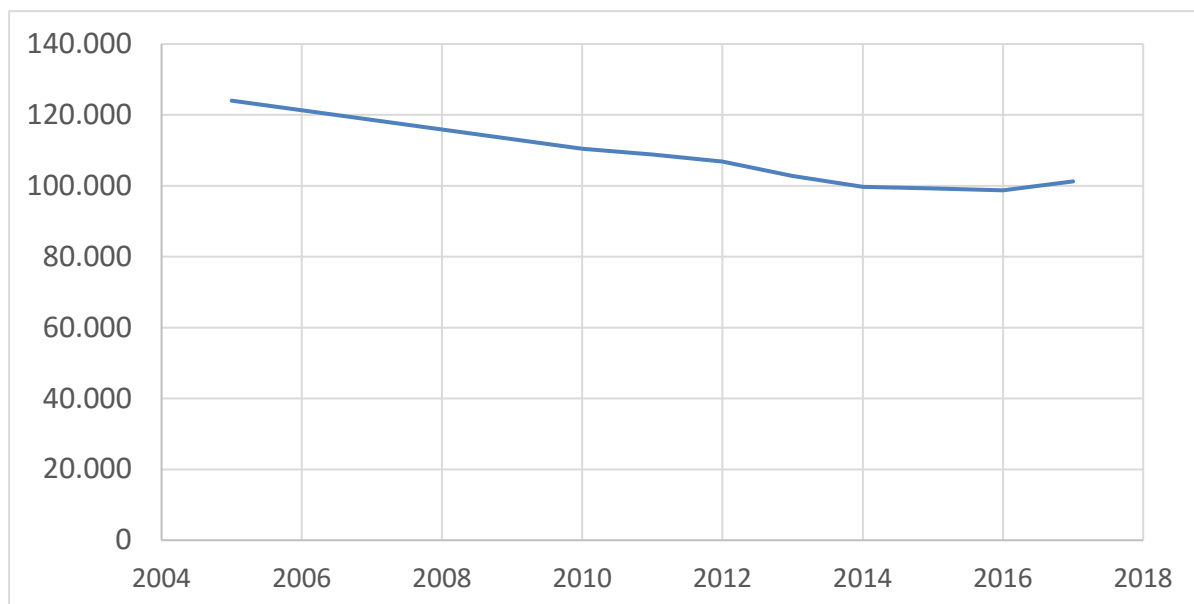


Abbildung 1: Entwicklung der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche (absolut)

Die Auswertung der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche nach Trimenon zeigt, dass die weitaus meisten Abbrüche im ersten Trimenon erfolgen (Abb. 2). Eventuell durch eine Ersttrimesteruntersuchung (bspw. mittels Ultraschall) induzierte Aborte sind ab dem 2. Trimenon zu erwarten. Für die Abbrüche in den Schwangerschaftswochen 12 bis unter 16, 16 bis unter 19 und 19 bis unter 22 Wochen zeigt sich im Beobachtungszeitraum keine Zunahme; lediglich die Abtreibungen ab der 22. Schwangerschaftswoche haben im Beobachtungszeitraum zugenommen (2010: 462; 2017: 654; vgl. Abb. 3).

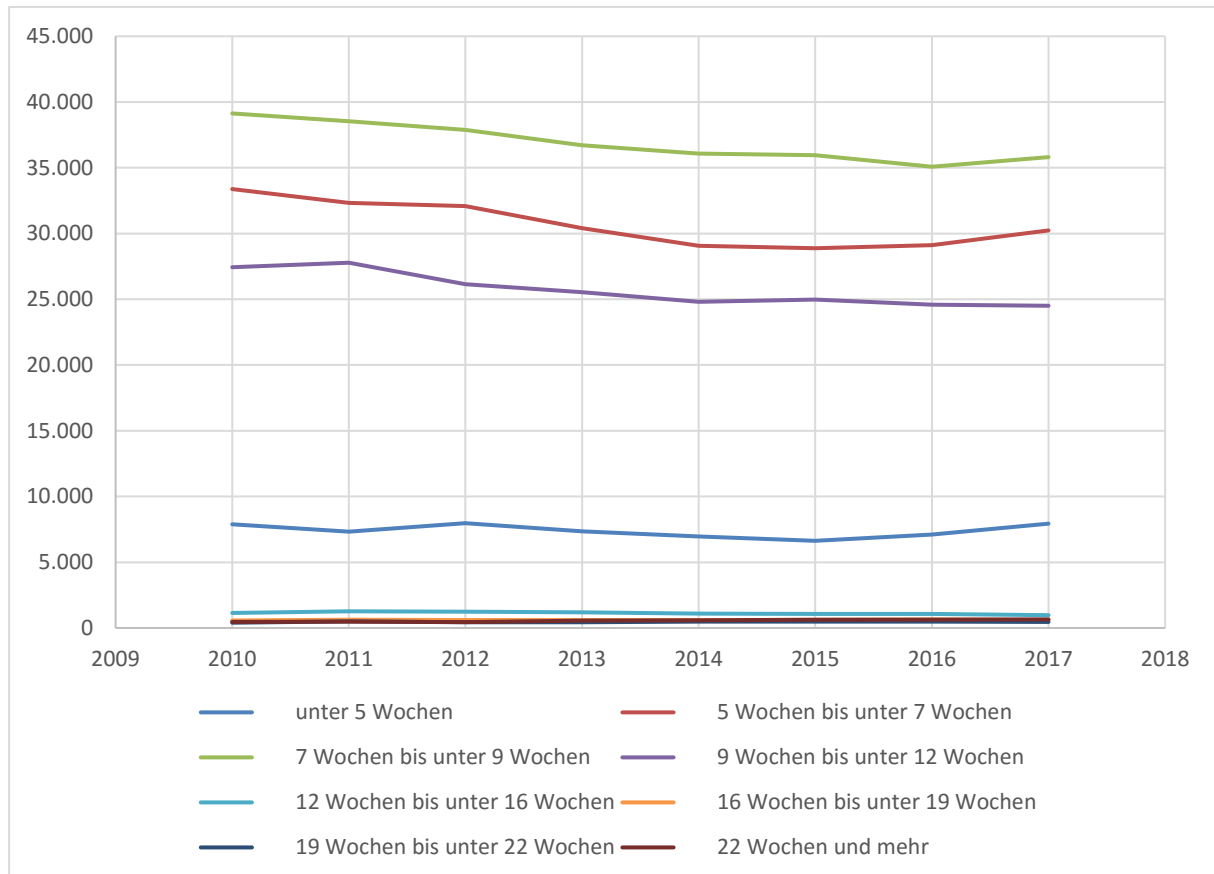


Abbildung 2: Schwangerschaftsabbrüche (absolut) nach Schwangerschaftswoche

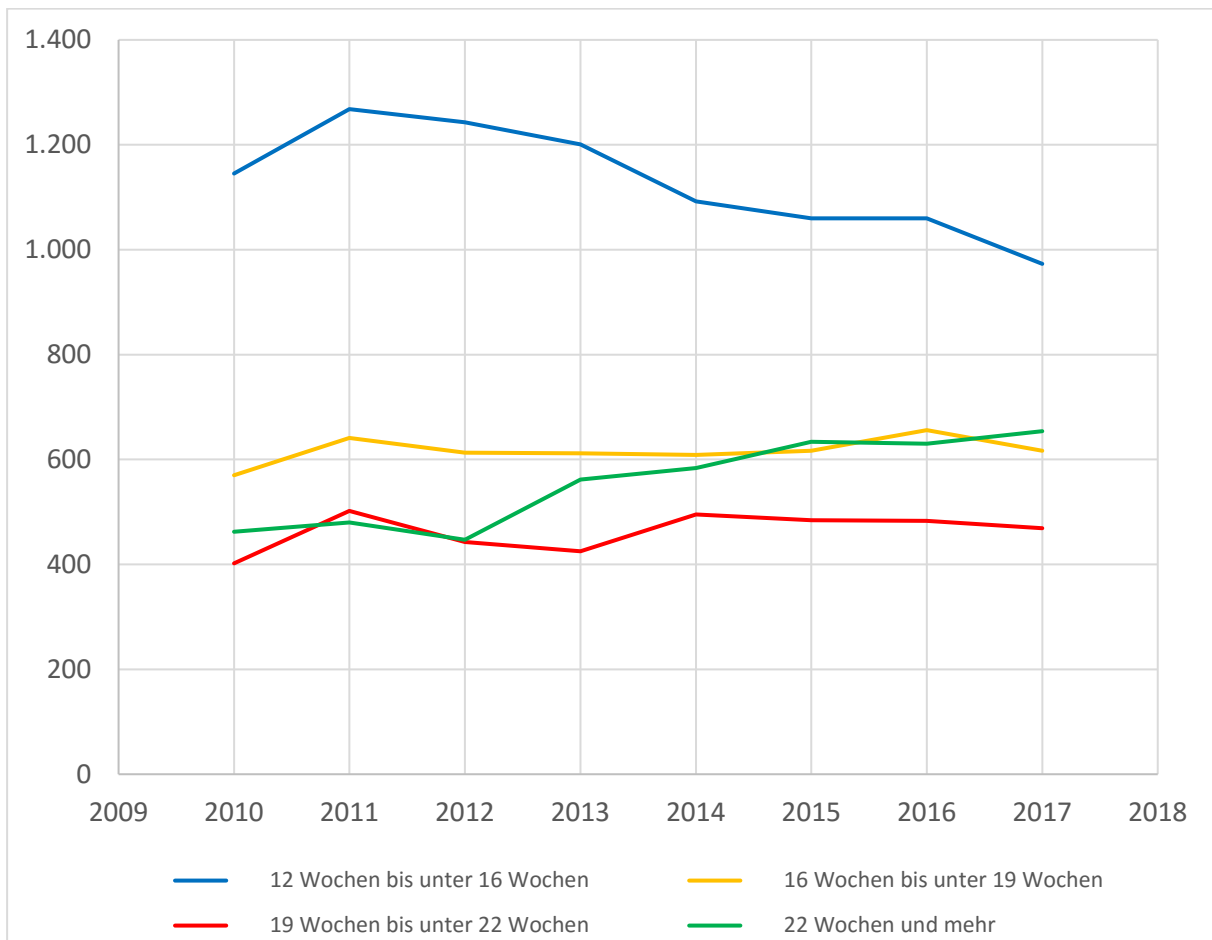


Abbildung 3: Schwangerschaftsabbrüche (absolut) ab dem 2. Trimenon

4.2 Weitere Datenquellen

4.2.1 Daten aus der Bundesauswertung des IQTiG

Angaben zur präpartalen Diagnostik/Therapie wurden der Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 zur Geburtshilfe² entnommen, die vom IQTiG veröffentlicht wird. Die Datengrundlage bilden die stationären Geburten in 717 geburtshilflichen Einrichtungen. Die Brauchbarkeit der Daten für die hier adressierte Fragestellung ist allerdings begrenzt. Die folgenden Angaben mit Bezug auf Schwangerschaften können der Erhebung entnommen werden: Angaben aus dem Mutterpass, Angaben zur präpartalen Diagnostik (invasiv oder nicht-invasiv), Fehlbildungsdiagnostik (gesicherte oder vermutete Fehlbildung) sowie ICD-10-Kodierungen für die Morbidität der lebendgeborenen Kinder.

² https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf

Demnach betrug der Anteil der als Risikoschwangerschaft im Mutterpass vermerkten Schwangerschaften im Jahr 2017 34,02% (2016: 34,32%³, 2015: 35,12%⁴). Präpartale Diagnostik wurde im Jahr 2016⁵ wie folgt dokumentiert: invasiv bei 1,15% (2015: 1,18), nicht-invasiv bei 12,83% (2015: 9,34%) und kombiniert invasiv plus nicht-invasiv bei 0,21% (2015: 0,17%). Die Daten zur präpartalen Diagnostik (nicht durchgeführt / invasiv / nicht invasiv / invasiv und nicht-invasiv) wurden erstmals 2015 erhoben. Es wird nicht weiter aufgeschlüsselt, um welche Untersuchungen es sich genau handelt bzw. wann genau sie durchgeführt wurden. Präpartal wurden gesicherte Fehlbildungen 2017 bei 0,37% der Schwangeren (2016: 0,36%, 2015: 0,35%), vermutete Fehlbildungen bei 0,22% (2016: 0,23%, 2015: 0,23%) dokumentiert. Bei den Lebendgeborenen wurden 2017 6.884 Fehlbildungen kodiert (0,89%), 2016 waren es 7.086 (0,92%), 2015 6.920 (0,95%). Die Art der Fehlbildung wird nicht weiter aufgeschlüsselt.

4.2.2 GKV-Frequenzstatistik

Daten aus der GKV-Frequenzstatistik⁶ für den ambulanten Sektor zeigen eine deutliche Abnahme bei den Amniozentesen und eine etwa gleichbleibende Anzahl Chorionzottenbiopsien im Zeitraum von 2015-2017 (Tab. 5 und 6).

Tabelle 5: Frequenzstatistik zu Amniozentesen 2015-2017

Jahr	Anzahl
2015	12.330
2016	10.931
2017	9.265

Tabelle 6: Frequenzstatistik zu Chorionzottenbiopsien 2015-2017

Jahr	Anzahl
2015	4.101
2016	4.244
2017	4.112

³ https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf

⁴ Ebd.

⁵ Keine Daten für 2017 berichtet.

⁶ Quelle: WIdO

4.2.3 Registerdaten

In Deutschland existiert aktuell ein einziges Fehlbildungsregister⁷, das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt.⁸ Mit rund 2,236 Mio. Einwohnern und 17.837 Lebendgeborenen im Jahr 2017 beträgt der Bevölkerungsanteil an der Gesamtbevölkerung Deutschlands 2,7%, der Anteil an den Lebendgeburten liegt bei 2,28%. Aus dem Register in Sachsen-Anhalt werden auch Daten an das EUROCAT-Register gemeldet, welches Fehlbildungen aus allen europäischen Staaten erfasst.⁹

Aus dem Register in Sachsen-Anhalt wurden die Jahresberichte 2012 bis 2016 ausgewertet (vgl. Tab. 4). Demnach wurden pro Jahr zwischen 24 und 43 Trisomie-21-Fälle diagnostiziert, von denen ein Anteil von 50 bis 65% abgetrieben wurde. Es handelt sich um bestätigte Trisomie-21-Fälle. Es wird nicht erfasst, wie mit Verdachtsfällen umgegangen wurde. Im Jahresbericht 2016 (S. 66) findet sich der Hinweis, wonach in 6 Fällen „die Chromosomen-Abweichungen des Kindes zuerst nicht-invasiv im mütterlichen Blut nachgewiesen“ wurde.

Tabelle 7: Ergebnisse aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

Jahr	Lebendgeborene (N)	Fetale Todesfälle >20. SSW (N)	Schwangerschaftsabbrüche (N)	Summe (N)
2012	12	0	12	24
2013	13	2	28	43
2014	14	2	18	34
2015	11	0	15	26
2016	9	0	15	24

Auswertungen aus der European Registration Of Congenital Anomalies (EUROCAT-Register) zeigen einen langjährigen Trend beim Anstieg des durchschnittlichen mütterlichen Alters zwischen 1990 und 2009, der auch mit einem Anstieg an Trisomien (13, 18, 21) einherging. Allerdings wurde im gleichen Zeitraum in vielen Ländern ein ETS auf Trisomien eingeführt, was zu einem höheren Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen führte und in der Folge zu einer in etwa gleichbleibenden Prävalenz Lebendgeborener mit Trisomie in Europa. Dieser Trend findet sich auch in der Studie von de Graaf et al. 2017 [3] für die Niederlande, die den Zeitraum 1991 bis 2015 betrachtete. Über alle Länder hinweg wurden kumulativ mehr als 80% aller Schwangerschaften mit Trisomie-Verdacht beendet, die Spanne betrug 58% (Ukraine) bis 97% (Spanien) (Loane et al. 2013 [5]).

4.2.4 Kostenerstattung durch Krankenkassen als Satzungsleistungen

Eine Reihe von gesetzlichen Krankenkassen erstattet im Rahmen von Satzungsleistungen (freiwillige Zusatzleistungen nach §11 Abs. 6 SGB V) anteilig die Kosten für den so genannten

⁷ Das Geburtenregister Mainz erfasst seit 2015 keine Daten mehr, so dass dessen Daten nicht verwendet wurden (Dr. Wiesel, Uniklinik Mainz, persönliche Kommunikation, Stand: 8.8.2018).

⁸ <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring.html>

⁹ <http://www.eurocat-network.eu/>

Triple-Test und z.T. auch für Ultraschalluntersuchungen (Nackenfaltenmessung). Entsprechend einer Erhebung des Webportals krankenkasseninfo.de¹⁰ bezahlen oder bezuschussen N=47 (43%) der Krankenkassen aller Kassenarten¹¹ Zusatzuntersuchungen in der Schwangerschaft in Höhe von bis zu 300€. Öffentlich zugängliche Daten zur Erstattung der NIPD finden sich nicht in den einschlägigen Portalen.

4.3 Primärstudien, Dissertationen, sonstige Quellen

In der Literaturrecherche fanden sich nur wenige thematisch relevante Studien. Durch die ergänzende Handsuche wurden zwei Stellungnahmen des wissenschaftlichen Dienstes beim Deutschen Bundestag sowie mehrere Dissertationen identifiziert, die ergänzende Informationen liefern.

4.3.1 Studien

In der Studie von Weichert et al. [8] sollten Entscheidungen bei Schwangeren mit der pränatalen Diagnose Trisomie 21 untersucht werden sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Entscheidung über einen möglichen Schwangerschaftsabbruch. Es handelt sich um eine retrospektive Studie an Schwangeren in der Schwangerschaftswoche 12+ die zum Ultraschall überwiesen wurden. Es wurden Fälle im Zeitraum 1/2009 bis 12/2014 untersucht. Die Studie wurde an der Charité (Berlin) durchgeführt. Bezüglich einer Reihe von Charakteristika wie bspw. sonographische Befunde, Alter der Mutter, frühere Schwangerschaftsabbrüche und Anzahl bisheriger Schwangerschaften wurde ein unadjustierter Vergleich der Gruppen mit / ohne Abortentscheidung durchgeführt.

Insgesamt wurden 112 auswertbare Fälle identifiziert, das Durchschnittsalter betrug 35,2 J., im Mittel waren die Frauen in der SSW 18,6. Bei N=76 (68%, Spanne 42-91%) wurde ein Abort durchgeführt, N=36 (32%) entschieden sich, die Schwangerschaft fortzusetzen, allerdings starben im weiteren Schwangerschaftsverlauf vier Foeten intrauterin. Der Abort wurde nach durchschnittlich 20,4 SSW durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen der Diagnose und dem Abort betrug im Mittel 2 Wochen. Frauen, die sich für einen Abort entschieden hatten, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung tendenziell in einer etwas früheren SSW (18,0 vs. 20,4, $p=0,056$). Bezüglich schwerwiegender sonographischer Befunde bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Der Anteil der Schwangeren nach Altersgruppe, die sich für einen Abort entschieden, war wie folgt: <35 J. 67,5% (N=27), 35-40 J. 64,7% (N=33), ≥ 41 J. 76,2% (N=16).

Limitationen der Studie waren u.a., dass keine Befragung durchgeführt wurde, so dass persönliche Beweggründe nicht erfasst wurden, das retrospektive Design sowie der unadjustierte Gruppenvergleich. Zudem fehlen Aussagen zu Voruntersuchungen (bspw. Ultraschall oder Triple Test).

Prodan et al. [6] untersuchten die Entwicklung des Zeitpunkts der (prä- oder postnatalen) Diagnose von Trisomie 13, 18 und 21 sowie die Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen im Perinatalzentrum der Universität Tübingen im 10-Jahreszeitraum 2007 bis 2017. Es handelt sich ebenfalls um eine retrospektive Auswertung der krankenhausinternen Datenbank. Für die Bestimmung des Gestationsalters zum Zeitpunkt eines Schwangerschaftsabbruchs werden

¹⁰ www.krankenkasseninfo.de/test/triple-test, Stand: Oktober 2018

¹¹ 6 AOK, 33 BKK, 4 EKK, 4 IKK

Gruppen entsprechend der Jahrgänge 2007-2010 und 2015-2017 gebildet (Mann-Whitney U-Test). Die deskriptive Darstellung erfolgt in drei Jahrganggruppen (zusätzlich 2011-2014).

Das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen 36 und 37 Jahren. Im Untersuchungszeitraum wurde bei 311 Feten eine Trisomie 21 festgestellt, von denen 70% abgetrieben wurden (2007-2010: 67%, 2011-2014: 68%, 2015-2017: 76%). Das jeweilige Gestationsalter (Median) zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. zum Zeitpunkt des Abbruchs unterschied sich nicht zwischen den drei Zeitabschnitten und lag jeweils bei etwa 14 bzw. 15 SSW. CffDNA-Tests wurden im Zeitraum 2011-2014 bei 2,5%, im Zeitraum 2015-2017 bei 25,5% der untersuchten Schwangeren durchgeführt.

Limitationen der Studie sind u.a. das retrospektive Design, ebenfalls eine fehlende Befragung der Schwangeren, unadjustierte Gruppenvergleiche sowie die unbegründet erscheinende Einteilung in drei Zeiträume.

4.3.2 Dissertationen

In der ergänzenden Handsuche wurden mehrere Dissertationen identifiziert, die sich mit Fragen der Pränataldiagnostik auseinandersetzten. Zwei Dissertationen wurden in die Auswertung einbezogen. Für beide Dissertationen konnte keine Publikation in einem peer-review-Journal identifiziert werden.

Biehl [2] führte in vier pränataldiagnostischen Zentren Befragungen zu Informationsstand, Motivation, Erwartungen und Einstellungen Schwangerer zum ETS durch. Die Schwangeren wurden in der Regel von der betreuenden Frauenarztpraxis in die Zentren überwiesen und zu drei (bzw. zwei wenn nur die Ultraschalluntersuchung ohne biochemische Bluttests durchgeführt wurde) Erhebungszeitpunkten (vor und nach dem ETS, nach der Befundmitteilung) befragt. Die Befragung fand in der SSW 11+0 bis 13+6 statt. Die Erhebung wurde zwischen 5/2009 und 1/2010 durchgeführt. 272 Schwangere mit einem mittleren Alter von 34,0 J. (Spanne: 17-44) nahmen teil, der Rücklauf lag bei 88%. In der Dissertation werden zahlreiche Ergebnisse aus den umfangreichen Fragebögen dargestellt, von denen hier nur für die Fragestellung der AG relevante berichtet werden.

Hinsichtlich der Motivation und den Erwartungen gaben 97% der Befragten an, aus eigenem Antrieb teilzunehmen. 81% wollten eine Krankheit bzw. Behinderung ausschließen, 47% nannten das eigene Alter als Motivation, 38% das Anraten der Ärztin/des Arztes. Im Falle möglicher auffälliger Ergebnisse gaben 49% an, in jedem Fall weitere Diagnostik zu wünschen, 8,8% würden die Schwangerschaft in jedem Fall fortsetzen. In Abhängigkeit vom Befund würden 54% die Schwangerschaft fortsetzen, 31% hatten sich noch keine Gedanken dazu gemacht oder waren unsicher. Ein Viertel der Schwangeren gab an, ausreichend über die Themen „Vorgehen bei Behinderung des Kindes“, „Möglichkeit einer psychischen und ethischen Konfliktsituation bei Vorliegen eines auffälligen Befundes“ sowie „weitergehende psychosoziale Beratungsmöglichkeiten“ informiert zu sein, etwa die Hälfte war überhaupt nicht darüber informiert worden.

Limitationen waren vor allem Selektionsbias (u.a. überdurchschnittlich hoher Bildungsstatus, hoher Anteil Selbstzahler bzw. PKV), dadurch nicht repräsentatives Sample, keine validierten Instrumente, kein Follow-up (bspw. zur nachfolgenden Diagnostik bei Feststellung eines erhöhten Risikos und zu den tatsächlichen Entscheidungen der Schwangeren falls eine Trisomie 21 diagnostiziert wurde).

Gegenstand der Dissertation von Schneidermeier [7] war eine retrospektive Auswertung von Patientenakten der Jahre 2000-2010 am Institut für Humangenetik der LMU München. Wie bei Weichert et al. handelte es sich um Schwangere, die zur weiteren Diagnostik aus der ambulanten Versorgung überwiesen worden waren. Ziel war es, im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wie häufig welche invasive Diagnostik durchgeführt wird und welches die Ergebnisse der Untersuchungen sind sowie eine Analyse der Entscheidungen bei Feststellung von Befunden bzw. den weiteren Verlauf der Schwangerschaft.

Insgesamt wurden 1.931 Akten ausgewertet, bei denen eine invasive Diagnostik erfolgte. Die jährliche Anzahl war im Zeitverlauf deutlich rückläufig (2000: N=332; 2010: N=66). Das Durchschnittsalter betrug 35,0 J. (Spanne: 15-47). Im Mittel kamen die Schwangeren in der SSW 12,64 zur Untersuchung mittels CVS (N=484) und in der SSW 16,77 zur Amniozentese (N=1.300).

Die häufigsten Indikationen (Überweisungsgründe) waren mütterliches Alter (abnehmende Häufigkeit im Zeitverlauf) und auffällige Befunde aus der Sonographie (am häufigsten erhöhte Nackentransparenz, N=226) oder Labortests (Triple Test). Insbesondere die Indikation „erhöhtes maternales Alter“ wurde bis ca. 2005 mit Abstand am häufigsten angegeben, ab 2009 war „Auffälligkeiten in der Schwangerschaft“ der häufigste Überweisungsgrund. Insgesamt wurde bei 42 (von 1.931) Schwangerschaften eine Trisomie 21 diagnostiziert. Daten zum weiteren Verlauf sind allerdings unvollständig und somit nicht verwertbar. Insbesondere fehlen Angaben zur Fortsetzung oder zum Abbruch der Schwangerschaft. Es wird nur unvollständig berichtet, welche Vorbefunde bei den mit Trisomie 21 diagnostizierten Schwangerschaften vorlagen.

4.3.3 Berichte des Wissenschaftlichen Diensts des Bundestags

Es wurden zwei Berichte des Wissenschaftlichen Dienstes des Bundestags identifiziert, a) „Informationen zu Risikoschwangerschaften und zur Pränataldiagnostik“ vom 15.11.2016¹² sowie b) „Schwangerschaftsabbrüche aufgrund einer Behinderung oder vorgeburtlichen Schädigung des Kindes in Deutschland seit 1996“ vom 31.5.2017.¹³ In beiden Berichten finden sich keine aussagekräftigen Zahlen, sondern nur Hinweise auf einige Befragungen, die bereits in der Recherche erfasst wurden.

¹² Deutscher Bundestag. Wissenschaftliche Dienste. Informationen zu Risikoschwangerschaften und zur Pränataldiagnostik (Dokumentation), Aktenzeichen WD 9- 3000 - 056/16. 15.11.2016.

¹³ Deutscher Bundestag. Wissenschaftliche Dienste. Schwangerschaftsabbrüche aufgrund einer Behinderung oder vorgeburtlichen Schädigung des Kindes in Deutschland seit 1996 (Sachstand), Aktenzeichen WD 9 - 3000 - 024/17. 31.5.2017.

5 Zusammenfassung / Diskussion

Insgesamt ist die Datenlage zu invasiven Eingriffen in der Schwangerschaft bzw. zu Schwangerschaftsabbrüchen bei Trisomien in Deutschland als sehr lückenhaft einzuschätzen. Die folgenden Erkenntnisse konnten vor allem aus Statistiken und wenigen zusätzlichen Datenquellen bzw. (retrospektiv angelegten) Studien gewonnen werden:

- Das Durchschnittsalter der Mütter beim ersten Kind ist zwischen 2009 und 2017 um ein Jahr gestiegen.
- Der Anteil der Lebendgeborenen mit Müttern über 35 Jahren hat sich im selben Zeitraum von 24% auf über 27% erhöht, was vor allem durch mehr Geburten bei Frauen zwischen 36 und 40 Jahren zu erklären ist.
- Die Gesamtzahl der Schwangerschaftsabbrüche ist insgesamt rückläufig. Seit 2010 lässt sich auch *keine* Zunahme von Schwangerschaftsabbrüchen im 2. Trimenon beobachten, welches das zu erwartende Zeitfenster für Abbrüche nach Feststellung einer Trisomie wäre.
- Daten aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt zeigen, dass zwischen 50 und 65% der Schwangerschaften mit der Diagnose Trisomie 21 zwischen 2012 und 2016 abgebrochen wurden. Diese Angaben sind möglicher Weise nicht repräsentativ für Deutschland, werden aber in der Größenordnung durch eine kürzlich publizierte Studie aus einem großen Perinatalzentrum gestützt.
- Aus der Bundesauswertung des IQTiG geht hervor, dass rund ein Drittel der Schwangerschaften im Mutterpass als Risikoschwangerschaften geführt werden. Die dort dokumentierten invasiven pränatalen Untersuchungen stimmen in der Größenordnung in etwa mit den Daten aus der GKV-Frequenzstatistik überein. Bei den Amniozentesen zeigt sich ein deutlicher Rückgang im Zeitraum 2015-2017. Dieser Rückgang zeigt sich auch in zwei Studien aus universitären Zentren seit Beginn der 2000er Jahre.
- Im Rahmen von so genannten Satzungsleistungen erstatten derzeit 43% der gesetzlichen Krankenkassen aller Kassenarten ganz oder anteilig Kosten des ETS.
- Es gibt Hinweise aus kleinen, qualitativen Befragungen, dass die Beratungspraxis zu Untersuchungen in der Schwangerschaft bzw. zur Trisomiediagnostik Defizite aufweist und informierte Entscheidungen nicht immer stattfinden.

Aufgrund der insgesamt lückenhaften Datenlage ist die Interpretation der vorgefundenen Statistiken nur eingeschränkt möglich. Die Daten aus der Geburtenstatistik und der Statistik der Schwangerschaftsabbrüche, die noch am ehesten als repräsentativ bzw. vollständig einzuschätzen sind, zeigen einen seit Jahren anhaltenden Trend zu höherem Durchschnittsalter bei der Geburt des ersten Kindes. Der Anteil der Frauen, die im Alter über 35 Jahren Kinder bekommen steigt deutlich an und liegt aktuell bei rund 27%, so dass die Anzahl der zu erwartenden Trisomiediagnosen damit ebenfalls steigt.

In der nach Schwangerschaftswoche stratifizierten Statistik der Schwangerschaftsabbrüche ist kein Anstieg zu beobachten, auch nicht im hier relevanten 2. Trimenon. Gleichzeitig ist die Anzahl invasiver Diagnostik in der Schwangerschaft (Amniozentesen, Chorionzottenbiopsien) seit Jahren deutlich rückläufig.

Anhand mehrerer Indizien kann angenommen werden, dass ein „graues“ ETS in Deutschland verbreitet ist: (1) Es ist plausibel anzunehmen, dass die höhere diagnostische Genauigkeit des kombinierten ETS (siehe Cochrane-Review von Alldred et al. [1]) bereits seit Jahren zum Rückgang

der invasiven Diagnostik geführt hat. (2) Durch die Ausweitung des ETS bei gleichzeitig höherer diagnostischer Genauigkeit bedingt, hat sich die Anzahl von Lebendgeborenen mit Trisomie 21 in Europa insgesamt nicht erhöht (d.h. die Prävalenz ist unverändert), obwohl das Durchschnittsalter der Mütter deutlich gestiegen ist. Dieser Trend lässt sich in zahlreichen europäischen Ländern beobachten und kann auch für Deutschland angenommen werden (Loane et al. [5]). (3) Obwohl es sich beim ETS nicht um eine Leistung entsprechend der Mutterschaftsrichtlinie handelt und Daten zur Inanspruchnahme fehlen, bezuschusst ein großer Anteil der Krankenkassen diese Untersuchungen, so dass von einer entsprechenden Nachfrage ausgegangen werden kann.

Durch den ergänzenden cffDNA-Test soll eine Reduktion von invasiver Diagnostik erreicht werden. Auch wenn, wie ausgeführt, Daten zur Inanspruchnahme zusätzlicher Diagnostik im Sinne eines ETS in Deutschland fehlen, ist dennoch von einer bestehenden weit verbreiteten Praxis des ETS auszugehen. Somit stellt sich die Frage, welche zusätzlichen Auswirkungen die Einführung des cffDNA-Tests hat.

Durch den cffDNA-Test kann im Vergleich zum ETS eine Erhöhung der Sensitivität für Trisomie 21 von ca. 90% auf ca. 99% und eine Reduktion der FPR von ca. 5% auf ca. 0,05% erwartet werden (allerdings ist mit ca. 2% Testversagern zu rechnen). Populationsbezogene Register zeigen, dass bisher in 48-65% der Fälle, in denen eine Trisomie 21 diagnostiziert wurde, eine Abtreibung erfolgt. Die Studie von Prodan, in der ein Zeitraum vor der Markteinführung des cffDNA-Tests mit dem Zeitraum danach (retrospektiv) verglichen wurde, zeigt bisher keinen substantiellen Anstieg dieser Quote (2007-2010: 67%, 2011-2014: 68%, 2015-2017: 76%). Es ist nicht unplausibel anzunehmen, dass die Einführung des cffDNA-Tests die vermutlich bestehende weit verbreitete Praxis des ETS ergänzt und ggf. zu einer Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts führen könnte, bspw. wenn der cffDNA-Test mit Ultraschall anstelle des Triple-Tests kombiniert wird oder möglicher Weise gleich in erster Linie eingesetzt wird, also bspw. bereits ab der 9. SSW.¹⁴ Zu dieser Testsequenz gibt es auch einen kürzlich publizierten RCT (Kagan et al. [4]). Die Studie von Prodan et al. [6] zeigte nach Einführung des cffDNA-Tests allerdings keine Änderung im Gestationsalter bei Diagnosestellung einer Trisomie 21, dieses lag jeweils bei etwa 14 bzw. 15 SSW. Es handelt sich zudem um Daten aus einem Perinatalzentrum, in das Frauen mit erhöhtem Trisomierisiko (das Durchschnittsalter lag bei ca. 37 Jahren) überwiesen wurden, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse einschränkt.

¹⁴ Prodan et al. (2018) führen hierzu aus: „Kritisch erwähnt werden sollte, dass ein Teil der Schwangeren mit einer auffälligen cffDNA-Analyse sich innerhalb der ersten 12 Wochen nach Empfängnis zu einem Schwangerschaftsabbruch nach § 218a Abs. 1 StGB (Fristenlösung) entscheidet. Diese Patientinnen verzichten auf die Abklärung mittels invasiver Diagnostik und geben als Grund für den Schwangerschaftsabbruch die psychische Belastung an. Eine Aussage zur Häufigkeit ist leider nicht möglich.“ Zu einer vergleichbaren Einschätzung kommt auch der Dt. Ethikrat in seinem Gutachten „Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme.“ Berlin, 2013 (<https://www.ethikrat.org>).

Referenzen

1. **Allred S, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks J, Neilson J, et al.** First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(3):Cd012600. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012600>.
2. **Biehl LM.** Das Ersttrimester-Screening: eine quantitative Erhebung zur Informiertheit, Motivation, Erwartungen, Einstellungen und Zufriedenheit schwangerer Frauen [Dissertation]. Köln: Universität; 2013.
3. **De Graaf G, Engelen JJM, Gijsbers ACJ, Hochstenbach R, Hoffer MJV, Kooper AJA, et al.** Estimates of live birth prevalence of children with Down syndrome in the period 1991-2015 in the Netherlands. J Intellect Disabil Res 2017;61(5):461-470.
4. **Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Luthgens K, Schmid M, et al.** First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51(4):437-444.
5. **Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al.** Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. Eur J Hum Genet 2013;21(1):27-33.
6. **Prodan N, Hoopmann M, Abele H, Wagner P, Wallwiener D, Brucker S, et al.** Detektion und Management von fetalen Trisomien im Wandel der Zeit. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018;78(9):853-858.
7. **Schneidermeier S.** Wandel der Pränataldiagnostik im letzten Jahrzehnt - eine statistische Auswertung der durchgeführten pränataldiagnostischen Untersuchungen der Jahre 2000 bis 2010 am Institut für Humangenetik des Klinikums der LMU München [Dissertation]. München: Ludwigs-Maximilians-Universität; 2015.
8. **Weichert A, Braun T, Deutinger C, Henrich W, Kalache KD, Neymeyer J.** Prenatal decision-making in the second and third trimester in trisomy 21-affected pregnancies. J Perinat Med 2017;45(2):205-211.

Anhang

PubMed am 14.04.2018

#	Suchschritt
#1	Pregnancy[MeSH Terms]
#2	Pregnancy Complications[MeSH Terms]
#3	prenatal care[MeSH Terms]
#4	Prenatal Diagnosis[MeSH Terms]
#5	Pregnant Women[mh]
#6	prenatal[Title/Abstract] OR gestation*[Title/Abstract] OR pregnan*[Title/Abstract]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Aneuploidy[mh:noexp]
#9	Trisomy[mh]
#10	aneuploid*[Title/Abstract] OR Trisom*[tiab]
#11	Down Syndrome[mh]
#12	"down syndrome"[Title/Abstract] OR "down's syndrome"[Title/Abstract]
#13	Trisomy 13 Syndrome[mh]
#14	(patau*[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract]
#15	Trisomy 18 Syndrome[mh]
#16	(edward*[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract]
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	#7 OR #17
#19	Chorionic Villi Sampling[MeSH Terms]
#20	Amniocentesis[MeSH Terms]
#21	Chorionic[Title/Abstract] AND (Villi[Title/Abstract] OR Villus[Title/Abstract] OR villous[Title/Abstract]) AND (Sampling*[Title/Abstract] OR biops*[Title/Abstract])
#22	amniocentes*[Title/Abstract]
#23	Puncture*[tiab] AND (placenta*[tiab] OR uterus[tiab] OR uteri[tiab])
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#25	#18 AND #24
#26	((statistics & numerical data[MeSH Subheading]) OR utilization[MeSH Subheading]) OR epidemiology[MeSH Subheading] OR supply & distribution[MeSH Subheading]
#27	Epidemiologic Methods[mh]
#28	(statistic*[Title/Abstract]) OR (supply[tiab] AND data[tiab]) OR epidemiol*[tiab] OR empiric*[tiab]
#29	Empirical Research[mh]
#30	Epidemiologic Factors[mh]
#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
#32	#25 AND #31
#33	(germany[MeSH Terms] OR german*[Title/Abstract])
#34	#32 AND #33



#	Suchschritt
#35	Abortion, Induced[mh]
#36	Abortion*[tiab] OR (pregnan*[tiab] AND terminat*[tiab])
#37	#35 OR #36
#38	#31 AND #33 AND #37
#39	#31 AND #33 AND #37 Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years
#40	Pregnancy Complications[mh:noexp]
#41	Abortion, Spontaneous[mh]
#42	Fetal death[mh] OR perinatal death[mh]
#43	"Spontaneous Abortion"[tiab]
#44	Miscarriage*[tiab]
#45	"Pregnancy Loss"[tiab]
#46	(fetal[tiab] OR fetus[tiab] OR perinatal[tiab] OR embryo[tiab]) AND (death[tiab] OR loss[tiab])
#47	„Adverse effects“[tiab]
#48	Long Term Adverse Effects[mh]
#49	adverse effects[sh]
#50	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49
#51	#24 AND #31 AND #50
#52	#24 AND #31 AND #50 Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years
#53	Genetic Testing[MeSH]
#54	(genetic[Title/Abstract] OR DNA[Title/Abstract]) AND (testing[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract] OR detection*[Title/Abstract])
#55	Prenatal Diagnosis[MeSH]
#56	(prenatal[Title/Abstract] OR praenatal[Title/Abstract]) AND (diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic*[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract])
#57	#53 OR #54 OR #55 OR #56
#58	(non-invasive[Title/Abstract]) OR noninvasive[Title/Abstract]
#59	#57 AND #58
#60	NIPD[Title/Abstract] OR NIPT[Title/Abstract]
#61	"cell free system"[MeSH Terms]
#62	(cell free[Title/Abstract]) AND (DNA[Title/Abstract] OR Blood[Title/Abstract])
#63	("high throughput sequencing"[Title/Abstract]) OR "High Throughput Nucleotide Sequencing"[Title/Abstract]
#64	(sequencing*[Title/Abstract]) OR (next[Title/Abstract] AND generation[Title/Abstract])
#65	"sequence analysis"[MeSH Terms]
#66	maternal*[tiab] AND (blood*[tiab] OR plasma*[tiab]) AND (testing[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract] OR detection*[Title/Abstract])
#67	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66
#68	#7 AND #31 AND #33 AND #67
#69	Personal Autonomy[MeSH Terms]

#	Suchschritt
#70	Decision making[MeSH Terms]
#71	decision*[tiab] OR choice[tiab] OR opinion[tiab] OR decid*[tiab] OR outcome[tiab] OR thinking[tiab] OR relationship[tiab]
#72	#69 OR #70 OR #71
#73	Mother[tiab] OR father[tiab] OR parent*[tiab] OR Parents[mh] OR Pregnant Women[mh] OR maternal[tiab] OR women[tiab] OR woman[tiab]
#74	#17 AND #37 AND #72 AND #73
#75	#17 AND #37 AND #72 AND #73 Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years
#76	#34 OR #39 OR #52 OR #68 OR #75
#77*	#34 OR #39 OR #52 OR #68 OR #75 Filters: Publication date from 2008/01/01

BASE, Current Contents, DissOnline, ETHMED, Verlagsdatenbanken (LIVIVO) am 18.04.2018

(Amniozentes* OR Chorionbiopsie* OR chorionzottenbiopsie* OR amniocentes* OR (chorionic villus sampling)) AND (Daten OR Zahlen OR Versorgung* OR Epidemiolog* OR data OR utilization OR Statistik* OR statistic* OR empiric* OR empirisch*) von 2008 bis 2018
((pregnan* AND terminat*) OR Abort* OR Schwangerschaftsabbr* OR Abtreibung*) AND (Daten OR Zahlen OR Versorgung* OR Epidemiolog* OR data OR utilization OR Statistik* OR statistic* OR empiric* OR empirisch*) von 2008 bis 2018
(Amniozentese* OR Chorionbiopsie* OR chorionzottenbiopsie* OR amniocentesis OR (chorionic villus sampling)) AND („Spontaneous Abortion“ OR „Miscarriage“ OR „pregnancy loss“ OR „fetal death“ OR „fetal loss“ OR „pregnancy complication“ OR (adverse effect*) OR Fehlgeburt* OR Schwangerschaftskomplikation* OR Komplikation* OR Nebenwirkung*) von 2008 bis 2018
((nicht-invasiv* OR nichtinvasiv* OR non-invasive OR noninvasive) AND (Diagnos* OR Test* OR Screening)) OR NIPT OR NIPD) AND (Daten OR Zahlen OR Versorgung* OR Epidemiolog* OR data OR utilization OR Statistik* OR statistic* OR empiric* OR empirisch*) AND (Schwanger* OR pregnancy OR gestation OR pregnant OR prenatal OR pränatal*) AND (german* OR deutsch*) von 2008 bis 2018
(trisom * OR aneuploid* OR (down syndrom*)) AND ((pregnan* AND terminat*) OR Abort* OR Schwangerschaftsabbr* OR Abtreibung*) AND (Entscheid* OR Bestimmung* OR Autonomie* OR Wahl* OR Meinung* OR Zusammenhang OR Zusammenhänge OR (Personal Autonom*) OR (decision making) OR decison* OR opinion* OR choice* OR decid* OR outcome OR thinking OR relationship) von 2008 bis 2018

Nachrecherche Medline (PubMed) am 09.08.2018

#	Suchschritt
#1	Aneuploidy[mh:noexp]
#2	Trisomy[mh]
#3	aneuploid*[Title/Abstract] OR Trisom*[Title/Abstract]
#4	Down Syndrome[mh]
#5	"down syndrome"[Title/Abstract] OR "down's syndrome"[Title/Abstract]
#6	Trisomy 13 Syndrome[mh]
#7	(patau*[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract]
#8	Trisomy 18 Syndrome[mh]
#9	(edward*[Title/Abstract]) AND syndrome[Title/Abstract]

#	Suchschritt
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	Abortion, Induced[mh]
#12	Abortion*[tiab] OR (pregnan*[tiab] AND terminat*[tiab])
#13	#11 OR #12
#14	Genetic Testing[MeSH]
#15	(genetic[Title/Abstract] OR DNA[Title/Abstract]) AND (testing[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract] OR detection*[Title/Abstract])
#16	Prenatal Diagnosis[MeSH]
#17	(prenatal[Title/Abstract] OR praenatal[Title/Abstract]) AND (diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic*[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract])
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	(non-invasive[Title/Abstract]) OR noninvasive[Title/Abstract]
#20	#18 AND #19
#21	NIPD[Title/Abstract] OR NIPT[Title/Abstract]
#22	"cell free system"[MeSH Terms]
#23	(cell free[Title/Abstract]) AND (DNA[Title/Abstract] OR Blood[Title/Abstract])
#24	("high throughput sequencing"[Title/Abstract]) OR "High Throughput Nucleotide Sequencing"[Title/Abstract]
#25	(sequencing*[Title/Abstract]) OR (next[Title/Abstract] AND generation[Title/Abstract])
#26	"sequence analysis"[MeSH Terms]
#27	maternal*[tiab] AND (blood*[tiab] OR plasma*[tiab]) AND (testing[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR screening*[Title/Abstract] OR detection*[Title/Abstract])
#28	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#10 AND #13 AND #28
#30	#10 AND #13 AND #28 Filters: Publication date from 2008/01/01

Nachrecherche BASE, Current Contents, DissOnline, ETHMED, Verlagsdatenbanken (LIVIVO) am 09.08.2018

(trisom* OR aneuploid* OR (down syndrom*)) AND ((pregnan* AND terminat*) OR Abort* OR Schwangerschaftsabbr* OR Abtreibung*) AND (((nicht invasiv* OR nichtinvasiv* OR non invasive OR noninvasive) AND (Diagnos* OR Test* OR Screening*)) OR NIPT OR NIPD) von 2008 bis 2018

Handsuche auf folgenden Internetseiten, abgeschlossen am 27.04.2018

- Bundesministerium für Gesundheit Kennzahlen, Bekanntmachungen (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/>)
- Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (BzGA) (www.bzga.de)
- DAK (www.dak.de)
- Deutscher Ethikrat (<http://www.ethikrat.org>)
- Die Techniker (www.tk.de)

- European Society of Human Reproduction and Embryology (<https://www.eshre.eu/>)
- European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT) (www.eurocat-network.eu)
- Familienplanung.de (www.familienplanung.de)
- Fetal Medicine Foundation Deutschland (<http://www.fmf-deutschland.info/de/fmf-deutschland/>)
- Frauenärzte im Netz (www.frauenaerzte-im-netz.de)
- Gendiagnostik-Kommission (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/GEKO_node.html)
- Gen-ethisches Netzwerk (GEN) (www.gen-ethisches-netzwerk.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.g-be.de)
- Gesundheitsberichte der TK (<https://www.tk.de/tk/gesundheitsberichterstattung/934538>)
- GKV-Spitzenverband (www.gkv-spitzenverband.de)
- InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (<https://www.g-drg.de/Inhalt>)
- Institute for Prenatal Health (www.firsttrimester.net)
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (<http://www.kbv.de/>)
- Ludwig Boltzmann Institut (<https://hta.lbg.ac.at>)
- Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik (www.netzwerk-praenataldiagnostik.de)
- Portal pnd-online (www.pnd-online.de/)
- Pro Familia (www.profamilia.de)
- Robert-Koch-Institut (www.rki.de)
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (<http://www.svr-gesundheit.de>)
- Seiten und Gesundheitsreports der Krankenkassen:
- Statistica, das Statistik-Portal (<https://de.statista.com/>)
- Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (www.destatis.de)
- Google Scholar (<https://scholar.google.de/>)
- Titelsuche in Dissertationen Online, Katalog der ZB Med, CC Med (LIVIVO)

Stellungnahme



Abteilung Fachberatung Medizin

Qualitätsanforderungen der Anwendung der NIPD in Ländern außerhalb Deutschlands

Auftrag / Anfrage von: Annette Reuter (Abteilung MVL)

Bearbeitet von: Matthias Perleth, Grit Bellmund, Valerie Kaiser-Fahlbusch

Datum: 11. Januar 2019

Letzte Aktualisierung: 11. Januar 2019

Dateiname: Stn. QS NIPD 2019-01-11.docx

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
1 Sachverhalt.....	4
2 Methodisches Vorgehen.....	5
3 Ergebnisse.....	6
4 Fazit.....	14
Referenzen.....	15
Anhang.....	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nicht-Invasiver Pränatal Test (NIPT) für Trisomien 21, 18 und 13 in anderen Ländern	8
---	---

1 Sachverhalt

Im Rahmen der Beratungen zur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) hat sich die AG NIPD über mögliche Qualitätsanforderungen bezüglich einer Anwendung der NIPD ausgetauscht und verschiedene Aspekte, wie beispielsweise Anforderungen an das ärztliche Personal, Labore und Testanbieter diskutiert. Die NIPD hat sich bereits in verschiedenen Ländern, vor allem europäischen Nachbarländern, als medizinische Möglichkeit etabliert. Die AG NIPD beauftragt die FB Med zu recherchieren, welche Anforderungen zur Qualitätssicherung international bei Anwendung der NIPD bestehen.

2 Methodisches Vorgehen

Für die Beantwortung der Fragestellung der AG wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2012 bis 2018 eingeschränkt und die Recherche am 27.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte auf den Seiten von Fachgesellschaften und Organisationen sowie in folgenden Datenbanken: MEDLINE (PubMed). Ergänzend erfolgten eine freie Internetsuche und ein Screening von Literaturverzeichnissen relevanter Publikationen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist im Anhang der Stellungnahme aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 670 Quellen, die anschließend anhand von Titel und Abstract gescreent wurden. Davon wurden 65 Referenzen eingeschlossen und im Volltext einem zweiten Screening unterzogen. Nach Durchsicht der Volltexte bzw. Webseiten wurden schließlich 21 Quellen in die Stellungnahme einbezogen und deskriptiv ausgewertet bzw. tabellarisch dargestellt. Dabei wurde unterschieden, ob eine Risikobestimmung vor dem NIPD erfolgen muss bzw. ob ein Trisomierisiko quantifiziert wird, welche Voraussetzungen bzw. sonstigen Regelungen bestehen, ob Qualifikationsanforderungen definiert wurden, ob es Angaben zum Zeitpunkt der Testdurchführung gibt und ggf. ein Algorithmus erstellt wurde. Ergänzende Informationen wurden im Anhang dargestellt.

3 Ergebnisse

Informationen zu den Voraussetzungen der Durchführung des NIPD wurden für folgende Länder gefunden: Belgien, Dänemark, England, Frankreich, Israel, Niederlande, Schweiz, sowie für einige Provinzen / Bundesstaaten in Kanada und USA (siehe Tabelle 1).

Darüber hinaus wurden wenige weitere Quellen ausgewertet, die punktuell Hinweise auf Qualitätsanforderungen enthalten. [5,16] Demnach werden Qualitätsstandards für Labore, die genetische Analysen durchführen, in Europa durch mehrere Netzwerke festgelegt, die sich dabei untereinander abstimmen.¹ Zudem ist auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen hinzuweisen.²

Schenk 2016 [16] weist auf die DIN ISO 15189 hin, die auch für die Akkreditierung von Laboren zu beachten ist, die NIPD auswerten. Grundsätzlich sollen Labore, die genetische Analysen durchführen, nach DIN ISO 15189 akkreditiert werden (spezifische Empfehlungen für den NIPD sind noch nicht verfügbar). Hierzu gehören die folgenden Aspekte:

- Entwicklung einer schriftlichen SOP, um die Reproduzierbarkeit des NIPD hinsichtlich technischer Abläufe und Management zu gewährleisten
 - Blutentnahme nur in geeignete und korrekt beschriftete, gelagerte und transportierbare Behälter (Blutentnahmeröhrchen), die eine ausreichende Blutmenge enthalten, um ggf. einen zweiten Test durchzuführen (Bestätigung eines positiven Testergebnisses)
- Validierung der Prozessabläufe, entweder durch Bestätigung von Ergebnissen mittels einer anderen validierten Methode oder durch erfolgreiche Teilnahme an externem Qualitätsmanagementsystem
 - Die Bestimmung der fetalen Fraktion ist relevant und sollte in einem validierten Prozess erfolgen sowie einer Qualitätskontrolle unterliegen
- Durchführung nur durch ausgebildetes und qualifiziertes Personal; Aus- bzw. Weiterbildung ist zu dokumentieren
- Interne Qualitätskontrollen durchführen, bspw. Doppeluntersuchung oder Einsatz von Referenztests
- Vergleich der Testergebnisse zwischen Laboren im Rahmen externer Qualitätssicherung (bspw. <http://www.eurogentest.org/>) inklusive Trainingsmaterial
- Festlegung von Qualitätsindikatoren, um die Qualität zu messen und um mögliche Fehlerquellen zu bemerken; regelmäßige Auswertung von Qualitätsindikatoren
- Berichterstattung: soll entsprechend der Vorgaben in der DIN ISO 15189 erfolgen, der Bericht ist durch einen qualifizierten Arzt zu prüfen und zu validieren

Deans et al. [5] berichten über einen Konsensprozess zu Inhalten des Laborberichts zum NIPD (siehe Anhang). Der Konsens ist das Ergebnis eines europaweiten Surveys unter 2.726 Laboren, von denen 121 auswertbare Antworten und Musterberichte (je ein Bericht zu hohem und niedrigem

¹ Cytogenetics External Quality Assessment Service (CEQAS), European Molecular Quality Network (EMQN), UK National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) for Molecular Genetics (Deans et al. 2017).

² <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/qualitaetssicherung/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-stellungnahmen/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-zur-qualitaetssicherung/labor/>

Risiko für eine Aneuploidie) eingereicht wurden (Response 4,4%, allerdings erbringt nur ein kleiner Teil der angeschriebenen Labore diese Leistung). Die eingegangenen Antworten wurden aufbereitet und in einem Workshop präsentiert. Im Ergebnis wurde ein minimaler Berichtstandard konsentiert für die Ergebnisdarstellung von cffDNA auf Trisomien 13, 18 und 21 im maternalen Plasma. Grundlage für den Konsens sind die Anforderungen der DIN ISO 15189. Demnach soll der Bericht Informationen zur Identifikation der Schwangeren, Datum der Abnahme der Blutprobe und Ankunft im Labor, Gestationsalter (im Ultraschall ermittelt), Datum des Berichts, Angaben zum anfordernden Leistungserbringer, Analysemethode und deren Limitationen, Ergebnisdarstellung (siehe Tabelle im Anhang). Uneinigkeit bestand zur Frage, ob die fetale Fraktion gemessen bzw. berichtet werden soll. Die fetale Fraktion wird von manchen Laboren als Qualitätskriterium für die Auswertbarkeit verwendet (cut-off), aber nicht alle Analyseverfahren können die fetale Fraktion messen.

Kozłowski et al. 2018 [10] berichten Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen. Zur Qualitätssicherung der Labordiagnostik oder einzelner Prozessschritte finden sich keine Angaben. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass zur diagnostischen Genauigkeit der NIPD bei Zwillingsschwangerschaften bezüglich der Trisomien 13 und 18 keine zuverlässigen Daten verfügbar sind. Der NIPD ist für Schwangerschaften mit mehr als zwei Feten derzeit nicht zugelassen. Explizit abgeraten wird von der Durchführung des NIPD bei evaneszenten Zwillingen, sowie nach Zwillingsschwangerschaften infolge einer in-vitro-Fertilisation bzw. bei hohem BMI (kein Grenzwert angegeben). Bei isolierten, komplexen fetalen Anomalien, die im Ultraschall gefunden wurden, wird ebenfalls von der Durchführung eines NIPD abgeraten. In diesen Fällen soll direkt eine invasive Diagnostik angeboten werden.

Tabelle 1: Nicht-Invasiver Pränatal Test (NIPT) für Trisomien 21, 18 und 13 in anderen Ländern

Land	Risikobestimmung	Voraussetzungen / sonstige Regelungen	Qualifikationsanforderungen	Zeitpunkt	Algorithmus	Quelle
Europa						
Belgien	Ja: Vor NIPT Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss schwerwiegender Fehlbildungen sowie zur Messung der fetalen Nackentransparenz	Kontraindiziert bei schwerwiegenden Fehlbildungen im Ultraschall inkl. fetale Nackentransparenz >3,5 mm (bzw. >95. Perzentile) sowie nach Blut-, Stammzell- oder Organtransplantation der Mutter in den letzten 3 Monaten Vorgaben zur Blutentnahme	Akkreditierung von Laboren, die den NIPT durchführen sowie reguläres Peer Review durch die Belgische Gesellschaft für Humangenetik Fetale Fraktion (=Anteil der cffDNA) ist als Qualitätsparameter zu berichten	≥10. SSW	nein	Superior Health Council 2014, Belgian Society for Human Genetics Prenatal Committee 2017 [3,20]
Dänemark	Ja: Hochrisikoschwangerschaft ab einem Trisomierisiko ≥1:300, das sich aus dem mütterlichen Alter sowie dem kombinierten ETS errechnet Frau mit einer Trisomie in einer früheren Schwangerschaft wird der NIPD als Erstlinientest angeboten	NIPD soll als Alternative zu invasiver Untersuchung bei Schwangeren mit hohem Risiko einer Trisomie angeboten werden Leitlinien zum Einsatz des NIPD sollen noch in Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften erarbeitet werden Zentrale Registrierung aller durchgeführten Untersuchungen an Schwangeren inklusive NIPD an das Danish Cytogenetic Central Register (DCCR)	Personal, das die Schwangeren informiert/berät, muss vor der Einführung des NIPD speziell geschult werden Unterstützung durch Medizingenetiker muss ermöglicht werden Labore, die den NIPD anbieten, müssen mindestens 1.000 Analysen pro Jahr durchführen (kalkuliert werden zwei Durchläufe à 10 Proben pro Woche sowie eine Reaktionszeit von 4-5 Arbeitstagen) sowie an interner und externer Qualitätssicherung teilnehmen	SSW 12-14 (ab der 10. SSW als Erstlinientest)	nein	Sundhedsstyrelsen 2017 [19]
England	Ja: Angebot für Schwangere mit Risiko für Trisomie 13, 18, 21 von 1:2 bis 1:150 nach kombiniertem Erst- oder Zweittrimesterscreening	Noch keine Details bekannt, die Einbindung des NIPT soll 2018/2019 erfolgen	k.A.	k.A.	nein	Public Health England 2018 [15]
Frankreich	Ja:	cffDNA-Test kann auch bei Zwillingsschwangerschaften	HAS empfiehlt die Implementierung eines QS-	ab SSW 10 (um einen	Ja (siehe Anhang)	Haute Autorité de Santé

Land	Risikobestimmung	Voraussetzungen / sonstige Regelungen	Qualifikationsanforderungen	Zeitpunkt	Algorithmus	Quelle
	Empfehlung für Frauen mit einem Trisomierisiko zwischen 1:51 und 1:1000 nach kombiniertem ETS (oder alternativ nach einem Serummarker-Screening im zweiten Trimester) Schwangeren mit einem Trisomierisiko >1:50 soll eine direkte Karyotypisierung angeboten werden, es sei denn, die Schwangere wünscht ausdrücklich zunächst einen cfDNA-Test	eingesetzt werden, sofern eine korrekte Interpretation gewährleistet ist. Wenn die Nackentransparenz $\geq 3,5$ mm (bzw. > 99. Perzentile) beträgt oder wenn der Ultraschall-Befund auffällig ist, soll primär eine Karyotypisierung erfolgen Ein cfDNA-Test kann direkt durchgeführt werden (ohne Serummarker zu bestimmen), wenn: - Mehrfache Schwangerschaften bestehen; - vorherige Schwangerschaft mit Trisomie 21; - ein Elternteil ist Träger einer Robertson-Translokation auf Chromosom 21	Systems für die Durchführung des cfDNA-Tests in die bestehenden QS-Maßnahmen (Labore müssen für die Testdurchführung akkreditiert sein): - Einführung einer externen Qualitätskontrolle - Festlegung von Qualitätskriterien (u.a. Anteil der fetalen Fraktion mind. 4%, angestrebt 10%; Festlegung des Vorgehens, falls die Ergebnisse nicht interpretierbar sind; Festlegung von Regeln zur Interpretation der Testergebnisse bei Frauen mit Vorbehandlung bspw. aufgrund einer Krebserkrankung oder Bluttransfusion; Kompetenz der Praktiker, mögliche Aktivitätsschwelle für Laboratorien) - Harmonisierung des Formats für die Berichterstattung - Beratung als Teil des QS-Systems	ausreichend hohen Anteil der fetalen Fraktion zu gewährleisten)		2018, Haute Autorité de Santé 2017 [7,8] Details im Journal Officiel [11]:
Israel	Erhöhtes Risiko für Trisomie 21 wird ab 1:380 definiert	NIPD muss privat bezahlt werden	k.A.	k.A.	nein	State of Israel - Ministry of Health [18]

Land	Risikobestimmung	Voraussetzungen / sonstige Regelungen	Qualifikationsanforderungen	Zeitpunkt	Algorithmus	Quelle
Niederlande	Ja: Trident 1 ³ (2014-2020): Risiko nach kombiniertem ETS $\geq 1:200$ oder Frauen, die bereits ein Kind mit Trisomie 13, 18, 21 haben oder Träger einer Robertson-Translokation Trident 2 (ab 2017-2020): Wahrscheinlichkeit zwischen kombiniertem ETS und nachfolgendem NIPT oder NIPT als Erstlinientest (Eigenbeteiligung 175€)	k.A.	NIPT aktuell nur im Rahmen der TRIDENT 1- und 2-Studien erhältlich (3 genetische Labore): Training von Leistungserbringern, einheitliche Informationen für Schwangere entwickelt (mehrere Sprachen); Implementation hängt von den Studienergebnissen ab	TRIDENT-1: >10+0 SSW ≥ 11 . SSW	TRIDENT 1: Amniozentese / CVS bei positivem NIPT obligatorisch, wenn ein Abbruch erfolgen soll	Staatliches Institut für Gesundheit und Umwelt 2017 [17]
Schweiz	Ja: Zunächst Ersttrimester-Ultraschall, Ausschluss schwerwiegender Fehlbildungen, Risikokalkulation nur mit Ultraschall und Alter, Verwendung einer FMF-zertifizierten Software zur Risikokalkulation NIPT nur bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften mit einem Risiko $\geq 1:1000$ (kein NIPT bei Risiko $\geq 1:10$)	Keine Kostenerstattung für strukturelle Chromosomenanomalien (z.B. Mikrodeletion) Labore müssen die Fraktion der cfDNA im Vergleich zum testspezifischen Grenzwert angeben	Zertifizierung der Ärztinnen und Ärzte (Inhaber Fähigkeitsausweis Schwangerschafts-ultraschall SGUM), Teilnahme an einem US-Kurs 11–14 SSW, Einsendung von 5 NT Messungen mit Teilnahme am Audit	Nach Risikobestimmung in SSW 11+0 bis 13+6	Ja (siehe Anhang)	Ochsenbein-Kölbl et al. 2018 [12]
Außerhalb Europa						
Kanada (Leitlinie der Society of obstetrics and gynaecolog	Ja: Einteilung in niedriges (<1:300), hohes ($\geq 1:300$) und sehr hohes (>1:10) Trisomierisiko auf der Basis des kombinierten ETS NIPT nur bei hohem Risiko und wenn die Schwangeren eine	Messung der Nackentransparenz nicht empfohlen, wenn bereits ein NIPD durchgeführt wurde PPV und FPR sollten mitgeteilt werden Beträgt die fetale Fraktion <4%, ist das Ergebnis nicht interpretierbar und sollte als „kein Ergebnis“ bzw.	Nackentransparenzmessung im Ultraschall nur durch qualifiziertes Personal und wenn ein QS-System implementiert ist	>10. SSW	Ja (siehe Anhang)	Audibert 2017 [2]

³ Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)

Land	Risikobestimmung	Voraussetzungen / sonstige Regelungen	Qualifikationsanforderungen	Zeitpunkt	Algorithmus	Quelle
y Canada : SOGC)	invasive Diagnostik vermeiden wollen (wird in BC und Ont derzeit umgesetzt)	„nicht interpretierbar“ gekennzeichnet werden				
Kanada (Provinz Alberta)	Keine Quantifizierung, bei erhöhtem Risiko für eine Trisomie	NIPD soll angeboten werden bei: <ul style="list-style-type: none"> - Alter der Mutter ≥ 35 J. - „positiver“ Befund im ETS - Frühere Schwangerschaft mit Chromosomenaberration - Auffälligkeiten im Ultraschall Kosten sind privat zu tragen	k.A.	k.A.	ETS zwischen SSW 11 und 14	Early Prenatal Risk Assessment Program [6]
Kanada (Provinz British Columbia)	Ja: <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhtes Risiko für Trisomie 21 ($>1:300$) im ETS (kombiniert mit Ultraschall oder nur Serummarker) - Vorhergehende Schwangerschaft mit Trisomie 13, 18 oder 21 	NIPD kostenlos für Versicherte im <i>Medical Services Plan</i> Kriterien für erhöhtes Trisomie 21-Risiko: <ul style="list-style-type: none"> - Nackentransparenz ≥ 6mm, echogener Darm, fehlender nasaler Knochen (2. Trimester), aberrante rechte A. subclavia - >1 Marker für Aneuploidie - Echogener intrakardialer Focus oder Pyelektase bei einem Trisomie-21-Risiko $\geq 1:900$ - Femur-Fuß-Ratio $\leq 0,9$ bei einem Trisomie-21-Risiko $\geq 1:550$ 	FMF-Zertifizierung für Ultraschall-Untersuchungen auf Nackentransparenz; Mindestmenge pro Jahr von 30 Scans für Rezertifizierung erforderlich	k.A.	nein	Perinatal Service BC, Perinatal Service BC 2018 [13,14]
USA Medicaid (Texas)	k.A.	Basis-Ultraschalluntersuchung Vorab muss eine Kostenübernahme beantragt werden Mindestens eine der folgenden Voraussetzungen muss gegeben sein: <ul style="list-style-type: none"> - Alter bei Geburt >35 J. - Ultraschalluntersuchung ergibt erhöhtes Risiko für Aneuploidie - Mutter wünscht Verschiebung invasiver Diagnostik - Aneuploidie in der Anamnese 	k.A.	≥ 10 . SSW	nein	Texas Health and Human Services [21]

Land	Risikobestimmung	Voraussetzungen / sonstige Regelungen	Qualifikationsanforderungen	Zeitpunkt	Algorithmus	Quelle
		<ul style="list-style-type: none"> - Balancierte Robertson-Translokation auf Chromosom 13 oder 21 bei den Eltern - Auffällige Blutwerte die auf erhöhtes Aneuploidierisiko hinweisen 				
USA Amerihealth Caritas⁴ (Pennsylvania)	Erhöhtes Risiko, aber keine Quantifizierung	<p><u>Alle</u> Anforderungen müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Test muss zwischen SSW 9 und 13 stattfinden b) Erhöhtes Risiko für Trisomie, bspw. <ul style="list-style-type: none"> - Alter bei Geburt >35 J. - Aneuploidie in der Anamnese - Auffällige Ultraschalluntersuchung oder erhöhtes Aneuploidierisiko im ETS oder - Balancierte Robertson-Translokation auf Chromosom 13 oder 21 bei den Eltern c) Genetische Beratung durchgeführt d) Bei positivem NIPD Angebot einer invasiven Diagnostik 	Genetische Beratung durch „genetic counselor or medical geneticist“, falls nicht verfügbar auch durch andere Personen möglich, sofern in vergleichbarer Qualität erbracht	SSW 9-13	nein	AmeriHealth Caritas Pennsylvania 2013 [1]
Blue Cross / Blue Shield (u.a. Arizona, Hawaii)	k.A.	<p>Sofern die Kosten für Mutterschaftsvorsorge überhaupt übernommen werden, wird ein NIPD-Test als medizinisch notwendig zum Screening auf Trisomien 13, 18 und 21 erachtet, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter der Mutter ≥ 35 J. 	k.A.	k.A.	nein	Blue Cross Blue Shield of Arizona 2018, Hawaii Medical Service Association 2015 [4,9]

⁴ Managed Care Organization, operiert in 15 Bundesstaaten (5,3 Mio. Mitglieder), bietet Leistungen für Medicaid, Medicare und das Children's Health Insurance Program an.

Land	Risikobestimmung	Voraussetzungen / sonstige Regelungen	Qualifikationsanforderungen	Zeitpunkt	Algorithmus	Quelle
		<ul style="list-style-type: none"> - Kombiniertes Screening ergibt erhöhtes Risiko für Aneuploidie - Trisomie in früherer Schwangerschaft - Balancierte Robertsontranslokation mit erhöhtem Risiko für Trisomie 13 oder 21 - Einlingsschwangerschaft - Die Schwangere wurde über das Risiko falsch-positiver Ergebnisse informiert 				

4 Fazit

Soweit im Rahmen der Literatur- und Internetsuche auffindbar, können Qualitätsanforderungen vor allem für zwei Bereiche identifiziert werden, zum einen für die Testdurchführung von Laboren inklusive Empfehlungen für die Inhalte der Ergebnisberichte. Zum anderen werden im Rahmen von ETS-Programmen Anforderungen formuliert, die notwendige Voruntersuchungen bzw. Risikoquantifizierungen verlangen, Kontraindikationen und Qualifikationsanforderungen sowie Algorithmen beschreiben.

Testdurchführende Labore sollten demnach die Anforderungen aus QS-Richtlinien bzw. der DIN ISO Norm 15189 erfüllen. Alle Richtlinien sehen die Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung vor. In Belgien und Frankreich benötigen die Labore für die Durchführung der NIPD-Analysen eine eigene Akkreditierung, in Dänemark ist eine Mindestzahl von 1.000 NIPD-Analysen pro Jahr für die Zulassung erforderlich. Unklar ist, ob die fetale Fraktion berichtet werden soll, derzeit scheinen das nur Belgien und die Schweiz zu verlangen. In Frankreich wird eine Mindestschwelle von 4% der fetalen Fraktion für die Auswertbarkeit von Blutproben festgelegt. Qualifikationsanforderungen für Leistungserbringer werden von einigen Ländern für die Durchführung von Ultraschalluntersuchungen explizit gefordert (bspw. FMF-Akkreditierung), um bspw. die Zuverlässigkeit der Nackenfaltenmessung zu gewährleisten.

Anspruch auf einen NIPD im Rahmen des ETS haben in Europa Schwangere in Belgien, Dänemark, Frankreich und der Schweiz. In England und den Niederlanden wird der Test aktuell erprobt bzw. eingeführt. Die Voraussetzungen für diesen Anspruch sind sehr unterschiedlich definiert. In allen hier identifizierten europäischen Ländern, in denen der NIPD explizit in den Leistungskatalog integriert wurde oder derzeit integriert wird, ist eine vorhergehende Risikobestimmung (mittels kombiniertem ETS) vorgesehen, wobei das erforderliche Risiko unterschiedlich definiert ist (s. Tab. 1). Teilweise sind Kontraindikationen bzw. Leistungsausschlüsse beschrieben (bspw. schwerwiegende Fehlbildungen im Ultraschall, Nackentransparenz $>3,5$ mm, insgesamt sehr hohes oder sehr niedriges Trisomierisiko). Für Frankreich, Kanada und die Schweiz liegen Algorithmen vor, die für Schwangere auch eine Wahlmöglichkeit zwischen ETS oder NIPD vorsehen (s. Anhang).

Teilweise werden besondere Konstellationen geregelt, bspw. kann in Frankreich der NIPD direkt angeboten werden, bei Mehrfachschwangerschaften, vorheriger Schwangerschaft mit Trisomie 21 und wenn ein Elternteil Träger einer Robertson-Translokation auf Chromosom 21 ist. Andere Bestimmungen als die von Trisomien 13, 18 oder 21 sind in den ausgewerteten Programmen in der Regel ausgeschlossen.

Die Angaben aus Kanada und USA sind im Wesentlichen auf Leitlinienempfehlungen der jeweiligen Länder bzw. auf Analysen des Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center u.a. zurückzuführen, die aber in den einzelnen Jurisdiktionen sehr unterschiedlich umgesetzt werden.

Referenzen

1. **AmeriHealth Caritas Pennsylvania.** Maternal genetic testing [online]. 20.01.2016. Philadelphia (USA): AmeriHealth Caritas Pennsylvania; 2013. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://www.amerihhealthcaritaspa.com/pdf/provider/resources/clinical/policies/maternal-genetic-testing.pdf>.
2. **Audibert F, De Bie I, Johnson JA, Okun N, Wilson RD, Armour C, et al.** No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. J Obstet Gynaecol Can 2017;39(9):805-817.
3. **Belgian Society for Human Genetics (BeSHG) Prenatal Committee.** NIPT good clinical practice guidelines [online]. BeSHG; 2017. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: http://www.beshg.be/download/guidelines/20170126_NIPT_good_clinical_practice_guidelines.pdf.
4. **Blue Cross Blue Shield of Arizona.** Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies and microdeletions using cell free fetal DNA [online]. Phoenix (USA): Blue Cross Blue Shield of Arizona; 2018. [Zugriff: 26.11.2018]. URL: https://www.azblue.com/~/_media/azblue/files/healthcare/resources/medical-coverage-guidelines/laboratory/o712.pdf.
5. **Deans ZC, Allen S, Jenkins L, Khawaja F, Hastings RJ, Mann K, et al.** Recommended practice for laboratory reporting of non-invasive prenatal testing of trisomies 13, 18 and 21: a consensus opinion. Prenat Diagn 2017;37(7):699-704.
6. **Early Prenatal Risk Assessment Program.** Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) [online]. Calgary (CAN): Southern Alberta Centre for Maternal Fetal Medicine. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <http://www.earlyriskassessment.com/Default.aspx?tabid=100>.
7. **Haute Autorité de Santé (HAS).** Décision n°2017.0049/DC/SEESP du 26 avril 2017 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation en santé publique intitulée « Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale » et son document de synthèse [online]. Saint-Denis (FRA): HAS; 26.04.2017. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768517/fr/decision-n2017-0049/dc/seesp-du-26-avril-2017-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-en-sante-publique-intitulee-place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale-et-son-document-de-synthese.
8. **Haute Autorité de Santé (HAS).** Place des tests d'ADN libre circulant dans le sang maternel dans la stratégie de dépistage de la trisomie foetale 21 [online]. Saint-Denis (FRA): HAS; 04.2017. [Zugriff: 12.11.2018]. (Recommandation en Santé Publique). URL: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768523/fr/recommandation-en-sante-publique-place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale.
9. **Hawaii Medical Service Association (HMSA).** Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies using cell-free fetal DNA [online]. Honolulu (USA): HMSA; 2015. [Zugriff: 26.11.2018]. URL: https://hmsa.com/portal/provider/MM.03.006_Noninvasive_Prenatal_Testing_for_Fetal_Aneuploidies_Using_Cell-Free_Fetal_DNA_110115.pdf.

10. **Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kahler C, Kagan KO, et al.** DEGUM, OGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med* 2018.
11. **Ministre des solidarités et de la santé.** Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21. *Journal officiel de la République française* 2018(294):33.
12. **Ochsenbein-Kölble N, Burkhardt T, Raio L, Vial Y, Surbek D, Tercanli S, et al.** Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien [online]. 1.1.2018. Bern (SUI): Universitäts-Frauenklinik. [Zugriff: 07.11.2018]. (Expertenbrief; Band 52). URL: [https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokumente-klv/art13-nipt-SGGG-expertenbrief-nr52-g%C3%BCltig-ab-1.1.2018.download.2018/Art.13%20Nicht-invasiver%20pr%C3%A4nataler%20Test%20\(NIPT\),%20Schweizerische%20Gesellschaft%20f%C3%BCr%20Gyn%C3%A4kologie%20und%20Geburtshilfe%20\(SGGG\),%20Expertenbrief%20Nr.%2052%20G%C3%BCltig%20ab%2001.01.2018](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokumente-klv/art13-nipt-SGGG-expertenbrief-nr52-g%C3%BCltig-ab-1.1.2018.download.2018/Art.13%20Nicht-invasiver%20pr%C3%A4nataler%20Test%20(NIPT),%20Schweizerische%20Gesellschaft%20f%C3%BCr%20Gyn%C3%A4kologie%20und%20Geburtshilfe%20(SGGG),%20Expertenbrief%20Nr.%2052%20G%C3%BCltig%20ab%2001.01.2018).
13. **Perinatal Service BC.** Obstetric Guideline: Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects [online]. Vancouver (CAN): Perinatal Service BC; 2018. [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/PrenatalScreeningGuideline.pdf>.
14. **Perinatal Service BC.** Prenatal Genetic Screening Program [online]. Vancouver (CAN): Provincial Health Services Authority. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <http://www.perinatalservicesbc.ca/our-services/screening-programs/prenatal-genetic-screening-program>.
15. **Public Health England (PHE).** NHS Fetal Anomaly Screening Programme Handbook: Valid from August 2018 [online]. London (GBR): PHE; 2018. [Zugriff: 15.11.2018]. (PHE publications). URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/749742/NHS_fetal_anomaly_screening_programme_handbook_FINAL1.2_18.10.18.pdf.
16. **Schenk PW.** Quality assurance and standardization in view of non-invasive prenatal testing (NIPT). *J Lab Med* 2016;40(5):307-312.
17. **Staatliches Institut für Gesundheit und Umwelt (RIVM).** Informationen über das Screening auf Down-, Edwards- und Patau-Syndrom: pränatales Screening [online]. Bilthoven (NED): RIVM; 2017. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: http://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/101908_009546_GH_Down_DU_TG_NW2.pdf.
18. **State of Israel - Ministry of Health.** Screening Tests for the Detection of Down Syndrome [online]. Jerusalem (ISR): State of Israel - Ministry of Health. [Zugriff: 11.01.2018]. URL: https://www.health.gov.il/English/Topics/Genetics/checks/during_pregnancy/Pages/screening_tests.aspx.

19. **Sundhedsstyrelsen.** Retningslinjer for fosterdiagnostik: prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik [online]. Kopenhagen (DEN): Sundhedsstyrelsen; 2017. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/graviditet-og-foedse/~/media/DF9E4D6167154966800B7ACC8B7F2B59.ashx>.
20. **Superior Health Council (SHC).** Implementation of non-invasive prenatal genetic screening for trisomy 21 (Down Syndrome) in the practice of health care in Belgium [online]. Saint-Gilles (BEL): SHC; 07.05.2014. [Zugriff: 07.11.2018]. (Publication of the Superior Health Council; Band 8912). URL: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19095725/Implementation%20of%20non-invasive%20prenatal%20genetic%20screening%20for%20trisomy%2021%20%28Down%20Syndrome%29%20in%20the%20practice%20of%20health%20care%20in%20Belgium%20%28May%202014%29%20%28SHC%208912%29.pdf.
21. **Texas Health and Human Services.** Non-Invasive Prenatal Testing [online]. Austin (USA): Texas Health and Human Services. [Zugriff: 07.11.2018]. URL: <https://hhs.texas.gov/about-hhs/communications-events/news/2016/03/non-invasive-prenatal-testing>.

Anhang

Recherchestrategie

PubMed am 27.11.2018

#	Suchanfrage
#1	Genetic Testing[mh]
#2	(genetic[tiab] OR DNA[tiab]) AND (testing[tiab] OR tests[tiab] OR test[tiab] OR screening*[tiab] OR detection*[tiab])
#3	Prenatal Diagnosis[mh]
#4	(prenatal[tiab] OR praenatal[tiab]) AND (diagnosis[tiab] OR diagnostic*[tiab] OR screening*[tiab])
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	non-invasive[tiab] OR noninvasive[tiab]
#7	#5 AND #6
#8	NIPD[tiab] OR NIPT[tiab]
#9	Cell-Free Nucleic Acids[mh]
#10	Cell Free System[mh]
#11	((cell free[tiab] OR cellfree[tiab]) AND (DNA[tiab] OR Blood[tiab])) OR cfDNA[tiab] OR cffDNA[tiab]
#12	"high throughput sequencing"[tiab] OR ("high throughput nucleotide sequencing")
#13	(sequencing*[tiab]) OR (next[tiab] AND generation[tiab])
#14	"sequence analysis"[mh]
#15	maternal*[tiab] AND (blood*[tiab] OR plasma*[tiab]) AND (testing[tiab] OR tests[tiab] OR test[tiab] OR screening*[tiab] OR detection*[tiab])
#16	harmony[tiab] OR NIFTY[tiab] OR genesis[tiab] OR verifi[tiab] OR IONA[tiab] OR Maternit[tiab] OR Maternit21[tiab] OR panorama[tiab] OR lucina[tiab] OR ninalia[tiab] OR prenatalSAFE[tiab] OR praenaTest[tiab] OR prenaTest[tiab] OR NACE[tiab] OR fetalis[tiab] OR prenatalis[tiab] OR informaSeq[tiab] OR percept[tiab] OR generation[tiab] OR geneSyte[tiab] OR Vanadis[tiab] OR neoBona[tiab] OR nest[tiab] OR VeriSeq[tiab] OR TrisoNIM[tiab] OR Genatal[tiab] OR aurora[tiab] OR prenataltest[tiab] OR clarigo[tiab] OR prendia[tiab] OR VERACITY[tiab]
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	Aneuploidy[mh:noexp]
#19	Trisomy[mh]
#20	aneuploid*[tiab] OR trisom*[tiab]
#21	Down Syndrome[mh]
#22	"down syndrome"[tiab] OR "down's syndrome"[tiab]
#23	Trisomy 13 Syndrome[mh]
#24	(patau*[tiab]) AND syndrome[tiab]
#25	Trisomy 18 Syndrome[mh]
#26	(edward*[tiab]) AND syndrome[tiab]
#27	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	#17 AND #27
#29	Health Planning[mh]
#30	Quality Control[mh]
#31	Quality Assurance, Health Care[mh]
#32	Health Services Accessibility[mh]
#33	Health Policy[mh]
#34	Organization and Administration[mh]



#	Suchanfrage
#35	introduc*[ti]
#36	implement*[tiab]
#37	"clinical application"[tiab]
#38	current*[ti] OR contemporar*[ti] OR update*[ti]
#39	current practic*[tiab]
#40	Genetic Testing/trends[mh] OR Prenatal Diagnosis/trends[mh] OR "Sequence Analysis/trends"[mh]
#41	trends[ti]
#42	position*[ti] OR statement*[ti] OR opinion*[ti]
#43	polic*[ti] OR guideline*[ti] OR guidance*[ti] OR recommend*[ti] OR practic*[ti]
#44	testing strateg*[tiab] OR (Screening strateg*[tiab])
#45	program*[ti]
#46	quality[ti] OR performance[ti] OR "quality assessment"[tiab] OR quality measurement*[tiab] OR quality requirement*[tiab]
#47	(greenland*[ti] OR austria*[ti] OR belgi*[ti] OR french[ti] OR france[ti] OR europe*[ti] OR Brit*[ti] OR Ireland[ti] OR irish[ti] OR israe*[ti] OR uk[ti] OR wales[ti] OR scot*[ti] OR ital*[ti] OR luxembour*[ti] OR netherland*[ti] OR dutch*[ti] OR portug*[ti] OR spain*[ti] OR spanish[ti] OR swiz*[ti] OR swiss[ti] OR austral*[ti] OR new zealand*[ti] OR scandinav*[ti] OR swed*[ti] OR norway[ti] OR norweg*[ti] OR denmark[ti] OR danish*[ti] OR finnish[ti] OR finland[ti] OR national[ti] OR international[ti] OR canad*[ti] OR "british columbia"[ti] OR "british columbian"[ti] OR alberta*[ti] OR saskatchewan*[ti] OR manitoba*[ti] OR ontari*[ti] OR quebec*[ti] OR québécois*[ti] OR "new brunswick"[ti] OR "new brunswicker"[ti] OR "nova scotia"[ti] OR "nova scotian"[ti] OR "prince edward island"[ti] OR PEI[ti] OR newfoundland*[ti] OR labrador[ti] OR NWT[ti] OR "northwest territories"[ti] OR yukon[ti] OR nunavut[ti] OR "united states"[ti] OR usa[ti] OR u.s.a.[ti] OR US[ti] OR america*[ti] OR "district of Columbia"[ti] OR "washington dc"[ti] OR washington-d.c.[ti] OR alabam*[ti] OR arizona*[ti] OR alaska*[ti] OR arkansa*[ti] OR california*[ti] OR colorad*[ti] OR connecticut[ti] OR delawar*[ti] OR florid*[ti] OR georgia*[ti] OR hawaii*[ti] OR hawai'i*[ti] OR idaho*[ti] OR illinois*[ti] OR indiana[ti] OR indianian[ti] OR iowa*[ti] OR kansa*[ti] OR kentuck*[ti] OR louisian*[ti] OR maine[ti] OR maryland[ti] OR massachusetts[ti] OR michigan*[ti] OR minnesota*[ti] OR mississippi*[ti] OR missouri*[ti] OR montana*[ti] OR nebraska*[ti] OR nevada*[ti] OR "new hampshire"[ti] OR "new jersey"[ti] OR "new jerseyan"[ti] OR "new mexico"[ti] OR "new mexican"[ti] OR "new york"[ti] OR "north carolina"[ti] OR "north carolinian"[ti] OR "north dakota"[ti] OR "north dakotan"[ti] OR ohio*[ti] OR oklahoma*[ti] OR oregon*[ti] OR pennsylvania*[ti] OR "rhode island"[ti] OR "south carolina"[ti] OR "south carolinian"[ti] OR "south dakota"[ti] OR "south dakotan"[ti] OR tennesse*[ti] OR texa*[ti] OR utah*[ti] OR vermont[ti] OR virginia*[ti] OR washington*[ti] OR "west virginia"[ti] OR "west virginian"[ti] OR wisconsin[ti] OR wyoming[ti])
#48	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
#49	#28 AND #48
#50	#28 AND #48 Filters: Publication date from 2012/01/01

Anhang Frankreich [11]

Anforderungen an die Inhalte der Information der Schwangeren:

- die Eigenschaften der Trisomie 21;
- Modalitäten der Betreuung von Menschen mit Down-Syndrom und der Unterstützung von Familien (koordinierte medizinische, soziale, pädagogische und psychologische Betreuung);
- die Tatsache, dass dieses Screening für Trisomie 21 und nicht für andere chromosomale Anomalien bestimmt ist.

Es wird eine Informationsbescheinigung ausgestellt und von der schwangeren Frau mitunterzeichnet, aus der hervorgeht, dass die Informationen ihr zur Verfügung gestellt wurden oder dass sie diese Informationen nicht erhalten möchte (Standardformular vorhanden).

Im Falle einer weiteren Aneuploidie in der Anamnese sollte die Schwangere an ein Perinatalzentrum (CPDPN=Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal) verwiesen werden.

Anforderungen an Labore:

Pränatale Untersuchungen auf Trisomie 21 anhand von Serummarkern oder cfDNA müssen in medizinisch-biologischen Labors durchgeführt werden, die von der l'agence régionale de santé (ARS) autorisiert sind. Zugelassene Labors sind verpflichtet, der Biomedizinischen Agentur und der ARS einen jährlichen Tätigkeitsbericht vorzulegen.

Der Biologe, der den Ergebnisbericht unterzeichnet, muss seine Kompetenz nachweisen können und eine regelmäßige Tätigkeit rechtfertigen. Er arbeitet in Verbindung mit mindestens einem CPDPN.

Die Blutentnahme sollte nicht vor der Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, außer in Situationen, in denen die Frau nicht in der Lage war, davon zu profitieren (nach Ablauf der Frist).

Die für die Durchführung der Überprüfung erforderlichen Dokumente sind:

- das unterschriebene Standardformular, das die der schwangeren Frau übermittelten Informationen und ihre Zustimmung bestätigt;
- die ärztliche Verordnung, die die für eine medizinisch-biologische Untersuchung üblichen Elemente enthalten muss;
- ein Informationsblatt mit den folgenden Elementen: Datum des Beginns der Schwangerschaft; Anzahl der Föten; Ergebnisse der Risikoberechnung des Screenings unter Verwendung von maternalen Serummarkern; Ergebnis der zytogenetischen Untersuchung bei einer Schwangerschaftsanamnese mit Trisomie 21 oder einem Elternteil mit einer

chromosomalen Anomalie mit Chromosom 21; Ergebnis des Screening-Ultraschalls, wenn er durchgeführt wurde oder wenn kein nachfolgender Ultraschall durchgeführt wurde.

Die Geräte, mit denen der cffDNA-Test durchgeführt wird, müssen gemäß den geltenden Vorschriften mit dem CE-Zeichen versehen sein. Im Falle der Erstlinienanwendung für eine Mehrlingsschwangerschaft, unabhängig davon, ob es sich um eine Zwillingschwangerschaft oder eine Mehrlingsschwangerschaft mit mehr als zwei Föten handelt, muss das Gerät für jede Indikation im Rahmen seiner CE-Kennzeichnung unter Berücksichtigung der Anzahl der Föten ($n=2$ oder mehr) validiert worden sein, und seine Gebrauchsanweisung muss die vom Hersteller jeweils garantierte diagnostische Leistung deutlich beschreiben.

Anforderungen an den Laborbericht (an den verschreibenden Arzt zu adressieren):

Der Bericht muss individuell und explizit sein. Es muss klargestellt werden, dass es sich um ein pränatales Screening handelt und dass das Ergebnis den Fötus betrifft. Der Abschluss der Prüfung muss eindeutig sein, d.h. „negativ“ oder „positiv“, begleitet von einem entsprechenden erläuternden Kommentar.

Muster:

Bei negativem Screenings "Dieses Ergebnis spricht nicht für eine fetale Trisomie 21. Dieser Test ist kein fetaler Karyotyp und dient nur zum Nachweis der Trisomie 21. Die Überwachung der Schwangerschaft sollte unverändert bleiben."

Bei positivem Screening: "Dieses Ergebnis ist mit der fetalen Trisomie 21 kompatibel. Eine entsprechende Beratung ist erforderlich und eine Kontrolle durch den fetalen Karyotyp muss vorgeschlagen werden, um dieses Ergebnis zu bestätigen. Ein positives Screening bedeutet nicht unbedingt, dass der Fötus ein Träger der Trisomie 21 ist."

In Situationen, in denen zwei aufeinanderfolgende cffDNA-Tests kein interpretierbares Ergebnis liefern (unabhängig von der Risikostufe zwischen 1:51 und 1:1000 nach dem Screening mit maternalen Serummarkern), wird eine diagnostische invasive Untersuchung empfohlen.

Zusätzliche Angaben:

- das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Probenentnahme;
- die Anzahl der Föten und die mögliche Anwesenheit von evaneszenten Zwillingen;
- der Handelsname der verwendeten Reagenzien und Software.

Das Labor hat für 5 Jahre die folgenden Unterlagen aufzubewahren: Ergebnismitteilung, Zustimmungserklärung, Rezept und Ergebnis des cffDNA-Tests. Die Blutprobe sowie die Daten zur Ermittlung des Testergebnisses sind für ein Jahr aufzubewahren.

Kommunikation an die Schwangere:

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden der schwangeren Frau vom verordnenden Arzt mitgeteilt. Bei einem positiven Ergebnis des cffDNA-Tests muss eine entsprechende Beratung durchgeführt und eine diagnostische Amniozentese / Chorionzottenbiopsie vorgeschlagen werden. In Situationen, in denen zwei aufeinanderfolgende cffDNA-Tests kein interpretierbares Ergebnis liefern (unabhängig vom geschätzten Trisomierisiko), wird der Frau eine diagnostische invasive Untersuchung angeboten. Hierbei soll das individuelle Trisomierisiko berücksichtigt werden.

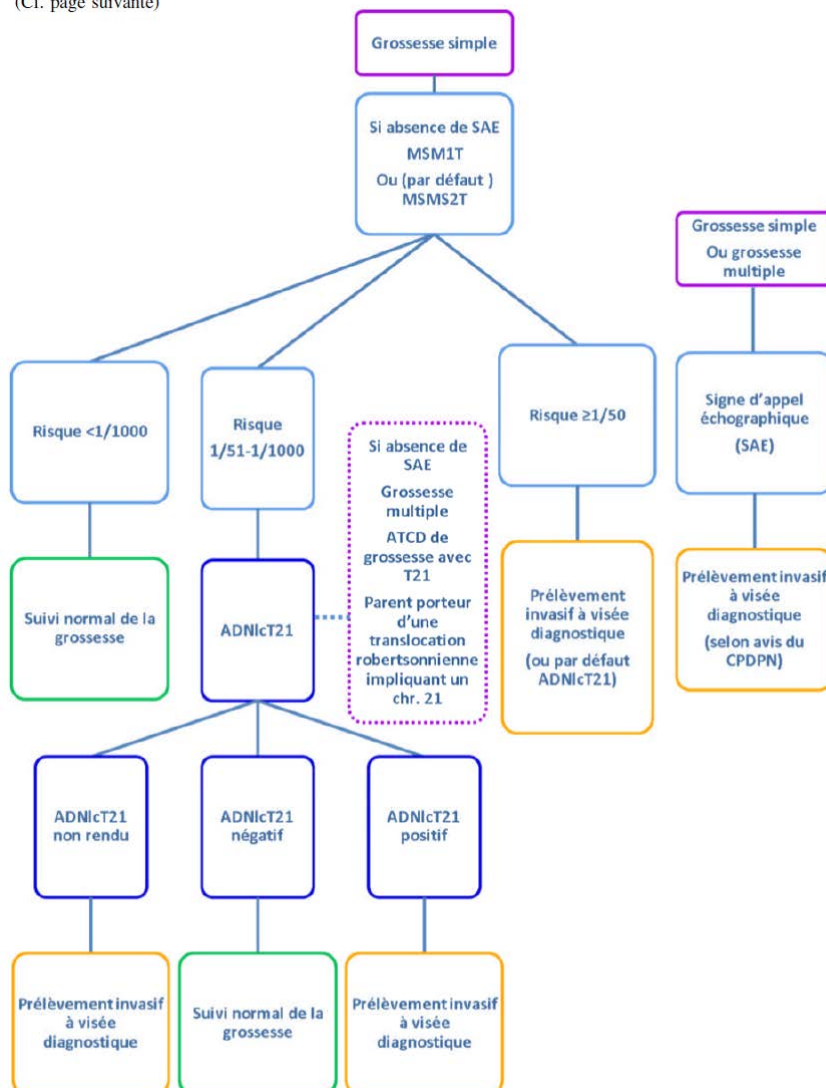
Anforderungen an den verordnenden Arzt:

Der Verschreiber muss in der Lage sein, der Frau klare und angemessene Vorabinformationen zu geben, die Interpretation der Ergebnisse zu verstehen und ihr diese mitzuteilen. Diese Informationen müssen im Rahmen einer an die jeweilige Situation angepassten Beratung zur Verfügung gestellt werden. Die Informationen müssen Folgendes enthalten:

- die Eigenschaften der Trisomie 21;
- die Modalitäten der Betreuung von Menschen mit Down-Syndrom und der Unterstützung von Familien (koordinierte medizinische, soziale, pädagogische und psychologische Betreuung);
- die Möglichkeit eines Ergebnisses, das nicht mit der Trisomie 21 zusammenhängt;
- Erläuterungen zu den Risiken, Einschränkungen und möglichen Folgen der einzelnen Diagnosemethoden;
- die Möglichkeit, die Schwangerschaft fortzusetzen oder nicht fortzusetzen, im Falle einer Diagnose der Trisomie 21.

(Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator)

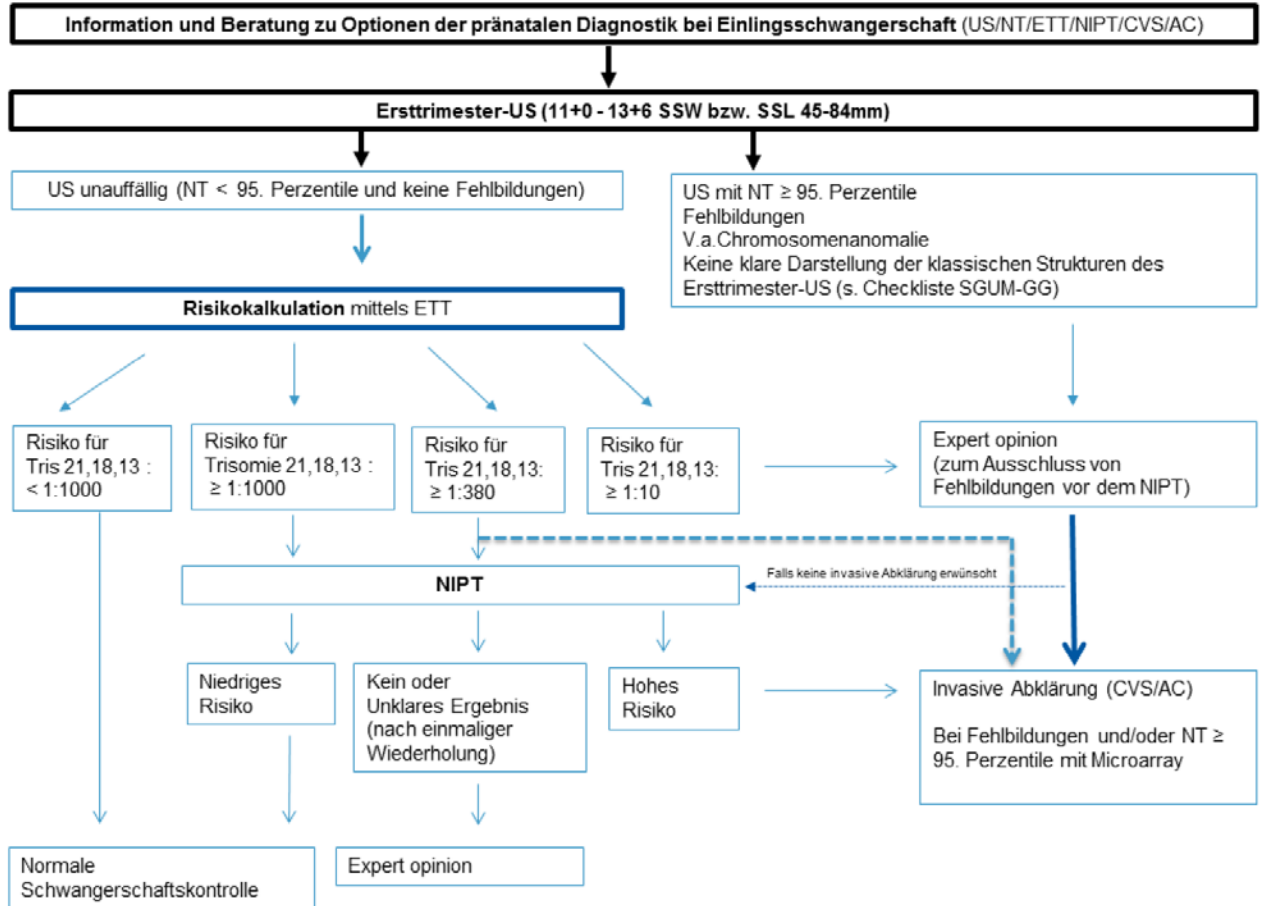
(Cf. page suivante)



Anhang Schweiz [12]

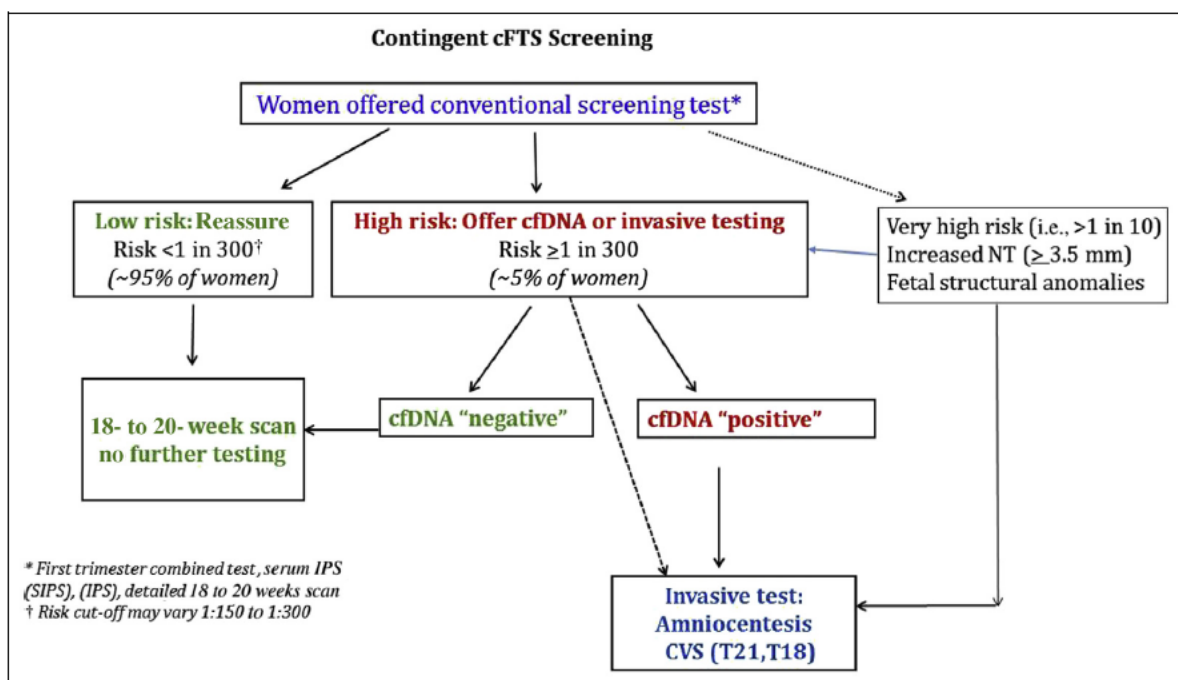
Abb.1 Schema zur pränatalen Abklärung bei spontan eingetretenen Einlingsschwangerschaft, wenn diese zu Lasten der Grundversicherung geschehen soll.

ETT: Kombinierte Risikokalkulation mittels Ultraschall- und Serummarker



Anhang Kanada [12]

Figure. Contingent combined first trimester screening (cFTS) cFTS screening. Low risk: Women identified on screening to be at a low risk (i.e., <1:300) for common fetal aneuploidies should be offered no further screening/testing other than 18- to 22-week detailed fetal anatomic survey. High risk: Women identified on screening to be at a high risk (i.e., >1:300) for fetal aneuploidy following first trimester screening, serum IPS, or IPS should be offered invasive fetal testing or cfDNA screening. Women who chose cfDNA screening should be counselled that cfDNA is limited in its ability to detect all chromosome abnormalities. Very high risk: For women identified on screening to have a very high risk (i.e., >1:10) for fetal aneuploidy, increased NT (>3.5 mm), or fetal anomaly on ultrasound, diagnostic testing should be offered rather than cfDNA screening.



Anhang Deans [5]

Table 1 Points to be considered for inclusion when reporting NIPT for aneuploidy

A minimum of two unique patient identifiers should be included, to include the patient's full name and date of birth.	Full consensus
Sample type, date of collection and date of sample receipt in the laboratory	Full consensus
Gestational age, confirmed by fetal ultrasound scan at the time of blood sampling	Full consensus
Date of issue of the report	Full consensus
Details of the individual requesting the test	Full consensus
Test methodology	Full consensus
Test limitations	Full consensus
Fetal fraction	Discussed but no consensus reached
Results are reported as 'high risk/low risk' of aneuploidy ^a	Full consensus
Recommend that 'high-risk' results are confirmed by invasive testing	Full consensus
Provision of revised individualised risks, positive and negative predictive values	Discussed but no consensus reached

NIPT, non-invasive prenatal testing.

^aConsider changing to 'chance' in view of lay support group opinions following further discussion.

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bestimmung weiterer stellungnahmeberechtigter Organisationen zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 lit. a) VerfO wird den folgenden Organisationen ein Stellungnahmerecht zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL eingeräumt:
 - Gendiagnostik-Kommission (GEKO)
 - Deutscher Ethikrat oder dessen Mitglieder
- II. Der Beschluss wird den Organisationen in dem sie betreffenden Umfang bekannt gegeben und nicht im Internet veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende



Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz 27.03.1986 Nr. 60a), zuletzt geändert am TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Teil A. Nummer 6. werden in Absatz 1 nach den Wörtern „Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge“ die Wörter „wie die Untersuchungen nach B.4“ eingefügt.

2. Teil B. wird wie folgt geändert:

a) Die Überschrift wird wie folgt gefasst:

„Schwangerschaften mit besonderem Überwachungsbedarf und Risikogeburten“

b) Nummer 1 wird wie folgt geändert:

aa) Nach dem Wort „Befunde“ werden die Wörter „nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall“ eingefügt.

bb) In Abschnitt I werden die Wörter „Nach Anamnese“ durch die Wörter „Anamnestische Besonderheiten“ ersetzt.

cc) In Abschnitt II werden die Wörter „Nach Befund“ durch das Wort „Befunde“ ersetzt.

c) Nummer 4 wird wie folgt geändert:

aa) Absatz 1 wird wie folgt gefasst: „Bei besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten können im Einzelfall neben den üblichen Untersuchungen noch folgende Untersuchungen in Frage kommen. Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen. Für die Untersuchungen nach e), f) und g) sind die Vorgaben des GenDG zu beachten.“

bb) In Buchstabe c) werden die Wörter „können in der Schwangerenvorsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden. Sie“ gestrichen.

- cc) Nach Buchstabe „d) Amnioskopien“ wird folgender Buchstabe e) eingefügt:

„e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT)

DKG; GKV-SV; KBV	PatV
	ab der 12. Schwangerschaftswoche

mit dem Ziel der Vermeidung der unter den Buchstaben f) und g) geregelten invasiven Maßnahmen, sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“

- dd) Der bisherige Buchstabe „e)“ wird Buchstabe „f)“

- ee) Der bisherige Buchstabe „f)“ wird Buchstabe „g)“

- d) Nach dem neuen Buchstaben „g)“ wird folgender Absatz angefügt:

„Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)

Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 99,13 % und eine Spezifität von mindestens 99,95 % und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99,97 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99,94 % aufweisen. Diese Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.

Der Arzt bzw. die Ärztin, der bzw. die die Schwangere aufklärt und berät, muss über eine Qualifikation gemäß Gendiagnostikgesetz und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen.

DKG; GKV-SV; KBV	PatV
	Zu dieser Beratung gehören auch umfassende Informationen über das Leben mit Trisomien. Die ärztliche Aufklärung muss zusätzlich über Angebote der Beratung durch Peers (i.e. Eltern von Menschen mit Trisomien) und andere Selbsthilfeorganisationen informieren und den Kontakt zu diesen herstellen.
Zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 ist die Versicherteninformation (Anlage X) dieser Richtlinie zu verwenden.	<i>(PatV: Zustimmung ist später möglich, wenn Versicherteninformation vorliegt.)</i>

Voraussetzung für die NIPT-Untersuchung ist das Vorliegen des sonographisch bestimmten Gestationsalters und die Kenntnis der Anzahl der Embryonen bzw. Feten. Liegen zum Zeitpunkt der Blutabnahme Befunde vor, deren Abklärung

ein invasives Vorgehen erfordert, sodass das Ziel einer Vermeidung von invasiven Maßnahmen nach f) bzw. g) nicht erreicht werden kann, soll der Test nicht durchgeführt werden.

Der Befund muss eine Angabe enthalten, ob eine hohe oder eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie vorliegt, sofern die Probe auswertbar war. Bei hoher Wahrscheinlichkeit muss der Befund eine Empfehlung zur invasiven Abklärungsdiagnostik enthalten.“

- e) Nach Nummer 6. wird folgender Absatz angefügt:

„Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Absatz 1 SchKG

Sprechen nach den Ergebnissen von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist, so hat die Ärztin oder der Arzt, die oder der der Schwangeren die Diagnose mitteilt, über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, unter Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, gemäß § 2a Absatz 1 SchKG verständlich und ergebnisoffen zu beraten.

Dies umfasst die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen. Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.“

3. In Anlage 1c II. wird nach Nummer 2. folgender Absatz aufgehoben:

„Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG

Sprechen nach den Ergebnissen von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist, so hat die Ärztin oder der Arzt, die oder der der Schwangeren die Diagnose mitteilt, über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, unter Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, gemäß § 2a Abs. 1 SchKG verständlich und ergebnisoffen zu beraten.

Dies umfasst die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen. Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.

Für genetische vorgeburtliche Untersuchungen gelten die Vorgaben des GenDG.“

II. Dieser Beschluss tritt mit dem noch zu fassenden Beschluss zur Aufnahme der Versicherteninformation in die Mu-RL in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den Beschlusdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Richtlinien

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)

in der Fassung vom 10. Dezember 1985
(veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986)

zuletzt geändert am 21. April 2016
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 19.07.2016 B5
in Kraft getreten am 20. Juli 2016

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

Allgemeines

1. Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden. Die ärztliche Beratung der Versicherten umfasst bei Bedarf auch Hinweise auf regionale Unterstützungsangebote für Eltern und Kind (z.B. „Frühe Hilfen“).

Vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.

2. Zur notwendigen Aufklärung über den Wert dieser den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen Ärzte, Krankenkassen und Hebammen zusammenwirken.
3. Die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte treffen ihre Maßnahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung nach pflichtgemäßem Ermessen innerhalb des durch Gesetz bestimmten Rahmens. Die Ärzte sollten diese Richtlinien beachten, um den Versicherten und ihren Angehörigen eine nach den Regeln der ärztlichen Kunst zweckmäßige und ausreichende ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung unter Vermeidung entbehrlicher Kosten zukommen zu lassen.
4. Die Maßnahmen nach diesen Richtlinien dürfen nur diejenigen Ärzte ausführen, welche die vorgesehenen Leistungen aufgrund ihrer Kenntnisse und Erfahrungen erbringen können, nach der ärztlichen Berufsordnung dazu berechtigt sind und über die erforderlichen Einrichtungen verfügen. Sofern ein Arzt Maßnahmen nach Abschnitt A. 6. sowie Einzelmaßnahmen nach Abschnitt B., C. und D. nicht selbst ausführen kann, sollen diese von solchen Ärzten ausgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen.
5. Die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte haben darauf hinzuwirken, daß für sie tätig werdende Vertreter diese Richtlinien kennen und beachten.

6. Es sollen nur Maßnahmen angewendet werden, deren diagnostischer und vorbeugender Wert ausreichend gesichert ist.
7. Ärztliche Betreuung im Sinne des § 24d SGB V sind solche Maßnahmen, welche der Überwachung des Gesundheitszustandes der Schwangeren bzw. Wöchnerinnen dienen, soweit sie nicht ärztliche Behandlung im Sinne des § 28 Abs. 1 SGB V darstellen. Im Einzelnen gehören zu der Betreuung:
 - a) Untersuchungen und Beratungen während der Schwangerschaft*) (siehe Abschnitt A.)
 - b) Frühzeitige Erkennung und besondere Überwachung von Risikoschwangerschaften - amnioskopische und kardiokographische Untersuchungen, Ultraschalldiagnostik, Fruchtwasseruntersuchungen usw. - (siehe Abschnitt B.)
 - c) Serologische Untersuchungen auf Infektionen
 - z. B. Röteln bei Schwangeren ohne dokumentierte zweimalige Impfung, Lues, Hepatitis B,
 - bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere Infektionen
 - zum Ausschluß einer HIV-Infektion; auf freiwilliger Basis nach vorheriger ärztlicher Beratung der Schwangeren sowie
 - blutgruppenserologische Untersuchungen während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt C.)
 - d) Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe (siehe Abschnitt D.)
 - e) Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin (siehe Abschnitt F.)
 - f) Medikamentöse Maßnahmen und Verordnungen von Verband- und Heilmitteln (siehe Abschnitt G.)
 - g) Aufzeichnungen und Bescheinigungen (siehe Abschnitt H.).

*) Die Untersuchung zum Zwecke der Feststellung der Schwangerschaft ist Bestandteil der kurativen Versorgung.

A. Untersuchungen und Beratungen sowie sonstige Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Die Schwangere soll in ausreichendem Maße ärztlich untersucht und beraten werden. Die Beratung soll sich auch auf die Risiken einer HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung erstrecken. Jeder Schwangeren soll ein HIV-Antikörpertest empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann. Die Testdurchführung erfordert eine Information zum Test und die Einwilligung der Schwangeren. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu dieser Untersuchung ist das Merkblatt mit dem Titel „Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein HIV-Test angeboten“ (Muster siehe Anlage 3) zur Verfügung zu stellen.

Zudem soll die Schwangere über die Impfung gegen saisonale Influenza beraten werden. Gesunden Schwangeren soll diese Impfung ab dem zweiten Trimenon empfohlen werden, Schwangeren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens bereits im ersten Trimenon.

Darüber hinaus soll die Ärztin oder der Arzt in der Schwangerschaft bedarfsgerecht über die Bedeutung der Mundgesundheit für Mutter und Kind aufklären.

In die ärztliche Beratung sind auch ernährungsmedizinische Empfehlungen als Maßnahme der Gesundheitsförderung einzubeziehen. Dabei ist insbesondere auf eine ausreichende Jodzufuhr (in der Regel ist eine zusätzliche Zufuhr von 100 bis 200 µg Jodid pro Tag notwendig**) und den Zusammenhang zwischen Ernährung und Kariesrisiko hinzuweisen.

Die Schwangere soll über ihren Rechtsanspruch auf Beratung zu allgemeinen Fragen der Schwangerschaft nach § 2 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (SchKG) unterrichtet werden.

2. Die erste Untersuchung nach Feststellung der Schwangerschaft sollte möglichst frühzeitig erfolgen. Sie umfasst:
 - a) Die Familienanamnese,
die Eigenanamnese,
die Schwangerschaftsanamnese,
die Arbeits- und Sozialanamnese;
 - b) Die Allgemeinuntersuchung,
die gynäkologische Untersuchung einschließlich einer Untersuchung auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektion. Die Untersuchung wird an einer Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests (NAT) durchgeführt. Zur Wahrung des Wirtschaft-

** Dieser Hinweis führt nicht automatisch zur Verordnungsfähigkeit von Jodid.

lichkeitsgebotes kann der Test in einem Poolingverfahren durchgeführt werden, bei dem Proben von bis zu fünf Patientinnen gemeinsam getestet werden. Dabei dürfen nur Testkits verwendet werden, die für die Anwendung im Poolingverfahren geeignet sind. Die Zuverlässigkeit der Tests im Poolingverfahren ist in den Laboren durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sicherzustellen.

Schnelltests (sogenannte „bed-side-Tests“, Tests auf vorgefertigtem Reagenzträger) sind für diese Untersuchung nicht geeignet. Umfasst sind zudem weitere diagnostische Maßnahmen. Zu diesen gehören:

Blutdruckmessung,

Feststellung des Körpergewichts,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),

Hämoglobinbestimmung und - je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g pro 100 ml = 70 % Hb) - Zählung der Erythrozyten.

3. Ergeben sich im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge Anhaltspunkte für ein genetisch bedingtes Risiko, so ist der Arzt gehalten, die Schwangere über die Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung und/oder humangenetischen Untersuchung aufzuklären.

4. Die nachfolgenden Untersuchungen sollen - unabhängig von der Behandlung von Beschwerden und Krankheitserscheinungen - im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen stattfinden und umfassen:

Gewichtskontrolle,

Blutdruckmessung,

Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund),

Hämoglobinbestimmung - im Regelfall ab 6. Monat, falls bei Erstuntersuchung normal -; je nach dem Ergebnis dieser Bestimmung (bei weniger als 11,2 g je 100 ml = 70 % Hb) Zählung der Erythrozyten,

Kontrolle des Standes der Gebärmutter,

Kontrolle der kindlichen Herzaktionen,

Feststellung der Lage des Kindes.

In den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten sind im Allgemeinen je zwei Untersuchungen angezeigt.

5. Im Verlauf der Schwangerschaft soll ein Ultraschallscreening mittels B-Mode-Verfahren angeboten werden. Die Untersuchungen erfolgen in den Schwangerschaftswochen (SSW):

- 8 + 0 bis 11 + 6 SSW (1. Screening)
- 18 + 0 bis 21 + 6 SSW (2. Screening)
- 28 + 0 bis 31 + 6 SSW (3. Screening).

Dieses Ultraschallscreening dient der Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft insbesondere mit dem Ziel

- der genauen Bestimmung des Gestationsalters,
- der Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten,
- der Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen sowie
- dem frühzeitigen Erkennen von Mehrlingsschwangerschaften.

Der Inhalt des Screenings ist für die jeweiligen Untersuchungszeiträume **in Anlage 1 a** festgelegt.

Vor Durchführung des 1. Ultraschallscreenings ist die Schwangere über Ziele, Inhalte und Grenzen sowie mögliche Folgen der Untersuchung aufzuklären.

Im Anschluss an dieses Gespräch stehen der Schwangeren folgende Optionen für die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen im zweiten Trimenon offen:

- a) Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie
- b) Sonografie mit Biometrie und systematische Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher.

Die ärztliche Aufklärung wird unterstützt durch das Merkblatt gemäß Anlage 5.

Ergeben sich aus dem Screening auffällige Befunde, die der Kontrolle durch Ultraschalluntersuchungen mit B-Mode oder gegebenenfalls anderen sonographischen Verfahren bedürfen, sind diese Kontrolluntersuchungen auch außerhalb der vorgegebenen Untersuchungszeiträume Bestandteil des Screenings. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen bei den in **Anlage 1 b** aufgeführten Indikationen.

6. Ergibt sich aus den Screening-Untersuchungen - gegebenenfalls einschließlich der Kontrolluntersuchungen - die Notwendigkeit zu einer weiterführenden sonographischen Diagnostik, auch mit anderen sonographischen Verfahren, sind diese Untersuchungen ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge **wie die Untersuchungen nach B.4.**, aber nicht mehr des Screening. Dies gilt auch für alle weiterführenden sonographischen Untersuchungen, die notwendig werden, den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Feten zu kontrollieren, um gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen ergreifen oder geburtshilfliche Konsequenzen ziehen zu können. Die Indikationen hierfür sind in den **Anlagen 1 c** und **1 d** angeführt.

Die Anwendung dopplersonographischer Untersuchungen zur weiterführenden Diagnostik ist ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Diese Untersuchungen können nur nach Maßgabe der in **Anlage 1 d** aufgeführten Indikationen durchgeführt werden.

Ergibt sich aus sonographischen Untersuchungen die Notwendigkeit zu weiterführender sonographischer Diagnostik durch einen anderen Arzt, sind die relevanten Bilddokumentationen, welche die Indikation zu dieser weiterführenden Diagnostik begründen, diesem Arzt vor der Untersuchung zur Verfügung zu stellen.

7. Untersuchungen nach Nr. 4 können auch von einer Hebamme im Umfang ihrer beruflichen Befugnisse (Gewichtskontrolle, Blutdruckmessung, Urinuntersuchung auf Eiweiß und Zucker, Kontrolle des Standes der Gebärmutter, Feststellung der Lage, Stellung und Haltung des Kindes, Kontrolle der kindlichen Herztöne sowie allgemeine Beratung der Schwangeren) durchgeführt und im Mutterpaß dokumentiert werden, wenn der Arzt dies im Einzelfall angeordnet hat oder wenn der Arzt einen normalen Schwangerschaftsverlauf festgestellt hat und daher seinerseits keine Bedenken gegenüber weiteren Vorsorgeuntersuchungen durch die Hebamme bestehen. Die Delegation der Untersuchungen an die Hebamme entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung zur Durchführung der von ihm vorzunehmenden Untersuchungen (Untersuchung des Urinsediments, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchung, Hämoglobinbestimmung, Ultraschalluntersuchung sowie die Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft).
8. Jeder Schwangeren, die nicht bereits einen manifesten Diabetes hat, soll ein Screening auf Schwangerschaftsdiabetes mit nachfolgend beschriebenen Ablauf angeboten werden. Als Hilfestellung für die Information der Frau zu diesem Screening ist das Merkblatt mit dem Titel „Ich bin schwanger. Warum wird allen Schwangeren ein Test auf Schwangerschaftsdiabetes angeboten?“ zur Verfügung zu stellen. Dieses wird der Schwangeren frühzeitig ausgehändigt, um eine informierte Entscheidung auch angesichts möglicher Therapieoptionen treffen zu können.

Screeningablauf:

Im Zeitraum zwischen 24 +0 und 27 +6 Schwangerschaftswochen Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration eine Stunde nach oraler Gabe von 50g Glucoselösung (unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit, nicht nüchtern).

Schwangere mit Blutzuckerwerten größer oder gleich $\geq 7,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl) und kleiner oder gleich $\leq 11,1$ mmol/l (≤ 200 mg/dl) erhalten zeitnah einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75g Glucoselösung nach Einhaltung von mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz. Bei Erreichen bzw. Überschreiten eines oder mehrerer der nachfolgend genannten Werte soll die weitere Betreuung der Schwangeren in enger Zusammenarbeit mit einer diabetologisch qualifizierten Ärztin bzw. einem diabetologisch qualifizierten Arzt erfolgen. In die Entscheidung über eine

nachfolgende Behandlung sind Möglichkeiten zur Risikosenkung durch vermehrte körperliche Betätigung und einer Anpassung der Ernährung einzubeziehen.

Grenzwerte:

Nüchtern: $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl)
nach 1 Stunde: $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl)
nach 2 Stunden: $\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl)

Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V

Die Blutzucker-Bestimmung erfolgt im Venenblut mittels standardgerechter und qualitätsgesicherter Glukosemessmethodik. Das Messergebnis wird als Glukosekonzentration im venösen Plasma angegeben. Dabei sind geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Verfälschungen der Messwerte durch Glykolyse vorzusehen.

Werden zum Screening und zur Erstdiagnostik des Gestationsdiabetes Unit-use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme in der patientennahen Sofortdiagnostik angewendet, müssen diese nach Herstellerempfehlungen für die ärztliche Anwendung in Diagnose und Screening vorgesehen sein.

Geräte, die lediglich zur Eigenanwendung durch den Patienten bestimmt sind, sind damit ausgeschlossen.

Neben diesen Regelungen zur Qualitätssicherung gelten unverändert die Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dabei ist insbesondere auf die Vorgaben zur regelmäßigen Qualitätskontrolle der Messsysteme Teil B1, Abschnitte 2.1.5 und 2.1.6 der genannten Richtlinie der Bundesärztekammer hinzuweisen.

9. Der betreuende Arzt soll die Schwangere in der von ihr gewählten Entbindungsklinik rechtzeitig vor der zu erwartenden Geburt vorstellen. Dabei soll die Planung der Geburtsleitung durch den betreuenden Arzt der Entbindungsklinik erfolgen. Dies schließt eine geburtshilfliche Untersuchung, eine Besprechung mit der Schwangeren sowie gegebenenfalls eine sonographische Untersuchung ein.

B. Schwangerschaften mit ~~und~~ besonderem Überwachungsbedarf der Risikoschwangerschaften und Risikogeburten

1. Risikoschwangerschaften sind Schwangerschaften, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde **nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall** mit einem erhöhten Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind zu rechnen ist. Dazu zählen insbesondere:

I. ~~Nach Anamnese~~ **Anamnestische Besonderheiten**

- a) Schwere Allgemeinerkrankungen der Mutter (z. B. an Niere und Leber oder erhebliche Adipositas)
- b) Zustand nach Sterilitätsbehandlung, wiederholten Aborten oder Frühgeburten
- c) Totgeborenes oder geschädigtes Kind
- d) Vorausgegangene Entbindungen von Kindern über 4.000 g Gewicht, hypotrophen Kindern (small for date babies), Mehrlingen
- e) Zustand nach Uterusoperationen (z. B. Sectio, Myom, Fehlbildung)
- f) Komplikationen bei vorangegangenen Entbindungen (z. B. Placenta praevia, vorzeitige Lösung der Placenta, Rißverletzungen, Atonie oder sonstige Nachgeburtsblutungen, Gerinnungsstörungen, Krämpfe, Thromboembolie)
- g) Erstgebärende unter 18 Jahren oder über 35 Jahre
- h) Mehrgebärende über 40 Jahre, Vielgebärende mit mehr als vier Kindern (Gefahren: Genetische Defekte, sog. Placentainsuffizienz, geburtsmechanische Komplikationen).

II. ~~Nach Befund~~ **Befunde** (jetzige Schwangerschaft)

- a) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (in allen ihren Ausprägungen)
- b) Anämie unter 10 g/100 ml (g %)
- c) Diabetes mellitus
- d) Uterine Blutung
- e) Blutgruppen-Inkompatibilität (Früherkennung und Prophylaxe des Morbus haemolyticus fetalis bzw. neonatorum)
- f) Diskrepanz zwischen Uterus- bzw. Kindsgröße und Schwangerschaftsdauer (z. B. fraglicher Geburtstermin, retardiertes Wachstum, Riesenkind, Gemini, Molenbildung, Hydramnion, Myom)
- g) Drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz)
- h) Mehrlinge; pathologische Kindslagen
- i) Überschreitung des Geburtstermins bzw. Unklarheit über den Termin.
- j) Pyelonephritis

2. Aus Risikoschwangerschaften können sich Risikogeburten entwickeln. Bei folgenden Befunden ist mit einem erhöhten Risiko unter der Geburt zu rechnen:
 - a) Frühgeburt
 - b) Placenta praevia, vorzeitige Placentalösung
 - c) Jede Art von Mißverhältnis Kind/Geburtswege.

3. Bei Risikoschwangerschaften können häufigere als vierwöchentliche Untersuchungen (bis zur 32. Woche) bzw. häufigere als zweiwöchentliche Untersuchungen (in den letzten 8 Schwangerschaftswochen) angezeigt sein.

4. Bei Risikoschwangerschaften besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten können im Einzelfall neben den üblichen Untersuchungen noch folgende Untersuchungen in Frage kommen. Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen. Für die Untersuchungen nach e), f) und g) sind die Vorgaben des GenDG zu beachten:
 - a) Ultraschall-Untersuchungen (Sonographie)
(Die Voraussetzungen für die Durchführung von zusätzlichen Ultraschall-Untersuchungen bei Risikoschwangerschaften, die über das sonographische Screening hinausgehen, werden im Abschnitt A. Nr. 6 abgehandelt und sind in den Anlagen 1 c und 1 d zu diesen Richtlinien spezifiziert.)
 - b) Tokographische Untersuchungen vor der 28. Schwangerschaftswoche bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit oder bei medikamentöser Wehenhemmung
 - c) Kardiotokographische Untersuchungen (CTG)
(Kardiotokographische Untersuchungen können in der Schwangerschaftsvorsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden. Sie sind nur nach Maßgabe des Indikationskataloges nach Anlage 2 der Richtlinien angezeigt)
 - d) Amnioskopien
 - e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT)

DKG; GKV-SV; KBV	PatV
	ab der 12. Schwangerschaftswoche

mit dem Ziel der Vermeidung der unter den Buchstaben f) und g) geregelten invasiven Maßnahmen, sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.

- e)f) Fruchtwasseruntersuchungen nach Gewinnung des Fruchtwassers durch Amniozentese

- fg) Transzervikale Gewinnung von Chorionzottergewebe oder trans-abdominale Gewinnung von Plazentagewebe

Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)

Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 99,13 % und eine Spezifität von mindestens 99,95 % und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99,97 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99,94 % aufweisen. Diese Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.

Der Arzt bzw. die Ärztin, der bzw. die die Schwangere aufklärt und berät, muss über eine Qualifikation gemäß Gendiagnostikgesetz und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen.

DKG; GKV-SV; KBV	PatV
	Zu dieser Beratung gehören auch umfassende Informationen über das Leben mit Trisomien. Die ärztliche Aufklärung muss zusätzlich über Angebote der Beratung durch Peers (i.e. Eltern von Menschen mit Trisomien) und andere Selbsthilfeorganisationen informieren und den Kontakt zu diesen herstellen.
Zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 ist die Versicherteninformation (Anlage X) dieser Richtlinie zu verwenden.	<i>(PatV: Zustimmung ist später möglich, wenn Versicherteninformation vorliegt.)</i>

Voraussetzung für die NIPT-Untersuchung ist das Vorliegen des sonographisch bestimmten Gestationsalters und die Kenntnis der Anzahl der Embryonen bzw. Feten. Liegen zum Zeitpunkt der Blutabnahme Befunde vor, deren Abklärung ein invasives Vorgehen erfordert, sodass das Ziel einer Vermeidung von invasiven Maßnahmen nach f) bzw. g) nicht erreicht werden kann, soll der Test nicht durchgeführt werden.

Der Befund muss eine Angabe enthalten, ob eine hohe oder eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie vorliegt, sofern die Probe auswertbar war. Bei hoher Wahrscheinlichkeit muss der Befund eine Empfehlung zur invasiven Abklärungsdiagnostik enthalten.

5. Von der Erkennung eines Risikomerkmals ab soll ein Arzt die Betreuung einer Schwangeren nur dann weiterführen, wenn er die Untersuchungen nach Nr. 4. a) bis f) erbringen oder veranlassen und die sich daraus ergebenden Maßnahmen durchführen kann. Anderenfalls soll er die Schwangere einem Arzt überweisen, der über solche Möglichkeiten verfügt.

6. Der betreuende Arzt soll die Schwangere bei der Wahl der Entbindungsklinik unter dem Gesichtspunkt beraten, daß die Klinik über die nötigen personellen und apparativen Möglichkeiten zur Betreuung von Risikogeburten und/oder Risikokindern verfügt.

Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG

Sprechen nach den Ergebnissen von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist, so hat die Ärztin oder der Arzt, die oder der der Schwangeren die Diagnose mitteilt, über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, unter Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, gemäß § 2a Abs. 1 SchKG verständlich und ergebnisoffen zu beraten.

Dies umfasst die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen. Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.

C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft

1. Bei jeder Schwangeren sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe

- a) der TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) oder ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay) oder TPPA (Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest) als Lues-Suchreaktion (LSR),
- b) gegebenenfalls ein HIV-Test,
- c) die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D,
- d) ein Antikörper-Suchtest (AK)

durchgeführt werden.

Ein Test auf Rötelnantikörper ist bei Schwangeren ohne Rötelnimmunität erforderlich. Immunität, und damit Schutz vor Röteln-Embryopathie für die bestehende Schwangerschaft ist anzunehmen, wenn der Nachweis über zwei erfolgte Rötelnimpfungen vorliegt oder wenn spezifische Antikörper rechtzeitig vor Eintritt dieser Schwangerschaft nachgewiesen worden sind und dieser Befund ordnungsgemäß dokumentiert worden ist. Der Arzt soll sich solche Befunde vorlegen lassen und sie in den Mutterpass übertragen. Liegen Befunde aus der Vorschwangerschaftszeit vor, die auf Immunität schließen lassen (siehe Abs. 2), so kann von einem Schutz vor einer Röteln-Embryopathie ausgegangen werden.

Liegen entsprechende Befunde nicht vor, so ist der Immunstatus der Schwangeren zu bestimmen. Im serologischen Befund ist wörtlich auszudrücken, ob Immunität angenommen werden kann oder nicht.

Wird Immunität erstmals während der laufenden Schwangerschaft serologisch festgestellt, kann Schutz vor Röteln-Embryopathie nur dann angenommen werden, wenn sich aus der gezielt erhobenen Anamnese keine für die Schwangerschaft relevanten Anhaltspunkte für Röteln-Kontakt oder eine frische Röteln-Infektion ergeben. Der Arzt, der die Schwangere betreut, ist deshalb gehalten, die Anamnese sorgfältig zu erheben und zu dokumentieren. Bei auffälliger Anamnese sind weitere serologische Untersuchungen, ggf. in Absprache mit dem Labor erforderlich (Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper und/oder Kontrolle des Titerverlaufs).

Schwangere, bei denen ein Befund vorliegt, der nicht auf Immunität schließen läßt, sollen aufgefordert werden, sich unverzüglich zur ärztlichen Beratung zu begeben, falls sie innerhalb der ersten vier Schwangerschaftsmonate Röteln-Kontakt haben oder an rötelnverdächtigen Symptomen erkranken. Auch ohne derartige Verdachtsmomente soll bei diesen Schwangeren in der 16. -17. Schwangerschaftswoche eine erneute Antikörper-Untersuchung gemäß Abs. 2 durchgeführt werden.

Eine aktive Rötelschutzimpfung soll während der Schwangerschaft nicht vorgenommen werden.

Zu a): Ist die Lues-Suchreaktion positiv, so sollen aus derselben Blutprobe die üblichen serologischen Untersuchungen auf Lues durchgeführt werden.

Bei der Lues-Suchreaktion ist lediglich die Durchführung und nicht das Ergebnis der Untersuchung im Mutterpaß zu dokumentieren.

Zu b): Aus dem Blut der Schwangeren ist ein immunochemischer Antikörpertest vorzunehmen, für welchen die benötigten Reagenzien staatlich zugelassen^{*)} sind. Ist diese Untersuchung positiv, so muß das Ergebnis mittels Immuno-Blot aus derselben Blutprobe gesichert werden. Alle notwendigen weiterführenden Untersuchungen sind Bestandteil der kurativen Versorgung. Die Durchführung der Beratung und die Durchführung des HIV-Antikörpertest sind im Mutterpass zu dokumentieren. Das Ergebnis der Untersuchung wird im Mutterpass nicht dokumentiert.

Zu c): Die Untersuchung des Rh-Merkmals D erfolgt mit mindestens zwei verschiedenen Testreagenzien. Für die Untersuchung wird die Anwendung zweier monoklonaler Antikörper (IgM-Typ), die die Kategorie D^{VI} nicht erfassen, empfohlen. Bei negativem Ergebnis beider Testansätze gilt die Schwangere als Rh negativ (D negativ). Bei übereinstimmend positivem Ergebnis der beiden Testansätze ist die Schwangere Rh positiv. Bei Diskrepanzen oder schwach positiven Ergebnissen der Testansätze ist eine Klärung z. B. im indirekten Antiglobulintest mit geeigneten Testreagenzien notwendig. Fällt dieser Test positiv aus, so ist die Schwangere Rh positiv (D^{weak} positiv).

Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors entfällt, wenn entsprechende Untersuchungsergebnisse bereits vorliegen und von einem Arzt bescheinigt wurden.

Zu d): Der Antikörpersuchtest wird mittels des indirekten Antiglobulintests gegen zwei Test-Blutmuster mit den Antigenen D, C, c, E, e, Kell, Fy und S durchgeführt. Bei Nachweis von Antikörpern sollen möglichst aus derselben Blutprobe deren Spezifität und Titerhöhe bestimmt werden.

Gegebenenfalls müssen in solchen Fällen auch das Blut des Kindesvaters und die Bestimmung weiterer Blutgruppen-Antigene der Mutter in die Untersuchung einbezogen werden. Eine schriftliche Erläuterung der Befunde an den überweisenden Arzt kann sich dabei als notwendig erweisen.

^{*)}Zulassung der Reagenzien durch das Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut), Frankfurt

Auch nicht zum Morbus haemolyticus neonatorum führende Antikörper (IgM und/oder Kälte-Antikörper) sind in den Mutterpaß einzutragen, da sie gegebenenfalls bei einer Bluttransfusion für die Schwangere wichtig sein können.

2. Ein weiterer Antikörper-Suchtest ist bei allen Schwangeren (Rh-positiven und Rh-negativen) in der 24.-27. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Sind bei Rh-negativen Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, so soll in der 28.-30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (um 300 µg) Anti-D-Immunglobulin injiziert werden, um möglichst bis zur Geburt eine Sensibilisierung der Schwangeren zu verhindern. Das Datum der präpartalen Anti-D-Prophylaxe ist im Mutterpaß zu vermerken.
3. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg^{*)} zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.

Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.

D. Blutgruppenserologische Untersuchungen nach Geburt oder Fehlgeburt und Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe

1. Bei jedem Kind einer Rh-negativen Mutter ist unmittelbar nach der Geburt der Rh-Faktor D unter Beachtung der Ergebnisse des direkten Coombs-tests zu bestimmen. Ist dieser Rh-Faktor positiv (D⁺) oder liegt D^{-weak} vor, so ist aus derselben Blutprobe auch die Blutgruppe des Kindes zu bestimmen. Bei Rh-positivem Kind ist bei der Rh-negativen Mutter eine weitere Standarddosis Anti-D-Immunglobulin (um 300 µg) innerhalb von 72 Stunden post partum zu applizieren, selbst wenn nach der Geburt schwach reagierende Rh-Antikörper bei der Mutter gefunden worden sind und/oder der direkte Coombstest beim Kind schwach positiv ist. Hierdurch soll ein schneller Abbau der insbesondere während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übergetretenen Rh-positiven Erythrozyten bewirkt werden, um die Bildung von Rh-Antikörpern bei der Mutter zu verhindern.
2. Rh-negativen Frauen mit Fehlgeburt bzw. Schwangerschaftsabbruch sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb 72 Stunden post abortum bzw. nach Schwangerschaftsabbruch, Anti-D-Immunglobulin injiziert werden. Entsprechende blutgruppenserologische Untersuchungen sind erforderlichenfalls durchzuführen.

^{*)}HBsAg = Hepatitis B surface antigen

E. Voraussetzungen für die Durchführung serologischer Untersuchungen

Die serologischen Untersuchungen nach den Abschnitten C. und D. sollen nur von solchen Ärzten durchgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse und Einrichtungen verfügen. Dieselben Voraussetzungen gelten für Untersuchungen in Instituten.

F. Untersuchungen und Beratungen der Wöchnerin

1. Eine Untersuchung soll innerhalb der ersten Woche nach der Entbindung vorgenommen werden. Dabei soll das Hämoglobin bestimmt werden.
2. Eine weitere Untersuchung soll etwa sechs Wochen, spätestens jedoch acht Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Die Untersuchung umfaßt:
Allgemeinuntersuchung (falls erforderlich einschließlich Hb-Bestimmung),
Feststellung des gynäkologischen Befundes,
Blutdruckmessung,
Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker und Sediment, gegebenenfalls bakteriologische Untersuchungen (z. B. bei auffälliger Anamnese, Blutdruckerhöhung, Sedimentbefund) sowie Beratung der Mutter.

G. Medikamentöse Maßnahmen und Verordnung von Verband- und Heilmitteln

Die Versicherte hat während der Schwangerschaft und im Zusammenhang mit der Entbindung Anspruch auf Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln. Die für die Leistungen nach den §§ 31 bis 33 SGB V geltenden Vorschriften gelten entsprechend; bei Schwangerschaftsbeschwerden und im Zusammenhang mit der Entbindung finden die Regelungen, die für die Versorgung mit Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln eine Zuzahlung der Versicherten vorsehen, keine Anwendung.

H. Aufzeichnungen und Bescheinigungen

1. Nach Feststellung der Schwangerschaft stellt der Arzt der Schwangeren einen Mutterpaß (Anlage 3)^{*)} aus, sofern sie nicht bereits einen Paß dieses Musters besitzt.
2. Nach diesem Mutterpaß richten sich auch die vom Arzt vorzunehmenden Eintragungen der Ergebnisse der Untersuchungen im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Darüber hinausgehende für die Schwangerschaft relevante Untersuchungsergebnisse sollen in den Mutterpass eingetragen werden, soweit die Eintragung durch die Richtlinien nicht ausgeschlossen ist (Lues-Suchreaktion sowie HIV-Untersuchung).
3. Die Befunde der ärztlichen Betreuung und der blutgruppenserologischen Untersuchungen hält der Arzt für seine Patientenkartei fest und stellt sie bei eventuellem Arztwechsel dem anderen Arzt auf dessen Anforderung zur Verfügung, sofern die Schwangere zustimmt.
4. Beim Anlegen eines weiteren Mutterpasses sind die Blutgruppenbefunde zu übertragen. Die Richtigkeit der Übertragung ist ärztlich zu bescheinigen.
5. Der zuständige Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses ist berechtigt, Änderungen am Mutterpaß vorzunehmen, deren Notwendigkeit sich aus der praktischen Anwendung ergibt, soweit dadurch der Mutterpaß nicht in seinem Aufbau und in seinem wesentlichen Inhalt verändert wird.

^{*)} Auf einen Abdruck wurde verzichtet.

Anlage 1 (a - d)
(zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ultraschall-Untersuchungen in der Schwangerschaft (Sonographie)

Es gilt die Anlage 1 der Mutterschafts-Richtlinien in der Fassung vom 22. November 1994, zuletzt geändert am 21. März 2013.

Anlage 1 a¹
(zu Abschnitt A. Nr. 5 der Mutterschafts-Richtlinien)

Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft

Die nachfolgend aufgeführten Befunde sind mittels B-Mode-Verfahren im jeweiligen Zeitraum zu erheben. Dabei ist die jeweilige Bilddokumentation durchzuführen.

1. Untersuchung: 8 + 0 bis 11 + 6 SSW

Intrauteriner Sitz:	ja/nein
Embryo darstellbar:	ja/nein
Mehrlingsschwangerschaft:	ja/nein
- monochorial	ja/nein
Herzaktion:	ja/nein

Biometrie I:

- Scheitelsteißlänge (SSL)
 oder: Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Auffälligkeiten: ja/nein/kontrollbedürftig

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation der Biometrie (ein Maß) und auffälliger oder kontrollbedürftiger Befunde.

¹ Für die Durchführung der in Anlage 1 a unter 1., 2.a, und 3. angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 der Anlage I der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ultraschalldiagnostik (Ultraschall-Vereinbarung) Voraussetzung. Für die Durchführung der Untersuchung nach 2 b) ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1a) der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, letzteres beinhaltet, dass ein entsprechender Befähigungsnachweis gegenüber der KV erbracht wurde.

2. Untersuchung: 18 + 0 bis 21 + 6 SSW

a) Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie

Einlingsschwangerschaft: ja/nein
Herzaktion: ja/nein

Biometrie II:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD)
oder: Kopfumfang (KU)
- Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD)
und Abdomen/Thorax-a. p.-Durchmesser (APD)
oder: Abdomen/Thorax-Umfang (AU)
- Messung einer Femurlänge (FL)

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen hinsichtlich:

- Fruchtwassermenge ja/nein/kontrollbedürftig
- körperlicher Entwicklung ja/nein/kontrollbedürftig
- Plazentalokalisation und -struktur: normal/kontrollbedürftig

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation von insgesamt vier der in Biometrie II genannten Maße sowie auffälliger und/oder kontrollbedürftiger Befunde.

b) Sonografie mit Biometrie und systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher. Zusätzlich zu den unter a) vorgegebenen Untersuchungsinhalten Beurteilung der folgenden fetalen Strukturen:

Kopf:

- Ventrikelauffälligkeiten ja/nein
- Auffälligkeiten der Kopfform ja/nein
- Darstellbarkeit des Kleinhirns ja/nein

Hals und Rücken:

- Unregelmäßigkeit der dorsalen Hautkontur ja/nein

Thorax:

- Auffällige Herz/Thorax-Relation (Blickdiagnose) ja/nein
- Linksseitige Herzposition ja/nein
- Persistierende Arrhythmie im Untersuchungszeitraum ja/nein
- Darstellbarkeit des Vier-Kammer-Blicks ja/nein

Rumpf:

- Konturunterbrechung an der vorderen Bauchwand ja/nein
- Darstellbarkeit des Magens im linken Oberbauch ja/nein
- Darstellbarkeit der Harnblase ja/nein

Bilddokumentation der Auffälligkeiten.

3. Untersuchung: 28 + 0 bis 31 + 6 SSW

Einlingsschwangerschaft: ja/nein

Kindslage:

Herzaktion: ja/nein

Biometrie III:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)
- Fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD)
oder: Kopfumfang (KU)
- Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD)
und Abdomen/Thorax-a. p.-Durchmesser (APD)
oder: Abdomen/Thorax-Umfang (AU)
- Messung einer Femurlänge (FL)

Zeitgerechte Entwicklung: ja/nein/kontrollbedürftig

Kontrolle der Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen gemäß dem 2. Screening (gemäß 2a).

Weiterführende Untersuchung veranlasst: ja/nein

Bilddokumentation von insgesamt vier der in Biometrie III genannten Maße sowie auffälliger und/oder kontrollbedürftiger Befunde.

Anlage 1 b

(zu den Abschnitten A. Nr. 5 und B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Über die in Anlage 1 a genannten Screening-Untersuchungen hinaus können bei Vorliegen einer der nachfolgend angeführten Indikationen weitere sonographische Untersuchungen zur Überwachung der Schwangerschaft angezeigt sein, die als Kontrolluntersuchungen Bestandteil des Screening sind.

1. Sicherung des Schwangerschaftsalters bei
 - unklarer Regelanamnese
 - Diskrepanz zwischen Uterusgröße und berechnetem Gestationsalter aufgrund des klinischen oder sonographischen Befundes
 - fehlenden Untersuchungsergebnissen aus dem Ultraschall-Screening bei Übernahme der Mutterschaftsvorsorge durch einen anderen Arzt
2. Kontrolle des fetalen Wachstums bei
 - Schwangeren mit einer Erkrankung, die zu Entwicklungsstörungen des Feten führen kann,
 - Verdacht auf Entwicklungsstörung des Feten aufgrund vorausgegangener Untersuchungen
3. Überwachung einer Mehrlingsschwangerschaft
4. Neu- oder Nachbeurteilung des Schwangerschaftsalters bei auffälligen Ergebnissen der in der Mutterschaftsvorsorge notwendigen serologischen Untersuchungen der Mutter
5. Diagnostik und Kontrolle des Plazentasitzes bei vermuteter oder nachgewiesener Plazenta praevia
6. Erstmaliges Auftreten einer uterinen Blutung
7. Verdacht auf intrauterinen Fruchttod
8. Verdacht auf Lageanomalie ab Beginn der 36. SSW.

Anlage 1 c

(zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Über die in Anlage 1 a und 1 b genannten Untersuchungen hinaus können weitere Ultraschall-Untersuchungen mittels B-Mode oder auch mit anderen sonographischen Verfahren angezeigt sein, wenn sie der Abklärung und/oder Überwachung von pathologischen Befunden dienen und eine der nachfolgend aufgeführten Indikationen vorliegt. Diese Untersuchungen gehören zwar zum Programm der Mutterschaftsvorsorge, sind aber nicht mehr Bestandteil des Screening.

I. *)

1. Rezidivierende oder persistierende uterine Blutung
2. Gestörte intrauterine Frühschwangerschaft
3. Frühschwangerschaft bei liegendem IUP, Uterus myomatosus, Adnextumor
4. Nachkontrolle intrauteriner Eingriffe
5. Cervixmessung mittels Ultraschall bei Cervixinsuffizienz oder Verdacht
6. Bestätigter vorzeitiger Blasensprung und/oder vorzeitige Wehentätigkeit
7. Kontrolle und gegebenenfalls Verlaufsbeobachtung nach Bestätigung einer bestehenden Anomalie oder Erkrankung des Fetus
8. Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung
9. Ultraschall-Kontrollen bei gestörtem Geburtsverlauf z. B. vor, während und nach äußerer Wendung aus Beckenend- oder Querlage in Schädellage.

*) Für die Durchführung der unter Abschnitt I angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 oder 9.1a der Anlage 1 der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, für die unter Abschnitt II angeführten Ultraschalluntersuchungen sind die Anforderungen nach Anwendungsbereich 9.2 der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung zu erfüllen.

II. *)

1. Durchführung intrauteriner Eingriffe wie Amniocentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutgewinnung, Körperhöhlen- oder Gefäßpunktionen, Fruchtwasserersatz-Auffüllungen, Transfusionen, Anlegen von Shunts, Fetoskopie
2. Gezielte Ausschlußdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus aufgrund von
 - a) ultraschalldiagnostischen Hinweisen
 - b) laborchemischen Befunden
 - c) genetisch bedingten oder familiär gehäuften Erkrankungen oder Fehlbildungen in der Familienanamnese
 - d) teratogenen Noxen
oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.

~~Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG~~

~~Sprechen nach den Ergebnissen von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist, so hat die Ärztin oder der Arzt, die oder der der Schwangeren die Diagnose mitteilt, über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, unter Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, gemäß § 2a Abs. 1 SchKG verständlich und ergebnisoffen zu beraten.~~

~~Dies umfasst die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen. Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.~~

~~Für genetische vorgeburtliche Untersuchungen gelten die Vorgaben des GenDG.~~

Anlage 1 d

(zu Abschnitt B. Nr. 4 der Mutterschafts-Richtlinien)

Dopplersonographische Untersuchungen

Die Anwendung der Dopplersonographie als Maßnahme der Mutterschaftsvorsorge ist nur bei einer oder mehreren der nachfolgend aufgeführten Indikationen und - mit Ausnahme der Fehlbildungsdiagnostik - nur in der zweiten Schwangerschaftshälfte zulässig.

*) Für die Durchführung der unter Abschnitt I angeführten Ultraschalluntersuchungen ist die Erfüllung der Anforderungen gemäß Anwendungsbereich 9.1 oder 9.1a der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung Voraussetzung, für die unter Abschnitt II angeführten Ultraschalluntersuchungen sind die Anforderungen nach Anwendungsbereich 9.2 der Anlage I der Ultraschall-Vereinbarung zu erfüllen.

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinische Grundlagen.....	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	3
2.3	Bewertung der Testgüte von NIPT.....	3
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	3
2.5	Regelungen zur Qualitätssicherung.....	6
	2.5.1 Festlegung einer Mindesttestgüte	6
	2.5.2 Durchführungsbestimmungen	6
	2.5.3 Aufklärung und Beratung	6
2.6	Weitere Änderungen.....	7
2.7	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	8
5.	Verfahrensablauf	8
6.	Fazit	8

1. Rechtsgrundlage

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

Der Antrag auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde vom Spitzenverband Bund der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie vom unparteiischen Vorsitzenden und den unparteiischen Mitgliedern des G-BA am 4. Juli 2016 gestellt.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 4 SGB V beschlossenen Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien [Mu-RL]) regeln die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinische Grundlagen¹

Die Trisomien 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edward-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom) gehören zu den autosomalen Aneuploidien. Sie zeichnen sich durch eine numerische Abweichung des normalerweise doppelten Chromosomensatzes aus. Die Ausprägung der Symptomatik und der Fehlbildungen ist bei diesen 3 Aneuploidien unterschiedlich.

Für die Trisomien 13 und 18 berichtet beispielsweise die Organisation EUROCAT (European Surveillance of congenital Anomalies) eine mittlere Inzidenz von 2,09 respektive 5,67 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015. Lebend geborene Kinder haben eine ungünstige Prognose. Eine kanadische Studie berichtet von einer medianen Überlebenszeit von 12,5 Tagen für Kinder mit Trisomie 13 und von 9 Tagen für Kinder mit Trisomie 18. Knapp 19,8 % der in dieser Studie beobachteten Kinder mit Trisomie 13 erreichten das 1. Lebensjahr und 12,9 % das 10. Lebensjahr. Für Kinder mit Trisomie 18 werden in dieser Studie die 1-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate mit 12,6 % und 9,8 % angegeben. Für das Down-Syndrom berichtet die EUROCAT eine Inzidenz von 23,88 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015. Die Prognose ist deutlich besser als diejenige bei den Trisomien 13 und 18. Die mediane Lebenserwartung liegt bei über 50 Jahren. Im Ausprägungsgrad weisen die Symptomatik und die Fehlbildungen starke Unterschiede auf. Die freie Trisomie ist die häufigste Form der Trisomie 21 mit etwa 95 % der Fälle, daneben stehen die Formen Translokationstrisomie und Mosaiktrisomie.

Aneuploidien sind bereits pränatal durch die Chromosomenanalyse kindlicher Zellen diagnostizierbar. Dazu können mittels invasiver Verfahren Proben kindlichen Gewebes gewonnen werden. Die gebräuchlichsten Verfahren hierzu sind die Amniozentese (AC) und die Chorionzottenbiopsie (CVS), die ab der 16. respektive 12. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) durchgeführt werden können. Mütterliche Komplikationen werden als sehr selten beschrieben. Die häufigste fetale Komplikation ist die eingriffsbedingte Fehlgeburt. Ihre

¹ In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG S16-06, Stand: 30.04.2018, Kapitel 1 zitiert

Rate wird zum Beispiel im Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit 0,5 bis 2 % angegeben; die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM) geht von einer Spanne zwischen 0,2 und 1 % aus.

2.2 Beschreibung der Methode²

Bei der NIPT im Sinne dieses Beschlusses handelt es sich um Tests, bei denen durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut das Risiko der fetalen Trisomien 13, 18 und 21 bestimmt werden kann. Dabei werden bei kommerziellen Tests unterschiedliche Verfahren angewendet, zum Beispiel Random massively parallel Sequencing (rMPS), Digital Analysis of selected Regions (DANSR) und die SNP-Analyse (SNP: Single Nucleotide Polymorphism). Laut Herstellerbeschreibung kann die NIPT ab der 10. SSW p. m. eingesetzt werden. Die NIPT ist als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) erhältlich.

Die invasive Testung (auch) auf Aneuploidien ist seit 1975 Bestandteil der Mu-RL des G-BA. In diesem Rahmen ist die Durchführung invasiver Diagnostik an das Vorliegen besonderer Risiken gebunden. Die besonderen Risiken als Voraussetzung für eine Indikation (auch) für invasive pränatale Diagnostik sind nicht abschließend definiert; ausschlaggebend sind anamnestiche wie auch diagnostische Merkmale.

Für die Trisomien 13, 18 und 21 gibt es keine kurativen Therapien. Für körperliche Fehlbildungen, beispielsweise Duodenalatresien oder Herzfehler, besteht zum Teil die Möglichkeit operativer Korrekturen, im Übrigen erfolgt die Therapie symptomatisch; für Kinder mit Downsyndrom haben sich spezifische (Früh-)Förderangebote etabliert.

2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT

Gemäß IQWiG Abschlussbericht liegen die Sensitivität und die Spezifität der NIPT zur Erkennung der Trisomie 21 bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnte die Sensitivität nicht robust geschätzt werden.

Aus Sicht des G-BA liegen hingegen für die Spezifität der Tests auf Trisomien 13 und 18 robuste Belege aufgrund enger Konfidenzintervalle vor: Diese beträgt für die Testung auf Trisomie 13 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]) und für die Testung auf Trisomie 18 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).

Aus diesen Angaben wurden die entsprechenden Parameter für diesen Beschluss abgeleitet.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die medizinische Notwendigkeit des Testes gründet einerseits auf der Invasivität der Materialgewinnung bei den bisherigen diagnostischen Vorgehensweisen und andererseits auf der in der Bewertung ermittelten Testgüte. Die hohe Spezifität vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass durch falsch positive Ergebnisse unnötige invasive Abklärungsmaßnahmen induziert werden. Die hohe Sensitivität erlaubt es, bei negativem Ergebnis auf invasive Testverfahren zu verzichten. Allerdings ist die Sensitivität bei den Zielerkrankungen Trisomie 13 und 18 (aufgrund ihrer Seltenheit) weniger robust einschätzbar als bei der Trisomie 21.

Die medizinische Notwendigkeit einer Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer Trisomie kann sich im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft in der Auseinandersetzung der Schwangeren mit ihrem individuellen Risiko zum Vorliegen einer Trisomie

² In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG S16-06, Stand: 30.04.2018, Kapitel 1 zitiert

ergeben. Dabei kommt es weder auf das quantifizierte Risiko an, das grundsätzlich mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, noch lässt sich eine Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensiviertere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen eine für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Opfergrenze übersteigt.

Um sicherzustellen, dass die NIPT - nicht wie eine Reihenuntersuchung - allein aufgrund eines statistisch erhöhten Risikos für eine Trisomie 13, 18 oder 21 durchgeführt werden kann, wurde die Regelung in Abschnitt B.4 e) Satz 2 aufgenommen.

Um eine informierte Auseinandersetzung mit dieser Situation zu ermöglichen, sieht die Mu-RL seit 1975 die invasive Materialgewinnung zur zytogenetischen Diagnostik vor. Der dazu nötige Eingriff ist mit einem Schadenspotential verbunden. Der schwerwiegendste Schaden ist eine Fehlgeburt, welche in 0,5 bis 1% (Tabor et al. 2010) der Fälle auftreten kann. Durch die Anwendung eines NIPT mit der im Beschlussentwurf geforderten Testgüte kann die nachfolgende invasive Diagnostik entfallen, sofern durch die robuste Einschätzung über das Nichtvorliegen einer Trisomie weitere Konsequenzen für den Schwangerschaftsverlauf nicht mehr gegeben sind. Weist das Ergebnis des NIPT auf das Vorliegen einer Trisomie hin, ist, sofern deswegen eine Beendigung der Schwangerschaft eine sich daraus ergebende Handlungsoption darstellt, die weiterführende Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung indiziert.

DKG; KBV; GKV-SV	PatV
	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="815 1077 1391 1346">1. Die vorgenannten invasiven Verfahren werden in der Regel nach der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. Weil mit Einführung des NIPT als Kassenleistung die mit Abortrisiko einhergehenden Verfahren verringert werden sollen, soll der NIPT selbst auch erst ab der vollendeten 12. SSW durchgeführt werden. <li data-bbox="815 1361 1391 1630">2. Bei früherer Durchführung des Testes besteht die Gefahr, dass dadurch in großer Zeitnot Schwangerschaftsabbrüche bei positivem NIPT erfolgen, ohne dass die Frauen die medizinisch gebotene invasive Diagnostik in Anspruch nehmen, da die Frauen von der vermeintlichen hohen Sicherheit des Testes ausgehen. <li data-bbox="815 1646 1391 2040">3. Hat eine Schwangerschaft die 12. SSW erreicht, besteht nur noch ein Restrisiko von 2 % für körperliche Fehlbildungen und von 0,2 % für die hier zu Regelungen veranlassenden genetischen Dispositionen: Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13. Davon entfällt deutlich mehr als die Hälfte auf das Down-Syndrom. Da ohne ärztliche Eingriffe bis zur vollendeten 12. SSW eine große Zahl von Schwangerschaften durch Abort beendet werden, gibt es keine ausreichenden Gründe, NIPT zur Erkennung fetal-

	<p>ler Erkrankungen vor Ablauf dieses Zeitfensters als angemessen oder gar notwendig zu bestimmen. Die Folge wäre nämlich überwiegend unnötiges Leid und Kosten.</p> <p>4. Der Anteil der fetalen DNA im Blut der Mutter steigt im Verlauf der Schwangerschaft. Vor der 12. SSW ist auch deshalb die Quote der nicht interpretierbaren Testergebnisse hoch. Nicht verwertbare Ergebnisse verunsichern jedoch die werdende Mutter zusätzlich. Sie verursachen auch zusätzliche und vermeidbare Kosten für die Wiederholungsuntersuchung.</p> <p>Auch daher ist eine frühe Testung medizinisch nicht sinnvoll.</p> <p>Dieser Grund führte in anderen europäischen Ländern, in denen der NIPT zur Leistung der Gesundheitsvorsorge geworden ist, zur Festlegung eines späteren Testzeitpunkts.</p> <p>5. Eine frühe Durchführung des NIPT ist weiterhin deshalb nicht sinnvoll, weil es sich bei dem Test eben nicht um eine Diagnostik, sondern lediglich um eine Risikoeinschätzung handelt.</p> <p>Die angegebene hohe Sensitivität erreicht der Test nur, wenn man die Testergebnisse auf Frauen mit hohem Risiko reduziert und Frauen ausschließt, bei denen die Durchführung aus gesundheitlichen Gründen problematisch ist (Übergewicht, Mehrlingschwangerschaften, vorangegangene Stammzelltransplantation etc.).</p> <p>Bei jungen Frauen mit einem statistisch geringen Risiko erlangt man hingegen bis zu einem Drittel falsch positive Ergebnisse.</p> <p>Nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften ist daher bei positivem Testergebnis und fortbestehendem Klärungswunsch der Frau zwingend eine invasive Folgediagnostik durchzuführen.</p> <p>Diese kann in Form der Fröhamniozentese erst ab der 15. Woche erfolgen.</p> <p>Eine frühe Durchführung des Tests führt daher gegebenenfalls dazu, dass die Frauen bis zu 5 Wochen nach Vorliegen des Testergebnisses auf die Diagnostik warten müssten.</p> <p>Diese lange Phase der Unsicherheit ist enorm belastend.</p>
--	--

	Die Durchführung des Testes vor der 12. SSW ist daher auch aus diesem Grund medizinisch nicht sinnvoll.
--	---

2.5 Regelungen zur Qualitätssicherung

2.5.1 Festlegung einer Mindesttestgüte

Die Anwendung der NIPT zur Klärung der Frage einer Trisomie 13, 18 oder 21 kann erfolgen, wenn dadurch im Rahmen dieser Fragestellung die Durchführung einer Amniozentese oder einer Chorionzottenbiopsie auf eine möglicherweise erforderliche Bestätigungsdiagnostik beschränkt bleiben kann.

Dies ist dann erreichbar, wenn die verwendeten Verfahren der NIPT eine Mindesttestgüte aufweisen.

Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.

2.5.2 Durchführungsbestimmungen

Um den NIPT gemäß Herstellerangaben durchführen zu können, ist die sonographische Bestimmung des Gestationsalters und die Bestimmung der Anzahl der Embryonen bzw. Feten erforderlich. Die Vorgabe zur Übermittlung des Testergebnisses mit den Angaben „hohe“ oder „niedrige Wahrscheinlichkeit“ für das Vorliegen einer Trisomie sowie die Empfehlungen, dass bei hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie eine invasive Abklärungsdiagnostik erfolgen soll, stützt sich auf eine im Auftrag der AG erstellte wissenschaftliche Begutachtung dieser Frage.

Liegen bereits auffällige Befunde vor, die ohnehin eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich erscheinen lassen, kann das Ziel einer Vermeidung dieser Maßnahmen durch den NIPT nicht erreicht werden. Daher soll in diesen Fällen kein NIPT durchgeführt werden.

2.5.3 Aufklärung und Beratung

Die Aufklärung zur Testdurchführung erfolgt unter der verpflichtenden Verwendung der Versicherteninformation zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie, 13, 18 und 21. Die Versicherteninformation selbst wird in einem zweiten Schritt nach dem Beschluss zur Anwendung der NIPT als Anlage der Mu-RL beraten werden und in einem folgenden Stellungnahmeverfahren vorgelegt. Der Beschluss zur Anwendung der NIPT tritt erst mit dem noch zu fassenden Beschluss zur Erweiterung der Mu-RL mit der Anlage X (Versicherteninformation) in Kraft.

Die Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG erfolgt, da bei einem positiven Testergebnis weitere Handlungsoptionen abzuwägen sind. In der Mu-RL wurde bereits vor den jetzt vorgenommenen Änderungen auf die Vorgaben des Schwangerschaftskonfliktgesetzes bei der Aufklärung und Beratung verwiesen da auch zuvor durch die im Rahmen dieser Richtlinie durchgeführten Untersuchungen entsprechende Konstellationen zu berücksichtigen waren. Diese Passage wurde nun prominenter platziert und von Anlage 1c in den Teil B.4 verschoben.

DKG; GKV-SV; KBV	PatV
	<p>In Ergänzung zur Beratung durch qualifizierte Ärzte und Ärztinnen nach GenDG muss den Schwangeren eine Beratung durch Menschen, denen das Leben mit Trisomie aus eigener Erfahrung vertraut ist, angeboten werden. Nur diese können wirklich darüber informieren, was es bedeutet, wenn ihr Kind mit einer Trisomie zur Welt kommt. Die werdende Mutter erhält Informationen über die Besonderheiten beim Leben mit einem Menschen mit Trisomie, aber auch Informationen darüber, inwiefern das Leben mit einem Menschen mit Trisomie eine bereichernde Erfahrung sein kann. Diese Beratung soll bevorzugt durch Eltern von Menschen mit Trisomie erfolgen, hilfsweise durch andere Angehörige oder Angehörigenvertretungen der Selbsthilfe.</p>

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

2.6 Weitere Änderungen

Gegenstand des aktuellen Beschlussvorhabens ist die Anwendung der NIPT, welche insbesondere mit der Ergänzung von Buchstabe e) in Teil B.4 umgesetzt wird. Im Zuge dieser Ergänzung der Mu-RL leiten sich darüber hinaus folgende sprachliche Anpassungen ab:

- Änderung der Überschrift in Kapitel B der Mu-RL zur Klärung, dass B.1 und B.4 nicht direkt aufeinander bezogen sind
- In der Präambel von Teil B.1 wird definiert, welche anamnestischen Besonderheiten und Befunde zur Feststellung einer Risikoschwangerschaft führen können. Mit der Ergänzung wird nun präzisiert, dass dies „nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall“ erfolgen soll. Die Änderungen der Überschriften in Teil B.1 Abschnitt I. und II. zielen auf eine bessere Verständlichkeit ab.
- Die Änderungen der Präambel in Teil B.4 enthalten die Klarstellung, dass im Einzelfall eine Schwangerschaft mit besonderen Risiken festgestellt werden kann, sowie notwendige Vorgaben, die in Zusammenhang mit der Anwendung der NIPT unter Buchstabe e) Beachtung finden müssen. Dazu gehört der Verweis auf die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes.
- Die Streichung des Halbsatzes in der Klammer zu B.4 c) zu den nicht routinemäßig in der Schwangerschaftsvorsorge durchzuführenden kardioto-kographischen Untersuchungen ist eine Folgeänderung, die sich aus der Anpassung der Präambel in Teil B.4 ergibt.

2.7 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Die beantragte Methode stellt bisher noch keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland dar. Daher fehlen weitgehend valide Daten zur Einschätzung der Wirtschaftlichkeit.

Es ist davon auszugehen, dass eine unter bestimmten Voraussetzungen in der Versorgung angewandte nicht-invasive Pränataldiagnostik hinsichtlich einer fetalen Aneuploidie zu Mehrkosten führen wird. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Anwendung der Methoden Amniozentese und Chorionzottenbiopsie, verbunden mit einer Verringerung der eingriffsbezogenen Komplikationen, sinken werden.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

4. Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Absatz 10 SGB V ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der G-BA gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO die in den Beschlussskizzen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Nach dem vorliegenden Beschluss wird die Mu-RL im nächsten Schritt um eine neue Informationspflicht erweitert. Die Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e) sehen vor, dass die Ärztin bzw. der Arzt zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 eine Versicherteninformation (Anlage X) zu verwenden hat. Aufklärung und Beratung als solche zählen nicht zu den Informationspflichten im Sinne des Standardkosten-Modells. Allerdings entsteht den Leistungserbringern Aufwand durch die Beschaffung und Bevorratung der schriftlichen Informationsmaterialien. Dieser Aufwand entspricht jedoch in erster Linie einem aus inhaltlichen Vorgaben resultierenden Erfüllungsaufwand, welcher an dieser Stelle vom G-BA nicht zu quantifizieren ist.

5. Verfahrensablauf

[wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

6. Fazit

[wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

Berlin, den

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

NIPT – Nicht-invasiver Pränataltest als Leistung der GKV?

Stellungnahme des pro familia Bundesverbands im Rahmen des Stellungnahme-Verfahrens des G-BA

pro familia bietet zu den Themen Sexualität, Verhütung, Kinderwunsch, Schwangerschaft, Pränataldiagnostik und Schwangerschaftsabbruch differenzierte, professionelle Beratung. Vor dem Hintergrund sexueller und reproduktiver Rechte (1) nimmt pro familia aktiv an gesellschaftlichen Debatten und Prozessen teil. Die Einführung des NIPT als Kassenleistung fordert eine breite gesellschaftliche Diskussion über wissenschaftliche, juristische und ethische Aspekte, der wir uns als Verband stellen.

Unsere hier vorgelegte Stellungnahme zum Entwurf des G-BA beschäftigt sich mit den Aspekten der für die Mutterschaftsrichtlinien vorgeschlagenen Verfahrensweisen und gibt nicht alle Aspekte einer allgemeinen Stellungnahme des pro familia Bundesverbands zur Untersuchungsmethode des NIPT wieder.

Der NIPT stellt ein Testverfahren zur Risikoermittlung bezüglich des Vorliegens einer Chromosomenstörung beim erwarteten Kind dar. Es handelt sich somit um einen Test, der im Rahmen der sogenannten Pränatalen Diagnostik (PND) angewandt wird. Hinsichtlich der immer differenzierter werdenden Möglichkeiten der PND, die immer früher im Verlauf der Schwangerschaft ansetzen, ist es aus Sicht von pro familia zentral, Schwangere/Paare durch ein niedrigschwelliges und flächendeckendes Angebot an psychosozialer Beratung zu unterstützen, das als freiwilliges und ergänzendes Angebot zur Verfügung gestellt wird. Information und Auseinandersetzung sind zentrale Aspekte, um Entscheidungen für oder gegen PND beziehungsweise bestimmte Methoden treffen zu können. So setzen Schwangere/Paare zumeist auf die Bestätigung durch einen unauffälligen Befund und geraten durch einen auffälligen Befund in tiefe Krisen. Nicht wenige Paare entscheiden sich im Falle des Nachweises einer Chromosomenstörung beim Kind zu einem Schwangerschaftsabbruch im Rahmen der Medizinischen Indikation. Ein auffälliger PND-Befund kann aber auch dazu führen, dass sich Paare schon in der Schwangerschaft auf die Geburt ihres „besonderen“ Kindes vorbereiten und einstellen.

In Deutschland gibt es aufgrund des Datenschutzes keine verlässlichen Zahlen dazu, bei wie vielen Schwangeren die speziellen Untersuchungen der Pränatalen Diagnostik (Ersttrimester-Screening, spezieller Fehlbildungs-Ultraschall, Fruchtwasseruntersuchung, Chorionzottenbiopsie und NIPT) angewandt werden. Nach den Meldungen an das Statistische Bundesamt wissen wir aber, dass etwa 4 Prozent aller Schwangerschaftsabbrüche im Rahmen der sogenannten Medizinischen Indikation erfolgen.

Es darf aber dabei nicht aus den Augen verloren werden, dass viele Schwangere primär, nach psychosozialer Schwangerenberatung oder nach ärztlicher Beratung die Pränatale Diagnostik auf Grund ethischer Abwägungen, moralischer oder religiöser Einstellungen für sich selbst ablehnen. Die Wahrnehmung dieses „Rechts auf Nicht-Wissen“ im Rahmen der Pränatalen Diagnostik muss respektiert und durch das Angebot psychosozialer Beratung gestützt werden.

Diese Aspekte müssen bei dem jetzt laufenden Stellungnahme-Verfahren mit berücksichtigt werden.

Hintergrund: Mutterschaftsrichtlinien

Die Überprüfung, ob eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nach dem wissenschaftlichen Stand der Erkenntnisse in die Mutterschafts-Richtlinien aufzunehmen ist, erfolgt im Rahmen eines sogenannten Methodenbewertungsverfahrens. Der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) leitete im August 2016 ein solches Bewertungsverfahren für die „Nichtinvasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 13, 18 und 21 mittels molekular-genetischer Tests **in den engen Grenzen einer Anwendung bei Risikoschwangerschaften**“ ein. (2)

Das damit beauftragte Institut für Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet in seinem Abschlussbericht 2018: „Die Sensitivität und die Spezifität der NIPT zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,13 Prozent ... Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger“ (3).

Diese Methodenbewertung bestätigt die Zuverlässigkeit des NIPT zur Erkennung einer Trisomie 21 bei Risikoschwangerschaften. Durch die Anwendung von NIPT kann zusätzlich das Risiko von Fehlgeburten in Folge von invasiven Methoden (CVS/AC) gesenkt werden.

Nun stellt sich die Frage, ob der NIPT im Rahmen der Mutterschutzrichtlinie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden soll. Der G-BA hat hierzu am 22.03.2019 ein Stellungnahme-Verfahren eingeleitet, an dem sich pro familia beteiligen möchte.

Zugangsbarrieren: IGeL oder Kassenleistung?

Schwangere Frauen und ihre Partner müssen durch Frauenärzt*innen bei Vorliegen entsprechender Risiken oder auf Nachfrage der Schwangeren zu den Möglichkeiten der Pränataldiagnostik informiert werden.

Im Falle einer Risikoschwangerschaft oder wenn die schwangere Frau dies explizit wünscht kann mittels eines sogenannten Ersttrimester-Screenings (Bestimmung spezifischer Proteine/Hormone im Blut, Messung der Nackentransparenz, Berücksichtigung des mütterlichen Alters) ein individuelles **statistisches Risiko** für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 oder 21 berechnet werden. Sollte dieser Test ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Trisomie ergeben, so kann zur weiteren Abklärung ein **molekulargenetischer Test im mütterlichen Blut (NIPT)** eingesetzt werden.

Nicht wenige Frauenärzt*innen bieten den NIPT – nach Aufklärung entsprechend dem GenDG (Gendiagnostik-Gesetz) – primär zur weiteren Untersuchung ohne vorangehendes Ersttrimester-Screening an.

Beide Methoden werden grundsätzlich als individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) angeboten. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen bisher die Kosten nur in Ausnahmefällen. Übernommen werden hingegen die Kosten einer invasiven Diagnostik, die jedoch mit einem Fehlgeburtsrisiko verbunden ist: Amniozentese 0,3-0,5 Prozent und Chorionzottenbiopsie 0,5-1 Prozent.

Morphologische Veränderung des Feten sind nicht durch NIPT, sondern in einer ergänzenden Ultraschalluntersuchung durch eine/n erfahrene/n Pränataldiagnostiker*in zu erkennen. Isolierte genetische Mutationen (die unter Umständen schwerste Beeinträchtigungen mit sich bringen) werden ebenfalls nicht durch einen NIPT erkannt, sondern nur durch eine gezielte spezifische molekular-genetische Untersuchung nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese.

Kritische Würdigung des Tests – Ethische Debatte

Es liegen bereits erste Studienergebnisse zum Einsatz von Bluttests zum Ausschluss von 30 dominant erblichen Erkrankungen vor (in Nature Medicine 2019). Wissenschaftliche Machbarkeit zieht immer

die Weiterentwicklung einer Methode nach sich. Es ist anzunehmen, dass solche Untersuchungen mit Hilfe des NIPT in den nächsten Jahren im Rahmen der Regelungen des GenDG – in **zahlenmäßig wenigen** Fällen – bei schwerwiegenden genetischen Erkrankungen angeboten werden. Die Untersuchung zum frühest möglichen Zeitpunkt stellt in diesen Fällen für die betreffenden Schwangeren einen großen Vorteil dar.

In der klinischen Routine greifen Schwangere bereits jetzt auf den seit 2012 verfügbaren NIPT als IGeL zurück. Der medizinische Fortschritt erforderte einen sinnvollen Einsatz verfügbarer Diagnostik, der ethischen Kriterien standhält. Ein flächendeckender Einsatz des NIPT als „Screening Methode“ zu Lasten der GKV bei jungen Schwangeren wird von uns nicht befürwortet, da bei diesem „Patientinnen-Kollektiv“ die Anzahl „falsch pathologischer Befunde“ unverhältnismäßig hoch ist. Darüber hinaus würde die Aufnahme des NIPT als Leistung der GKV für alle Schwangeren in den Mutterschaftsrichtlinien dazu führen, dass diese Untersuchung zu einer allgemein verbindlich empfohlenen Untersuchung wird und dadurch die Ablehnung durch die Schwangere psychologisch sehr erschwert wird.

Es ist unserer Meinung nach davon auszugehen, dass auch zukünftig ein Teil der jungen Schwangeren einen NIPT (als IGeL-Untersuchung) durchführen lassen werden. Auch hierbei machen Frauen und Paare sich die Entscheidung für oder gegen eine pränataldiagnostische Untersuchung nicht leicht. Sie erwarten ein Wunschkind und somit vorrangig Entlastung und Bestätigung von Normalität durch die Anwendung von Pränataldiagnostik.

Ein auffälliger NIPT führt zu einer großen Verunsicherung (auch in Bezug auf mögliche falsch positive Ergebnissen) und ist daher zwingend durch eine differenzierte Ultraschalluntersuchung und eine weiterführende invasive Methode (möglichst durch eine CVS, bereits ab der 10./11. SSW möglich!) abzuklären. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Trisomie, so soll eine ergebnisoffene Beratung erfolgen. Auch das Recht auf Nichtwissen der Eltern muss hier Beachtung finden. Eine Entscheidung für einen Abbruch der Schwangerschaft erfolgt ggf. im Rahmen einer medizinischen Indikation.

Jedoch bedeutet dies unter Umständen, dass durch eine zeitaufwendige pränatalmedizinische Stufendiagnostik, die molekulargenetischen Verfahren und den hohen Bedarf an professioneller Beratung in einigen Fällen Spätabbrüche zu bewältigen sind. Hier besteht dringender Handlungsbedarf bezüglich einer belastbaren Leitlinie und interdisziplinären Standards im Vorgehen.

Die Definition einer Risikoschwangerschaft muss dezidiert überdacht werden, damit der NIPT indikationsbezogen den Schwangeren angeboten werden kann und diese ggf. davon profitieren. Neben den familiären Risiken (z.B. erbliche Chromosomenstörung, vorangehende Schwangerschaft mit Chromosomenstörung) erscheint es bezüglich des Risikos des Vorliegens einer Chromosomenstörung beim erwarteten Kind sinnvoll, weiterhin von der altersbezogenen Grenze von 35 Jahren, wie sie für die invasive Diagnostik gilt und/oder von den ggf. erhöhten Risiken, die sich bei einem Ersttrimester-Screening ergeben, auszugehen.

Da sich auch schon in der Frühschwangerschaft bei der Routine-Ultraschalluntersuchung Befunde zeigen können, die ggf. eine weitere Abklärung bezüglich des Vorliegens einer Chromosomenstörung erfordern, ist es den Schwangeren auch nicht zuzumuten – wie jetzt geplant – bis zur 13. Schwangerschaftswoche auf eine weitere Abklärung durch eine NIPT-Untersuchung zu warten. Durch eine solche zeitliche Begrenzung werden diese Schwangeren wieder „gezwungen“, zur weiteren Abklärung die stärker risikobelastete Chorionzottenbiopsie durchführen zu lassen, deren Ergebnis dann in der Regel nach drei Tagen – wie beim NIPT – vorliegt. pro familia fordert daher die Streichung dieser zeitlichen Beschränkung.

Die im Entwurf des G-BA angeführten Argumente zur Begrenzung des NIPT auf einen späteren Zeitpunkt sind nicht stichhaltig. Die Versagerquote liegt nach der vollendeten 11. SSW bei nur 1 bis 2 Prozent. Dass andere europäische Länder, z.B. die Schweiz, von der 12. SSW für den NIPT ausgehen, liegt nicht an einer hohen Versagerquote, sondern daran, dass meist ein vorangehendes Ersttrimester-Screening empfohlen bzw. gefordert und auch kassenfinanziert wird.

Auch das Argument, dass zur weiteren Abklärung eines pathologischen NIPT-Befundes die „Frühamniozentese erst ab der 15. SSW“ erfolgen kann, ist so nicht richtig. Durch die Chorionzottenbiopsie ist die Bestätigung des NIPT schon ab der 11. bis 12. SSW möglich, wobei die Befunde schon nach wenigen Tagen vorliegen.

pro familia sieht in der professionellen psychosozialen und ärztlichen Beratung vor, während und nach einer pränataldiagnostischen Maßnahme eine Möglichkeit, die Schwangeren qualifiziert während ihres Entscheidungsprozesses zu unterstützen und damit zum sinnvollen und individualisierten Einsatz des NIPT beizutragen. Dies bedarf einer strukturell gestärkten Kooperation von niedergelassenen Gynäkolog*innen/ Pränataldiagnostiker*innen mit den psychosozialen Beratungsstellen.

pro familia Standpunkt: Reproduktive und sexuelle Gesundheit und Rechte

Frauen und Paare haben ein Recht auf informierte Entscheidungen im Kontext ihrer sexuellen und reproduktiven Gesundheit. Dazu zählt auch die Entscheidung für oder gegen pränataldiagnostische Maßnahmen (PND) während einer Schwangerschaft. Dies impliziert sowohl ein Recht auf Information, ein Recht auf Nichtwissen und ein Recht auf Teilhabe am medizinischen Fortschritt.

Bei Vorliegen eines individuellen Risikos darf die Entscheidung für oder gegen einen risikoärmeren und als zuverlässig bewerteten nicht invasiven Pränatal Tests (NIPT) nicht von den finanziellen Möglichkeiten einer Schwangeren abhängig sein (Diskriminierung).

Daher befürwortet pro familia die Aufnahmen des NIPT in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen innerhalb enger Grenzen der Anwendung bei definierten Risikoschwangerschaften im Kontext einer freiwilligen, professionellen psychosozialen Schwangerenberatung. Eine Ultraschalluntersuchung sollte im Regelfall dem molekulargenetischen Test vorausgehen (4). Eine Abklärung eines auffälligen Tests mittels invasiver Verfahren ist medizinisch zwingend. Die Entscheidung über einen Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischer Indikation ist nicht alleine auf das Ergebnis des NIPT zu begründen, da – in seltenen Fällen – falschpathologische Befunde vorkommen. Hier bedarf es einer guten Information und Beratung der Betroffenen.

Frauen und Paare haben das Recht, sich ohne Stigmatisierung – auch bei einem auffälligen/pathologischen Befund – für das Austragen einer Schwangerschaft zu entscheiden. Dazu benötigen sie eine angemessene Unterstützung. Hierfür müssen die gesellschaftspolitischen Voraussetzungen geschaffen werden gemäß der UN Behindertenkonvention.

Fazit: Stellungnahme des pro familia Bundesverbandes

1. pro familia spricht sich dafür aus, den NIPT bei definierten Risikoschwangerschaften aus Gründen der Gleichbehandlung in den Leistungskatalog der GKV aufzunehmen.
2. pro familia fordert, die geplante zeitliche Beschränkung für diese Untersuchung nicht umzusetzen.
3. Die Definition der Risikoschwangerschaft muss neu überdacht und formuliert werden. Wir fordern, dass zunächst weiterhin im Falle des bisherigen „Altersrisikos“ für Schwangere ab 35 Jahren entweder – wie bisher – eine invasive Diagnostik (FW-Untersuchung /CVS) oder alternativ der NIPT als Leistung zu Lasten der GKV durchgeführt werden kann. Wir schlagen einen „Risiko-Grenzwert von 1:1000 entsprechend dem „Schweizer Modell“ vor. Bei darüber liegenden Schätzwerten für das Vorliegen einer Chromosomenstörung beim Feten kann nach

entsprechender Aufklärung und psychosozialer Beratung ein NIPT zu Lasten der GKV durchgeführt werden.

4. pro familia fordert eine engere interdisziplinäre Kooperation zwischen psychosozialen Beratungsstellen und behandelnden Gynäkolog*innen/Pränataldiagnostiker*innen und die angemessene Honorierung der komplexen Beratungsleistung.
5. pro familia sieht zwei Möglichkeiten, ein konkretes Procedere festzulegen:
 - a. Analog des Schweizer Modells (5): ein Stufenmodell, in dem nach einer freiwilligen und kostenfreien psychosozialen Beratung zunächst das ETS (Ersttrimester-Screening) durch qualifizierte Ärzt*innen als Kassenleistung durchgeführt wird und nur bei einem erhöhten statistischen Risiko (1:1000) – nach Aufklärung der Schwangeren entsprechend den Vorschriften des GenGD – eine weitere Abklärung durch einen NIPT als Kassenleistung erfolgt.
 - b. Der NIPT wird primär eingebettet in eine fachgebundene genetische Beratung entsprechend den Vorschriften des GenGD und eine freiwillige, kostenfreie psychosoziale Beratung (z.B. durch pro familia Berater*innen) und nach geeigneter Risiko-Stratifizierung, die die Komplexität des Themas berücksichtigt, als Kassenleistung durchgeführt. Sollte für die Risiko-Stratifizierung ein Ersttrimester-Screening notwendig sein, so müssen die Kosten hierfür als Kassenleistung übernommen werden.

Quellen:

1. International Planned Parenthood Federation (1996): IPPF Charta der sexuellen und reproduktiven Rechte, London. https://www.profamilia.de/fileadmin/profamilia/ippf_charta.pdf (Zugriff: 11.04.2019)
2. https://www.g-ba.de/downloads/34-215-789/05_2019-03-22_Mu-RL_NIPT_StnV.pdf (Zugriff: 11.04.2019)
3. <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/nicht-invasive-praenataldiagnostik-kann-trisomie-21-zuverlaessig-bestimmen.9472.html> (Zugriff: 11.04.2019)
4. BVNP (2018): BVNP-Positionspapier 2018 zum Thema „NIPT als GKV-Leistung“ (aktuelles Methodenbewertungsverfahren des G-BA). <https://www.bvnp.de/article/5-bvnp-positionspapier-2018-zum-thema-nipt-als-gkv-leistung-aktuelles-methodenbewe/> (Zugriff: 11.04.2019)
5. <https://www.praenatalplus-akademie.de/wp-content/uploads/NIPT-empfehlung-der-Ultraschallgesellschaften-deutsch.pdf> (Zugriff: 11.04.2019)

pro familia Bundesverband
Mainzer Landstraße 250-254
60326 Frankfurt am Main
Tel. 069 - 26 95 779 0
info@profamilia.de
www.profamilia.de

E-Mail des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) e. V. Geschäftsstelle vom 14.04.2019

Von: Andrea Debrus <info@bvnp.de>

Gesendet: Sonntag, 14. April 2019 15:01

An: Reuter, Annette <annette.reuter@g-ba.de>

Cc: 'Praxis Pränatalmedizin Mainz-Darmstadt-Prof. Scharf'

Betreff: Erklärung NIPT als Kassenleistung

Betr.: Erklärung des Plenums „Runder Tisch NIPT als Kassenleistung“ am 08.04.2019 in Berlin

Berlin, 11. April 2019

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, sehr geehrte Frau Dr. Lelgemann, sehr geehrte Damen und Herren des Beschlussgremiums des G-BA, sehr geehrte Frau Dr. Reuter,

der G-BA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens betreffend eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL am 22.03.2019 folgenden Beschlussentwurf veröffentlicht: „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL“

Dazu wurde von Ihnen bereits ein öffentlicher Diskurs angeregt, dem wir im Rahmen eines „Runden Tisches“ gefolgt sind. Über 50 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, teils stellvertretend für die verschiedenen, zu diesem Thema kompetenten medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände, Kirchen, Sozialverbände und Träger von psychosozialen Schwangerschaftskonflikt-Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und themenbezogenen Institutionen, haben einen internen Diskurs zu dem Thema „NIPT als Kassenleistung“ durchgeführt und im Rahmen einer Erklärung dazu Stellung bezogen. Soweit es zeitlich möglich war, haben viele Teilnehmerinnen und Teilnehmer diese Erklärung gezeichnet, teils stellvertretend im Namen der oben aufgeführten Institutionen.

Beim „Runden Tisch“ sind Akteure im Gesundheitswesen zu Wort gekommen, die ihren beruflichen Schwerpunkt in der Beratung und Durchführung von und zu Pränatalmedizin haben, als auch Verbände und Akteure in der Gesundheitspolitik, die diese Entwicklung gesellschaftskritisch oder beruflich verfolgen. Es handelte sich um eine multiprofessionelle und interdisziplinäre Zusammensetzung, die in dieser Form einmalig war.

Obwohl keine Berechtigung zur Stellungnahme vorliegt, möchten wir Ihnen die Gelegenheit geben, wegen der hohen Fachkompetenz der anwesenden Personen, die Bedenken und Erklärung des Diskurses vom 08.04.2019 aus Sicht derjenigen Akteure

E-Mail des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) e. V. Geschäftsstelle vom
14.04.2019

wahrzunehmen, die später von der Umsetzung des G-BA Beschlusses betroffen sind
und aktiv in die Betreuung der Schwangeren eingebunden werden.

Für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Adam Gasiorek-Wiens, M.mel.
Vorsitzender AG Ethik, BVNP e. V.

Prof. Dr. med. Alexander Scharf, MBA.
Präsident BVNP e. V.

Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) e. V. Geschäftsstelle
Dr. Andreas Debrus
Luxemburger Str. 99
50354 Hürth
Tel: 02233-978597
Fax: 02233-707816
Mail: info@bvnp.de
Web: <https://www.bvnp.de>

Anlagen: Erklärung des Plenums mit Unterschriftenliste; Einladungsliste der
Institutionen

**Einladungsliste des BVNP e.V. Runder Tisch "NIPT als Kassenleistung"
08.04.2019 in Berlin IntercityHotel am Hauptbahnhof**

▼ **Fachgesellschaften und Berufsverbände**

- ▶ **AEM Akademie f. Ethik i.d. Medizin AG "Ethik am Lebensanfang" Zentrum für Gesundheitsethik**
- ▶ **BVDH Berufsverband deutscher Humangenetiker e. V.**
- ▶ **BVF Berufsverband der Frauenärzte e. V.**
- ▶ **BVNP Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V.**
- ▶ **DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.**
- ▶ **Deutsch-türkische Gynäkologengesellschaft**
- ▶ **DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.**
- ▶ **GFH Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.**
- ▶ **DGPFG Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe DGPFG e. V.**
- ▶ **DGPM Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin**
- ▶ **Klinik für Pädiatrie (Neonatologie) Neuwied**

▼ **Hebammenverbände**

- ▶ **BfHD Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands e. V.**
- ▶ **Hebammenlandesverband Baden-Württemberg e. V.**
- ▶ **Hebammenlandesverband Thüringen e. V. HLV**

▼ **Kirchen-, Sozialverbände und psychosoziale Beratungsstellen**

- ▶ **BEB Bundesverband evangelische Behindertenhilfe e. V.**
- ▶ **Caritas / SKF Sozialdienst katholischer Frauen**
- ▶ **Diakonie Deutschland**
- ▶ **donum vitae e. V.**
- ▶ **EKD Evangelische Kirche in Deutschland**
- ▶ **EKFuL Evangelische Konferenz für Familien- und Lebensberatung e. V.**
- ▶ **EZI Evangelisches Zentralinstitut für Familienberatung e. V.**
- ▶ **Katharina Kasper Stiftung**
- ▶ **Lebenshilfe e. V.**
- ▶ **ProFamilia e. V.**

▼ **Selbsthilfegruppen**

- ▶ **Leona e. V.**

▼ **Themenbezogene Institutionen**

- ▶ **AKF Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e. V.**
- ▶ **Bioskop Forum zur Beobachtung der Biowissenschaften und ihrer Technologien e. V.**
- ▶ **Deutscher Bundestag MdB Pro/Contra**
- ▶ **Die Zeit Science Department**

**Einladungsliste des BVNP e.V. Runder Tisch "NIPT als Kassenleistung"
08.04.2019 in Berlin IntercityHotel am Hauptbahnhof**

- ▶ **GeN-ethisches Netzwerk**
- ▶ **HAW-Hamburg Fakultät Life Science**
- ▶ **IMEW Institut Mensch, Ethik und Wissenschaft gGmbH**
- ▶ **Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik e. V.**

**Berufsverband
niedergelassener Pränatalmediziner e.V.**
Luxemburgerstr. 99
50354 Hürth
Tel.: 02233-978597
Fax.: 02233-707816
e-mail: info@bvnp.de



Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e.V.

**Runder Tisch "NIPT als Kassenleistung"
am Montag, 08. April 2019
im "InterCity Hotel", 10557 Berlin
Veranstalter: BVNP e.V.**

**Zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine
Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):
Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler
Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die
Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL (22.03.2019)**

Erklärung

Ein Runder Tisch von Vertreterinnen und Vertretern der verschiedenen, zu diesem Thema kompetenten medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände, Kirchen, Sozialverbände und Träger von psychosozialen Schwangerschaftskonflikt-Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und themenbezogenen Institutionen (s. Anlage der Teilnehmerinnen und Teilnehmer) stellt zum aktuellen G-BA-Beschlussentwurf zum Thema NIPT als GKV-Leistung fest:

Der aktuell vorliegende Beschlussentwurf des G-BA und der Entwurf zu den tragenden Gründen ist grundlegend überarbeitungsbedürftig:

Beispielhaft wichtige Punkte sind die Definition der medizinischen Notwendigkeit und die Aktualisierung der Daten zur Testqualität des NIPT, das Fehlen anderer, im Rahmen der Pränataldiagnostik angewendeten Untersuchungsverfahren und der Bezug zu gesellschaftlichen Kontexten. Gleiches gilt für das Verständnis des Begriffs der Risikoschwangerschaft.

Im Sinne einer sinnvollen, sachgerechten und nachhaltigen Lösung zur Versorgung von Schwangeren fordern die Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein Moratorium hinsichtlich des aktuellen G-BA-Methodenbewertungsverfahrens.

Berlin, 8.4. 2019

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Anlage: Unterzeichnerinnen und Unterzeichner

Runder Tisch "NIPT als Kassenleistung" 08.04.2019 – Berlin

Name	Anwesenheit privat in folgender Eigenschaft	Anwesenheit in offizieller Vertretung folgender Institution
Dr. med. Nicolai Kohlschmidt	Präsident des BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) e. V.
Judith Scherr	Syndikusrechtsanwältin	Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) e. V.
Prof. Dr. med. Alexander Scharf	Präsident des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)	
Dr. med. J. -P. Frenz	Vorstandsmitglied	Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)
Dr. med. A. Gasiorek-Wiens, M.mel.	Pränatalmedizin AG Ethik des BVNP e. V.	Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)
Dr. med. Heike Makoschey-Weiß	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Schwerpunkt. Pränatalmedizin	Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)
Dr. med. S. Meyer-Drecker	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Schwerpunkt. Pränatalmedizin	Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)
Dr. med. Susanne Heinze	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Schwerpunkt. Pränatalmedizin	Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)
Priv. Doz. Dr. med. Dietmar Schlembach	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG e. V.) Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM) e.V.	
Prof. Dr. med. Dipl. chem. Elke Holinski-Feder	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	
Prof. Dr. med. Annegret Geipel	Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin	DEGUM Board der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Dr. med. Emine Yüksel	Fachärztin Geburtshilfe und Gynäkologie	Deutsch-Türkische Gynäkologen Gesellschaft e. V. (DTGG)
Dr. med. Karl-Phillip Gloning	Pränatalmedizin	Pränatalmedizin-München
Dr. med. Sabine Minderer	Schwerpunkt Pränatalmedizin, Medizinische Genetik	Pränatalmedizin-München
Erika Feyerabend	Sozialwissenschaftlerin	Bioskop-Forum zur Beobachtung der Biowissenschaft e. V.
Rain Barbara Heuerding	Bundesverband Evangelische Behindertenhilfe e.V. (BEB)	
Prof. Dr. Jeanne Nicklas Faust	Bundesgeschäftsführerin Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.	
Ivonne Kanter	Lebenshilfe für Menschen mit geistiger Behinderung e. V. Landesverband Berlin	
Dr. med. Adelheid Wahlen	Stellv. Landesvorsitzende donum vitae Berlin-Brandenburg e. V., Mitglied des donum vitae Bundesvorstandes, Parlamentsärztin des Deutschen Bundestages i. R.	
Theresa Volhard	Referentin für Grundsatzfragen	donum vitae Bundesverband e. V.
Anne Achtenhagen	Dipl. Psychologin	donum vitae Bundesverband e. V.
Kirsten Achtelik	GeN-ethisches Netzwerk e. V.	
Petra Blankenstein	Vorstandsmitglied	Leona e. V.
Dr. Katrin Grüber	Leiterin des Instituts Mensch, Ethik und Wissenschaft (IMEW)	
Prof. Dr. med. Ursula Rieke	1.Vorsitzende	Katharina Kasper Stiftung
Prof. Dr. Christine Funk	Professorin für Systematische Theologie	Sozialdienst katholischer Frauen (SKF) Berlin
Anke Fricke	Psychologische Psychotherapeutin	Sozialdienst katholischer Frauen e. V. Berlin, Schwangerschaftsberatung Lydia
Datenschutz: Die Unterzeichnerinnen und Unterzeichner erklären ausdrücklich per Mail vorab ihr Einverständnis zur Veröffentlichung der gemeinsamen Erklärung des Runden Tisches „NIPT als Kassenleistung“ mit ihren Namen und obigen Bezeichnungen gegenüber folgenden Adressaten: Bundestag, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), IQWiG und als Pressemitteilung (Der BVNP arbeitet mit der PR-Agentur des Georg Thieme Verlag KG zusammen. Ein Widerruf ist gem. DSGVO jederzeit per Mail an die Kontaktadresse des		

Runder Tisch "NIPT als Kassenleistung" 08.04.2019 – Berlin

BVNP möglich, kann aus technischen Gründen aber nur für eine zukünftige Veröffentlichung berücksichtigt werden.		
Name	Anwesenheit privat in folgender Eigenschaft	Anwesenheit in offizieller Vertretung folgender Institution
Ulrike Stender	Vorstandsmitglied EKFUL	Evangelische Konferenz für Familien- und Lebensberatung e.V. Fachverband für Psychologische Beratung und Supervision (EKFuL)
Sabine Hufendiek	Diplom-Pädagogin, Schwerpunkt Schwangerschaftskonfliktberatung im Zusammenhang mit Pränataldiagnostik	Evangelisches Zentralinstitut für Familienberatung Berlin (EZI) 11.04.19 15:50
Karin Bergdoll	Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft (AKF e. V.)	
Silke Koppermann	Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	
Katharina Rohmert	Medizinische Referentin	Bundesverband pro familia e. V. FFM
Gisela Gröschl	Ärztin	pro familia Landesverb. Berlin e. V.
Dr. med. Angelika Dohr	Ärztin	pro familia Landesverb. NRW e. V.
Claudia Heinkel	Pua-Fachstelle zu Pränataldiagnostik und Reproduktionsmedizin, Diakonisches Werk der Evang. Landeskirche im Württemberg e. V.	
Ruth Denkhäus	Medizinethikerin	
Dr. med. Michael Ehlen	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Pädiatrischer Intensivmedizin, Anästhesie	
Dr. Angelica Ensel	Hebamme und Hochschullehrerin	
Dr. Sabine Könninger	Politikwissenschaftlerin	
Unterzeichnerinnen/ Unterzeichner ohne Teilnahme am Runden Tisch		
Wolf-Dietrich Trenner	Arbeitskreis Down-Syndrom Deutschland e. V.	
Dr. Thorsten Hinz	Bundesverband Caritas Behindertenhilfe und Psychiatrie e. V. (CBP)	
V.i.S.d.P: Prof. Dr. Alexander Scharf MBA, Präsident des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) e. V., Luxemburger Str. 99, 50354 Hürth, Mail: info@bvnp.de Dr. Gasiorek-Wiens, M.mel., Vorsitzender der AG Ethik des BVNP e. V., c/o Luxemburger Str. 99, 50354 Hürth, Mail: c/o info@bvnp.de		

Datenschutz: Die Unterzeichnerinnen und Unterzeichner erklären ausdrücklich per Mail vorab ihr Einverständnis zur Veröffentlichung der gemeinsamen Erklärung des Runden Tisches „NIPT als Kassenleistung“ mit ihren Namen und obigen Bezeichnungen gegenüber folgenden Adressaten: Bundestag, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), IQWiG und als Pressemitteilung (Der BVNP arbeitet mit der PR-Agentur des Georg Thieme Verlag KG zusammen. Ein Widerruf ist gem. DSGVO jederzeit per Mail an die Kontaktadresse des BVNP möglich, kann aus technischen Gründen aber nur für eine zukünftige Veröffentlichung berücksichtigt werden.



DGPF e.V.

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische
Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.

DGPF e.V. | Messering 8F | 01067 Dresden

„WAS WOLLEN SIE VON IHREM KIND WISSEN?“

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF) aus Anlass der parlamentarischen Diskussion über die Einführung der Nichtinvasiven Pränataldiagnostik (NIPD) als Kassenleistung

Die Übernahme der NIPD in die Mutterschaftsrichtlinien wird in der DGPF kritisch diskutiert. Nach Ansicht der DGPF dient das Wissen, das durch die NIPD gewonnen wird, nicht oder nur bedingt dem Wohl des einzelnen Ungeborenen und dem Wohl der werdenden Mutter. Frauenärzten und Frauenärztinnen kommt bei der Beratung zu Pränataldiagnostik eine besondere Aufgabe zu: Sie sollen bei spürbar vorhandenem gesellschaftlichen Druck Frauen darin unterstützen, selbstbestimmt Entscheidungen zu treffen. Das erscheint kaum möglich. Es besteht ein Dilemma zwischen gesellschaftlicher Erwartung und individuell erlebter Realität. Das kann verstärkt werden durch eine Kostenübernahme der Krankenkassen, die aus Gründen der Gerechtigkeit und der Selbstbestimmung dennoch geboten scheint. Für den Umgang mit der NIPD bedarf es einer gesellschaftlichen Besinnung.

Das Angebot der Pränataldiagnostik im gesellschaftlichen Kontext

Eng verbunden mit der möglichen Anerkennung der NIPD als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen ist der gesellschaftliche Umgang mit Behinderung und Anders-Sein. Wir erleben derzeit eine Diskrepanz: Auf der einen Seite gibt es die geforderte und geförderte Inklusion von Menschen mit Behinderung, auf der anderen Seite das Angebot der Medizin, durch immer speziellere Angebote der Pränataldiagnostik eine (chromosomal bedingte) „Abweichung“ möglichst früh in der Schwangerschaft zu erkennen. Die NIPD ist nur der Endpunkt einer langjährigen Entwicklung. Dieses Angebot ist unausgesprochen verbunden mit der Perspektive, die Geburt der Betroffenen zu verhindern: Mehr als 90% der Schwangeren, die erfahren, dass ihr ungeborenes Kind eine Trisomie 21 hat, entscheiden sich für einen Abbruch der Schwangerschaft. **Der Widerspruch zwischen öffentlich propagierter Inklusion und individuell möglicher Selektion wird nicht benannt**, im Gegenteil: Er wird weitgehend verschleiert. Was als Angebot der Selbstbestimmung deklariert wird, erleben viele Schwangere als gesellschaftlichen Druck. Die individuelle Lösung der mit dieser doppelten Botschaft verbundenen Problematik während der Schwangerschaft kann eine Überforderung von Frauen und ihren beratenden Ärzten/Ärztinnen darstellen.

Die DGPF begrüßt, dass die Diskussion um die Frage der Kostenübernahme der NIPD auch im parlamentarischen Rahmen erörtert wird. Denn es geht um mehr als um eine medizinische Methoden-Diskussion, es geht um grundsätzliche ethische Problemstellungen. Dazu gehören die Selbstbestimmung der Schwangeren, der Schutz des Ungeborenen, der gesellschaftliche Umgang mit dem „Anders-Sein“ und ein gerechter Zugang zur gesundheitlichen Versorgung. Dabei geht es nicht um richtig oder falsch, sondern letztlich um ein Abwägen von moralischen Werten.

PRÄSIDENT

Dr. med. Wolf Lütje
Frauenklinik
Ev. Amalie Sieveking-Krankenhaus
Haselkamp 33 | 22359 Hamburg
E-Mail: wluetje@amalie.de

GESCHÄFTSSTELLE

Messering 8, Haus F | 01067 Dresden
Telefon +49 (0) 351 8975933
Telefax +49 (0) 351 8975939
E-Mail info@dgpf.de
Internet www.dgpf.de

BANKVERBINDUNG

Deutsche Apotheker- u. Ärztebank
IBAN DE31 3006 0601 0006 4963 69
BIC DAAEDED3
USt-Id-Nr. DE218279328

Die Aufgabe von Frauenärzten und Frauenärztinnen im Kontext von Pränataldiagnostik

Frauenärztinnen und Frauenärzten fällt beim Thema Pränataldiagnostik eine besondere Rolle zu. Die gynäkologische Praxis ist für die Schwangeren/ die werdenden Eltern meist die erste und für viele auch die wichtigste Anlaufstelle. Hier erwarten sie Information und zusätzlich Unterstützung bei der Entscheidungsfindung. Das ist sehr umfassend: Das Spektrum der möglichen vorgeburtlichen Diagnosen reicht von unterschiedlich ausgeprägten körperlichen Entwicklungsstörungen und Erkrankungen bis zu irreversiblen genetisch festgelegten Besonderheiten, das Spektrum der möglichen Konsequenzen reicht von Besserung bzw. Heilung bis hin zu der Entscheidung, eine Schwangerschaft abubrechen. Eine wirklich umfassende Beratung mit allen möglichen Konsequenzen ist nicht nur sehr zeitaufwändig sondern auch belastend, für alle Beteiligten. Sie reißt die Schwangere notgedrungen aus der „Zeit der guten Hoffnung“. Eine wirklich autonome Entscheidung, noch dazu unter Zeitdruck und im oben geschilderten gesellschaftlichen Kontext, ist oft kaum zu erreichen.

Pränataldiagnostik ist immer mit Sorge, zum Glück häufig mit Entlastung, nicht selten aber auch mit

Belastung verbunden. Die Beratung verlangt neben dem medizinischen Wissen eine besonders hohe Kompetenz in Kommunikation. Ziel ist die selbstverantwortliche Entscheidung der Frau auf der Basis von gemeinsamen Überlegungen, ein sogenanntes Shared Decision Making (SDH).

Die DGPFPG versammelt als weltweit größter Fachverband der psychosomatischen Frauenheilkunde mehr als 700 Frauenärzte und –ärztinnen, die sich einer im besten Sinne ganzheitlichen, d.h. körperlichen wie seelischen Betreuung besonders verpflichtet fühlen. Die DGPFPG hat von Beginn an die Einführung der NIPD kritisch begleitet und auf die möglichen Konsequenzen hingewiesen (s.Stellungnahme zu NIPD/ Dez. 2013).

Aspekte der NIPD

Die medizinischen Grundlagen und Aussagemöglichkeiten der NIPD setzen wir als bekannt voraus.

Weithin unbestritten ist, dass mit Hilfe dieser Methode höchstwahrscheinlich eine Anzahl von bislang iatrogen (ärztlich) verursachten Fehlgeburten verhindert werden kann, die der derzeit üblichen Fruchtwasserentnahme anzulasten sind. Aus diesem Blickwinkel hat die NIPD medizinische Vorteile, und Frauen müssen über die neue Methode informiert werden. Sie sollten selbst entscheiden können, ob sie die NIPD in Anspruch nehmen wollen um etwas über die genetische Ausstattung ihres Ungeborenen zu erfahren. Diese Entscheidung sollte nicht an die persönlichen finanziellen Möglichkeiten gebunden sein. Alles zusammen sind das klare Argumente für die Übernahme der Kosten durch die gesetzlichen Krankenkassen.

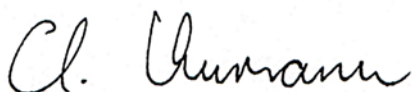
Allerdings ist dabei zu bedenken: Die NIPD ist keine übliche Methode der Früherkennung. Sie dient nicht dem Wohl des individuellen Ungeborenen und nur sehr bedingt dem Wohl der werdenden Mutter. Damit ist gemeint: Die Information über einen „normalen“ Chromosomensatz kann zwar manche Schwangere entlasten, aber die Information „Trisomie“ führt zu enormer Belastung. Fast alle Schwangeren entscheiden sich für einen Abbruch der Schwangerschaft, aus Angst vor der erwarteten und gefürchteten Belastung. Das ist nicht der einzelnen Frau oder der frauenärztlichen Beratung anzulasten, sondern hat vor allem mit dem gesellschaftlichen Umfeld zu tun. Solange Sätze üblich sind wie: „Willst Du Dir das wirklich antun?“ ist es enorm schwierig, eine Entscheidung für ein Kind mit einer Chromosomenauffälligkeit zu treffen. Die Entscheidung gegen das Kind ist ein Tabu: Der Abbruch wegen Trisomie wird von den meisten Familien geheim gehalten, was zu einer weiteren Belastung führt.

NIPD als Kassenleistung – was ist zu fordern?

Es ist nach Mitteilungen aus dem GKV-Spitzenverband damit zu rechnen, dass die NIPD demnächst als Kassenleistung aufgenommen wird, zumindest bei Risikoschwangeren. **Die DGPFPG akzeptiert das, warnt aber vor einer umstandslosen Aufnahme der NIPD in den Leistungskatalog** der Mutterschaftsrichtlinien.

Die DGPFPG fordert:

- eine professionelle **umfassende und offene Beratung, für die es der Kompetenz, der Zeit und der Honorierung bedarf**. Jede Schwangere sollte vor jeder Form der Pränataldiagnostik, speziell aber vor der NIPD gefragt werden: **„Was wollen Sie von Ihrem Kind wissen?“** Zusammen mit dem Angebot der NIPD muss in der Beratung eindeutig darauf hingewiesen werden, **dass die Diagnose einer Chromosomenveränderung nicht mit der Möglichkeit einer Therapie verbunden ist**. Die Schwangere sollte wissen, dass sie eventuell vor schwerwiegende Entscheidungen gestellt wird bis hin zu einem Abbruch der Schwangerschaft. Sie sollte erfahren, dass jede ihrer Entscheidungen – für oder gegen NIPD, für Austragen oder Abbruch einer Schwangerschaft – akzeptiert und sie in jedem Fall bestmöglich unterstützt wird.
- **eine fortwährende gesellschaftliche Wertedebatte, eine Diskussion um die Bedeutung von Behinderung und den Umgang** damit, unter Einbeziehung aller. So betonen zum Beispiel Eltern von Kindern mit Trisomie zu Recht: *„Mein Kind leidet nicht an einer Trisomie – es hat eine Trisomie.“* Sie berichten von einem ganz speziellen, oft nicht einfachen und dennoch sehr guten Leben. werdende Eltern müssen darauf vertrauen können, dass sie eine besondere Unterstützung erfahren und ihnen zur Geburt ihres besonderen Kindes gratuliert wird, statt hören zu müssen: *„Hat man das denn nicht vorher sehen können?!“* - eine Frage, **die die Problemlösung fälschlich auf die frauenärztliche Praxis und die einzelne Frau fixiert. Das darf nicht sein!**



Für den Vorstand der DGPFPG:
Dr.med.Claudia Schumann
Frauenärztin / Psychotherapie
Vizepräsidentin DGPFPG

November 2018



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

DGPFG (Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe)	
24.4.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><u>Zustimmung:</u> Kostenübernahme für NIPT mit Begrenzung auf individuelle Situationen „mit dem Ziel der Vermeidung der unter den Buchstaben f) und g) geregelten invasiven Maßnahmen, sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“</p>	<p>NIPT sind als Untersuchungsmöglichkeiten vorhanden, bislang aber nur als IGeL erhältlich. Bei aller prinzipiellen Skepsis gegenüber der Kostenübernahme (s.Anhang: Stellungnahme der DGPFG 2019) stimmt die DGPFG der vom G-BA vorgeschlagenen Lösung zu. Danach ist die Durchführung von NIPT als Kassenleistung begrenzt auf individuell mit der Frau zu erörternde Situationen, zur Vermeidung invasiver Maßnahmen. Das ist sehr vage formuliert und birgt Vor- und Nachteile. Positiv zu beurteilen ist aus unserer Sicht, dass so eine individuelle Entscheidungsfindung in ärztlicher Begleitung möglich ist, dass die NIPT nicht zur Routine gehören (z.B. bei statistisch erhöhtem Risiko). Damit spielen die sehr persönlichen Anliegen der Schwangeren eine Rolle, unabhängig von Wahrscheinlichkeiten. Negativ ist die damit verbundene mögliche Ausweitung der Testanwendung auf einen breiten Kreis. Die DGPFG sieht diese Problematik, weiß aber auch keinen besseren Vorschlag. Es wird sehr auf die individuelle Information und Beratung ankommen, und vor allem auf die Meinungsbildung von Menschen <u>vor</u> einer „eigenen“ Schwangerschaft. Zentral bleiben die Forderungen für Inklusion und vor allem für die Unterstützung von (werdenden) Eltern. Wichtig und zu fordern ist für die Zukunft eine Begleitforschung.</p>
<p><u>Ablehnung:</u> Begrenzung auf Testdurchführung > 12.SSW:</p>	<p>Die Pat.Vertretung fordert die Testdurchführung erst > 12.SSW. Diese Begrenzung findet die DGPFG nicht sinnvoll: Die NIPT ergeben schon < 12.SSW valide Ergebnisse, es sollte der Schwangeren nach entsprechender Beratung möglich sein selbst zu entscheiden, wann sie den Test machen lässt. Ein früher negativer Befund kann unnötige Ängste reduzieren; ein positiver Befund ermöglicht eine frühe Auseinandersetzung mit der Situation.</p>
<p><u>Ergänzung:</u> Für die notwendige ausführliche medizinische und psychosoziale Beratung wird die <u>Aufnahme der Beratung zu PND als eigene Leistung in den Gegenstandskatalog des EBM gefordert</u></p>	<p>Die Weichen für oder gegen eine pränatale Diagnostik (PND) und damit für oder gegen NIPT werden sehr früh gestellt. Den niedergelassenen Frauenärzt*innen kommt dabei eine entscheidende Position zu, da Schwangere/werdende Eltern sich primär an sie wenden zur Beratung. Für eine adäquate Beratung und Information bedarf es besonderer medizinischer, genetischer und psychosozialer Kenntnisse verbunden mit professioneller Kommunikationsführung. Die Beratung verlangt einen hohen Zeitaufwand. Bislang ist die Beratung zu PND Teil der Pauschale 01770 („Betreuung einer Schwangeren“, honoriert mit ca. 118.-€/ Quartal). <u>Mit Blick auf die hohen Anforderungen fordert die DGPFG eine Aufnahme der „Beratung zur PND“ als eigene Gesprächsleistung, analog zu den Ziffern 35100 / 35110 (psychosomatische</u></p>

DGPFPG (Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe)

24.4.2019

	<p>Grundversorgung), mit Honorierung außerhalb der Pauschale, einer inhaltlichen Deskription und entsprechenden Mindest-Zeitvorgaben. Die entsprechenden fachlichen Voraussetzungen müssen festgelegt werden, evtl. incl. einer Pflicht zur nachgewiesenen ständigen Weiterbildung (entsprechend der Teilnahme an DMP-Programmen). Mit der formulierten Anerkennung der PND-Beratung als qualifizierte, aufwändige und zu honorierende ärztliche Leistung ist die Erwartung verbunden, dass alle Schwangeren in der frauenärztlichen Praxis tatsächlich ausreichend zu den Chancen und Risiken der PND beraten werden.</p> <p>Unabhängig davon müssen alle Schwangere auf die Möglichkeit einer unabhängigen psychosozialen Beratung hingewiesen werden vor Inanspruchnahme von NIPT, auch wenn erfahrungsgemäß die Bereitschaft sehr gering ist, das in Anspruch zu nehmen.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

DGPF (Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe)

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



Der Bundesbeauftragte
für den Datenschutz und
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit,
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

HAUSANSCHRIFT Husarenstraße 30, 53117 Bonn
VERBINDUNGSBÜRO Friedrichstraße 50, 10117 Berlin

TELEFON (0228) 997799-1303
TELEFAX (0228) 997799-5550
E-MAIL referat13@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Christian Heinick
INTERNET www.datenschutz.bund.de

DATUM Bonn, 26.04.2019
GESCHÄFTSZ. **13-315/072#0979**

Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen bei
allen Antwortschreiben unbedingt an.

BETREFF **Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5a SGB V- Änderung der Mutter-
schafts-Richtlinien - NIPD**

BEZUG Ihr Schreiben vom 22.03.2019

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Gelegenheit zur Stellungnahme gemäß § 91 Absatz 5a SGB V danke ich
Ihnen.

Zu diesem Beschlussentwurf gebe ich keine Stellungnahme ab.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Heinick

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im Entwurf gezeichnet.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin DEGUM	
25. April 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>1. Eine Definition der Gruppe von Schwangeren, für die der cfDNA-Test von den GKV übernommen werden soll, ist im Beschlussentwurf nicht erfolgt. Eine Beschränkung auf „Schwangerschaften mit besonderen Risiken“, wie sie laut Presseerklärung des G-BA vom 22.3.2019 „ausdrücklich“ erfolgen soll, kann so nicht stattfinden. Es ist damit zu rechnen, dass alle Schwangeren, die den Test durchführen lassen wollen, ihn erhalten.</p>	<p>In dem Beschlussentwurf für die notwendige Änderung der MuRiLi steht unter 2c aa der Begriff „besondere Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten“. Eine Definition der „besonderen Risiken“ (= Wahrscheinlichkeiten) und Auffälligkeiten wird nicht gegeben. Vielmehr wird die einzig mögliche Definition einer Berechnung der Risiken, also der Wahrscheinlichkeiten, für die Trisomien 13, 18 und 21 ausgeschlossen: „Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“ (Tragende Gründe und Beschlussentwurf vom 22.3.2019). Die Wahrscheinlichkeiten könnten berechnet werden durch das kombinierte Ersttrimester-Screening (Messung der Nackentransparenz des Embryo in Kombination mit der Messung von freiem βHCG und PAPP-A im maternalen Serum). Auch der Begriff „Auffälligkeiten“ wurde weder im Beschlussentwurf noch in den Tragenden Gründen oder der Presseerklärung definiert. Aus medizinischer Sicht kann es sich hier nur um auffällige Ultraschallbefunde handeln oder anamnestische Auffälligkeiten, z. B. vorangegangene Fehlgeburt mit Trisomie 21, die das - rein statistische - Risiko einer Trisomie 21 bei einer weiteren Schwangerschaft erhöht. Da aber „ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein ... für die Anwendung dieses Tests nicht ausreicht“ (Tragende Gründe und Beschlussentwurf) können solche Auffälligkeiten nicht gemeint sein. Auch der auffällige Ultraschallbefund kann nicht gemeint sein, da unter 2d der Beschlussvorlage die cfDNA-(NIPT)-Untersuchung „nicht durchgeführt werden soll“, wenn „... zum Zeitpunkt der Blutabnahme Befunde vorliegen, deren Abklärung ein invasives Vorgehen erfordert“. Fazit: Die Entscheidung, ob eine Schwangere einen NIPT-Test erhält, obliegt der subjektiven Einschätzung des betreuenden Frauenarztes (Definition der Risikoschwangerschaft in den MuRiLi „nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall“ und „sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen“ Beschlussentwurf 2c cc). Die nicht vorhandene Definition der Gruppe von Schwangeren, für die der Test durch die GKV finanziert werden soll, führt letztlich zur Inanspruchnahme durch alle Schwangeren und damit zum Gegenteil des in den Tragenden Gründen und im</p>

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin DEGUM

25. April 2019

	<p>Beschlussentwurf 2c aa postulierten Grundsatzes „Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen“. Es könnten durch die Einführung des Tests unter den vorgeschlagenen Prämissen wesentliche Mehrkosten für die GKV entstehen.</p> <p>Allerdings sehen die Anbieter von cf-DNA (NIPT)-Tests selbst ihre Tests als Screening und nicht als Diagnostik an und weisen korrekt darauf hin, dass auffällige Befunde durch eine diagnostische Punktion abgeklärt werden müssen. Insoweit unterscheidet sich das Verfahren nicht vom Ersttrimester-Screening (Kozlowski, Ultraschall in Med 2018).</p>
<p>2. Die Grund-Prämisse, dass diagnostische Punktionen (Amniozentese AC und Chorionzottenbiopsie CVS) „Eingriffe, die mit großen Risiken für das ungeborene Kind verbunden sind“, darstellen (Presseerklärung des G-BA vom 22.3.2019), ist falsch. In den Tragenden Gründen (Seiten 2 und 3) wird davon ausgegangen, dass die eingriffsbedingte Fehlgeburt in 0,5 bis 2% (BZgA) auftreten und dass die DEGUM von einer Spanne zwischen 0,2 und 1 % ausgeht.</p>	<p>Die in den Tragenden Gründen zitierte hohe Zahl von Fehlgeburten resultiert aus einer dänischen Studie aus dem Jahr 1986 zu Fehlgeburten nach AC, die in 1% auftraten (Ann Tabor, Lancet 1986). In dieser Studie wurden in 2,5% Frauen nach vaginalen Blutungen punktiert, in 15% erfolgte die Punktion durch die Plazenta. Heute würde man solche Schwangere sicher nicht durch AC punktieren, sondern eine Punktion der Plazenta vornehmen. Die Indikationsstellung zur Punktion und Ausschlusskriterien sind strenger geworden. Punktionen werden nahezu ausschließlich durch hoch qualifizierte Experten vorgenommen. Ausserdem ist zu bedenken, dass sich in den letzten 33 Jahren sowohl die Ultraschalltechnik und damit die Überwachung während der Punktion als auch die verwendeten Nadeln deutlich verbessert haben. Die Analyse der jüngeren Literatur zeigt klar, dass es in Expertengruppen keine statistisch relevanten Unterschiede der Fehlgeburtenraten von Schwangeren, die eine diagnostische Punktion hatten, zu Schwangeren ohne Punktion gibt: Eine Metaanalyse mit insgesamt über 51.000 punktierten Schwangerschaften von 2015 ergab, dass die Rate der Fehlgeburten nach AC bei 0,1%, nach CVS wegen des früheren Schwangerschaftsalters bei 0,2% liegen (Akolekar, Ultrasound Obstet Gynecol 2015). In dieser Metaanalyse sind große Studien aus den USA eingeschlossen (Eddleman, Obstet Gynecol 2006; Odibo, Obstet Gynecol 2008) Eine neuere Studie aus Dänemark unter Beteiligung der Haupt-Autorin von 1986, Ann Tabor, geht davon aus, dass „das Risiko für eine Fehlgeburt bei Frauen, die punktiert wurden, nicht höher ist als bei nicht punktierten Frauen“ (Wulff, Ultrasound Obstet Gynecol 2016). In dieser Studie mit etwa 148.000 Teilnehmerinnen wurden nach auffälligem Ersttrimesterscreening 6.900 (4,7%) einer diagnostischen Punktion unterzogen.</p>
<p>3. Die Annahme, dass „damit ... die aktuell verfügbaren Testverfahren so weit wie möglich ersetzt werden“ können, ist falsch.</p>	<p>Bei der Untersuchung mit cfDNA(NIPT) wird mit hoher diagnostischer Wertigkeit Trisomie 21, mit schlechterer Wertigkeit Trisomie 13 und 18 untersucht (siehe 4.). Diese Aberrationen umfassen etwa 70% der mikroskopisch erkennbaren chromosomalen Aberrationen (EUROCAT, Wellesley, 2012) Die restlichen 30% sind mit cfDNA nur unzureichend, mit hohen Fehlerquoten oder gar nicht erfassbar. Da sich bei der Untersuchung von cfDNA nur Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 berechnen lassen, handelt es sich hier nicht um eine diagnostische Untersuchung, sondern einen Screening-Test. Aus fetalen Zellen im Fruchtwasser und Chorionzotten können alle chromosomalen Aberrationen diagnostiziert werden. Darüber hinaus können sämtliche molekulargenetischen Untersuchungen zur Diagnostik von Mikrodeletionen oder -duplikationen der Chromosomen und monogenen Erkrankungen aus diesen Zellen erfolgen. Etwa 1 bis</p>

25. April 2019

	<p>2% aller Feten sind, unabhängig vom Alter der Schwangeren, von solchen Erkrankungen, häufig assoziiert mit schweren Behinderungen, betroffen. Sie werden nicht durch die cfDNA(NIPT)-Tests erfasst.</p>
<p>4. Im Beschlussentwurf wird unter 2.d ausgeführt, dass die verwendeten NIPT-Verfahren bezüglich ihrer „Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 99,13 % und eine Spezifität von mindestens 99,95% und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99,97% sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99,94 % aufweisen“ sollen. Diese Zahlen sind der Zusammenfassung des Abschlussberichts des IQWiG entnommen (IQWiG Bericht Nr. 623). Sie berücksichtigen allerdings nicht die wichtige Einschränkung im IQWiG-Abschlussbericht, dass „der mögliche Einfluss von Testversagern bei den Berechnungen unberücksichtigt blieb, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde“. Weiterhin wurde im IQWiG-Bericht bei 17 von 22 ausgewerteten Studien ein hohes Verzerrungspotential festgestellt. Die diagnostische Wertigkeit der cfDNA-Tests ist offenkundig nicht so hoch, wie von den Anbietern dargestellt. Daher muss der oben zitierte Passus in dem Beschlussentwurf revidiert werden.</p>	<p>In den vom IQWiG berücksichtigten Studien gibt es hohe Raten von fehlenden Daten zum Outcome der Schwangerschaften (1 - 27%), meistens liegen keine Angaben über die Gruppe mit unauffälligen Tests vor. Des Weiteren sind Testversager (0,7 - 5%) in den Studien nicht berücksichtigt. Testversager resultieren zum Großteil aus zu niedrigen Konzentrationen plazentarer DNA im Serum der Schwangeren („fetal fraction“ FF). Die FF sollte wenigstens 4% betragen. Dieses Kriterium muss auch in den Anforderungen an die Testgüte enthalten sein. Nur in 8 von 22 Studien war das Schwangerschaftsalter zwischen 11 und 14 Wochen, in der Mehrzahl deutlich höher. Eine durch das U.K. National Screening Committee beauftragte epidemiologische Analyse der Studien (nahezu deckungsgleich mit den vom IQWiG verwendeten Studien) hat diese Tatsachen mit einbezogen (Taylor-Philipps, BMJ Open 2016). Diese Studie ergibt, dass die Sensitivität für Trisomie 21 nicht, wie von den Anbietern in ihren Studien angeführt, über 99% liegt, sondern bei 95,9 % im Kollektiv mit niedrigem Primärrisiko, bei 97,3% im Hochrisiko-Kollektiv. Für Trisomie 18 und 13 ist die Sensitivität bei 86,4 bzw 76,9%. Die Spezifitäten liegen bei über 99%. Diese Fakten werden mittlerweile auch von der Direktorin des Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (NIH), Diana Bianchi, in einer Übersichtsarbeit ausführlich gewürdigt und unterstützt (Bianchi D, N Engl J Med 2018).</p>
<p>5. Wir sprechen uns für die DEGUM dafür aus, klare Kriterien für den Zugang zu cfDNA(NIPT)-Untersuchungen zu definieren. Voraussetzung für die Anwendung des cfDNA(NIPT)-Tests sollte eine qualifizierte Sonographie mit differenzierter Beurteilung der fetalen Anatomie und</p>	<p>Seit 1996 wird das kombinierte Ersttrimester-Screening (kETS) weltweit als mittlerweile in vielen Ländern fest etablierte Methode zur Bestimmung der vom Alter der Schwangeren abhängigen Risiken für die Trisomien 21, 18 und 13 durchgeführt. Mit dieser zertifizierten und bezüglich ihrer diagnostischen Wertigkeit gut analysierten Untersuchungsmethode werden auch die meisten schweren Fehlbildungen eines Fetus und damit mögliche andere genetische Erkrankungen erkannt (etwa 60%) (Kaisenbergl, Ultraschall in Med 2016). Die Qualitätssicherung des kETS erfolgt durch die Fetal Medicine Foundation (FMF) London und durch die FMF Deutschland</p>

25. April 2019

Berechnung der Risiken für die Trisomien 21, 18 und 13 (Ersttrimester-Screening) sein. Die Indikation für NIPT-Tests sollte bei statistischen Risiken für Trisomie 21 im sog. Intermediärbereich zwischen 1 : 1.000 und 1:100 (bzw 1:300) im Ersttrimester-Screening gestellt werden. Solche Modelle funktionieren bereits erfolgreich in der Schweiz und Dänemark.

durch jährlich Audits der Untersucher. Die Sensitivität für Trisomie 21 liegt bei 96% (Cut-Off bei 1: 300 für Trisomie 21 (Santorum M, Ultrasound Obstet Gynecol 2017). Studien aus Dänemark mit nahezu 100% follow-up der Schwangerschaften haben bewiesen, dass bei einem Cut-Off von 1:300 für Trisomie 21 etwa 5% der Schwangeren punktiert werden (Wulff, Ultrasound Obstet Gynecol 2016; Vogel, Fetal Diagn Ther 2018). Die Erkennungsrate für Trisomie 18 beträgt 98,8, für Trisomie 13 94,6% (Santorum M, Ultrasound Obstet Gynecol 2017). Hier ist anzumerken, dass nahezu alle Feten mit Trisomie 18 oder 13 aufgrund der vorhandenen Fehlbildungen sonographisch auffällig sind. kETS ist für diese Erkrankungen der Untersuchung von cfDNA deutlich überlegen.

Die negativen Vorhersage-Werte beider Methoden für die Trisomien 21, 18 und 13 betragen jeweils > 99,9%, sind also identisch für die Vorhersage, dass die gesuchten Erkrankungen nicht vorliegen.

Die Sensitivität für chromosomale Aberrationen, die durch cfDNA nicht erkennbar sind, liegt zwischen 37 und 62% (Vogel, Fetal Diagn Ther 2018; Santorum M, Ultrasound Obstet Gynecol 2017).

Da die Spezifität der Untersuchung von cfDNA(NIPT) auch bei kritischer epidemiologischer Auswertung der relevanten Studien deutlich über der des kETS liegt, scheint die sequentielle Kombination beider Verfahren sinnvoll, wenn man die Rate der zu punktierenden Schwangeren klein halten will: Eine weitere Studie aus Dänemark zeigt, dass bei Kombination beider Verfahren nur noch 1,2% der Schwangeren punktiert würden (Milstoft, Ultrasound Obstet Gynecol 2018). Allerdings bedeutet die Indikationsstellung anhand des Risikos für Trisomie 21, dass ein Großteil der Feten mit anderen genetischen Erkrankungen nicht erkannt würde.

Da das kETS zwischen 11+0 und 14+0 Wochen vorgenommen wird, unterstützen wir die Vorstellung der Patientenvertretung in der Beschlussvorlage 2c cc, die Untersuchung von cfDNA erst nach der vollendeten 12. Woche anzubieten. Es muss allerdings im Beschlusstext festgelegt werden, dass es sich analog zu GenDG und StGB §218 um die 12. Woche post conceptionem handelt. Die in den Tragenden Gründen von der Patientenvertretung vorgebrachten Argumente (Zeitpunkt der diagnostischen Punktion, Abbrüche von Schwangerschaften nach cfDNA(NIPT) ohne bestätigende Punktion, Konzentration plazentarer DNA in maternalem Serum usw) stimmen wir inhaltlich voll zu.

Darüber hinaus schlagen wir vor, dass zur wissenschaftlichen Begleitung ein zentrales Register geschaffen wird, das ein lückenloses Follow-Up der Schwangerschaften garantiert, die im Rahmen des vorgestellten kombinierten Verfahrens untersucht werden, also sowohl kETS als auch eine cfDNA(NIPT)-Diagnostik erhalten haben. Dies würde den primär vom G-BA aus guten Gründen ursprünglich formulierten Gedanken einer Erprobung des Verfahrens aufgreifen und gleichzeitig eine sichere Datenbasis für die Beurteilung des Effekts der pränatalen Diagnostik im ersten Trimenon darstellen (vgl dazu auch die Feststellung im IQWiG-Abschlussbericht: „Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines ETS, sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.“)

Literatur

25. April 2019

- Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen. *Ultraschall Med.* 2018 Jul 12. doi: 10.1055/a-0631-8898. [Epub ahead of print]
- Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293.
- Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade GR, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Pregnancy loss rates after mid-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1067–1072.
- Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 589–595.
- Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 813–819.
- Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund C.K, Petersen O.B, Tabor A and the Danish FetalMedicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *EJHG* 2012; 20: 521–526.
- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert 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; 6: e010002.
- Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy *N Engl J Med* 2018;379:464-73.
- von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall Med.* 2016; 37(3):297-302.
- 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;49(6):714-720.

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin DEGUM

25. April 2019

Vogel I, Tabor A, Ekelund C, Lou S, Hyett J, Petersen OB; The Danish Fetal Medicine Study Group, and the Danish Cytogenetic Study Group. Population-Based Screening for Trisomies and Atypical Chromosomal Abnormalities: Improving Efficacy using the Combined First Trimester Screening Algorithm as well as Individual Risk Parameters. *Fetal Diagn Ther.* 2018 Sep 10:1-6.

Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H, Tabor A. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 470–479.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin DEGUM, vertreten durch Priv.-Doz. Dr. med. Kai-Sven Heling (Vizepräsident), Prof. Dr. med. Peter Kozlowski (Schatzmeister), Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Schramm (Mitglied des Boards der Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe), Prof. Dr. med. Renaldo Faber (Vorsitzender der Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe)

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Eurofins LifeCodexx AG	
25.04.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Anwendbare NIPT-Verfahren: Gemäß der vorgeschlagenen Änderungen der Mu-RL Teil B Nr. 4 neu_g sollen nur NIPT-Verfahren zur Anwendung kommen, die bestimmte Testgüten aufweisen, welche in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sind. Dieser Punkt ist aus unserer Sicht zu allgemein gehalten und geht nicht auf bestehende regulatorische Anforderungen ein.	Aufgrund der geplanten Neufassung ist unklar, ob nur solche Verfahren zum Einsatz kommen dürfen, die alle drei fötale Trisomien erkennen können oder ob auch die Analyse nur einer Trisomie möglich sein kann. Diese Fragestellung betrifft vor allem die Analyse von Trisomie 21, welche in rund 60% der beobachteten fötalen Aneuploidien auftritt (Kagan KO et al. Screening for Chromosomal Abnormalities by First Trimester Combined Screening and Noninvasive Prenatal Testing. Ultraschall in Med 2015; 36:40-46)). Des Weiteren ist aus unserer Sicht die Publikation einer prospektiven Studie in einem peer-reviewed Journal kein ausreichendes Qualitätskriterium. Gemäß In-Vitro-Diagnostik-Direktive 98/79/EG der Europäischen Union erfordert insbesondere die Analyse von Trisomie 21 die Verwendung eines CE-markierten Medizinprodukts nach Liste B, Appendix II. Dieses Verfahren umfasst auch die Durchführung einer prospektiven verblindeten Studie. Das Vorliegen einer CE-Markierung war auch eine der Kernforderungen des G-BA beim vorherigen Beratungsverfahren für die Richtlinie auf Erprobung in 2013/2014.
Anwendbare NIPT-Verfahren: Gemäß der vorgeschlagenen Änderungen der Mu-RL Teil B Nr. 4 neu_e sollen gemäß der PatV NIPT-Verfahren nur ab der 12. Schwangerschaftswoche zur Anwendung kommen, da gemäß der weiteren Ausführungen in den Tragenden Gründen „die Quote der nicht interpretierbaren Testergebnissen hoch sei“. Diese Aussage deckt sich nicht mit unseren langjährigen Erfahrungen und ist auch nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft so nicht mehr zutreffend.	Sicherlich nimmt der cffDNA-Anteil im Blut der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft zu. Die gängigen NIPT-Verfahren sind aber in der Lage verlässlich ab SSW 9+0 entsprechende Analysen durchzuführen ohne eine deutlich erhöhte Quote nicht interpretierbarer Testergebnisse. Auch zeigen sich in der täglichen Routine keine Unterscheide bzgl. der Testgenauigkeit vor bzw. nach SSW 12+0, wie LifeCodexx an seinen rund 150.000 Patientenproben in den letzten Jahren ermittelt hat. Wir sind gerne bereit bei entsprechendem Interesse vertrauliche Daten zur Verfügung zu stellen.
Voraussetzung für NIPT-Untersuchung: Gemäß der vorgeschlagenen Änderungen der Mu-RL Teil B Nr. 4 neu_g sollen NIPT-	Wie bekannt, bietet LifeCodexx seit August 2012 den PraenaTest als ersten NIPT in Deutschland und Europa an und hat in dieser Zeit eine umfassende Datenbank bzgl. Gründen für die NIPT-Testdurchführung isb. „Spezialfällen“ generiert. Die Datensammlung bzgl. rund 75.000 deutschen Patientinnen zeigt klar, dass die Patientinnengruppe mit

Eurofins LifeCodexx AG

25.04.2019

Untersuchungen nur bei sonographischen Auffälligkeiten des Fet durchgeführt werden, wobei bei einer hohen Wahrscheinlichkeit gleich eine invasive Abklärung indiziert wird. Gemäß der Position der PatV im Dokument „Tragende Gründe“ sollen dabei noch Schwangere mit Übergewicht, Mehrlingsschwangerschaften, vorangegangenen Stammzelltransplantationen etc. ausgeschlossen werden, obwohl diese Patientinnengruppen gemäß der neuen geänderten Mu-RL weiterhin als Risikoschwangere gelten. Diese Punkte müssen aus unserer Sicht revidiert bzw. weitergefasst werden. Beide Punkte sind aus unserer Sicht falsch und sind konträr der aktuellen medizinischen Praxis.

sonographischen Auffälligkeiten nur einen kleinen Anteil von 10-15% an den durchgeführten Tests darstellt. Weitaus größere Nachfrage erfährt NIPT bei Patientinnen, die ein auffälliges ETS-Ergebnis erhalten, wobei oft keinerlei sonografische Auffälligkeiten festzustellen waren. Die größte Patientinnengruppe stellen aktuell die über 35-Jährigen dar aufgrund des inherenten erhöhten statistischen Risikos. Dieser Patientengruppe soll gemäß der neuen Mu-RL das Recht auf einen NIPT vorenthalten werden, wobei weiterhin die Möglichkeit einer direkten invasiven Abklärung zu Lasten der GKV verbunden mit einem entsprechenden Schadenspotential möglich ist. Dieses Vorgehen widerspricht sich aus unserer Sicht. Auch spricht die derzeitige praktische Erfahrung klar für den Einsatz von NIPT bei Risikoschwangeren mit Übergewicht, Mehrlingsschwangerschaften oder vorangegangenen Stammzelltransplantationen etc. isb. bei Mehrlingsschwangerschaften testiert das IQWIQ-Gutachten vom April 2018 der NIPT eine vergleichbare Sensitivität bzw. Spezifität bei Zwillingsschwangerschaften gegenüber Einlingsschwangerschaften.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Eurofins LifeCodexx AG		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



GBCOG



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

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

Stellungnahme des

Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)

und der

Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

vereint im

German Board and College of Obstetrics and Gynecology (GBCOG)

zu den tragenden Gründen und dem Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften

29.04.2019 – Die DGGG und der BVF teilen die Auffassung des G-BA, dass es sich bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften, dargestellt im Beschlussentwurf zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), um keine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt. Vielmehr handelt es sich um eine individuell indizierte vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung im Sinne des GenDG (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a GenDG). Daher gelten für diese genetischen Untersuchungen die Regelungen des GenDG sowie die entsprechenden Richtlinien der GEKO vollumfänglich. Diese umfassen die Bereiche Aufklärung (1) und genetische Beratung (2) bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (3) sowie die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG (4).

Die DGGG und der BVF würden es begrüßen, wenn dieser Sachbezug zum GenDG klarer im Beschlussentwurf bzw. in der Mu-RL selbst dargestellt werden könnte, zumal der Aufklärung und genetischen Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (siehe B 4, e-g der Mu-RL) eine besondere Bedeutung zukommt. Das Angebot der Beratung durch Eltern von Menschen mit Trisomien und andere Selbsthilfeorganisationen und den Kontakt zu diesen herzustellen, erscheint auch aus Sicht der DGGG sinnvoll.

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Prof. Dr. Anton Scharl

Präsident des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V. (BVF)
Dr. Christian Albring

Sprecher GBCOG
Prof. Dr. Diethelm Wallwiener

Stellvertretender Sprecher GBCOG
Prof. Dr. Uwe Wagner

Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
**Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt,
Prof. Dr. Frank Louwen**

Vertreter des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V. (BVF)
**Dr. Klaus König,
Doris Scharrel**



GBCOG



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

Aus Sicht des GBCOG bleibt die Bedeutung einiger verwendeter Begriffe des vorliegenden Beschlussentwurfs für den Anwender unklar. Hier sind insbesondere die Umschreibungen: „Schwangerschaften mit besonderem Überwachungsbedarf“ (B), „Risikoschwangerschaften“ (B 1.) und „bei besonderen Risiken“ (B 4.) zu nennen. Die Bedeutung der verwendeten Umschreibungen sowie deren Bezug zueinander und zum Regelungskontext der Mu-RL sollte nachvollziehbar definiert werden und im Kontext verständlich sein.

Zu begrüßen ist, dass die NIPT-Verfahren einem Qualitätssicherungsverfahren unterzogen werden sollen. Hier ist die Publikation der Testgüte, die in prospektiven Kohorten-Studien ermittelt wurde und die in Journalen mit einem Peer-Review-Verfahren publiziert wurden, essentiell. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein zeitgemäßes Qualitätssicherungsverfahren eine kontinuierliche Überprüfung der Testgüte voraussetzt. Hier ist es Aufgabe der Mutterschafts-Richtlinien festzulegen, wer die kontinuierliche Qualitätssicherung der vorgeburtlichen genetischen Analysen durchführen soll und wie diese zu erfolgen hat.

Ein zentraler Qualitätsparameter des NIPT-Verfahrens stellt die „fetal fraction“ (FF) dar, die den Anteil der schwangerschafts-spezifischen freien DNA an der Gesamtheit der im mütterlichen Blut befindlichen freien DNA widerspiegelt. Sollte eine FF von üblicherweise 4 % unterschritten werden, kann keine Auswertung erfolgen. Dies betrifft etwa 2-3 % der NIPT-Untersuchungen. Wenn keine FF ermittelt wird, werden die NIPT-Methoden ein unauffälliges Ergebnis anzeigen, obwohl nicht ausreichend schwangerschafts-spezifische DNA vorlag. Dadurch kann eine Trisomie 21, 18 und 13 undiagnostiziert bleiben, was zwangsweise zu einer Verminderung der angegebenen Sensitivität für den Test führt. In dem Beschlussentwurf zur Mutterschafts-Richtlinie wird die Bestimmung der FF nicht eingefordert. Dies erscheint wenig nachvollziehbar.

Die Sensitivität für Trisomie 21 in Höhe von 99,13 % und eine Spezifität in Höhe von 99,95 % sowie eine Spezifität für Trisomie 18 und 13 in Höhe von 99,94 % und 99,97 % ist im klinischen Alltag wohl nicht zu erreichen. So berichteten Taylor-Philips et al. (5) in ihrer Meta-Analyse im Normkollektiv von einer Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 von 95,9 % und 99,9 % und selbst im Hochrisiko-Kollektiv lag die Sensitivität und Spezifität bei 97,0 % und 99,7 %. Die Detektionsrate nimmt unter anderem durch fehlende Berücksichtigung der „fetal fraction“ ab.

Auch die Spezifität für Trisomie 18 und 13 in dieser Höhe kann nur zulasten der Sensitivität gehen, die – wie im IQWIG-Bericht richtigerweise aufgezeigt – deutlich hinter der Sensitivität für Trisomie 21 liegt.



Im Einzelnen noch zu den nachfolgenden Unterpunkten:

Zu 2.4 Tragende Gründe: Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

„ [...] Die medizinische Notwendigkeit einer Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer Trisomie kann sich im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft in der Auseinandersetzung der Schwangeren mit ihrem individuellen Risiko zum Vorliegen einer Trisomie ergeben. Dabei kommt es weder auf das quantifizierte Risiko an, das grundsätzlich mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, noch lässt sich eine Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensiviertere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen eine für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Obergrenze übersteigt.“

Mit diesen Ausführungen zum Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit steht prinzipiell jeder Schwangeren im Laufe der Schwangerschaft ein Zugang zur NIPT offen. Findet die genannte "Notwendigkeit" ihren Ursprung im Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V? Eine (frauen-)ärztliche Indikationsstellung am Einzelfall im Hinblick auf leistungsrechtliche Ansprüche gegenüber der GKV, entfällt. In der gesellschaftlichen Wahrnehmung wird der gesamthafte Prozess einer NIPT jedoch als ärztliche Maßnahme verortet. Im Rahmen der Entscheidungsfindung wird die Möglichkeit für einen Schwangerschaftsabbruch in untrennbare Nähe gesetzt. Der schwangerschaftsimmanente Wunsch nach einem „gesunden Kind“ und die Bestätigung durch einen Test, hier mittels NIPT, erfolgt ohne Berücksichtigung sonst üblicher Kriterien des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 12 SGB V.

Durch Abkehr von bisher geübten Verfahren zur Durchführung einer invasiven Pränataldiagnostik, unter Bezug auf ein, wie auch immer geartetes, quantifizierbares Risiko bzw. eine Risikoschwelle, hin zu einer neuen Indikationsstellung bei nicht invasiver Pränataldiagnostik – hier NIPT –, mit einer von der Schwangeren individuell erlebten Risikokonstellation, ggf. auch allein bedingt durch die Tatsache überhaupt schwanger zu sein und den sich daraus ergebenden lebensverändernden Bedingungen, ergibt sich ein tief greifender Paradigmenwechsel.

Allein eine Änderung der Lebenslage, die mit Schwangerschaft und Schwangerschaftsfolgen bedingte intensiviertere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken, ohne Kriterien der Quantifizierbarkeit, erwächst für jede Schwangere aufgrund dieser Qualität eine mögliche schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes, die eine derart außergewöhnliche Belastung darstellen kann, dass sie alleine bei Annahme einer möglichen



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

genetischen Erkrankung ihres Kindes, hier Trisomie 21, 18, 13, ihre persönliche und zumutbare Opfergrenze übersteigt.

Man kann sagen: Für die Schwangere in ihrer Erlebnis- und Lebensrealität erwächst alleine aus der gefühlten Möglichkeit des Auftretens einer genetischen Erkrankung und der gefühlten Beeinträchtigung, unabhängig vom objektiv festzustellenden Risiko, der (Rechts-)Anspruch auf Durchführung einer nicht-invasiven Pränataltestung für die Chromosomen 13, 18 und 21.

Oder noch einfacher ausgedrückt: Gibt die Schwangere eine ausreichende Angst oder Sorge an, so reicht diese subjektive Angst oder Sorge aus, um als „Indikationsstellung“/Handlungsgrundlage zur Durchführung einer nicht-invasiven Pränataltestung herangezogen zu werden.

Daraus ergibt sich nach unserem Dafürhalten ein komplett anderes Verhalten im Hinblick auf die Inanspruchnahme derartiger Testverfahren durch die Schwangeren. Unseres Erachtens muss man von einer möglichen Inanspruchnahme durch mindestens 90 % der Schwangeren für dieses Testverfahren ausgehen.

Gestützt wird diese Annahme einerseits durch die Inanspruchnahme dieser oder gleichwertiger Testverfahren von Schwangeren im benachbarten europäischen Ausland und durch die bundesweite Inanspruchnahme des Ultraschall IIb-Screenings zwischen der 18. und 22. SSW nach den Mutterschafts-Richtlinien. Für die Optionen des 2. Ultraschall-Screenings besteht eine informierte Entscheidungsfreiheit, unterstützt durch ein Informationsblatt, ausgearbeitet vom IQWiG. Dieser Entscheidungsweg wird in aller Regel bereits vor dem ersten Ultraschall-Screening durch Abgabe der Informationsschrift eingeleitet. Vor Durchführung des US IIb-Screenings wird dieses ein weiteres Mal besprochen. Die reale Inanspruchnahme des Ultraschalls IIb-Screenings beläuft sich in Deutschland auf annähernd 100 % der GKV-Versicherten.

Der zeitliche Ablauf von über 10 Schwangerschaftswochen im Für und Wider eines erweiterten US-Screenings ist nicht vergleichbar mit der belastenden Kürze der Zeit in der Entscheidungsfindung eines NIPT-Prozesses.

„[...] Weist das Ergebnis des NIPT auf das Vorliegen einer Trisomie hin, ist, sofern deswegen eine Beendigung der Schwangerschaft eine sich daraus ergebende Handlungsoption darstellt, die weiterführende Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung indiziert.“

Dieser Aussage ist unbedingt zuzustimmen, zumal bei der Annahme einer hochfrequenten Inanspruchnahme davon auszugehen ist, dass gerade bei Patientinnen aus dem Nichttrisikokollektiv bei Vorliegen der entsprechenden Sensitivität und Spezifität der Testverfahren von einer falsch Positivrate ausgegangen werden muss, aus der sich ergibt, dass bei ca. 30 % der positiv getesteten Embryonen/Feten sich im Nachgang nach Durchführung der invasiven Pränataldiagnostik ein unauffälliges Ergebnis in der Gendiagnostik herausstellen wird.



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

Den Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschlusses ist nicht zu entnehmen, wie bei Schwangeren verfahren werden soll, bei denen kein auswertbares Ergebnis erzielt werden kann.

Bei den aktuellen Testqualitäten der vorliegenden Verfahren beläuft sich diese Zahl auf immerhin 2-3 % der Testdurchführungen. Soll bei diesen Schwangeren auf eine weitere invasive Technik verzichtet oder diese angewandt werden?

Eine Anwendung nach der 12. Schwangerschaftswoche – wenn auch nicht weiter differenziert nach p.c. oder p.m. – erscheint uns nach den Ausführungen in den tragenden Gründe ethisch vertretbar und wirtschaftlich sinnvoll. Unseres Erachtens kommt hier jedoch weniger die Methode der Amniozentese, als die der Chorionzottenbiopsie zur weiteren Abklärung in Betracht. Dieses Vorgehen erscheint uns sinnvoll, da gerade die Wartezeit zwischen auffälligem Befund und Zeitpunkt einer durchführbaren invasiven Diagnostik nicht drei Wochen, sondern für das Ergebnis wenige Tage darstellt. Ferner kann die Chorionzottenbiopsie bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche bei annähernd vergleichbarer Risikokonstellation für Komplikationen durchgeführt werden.

Zu 2.5.2 Tragende Gründe: Durchführungsbestimmungen

„ [...] Liegen bereits auffällige Befunde vor, die ohnehin eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich erscheinen lassen, kann das Ziel einer Vermeidung dieser Maßnahmen durch den NIPT nicht erreicht werden. Daher soll in diesen Fällen kein NIPT durchgeführt werden.“

Wir sehen es als zwingend notwendig an, vor Durchführung einer NIPT eine zusätzliche Sonographie durchzuführen. Einerseits zur exakten Bestimmung des Gestationsalters, andererseits zur Beurteilung der Vitalität, Bestimmung der Anzahl der Embryonen bzw. Feten, und des Weiteren zur Beurteilung des Vorliegens sonomorphologisch auffälliger Kriterien, die nach den tragenden Gründen den Verzicht auf eine NIPT gebieten. Bestehen Auffälligkeiten bei sonomorphologischer Beurteilung des Embryos bzw. Feten wird die Beratung eine primäre invasive Diagnostik für sinnvoll erachten.

Diese Ultraschalluntersuchung ist unseres Erachtens eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung zu der bisherigen ersten Screening-Ultraschalluntersuchung im 1. Trimenon und erfordert eine zusätzliche Leistungsbeschreibung.

Zu 2.5.3 Tragende Gründe: Aufklärung und Beratung

Bisher gibt es im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für die gesetzlich vorgeschriebene fachgebundene Beratung gemäß § Gendiagnostikgesetz (GenDG) keine entsprechende Bewertungsziffer. Da es sich einerseits um eine komplett neue Situation hier bei der Beratung von NIPT im Vergleich zu den bisherigen Beratungsinhalten, z. B. bei Durchführung einer



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

invasiven Technik handelt, bedarf es auch an dieser Stelle einer neuen und gesonderten Vergütung im EBM für diese Art und Weise der Beratung, welche der Systematik geschuldet gesondert honoriert werden muss. Diese Anmerkung vorweg im Hinblick auf ein Bewertungsverfahren der Leistung und auf die zu erwartende Inanspruchnahme der NIPT durch gesetzlich versicherte Schwangere.

Zu 2.7 Tragende Gründe: Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Da es sich um eine komplett neue Methode im Leistungsgefüge der GKV handelt, kann man richtigerweise keine Vorhersage einer exakten Bewertung zur Wirtschaftlichkeit abgeben. Jedoch kommen nach unserer Einschätzung auf die Kostenträger bei der zu erwartenden Inanspruchnahme des NIPT-Verfahrens erhebliche Mehrkosten zu. Dieses künftige Finanzvolumen darf keinesfalls den betreuenden Frauenärztinnen und Frauenärzten angelastet oder geschuldet werden. Die Beratungen werden mehrzeitig zusätzlich zur Schwangerenvorsorge stattfinden. Allein die subjektive Einschätzung der schwangeren Patientin wird, wie bereits oben ausgeführt, nach den tragenden Gründen ausreichen, das Testverfahren NIPT in Anspruch zu nehmen.

Weiterhin bleibt im Beschlussentwurf die Abgrenzung unklar, wie der Umgang mit weiteren Leistungen nicht invasiver Pränataltestung, hier Bestimmung der Gonosomen oder Microdeletionssyndrome (bspw. di-George-Syndrom), erfolgen soll.

Zu Beschlussentwurf I. 2. c) cc)

„[...] Teil B Nummer 4 e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT) [...]“.

Entscheidet sich die Schwangere zur Testung Trisomie 13, 18 und 21 und zeitgleich zur zusätzlichen Durchführung der gonosomalen Beurteilung und Detektion von Microdeletionssyndromen, so ist dies auf Laborseite wohl als individuelle Gesundheitsleistung zu werten. Folglich muss die ärztliche Aufklärung und Beratung zur Option gonosomaler Beurteilung, Detektion von Microdeletionssyndromen und zukünftig weiterer Gentests, ausdrücklich als individuelle Gesundheitsleistung durch die Frauenärztinnen und Frauenärzte abgrenzbar sein. Die Mu-RL muss den Leistungsumfang des NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 abschließend katalogisieren.

Dass die NIPT-Untersuchung nicht vor der 12. SSW eingesetzt werden soll, ist in den tragenden Gründen vonseiten der PatV nachvollziehbar aufgeführt. Um möglichen Unklarheiten in der Definition der Schwangerschaftswoche vorzubeugen, wäre es sinnvoller, die Grenze als 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.



Literatur

(1) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. – zuletzt geändert am 28.04.2017. Bundesgesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

(2) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 54 (11): 1248-1256. (URL: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?blob=publicationFile>, zugegriffen am 15.04.2019).

(3) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56 (7): (1028–1029).
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Vorgaburtl-Untersuchung.pdf?blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

(4) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. – in der Fassung vom 06.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1): 163-168. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf?blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

(5) Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A (2016) 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(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. Review.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	
18.04.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Änderung der Überschrift: des Beschlusses: Nicht invasiver Pränatal <u>test</u> zur...	Im Text wird das Verfahren überwiegend und korrekterweise als <u>NIPT</u> bezeichnet, was die Abgrenzung zu den diagnostischen Verfahren betont.
2. c) cc) = MuRL B4e: Anlaß für den NIPT	Die DGGG begrüßt die Aufnahme des NIPT für Trisomien mit dem Ziel die Anzahl der invasiven Diagnostik weiter zu vermindern. Gleichzeitig müssen die diagnostischen Grenzen des Tests betont werden, der nur ein 5tel aller fetalen Erkrankungen erfasst. In der Mutterschaftsvorsorge und im Kontext aller Schwangerschaftserkrankungen ist deshalb eine adäquate Verteilung der personellen und finanziellen Ressourcen zu fordern, die auch den Umfang und Inhalte der Schwangerenberatung betreffen.
Bei Risiko für geschlechtsgebundene Erkrankungen sollte als Ausnahme die Bestimmung des fetalen Geschlechtes zu Lasten der der Kostenträger erfolgen.	Bei geschlechtsgebundene Erkrankungen kann durch den NIPT die Anzahl der invasiven Diagnostik mit dem Ziel einer molekulargenetischen Untersuchung auf die Hälfte reduziert werden. Im Regenfall sollte beim NIPT im Rahmen der MU-RL keine Option für die Bestimmung der Geschlechtschromosomen bestehen. Die hohe Rate plazentarer Mosaik bei den Geschlechtschromosomen würde eine höhere Rate an invasiver Diagnostik zur Folge haben, deren Vermeidung Ziel des NIPT ist.
2. c) cc) = MuRL B4e: Gestationsalter bei Durchführung des NIPT ab 11+0 post menstruationem	NIPT sollte nicht vor 11+0 SSW post menstruationem wegen hoher Prävalenz anderer Aneuploidien, die der Test nicht erfasst, und der hohen Spontanabortrate erfolgen. Deshalb sollte auch der Nachweis der Vitalität des Feten vor Blutentnahme erfolgen. Invasive diagnostische Maßnahmen (CVS) erfolgen auch ab 11+0 SSW p.m. Schwangerschaftsabbrüche auf der Basis der Fristenlösung nach positivem NIPT ohne weitere Abklärungsmaßnahmen müssen unbedingt vermieden werden. Als geeignete Maßnahmen können der Arztvorbehalt im GenDG, die unter Punkt 5 im Kapitel B der Mu-RL verankerte Betreuung durch Frauenärzte mit besonderer Qualifikation nach Erkennen eines Risikomerkmals, die vertiefende psychosozialen Beratung als auch die geplante Patienteninformationsbroschüre betrachtet werden. Ein verpflichtendes und fortgeschrittenes Gestationsalter als 11+0 post menstruationem bei Veranlassung des NIPT nach MuRL ist den seelisch belasteten Schwangeren nicht zumutbar.
2. d) = MuRL B4g: Bei den Empfehlungen zur Qualitätssicherung soll die Angabe der individuellen, fetalen	Die fetale Fraktion erlaubt eine Einschätzung der Zuverlässigkeit des NIPT. Dadurch müssen die Schwangere mit Übergewicht (präkonzeptioneller BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$) und Zwillingsschwangerschaften nicht vom NIPT ausgeschlossen werden, zumal die invasiven Methoden in diesen Risikokollektiven höhere Komplikationsraten haben.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	
18.04.2019	
Fraktion vom Testanbieter eingefordert werden.	
2. d) = MuRL B4g: Qualitätssicherung: Bei Testversagen muss der Befund eine Empfehlung zur weiteren Abklärung durch eine Ultraschalluntersuchung und/oder invasive Diagnostik enthalten.	Nach Studienlage ist die Rate der chromosomalen Störungen bei Testversagen mit niedriger Rate einer fetalen Fraktion auf das 6-7 fache erhöht und muss als Risikomerkmak gewertet werden, das einer weiteren Abklärung durch eine Ultraschalluntersuchung und/oder invasive Diagnostik bedarf. Deshalb sollte der entsprechende Hinweis in B4g ergänzt werden. Hierauf sollte auch in der Versicherteninformation hingewiesen werden.
2. d) = MuRL B4g: Qualitätssicherung:	Die geforderte Testgüte mit extrem hoher Sensitivität und Spezifität > 99% berücksichtigt die Testversager nicht.
B g) = MuRL B4g Aufklärung über Alternativen zum NIPT	Um einer Schwangeren „eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie“ zu ermöglichen, muss sie auch über andere prädiktiven Methoden für das Vorliegen einer fetalen Trisomie als den NIPT aufgeklärt werden. Auch dies sollte in der Versicherteninformation berücksichtigt werden.
Aufklärung	Die vom Patientenvertreter geforderte umfassende Information über das Leben mit Trisomien und Angebote der Beratung durch Peers gehört ins Kapitel 6 „Aufklärung und Beratung“ (sofern nicht durch GenDG bereits enthalten). Da die Krankheitsbilder inhaltlich erhebliche Unterschiede aufweisen, kann die Auswahl der entsprechenden Selbsthilfegruppen erst nach Diagnosestellung erfolgen.
2. c) cc) = MuRL B4e: Klarstellung: plazentare anstelle „fetaler“ DNA	Bei dem NIPT wird plazentare (eigentlich fetale DNA plazentaren Ursprunges) im maternalen Blut untersucht. Sollte auch auf Seite 3 (Absatz 2.2. Beschreibung..) in der Begründung korrigiert werden.

Mit freundlichem Gruß,

18.04.2019

Prof. Dr. K. O. Kagan, Prof. Dr. U. Gembruch, PD Dr. U. Germer

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein

Von: [Deborah Vasmeeer](#)
An: [Eustermann, Verena](#); [Reuter, Annette](#); [nipd](#)
Cc: "[Gunther Ceusters](#)"; "[Aurelie Martin](#)"; [Frédéric Amar](#); "[Stephan Heckler](#)"
Betreff: AW: Cyro Save GmbH | Stellungnahmerecht gem. § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V | Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: NIPD (1. Stufe)
Datum: Mittwoch, 1. Mai 2019 11:31:59
Anlagen: [image001.png](#)
Dringlichkeit: Hoch

Sehr geehrte Frau Dr. Reuter,
sehr geehrte Frau Eustermann,
sehr geehrte Frau Baule,

beigefügt erhalten Sie die Zusage der Einladung der Stellungnahme. Diese wird ggf. Vorort der Beteiligten vorgetragen.

Genoma Sarl	
27 Juni 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Zeit keine Änderung des Bedarfs bekannt	Diese werden Vorort ggf. vorgetragen.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Genoma Sarl – Frau Aurélie Martin & Herrn Gunther Ceusters		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Ja, Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil / Genoma

Für eventuelle Fragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichem Gruß,

D. Rosalie Vasmeeer

cid:image001.png@01D27AEC.B11F6160



Cryo-Save GmbH
Kaiserstrasse 100
52134 Herzogenrath

Notice:

This message, and any attached file, is intended only for the use of the individual or entity to which it is addressed, and may contain information that is privileged, confidential and exempt from disclosure under applicable law. If the reader of this message is not the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution or copying of this communication is strictly prohibited. If you have received this communication in error, please notify the sender immediately by reply e-mail and delete all copies of the original message.

Thank you.

Geschäftsführer: **Frédéric Amar / Hendrik L. Hakvoort**

Amtsgericht Aachen HRB 12660

Steuer-ID: DE 216 204 279

Von: Eustermann, Verena <Verena.Eustermann@g-ba.de>

Gesendet: Freitag, 22. März 2019 14:18

An: deborah.vasmeer@cryosave.com

Cc: Reuter, Annette <annette.reuter@g-ba.de>; nipd <nipd@g-ba.de>; s.heckler@output.eu

Betreff: Cyro Save GmbH | Stellungnahmerecht gem. § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V | Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: NIPD (1. Stufe)

Sehr geehrte Frau Vasmeer,
sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss plant einen Beschluss über die *Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL.*

Vor einer entsprechenden Beschlussfassung bitten wir Sie um Ihre Stellungnahme zum Beschlussvorhaben. Die hierfür erforderlichen Unterlagen sind dieser E-Mail beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und für Ihre Bemühungen danken wir im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen

Gez.

i.A. Dr. Annette Reuter

Referentin

i. A. Verena Eustermann

Sachbearbeiterin

i.A. Sylvia Baule

Sekretärin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Gutenbergstraße 13

D-10587 Berlin

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.



AKF e.V. • Sigmaringer Str. 1 • 10713 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Prof. Josef Hecken
Wegelystr. 8

10623 Berlin

**Arbeitskreis
Frauengesundheit**
in Medizin,
Psychotherapie und
Gesellschaft e.V.

unabhängig - überparteilich

Berlin, den 30.04.19

Stellungnahme des Arbeitskreises Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V. (AKF) zum Aufruf des G-BA vom 22.03.19

Zulassung der nicht invasiven Pränataltests (NIPT) als GKV-Leistung für Risikoschwangere - Änderung der Mutterschaftsrichtlinien (MSR) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken,

hiermit übersendet der AKF seine Stellungnahme zur Zulassung der nicht-invasiven Pränataltests als GKV-Leistung und nimmt damit am Stellungnahmeverfahren zur geplanten Zulassung der nicht invasiven Pränataltests (in der Folge: NIPT) als GKV-Leistung für Risikoschwangere¹, teil.

Stellungnahme - Gliederung

Eigenschaften der Tests	2
Gesellschaftliche Auswirkungen der NIPT auf behinderte Frauen und Männer	4
Anliegen des AKF.....	5
Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik und medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch.....	6
Informationen und nicht zutreffende Versprechender Hersteller	7
Kritik an einer baldigen Kassenzulassung	8
Empfehlungen des AKF	9

1 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3933/2016-08-18_Einleitung-Beratungsverf_nicht-invasive-Pranataldiagnostik_Antrag.pdf



Grundsätzliches

Der Verein hat seine Einschätzung zu Pränataldiagnostik seit 2009 kontinuierlich in verschiedenen Positionspapieren veröffentlicht.

2009: Stellungnahme des Arbeitskreises Frauengesundheit (AKF) e.V. zur Gesetzesinitiative *Spätabtreibung*. Zwang und Bevormundung schwangerer Frauen lösen die Probleme der Spätabbrüche nach einer medizinischen Indikation nicht²

2014: Nachdenken über neue Gentests in der Schwangerschaft: Stellungnahme der Gynäkologinnen im AKF³

2017: Stellungnahme von 20 Gruppen und Organisationen: Keine Aufnahme weiterer selektiver Untersuchungen in die Regelversorgung!⁴

Der AKF hat in diesen Stellungnahmen frühzeitig und zutreffend darauf hingewiesen, dass die Einführung der NIPT wie auch von weiteren Methoden der Pränataldiagnostik zu einer immer selbstverständlicheren Inanspruchnahme von immer detaillierteren, der Auswahl dienenden Screenings bei allen Föten führen wird.

Dies hält der AKF weiterhin für gesellschaftlich äußerst bedenklich. Die von der Kindesentwicklung her notwendige Einheit von Mutter und Ungeborenem in der Schwangerschaft wird damit infrage gestellt. Die Bestimmung über Eigenschaften der kommenden Generationen rückt durch die bereits jetzt mögliche Sequenzierung des gesamten Genpools des Fötus in die Nähe der Machbarkeit. Diese Entwicklung sieht der AKF als nicht mehr aufzuhalten. Doch muss sie politisch gestaltet werden. Mit dieser Stellungnahme zur Kasenzulassung der NIPT wirkt der AKF als größter Zusammenschluss von unabhängigen Frauengesundheitsorganisationen im deutschsprachigen Raum an dieser Gestaltung mit.

Eigenschaften der Tests

Die NIPT werden im Rahmen der *Schwangerenvorsorge* angeboten. Sie sind nicht-invasive Testmethoden, die für Frauen über ihre Ärzt*innen sowie das Internet erreichbar und bisher selbst zu bezahlen sind. Sie haben im Zeitraum 2002 bis 2014 zu einem Rückgang der invasiven Verfahren der Amniozentese und ab 2008 der Chorionzottenbiopsie geführt⁵. Diese letzteren Eingriffe können das Fortbestehen der Schwanger-

2 https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/wp-content/uploads/2015/09/2009_Spaetabtreibung.pdf

3 <https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/2013/07/15/nachdenken-ueber-neue-gentests-in-der-schwangerschaft-stellungnahme-der-gynaekologinnen-im-akf/>

4 <https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/2017/02/14/stellungnahme-keine-aufnahme-weiterer-selektiver-untersuchungen-in-die-regelversorgung/>

5 TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 31



schaft gefährden.

Schwangere Frauen verstehen die Tests in der Regel als Absicherung, dass sie ein gesundes Kind gebären werden. Die Tests werden de facto genutzt als Fahndungen nach genetischen Abweichungen an Embryonen und Föten, die aber nicht therapierbar sind. Die Tests sind nach wie vor nicht in der Lage, das Ausmaß und Ausformung der genetischen Normabweichung anzugeben, die nach der Geburt von leichteren geistigen Einschränkungen - bei oft guter sozialer Kompetenz - bis hin zu solchen Eigenschaften gehen können, die ein Überleben in den ersten Lebenswochen ausschließen. Zahlenmäßig sehr viel häufiger sind Behinderungen aufgrund von Organdefekten des Fötus oder aufgrund von Geburtsschäden. Einen Test machen zu lassen, kann einer Schwangeren daher gar nicht die Beruhigung geben, die sie sich erhofft. Testergebnisse können auch Befürchtungen wecken, die die Schwangere vorher nicht hatte⁶.

„Die quasi implizite Definition von Schwangerschaft als kontrollbedürftigem Risikofall – eben als Krankheit! – für die Mehrzahl der Frauen macht sie trotz ihres eigenen Wissens um die Normalität des Zustandes unsicher und befangen. Die Gesamtsituation der Medikalisierung von Schwangerschaft verhindert Gesundheit“ (Schücking 1994, S. 30)⁷.

Die Tests bieten keine Diagnosen; sie geben nur Wahrscheinlichkeiten an. Dies bedeutet in der Praxis für diese Schwangerschaft:

- entweder wird mittels Blut der Frau ein Ungeborenes getestet, das ohnehin keine der testbaren Abweichungen in den gesuchten Genen hat - so in fast 100 Prozent der Schwangerschaften -
- oder der Frau wird eine statistische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von bestimmten genetischen Abweichungen mitgeteilt.

Eine schwangere Frau muss sich dann intensiv damit auseinandersetzen, was die Mitteilung einer statistischen Wahrscheinlichkeit für sie und ihr Leben bedeutet. Ihr bleiben dann die in der Regel sehr belastenden Alternativen, das kommende Kind mit eben diesen Merkmalen anzunehmen oder einen Schwangerschaftsabbruch zu wählen. Wenn diese Diagnose spät in der Schwangerschaft erfolgt und der Abbruch gewählt wird, ist oft ein Fetozid erforderlich.

⁶ TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 85

⁷ zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 108



Diese Folgen kommunizieren die Hersteller der Tests in ihren Testbeschreibungen online oder in der Öffentlichkeit unzureichend. Aus diesem Grundwissen die Betroffenen, bevor sie den Test durchführen lassen, häufig nicht, wie notwendig eine umfassende, nicht nur genetische, Beratung ist. Studien belegen dies. Frauen bewerten insbesondere die Beratungen zu den Folgen der Testergebnisse für sich selbst und ihre Familie und zur Vorbereitung auf ein Leben mit einem behinderten Kind überwiegend als gut⁸.

Die Möglichkeit der Testung des Bluts der schwangeren Frauen auf genetische Abweichungen führt zu einem verunsichernden und in der Regel die Schwangerschaft beeinträchtigenden Risikodenken der schwangeren Frau, ihres Partners oder ihrer Partnerin, wie auch in der Gesellschaft. Diese unerwünschten Konsequenzen für jede Schwangere wie auch für das gesellschaftliche Zusammenleben müssen weitaus genauer diskutiert und wissenschaftlich untersucht werden. Die Daten aus der Praxis der Kassenzulassung der NIPT in der Schweiz und in den Niederlanden weisen nicht darauf hin⁹. Gleichwohl sollte in weiteren Studien eruiert werden, ob eine Kassenzulassung möglicherweise diesen Trend weiter verstärkt.

Gesellschaftliche Auswirkungen der NIPT auf behinderte Frauen und Männer

Menschen, die mit solchen Behinderungen leben, die mit NIPT pränatal identifizierbar sind, können eine Kassenzulassung zu Recht als noch eindeutiger Botschaft wahrnehmen, nicht lebenswert zu sein.

"Die gesellschaftlichen Signale sind ambivalent: Einer zunehmenden Leistungs- und Machbarkeitsorientierung in Wirtschaft und Gesellschaft, welche die Perspektiven des Lebens mit Behinderung einschränkt, stehen gesteigerte Inklusionsanstrengungen von Politik und Gesellschaft, aber auch gesteigerte Inklusionsmöglichkeiten aufgrund technologischer Innovationen gegenüber« (Brauer et al. 2016, S. 150)¹⁰.

Dennoch wird durchaus angenommen, "dass sich die Situation von Menschen mit Behinderungen in den letzten Jahrzehnten sowohl hinsichtlich ihrer gesellschaftlichen als auch hinsichtlich ihrer beruflichen

⁸ Erhebung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Renner 2006, S. 39) und Rohde, Woopen 2007, zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 80

⁹ Aus der Schweiz liegen erste Ergebnisse dazu vor, wie sich die Nutzung von NIPT verändert, sobald NIPT kostenfrei verfügbar sind. (Im Vergleich)... zeigt sich nach der Kostenübernahme (1) eine deutliche Zunahme in der Nutzung von NIPT (von 9 % auf 23 % aller Schwangeren), (2) eine Verringerung des Anteils der Schwangeren, die nach dem ETS *keine weiteren* pränataldiagnostischen Verfahren nutzen (von 14 % auf 5 % der Hochrisikoschwangeren) und (3) eine leichte Abnahme bei der Nutzung *invasiver* Verfahren (von 57 % auf 48 % der Hochrisikoschwangeren). (Vinante et al. 2018, S. 3). zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 75

¹⁰ zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 93



Teilhabe deutlich verbessert hat¹¹

Diese Tendenz ist auch seit der Einführung von NIPT im Jahr 2012 zu beobachten. Die Umsetzung der UN-Behindertenkonvention ist zum politischen Ziel in vielen Kommunen geworden. Sie führte u.a. in Berlin unter Mitwirkung des AKF zur Implementierung von ambulanten gynäkologischen Praxen für Frauen mit Mobilitätseinschränkungen. Gleichwohl erleben viele behinderte Frauen und Männer weiterhin strukturelle Diskriminierungen im Alltag, in der Bildung und am Arbeitsplatz. Die Frage ist allerdings, ob die Verhinderung der Kassenzulassung der NIPT tatsächlich ein Beitrag wäre, diese Diskriminierung zu reduzieren. Zudem muss abgewogen werden, in welchem Verhältnis die Nichtzulassung zur reproduktiven Selbstbestimmung der Frauen steht.

Anliegen des AKF

Das vornehmliche Anliegen des AKF ist die Selbstbestimmung der Frauen zu fördern und ihre sexuellen und reproduktiven Rechte zu stärken. Daher tritt der AKF dafür ein, dass eine Frau selbst entscheidet, ob und unter welchen Bedingungen sie sich ein Leben mit Kind vorstellen kann, ob sie NIPT nutzt und wann der Befund einer genetischen Normabweichung für sie zu einer unerträglichen psychischen und ggf. körperlichen Belastung zu werden droht.

Der AKF vertritt Selbstbestimmung, indem er für qualitativ hochwertige Rahmenbedingungen der Schwangerschaftsvorsorge und damit auch für NIPT eintritt. Frauen sind dabei vor einer Anwendung umfassend zu informieren und auf Wunsch zu begleiten, damit sie für sich, soweit möglich, gute Wege des Umgangs mit Risikowahrscheinlichkeiten und der darin grundsätzlich angelegten Möglichkeit einer Tod-Leben-Entscheidung finden können. Nach ihrer Entscheidung sollen sie auch mit ihr leben können. Untersuchungen zeigen, dass dies für die langfristige Zufriedenheit der Frauen mit ihrer Entscheidung von erheblicher Bedeutung ist¹².

Frauen haben nunmehr Zugang zu diesen Methoden, auch im Ausland und über das Internet, und sie nutzen sie in Deutschland jedes Jahr, ausgehend von der Zahl der Schwangerschaften, vermutlich zu Hunderttausenden. Die frühe Testung kann Frauen Zeit für eine individuelle, fundierte Entscheidung auf der Basis ihrer Wertvorstellungen verschaffen, aber auch, falls sie sich für einen Abbruch entscheiden, einen früheren und unkomplizierteren Schwangerschaftsabbruch.

¹¹ zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 95

¹² Rohde, Woopen 2007, zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 93



Der AKF ist gleichzeitig besorgt über das sich ausweitende Spektrum der möglichen pränatalen genetischen Analyseverfahren, die inzwischen in Einzelfällen sogar eine Komplettssequenzierung des fetalen Genoms aus dem mütterlichen Blut erlauben. Er dringt auf eine politische Entscheidung zu dieser Möglichkeit in Deutschland.

Der AKF versteht und respektiert die unterschiedlichen Interessen von Frauen, niedergelassenen Ärzt*innen, Pränataldiagnostiker*innen, Hebammen und Gruppen, die sich für die Rechte von Menschen mit Behinderungen einsetzen. Alle diese Gruppen sind als Mitglieder im AKF vertreten. Allen gemeinsam ist, dass sie die informierte reproduktive Selbstbestimmung der Frauen vertreten, und ihre gesundheitliche Versorgung als prioritäres Ziel haben.

Dieses Ziel unterstützt auch die Fachgruppe der Frauenärztinnen im AKF, indem sie sich dafür ausspricht, dass in der Schwangerenbetreuung die Beratung zu genetischen Tests qualifiziert, ergebnisoffen und auch ausreichend honoriert sein muss. Die beratende Person solle keinen ökonomischen Vorteil von der Durchführung des Tests haben. Anlässlich einer internen Fachveranstaltung am 26.05.2017 ergab sich eine Tendenz für eine autonome Entscheidung der Frauen und den Aspekt der sozialen Gerechtigkeit, also für die Übernahme durch die GKV. Ärztliche wie psychosoziale Beratung einerseits und Durchführung der NIPT andererseits sollten von unterschiedlichen Personen übernommen und getrennt vergütet werden.

Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik und medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch

Genaue Zahlen zur Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik in Deutschland sind nicht bekannt, so das IQWiG in seinem Bericht zu NIPT vom 30.04.2018¹³. Der Deutsche Ethikrat wies bereits im Jahr 2013 darauf hin, dass selbst die prozentual niedrigen falsch-positiven Testergebnisse der NIPT aufgrund der hohen Zahl der Testungen zum Schwangerschaftsabbruch bzw. zum Fetozid von Hunderten von gesunden Ungeborenen jährlich in Deutschland führen¹⁴. Die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche nach medizinischer Indikation wird sich weiter erhöhen mit der Steigerung der Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik und aufgrund des

13 <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoesse-verfahren/s-projekte/s16-06-nicht-invasive-praenataldiagnostik-zur-bestimmung-des-risikos-autosomaler-trisomien-13-18-und-21-bei-risikoschwangerschaften.7776.html>
Zusammenfassung S. iv.

14 siehe zu Fehlerquoten und zur Berechnung von falsch-positiv-Raten auch Deutscher Ethikrat
<https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2013/deutscher-ethikrat-legt-stellungnahme-zur-zukunft-der-genetischen-diagnostik-vor/>



steigenden Alters der Gebärenden. Während die Gesamtzahl der Abbrüche in Deutschland tendenziell abnimmt, hat der Anteil der Abbrüche nach medizinischer Indikation und die Anzahl der Spätabbrüche an allen Abbrüchen – also der Schwangerschaftsabbrüche nach der 22. bzw. 23. Schwangerschaftswoche, ab der die extrauterine Lebensfähigkeit des Kindes wahrscheinlicher wird – über die Jahre deutlich zugenommen; so stiegen die Abbrüche nach der vollendeten 22. SSW p. c. von 4,18 im Jahr 2010 auf 6,46 im Jahr 2017 pro 1000 Abbrüche weiter an¹⁵.

Informationen und nicht zutreffende Versprechungen der Hersteller

Schwangere informieren sich über die NIPT sehr häufig schon über das Internet, bevor sie sich ärztlich beraten lassen. Die Internetseiten der Hersteller (zum Beispiel von Harmony Prenatal Test® und PränaTest®) werben mit Headlines wie *PraenaTest® schafft Wissen - ohne Risiko für das Kind*¹⁶. Dies, wie auch der Name des Tests, „Harmony“, kann verharmlosend bis grob anstößig wirken, da ein Abbruch der Schwangerschaft implizit in Kauf genommen wird. Die Hersteller weisen nicht darauf hin, dass die Tests nur dann sinnvoll sind, wenn vorab die Schwangere, ggf. unter Zuhilfenahme von psychosozialer Beratung, erwägt, welche Folgen ein *positiver* Befund hätte, nämlich einen unter Umständen belastenden Schwangerschaftsabbruch oder ein Austragen der Schwangerschaft im Wissen um die - ggf. lebensbehindernde - Beeinträchtigung des Kindes.

Die Hersteller informieren unzureichend und unzutreffend. Da Frauen diese Testverfahren auch selbst im Ausland bestellen - Praktiker sprechen davon, dass die Frauen dies immer häufiger vor der ersten Schwangerschaftsvorsorge tun -, sollten die Hersteller verpflichtend einen Hinweis auf die psychosozialen Beratungsmöglichkeiten gemäß § 2a SchKG in die Produktinformation aufnehmen. Diesen Hinweis muss laut § 2 a SchKG auch jeder Arzt oder Ärztin, der/die einen abweichenden pränataldiagnostischen Befund feststellt, der Schwangeren erteilen.

Der AKF stellt die Frage, ob nicht im Grunde die Werbung der Hersteller im Internet für *PraenaTest®*, *Harmony®* und vergleichbare Tests als Förderung des Schwangerschaftsabbruchs anzusehen wäre und daher unter das Werbeverbot des § 219 a StGB fällt. Mit Hinsicht auf einen lukrativen Markt und Verkauf, der einen ganz erheblichen Vermögensvorteil verschafft, wird unvermeidbar gleichzeitig Werbung dafür gemacht, den untersuchten Fötus im Falle eines positiven Befundes vor dem Geburtstermin abzutreiben. Ohne die

¹⁵ TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 55

¹⁶ <https://lifecodexx.com/fuer-schwangere/praenatest/> Download 10.04.19, <https://www.cenata.de/der-harmony-test/#toggle-id-7>, <https://lifecodexx.com/fuer-schwangere/praenatest/>. Gesundheitsberichterstattung des Bundes http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_2/1/XWD_CUBE.DRILL/XWD_30/D.963/19628 download 25.4.2019



Möglichkeit des Schwangerschaftsabbruchs würde eine Testung in der Schwangerschaft mangels Therapiemöglichkeiten nur für die wenigen Frauen Sinn ergeben, die auch ein unter Umständen schwer behindertes Kind bis zur Geburt austragen wollen. Hier werden aus Sicht des AKF auch die Grenzen des nach dem Gesetz über den unlauteren Wettbewerb Erlaubten tangiert (u.a. § 5 II UWG: Vorenthalten von -wesentlichen- Informationen).

Zu ihrer Entlastung verweisen die Internetseiten der Hersteller allgemein auf die ärztliche Beratung und das Gendiagnostikgesetz. Das reicht nach Überzeugung des AKF in Anbetracht der Möglichkeiten der Direct-to-Consumer-Nutzung über das Internet bei weitem nicht aus.

Alle Hersteller der Tests sollten verpflichtet werden, darauf hinzuweisen, dass „nur ein Viertel der Behinderungen, die mit der Geburt vorhanden sind,....pränatal erkannt werden. Die meisten Behinderungen, die lebenslang auftreten (95 %), entstehen ... erst nach der Geburt, beispielsweise durch Unfälle oder Erkrankungen" ¹⁷. Behinderungen mit anderen als genetischen Ursachen können schwerwiegender und belastender für die Eltern sein können als die häufigste Genabweichung, nämlich der Trisomie 21. Zudem muss die Konsequenz des möglicherweise zu wählenden Spätabbruchs in den Produktinformationen deutlich benannt werden. Viele betroffene Frauen schildern einen Spätabbruch als besonders traumatische Gebärens- und Lebenserfahrung.

Kritik an einer baldigen Kassenzulassung

Der AKF hat die am 08.04.2019 in Berlin auf einer Veranstaltung des Berufsverbands niedergelassener Pränatalmediziner e.V. verfasste Erklärung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mitunterzeichnet. Grund dafür ist, dass der AKF folgende darin aufgeführte Forderungen unterstützt:

"Der aktuell vorliegende Beschlussentwurf des G-BA und der Entwurf zu den tragenden Gründen ist grundlegend überarbeitungsbedürftig: Beispielhaft wichtige Punkte sind die Definition der medizinischen Notwendigkeit und die Aktualisierung der Daten zur Testqualität zur NIPT, das Fehlen anderer, im Rahmen der Pränataldiagnostik angewendeten Untersuchungsverfahren und der Bezug zu gesellschaftlichen Kontexten. Gleiches gilt für das Verständnis des Begriffs der Risikoschwangerschaft." ¹⁸

¹⁷ Nicklas-Faust 2014, S. 69 zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019 S. 24

¹⁸ Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e.V. (2019): Erklärung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risiko-



Empfehlungen des AKF

Sollten der Bundestag und der G-BA sich trotz der dargelegten Bedenken und ohne deren vorausgehender Klärung für die beabsichtigte Form der Kassenzulassung entscheiden, muss auf die Rahmenbedingungen besonders geachtet werden, in denen die Tests an Frauen angewendet werden.

So befürwortet der AKF die in seinen tragenden Gründen bekundete Absicht des G-BA¹⁹,

- die Anwendung des Tests nur im Einzelfall bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken als Kassenleistung zuzulassen, ein Screening somit nicht anzustreben (was sich bereits in der Vergangenheit als schwierig erwiesen hat)
- die aktuell verfügbaren Testverfahren so weit wie möglich zu ersetzen Dies insbesondere dann, wenn sie mit Risiken für Mutter und Ungeborenes verbunden sind oder dann, wenn sie von den Frauen als IGeL-Leistungen zu vergüten sind, deren Sensibilität und Spezifität, somit deren Nutzen, nicht denjenigen der NIPT gleichkommt²⁰
- den Kassenersatz nur bei Beratung durch einen Arzt/ Ärzt*in mit Qualifikation gemäß GenDG und Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission zuzulassen
- die verpflichtende Verwendung der bei IQWiG zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 in Auftrag zu gebenden Versicherteninformation anzuordnen²¹.
- auch den Herstellern der Tests aufzuerlegen, diese Versicherteninformation des IQWiG auf ihren Websites zu veröffentlichen.
- Die Versicherteninformation sollte Nutzen und Risiken evidenzbasiert, verständlich und übersichtlich in absoluten Zahlen aufzeigen. Zudem sollte sie nach Auffassung des AKF Hinweise auf das Recht auf Nichtwissen sowie die unter Umständen belastenden Gewissenskonflikte durch die Diagnostik enthalten, durch die Frauen und ihren Partner*innen unter Umständen schwer zu verkraftende Lebensentscheidungen aufgebürdet werden.
- Auch muss ausführlich auf die bei spätem Schwangerschaftsabbruch notwendige Durchführung eines Fetozids hingewiesen werden, der sehr belastend ist für die Frau und ihre Partner*in als auch das durchführende medizinische und pflegerische Personal.

Wenn diese Voraussetzungen erfüllt wären, würde der AKF eine Kassenzulassung unterstützen, und zwar aus folgenden Gründen:

schwangerschaften im Rahmen der Mu-RL <https://www.bvnp.de/article/6-erklärung-runder-tisch-nipt-als-gkv-leistung/>

19 <https://www.g-ba.de/beschlusse/3711/>

20 Die falsch-positiv-Rate des ETS beträgt 2 bis 7 %, TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019 S. 31

21 Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften S. 6 Ziffer 2.5.3. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5640/2019-03-22_Einleitung-SN_NIPT_Beschlussentwurf_TrG_WZ.pdf



- Aus Gerechtigkeitserwägungen sollten auch Risikoschwangere mit geringem Einkommen die frühe Testung in Anspruch nehmen können und über rechtzeitige frühe, sensitive und spezifische Testung verfügen können, sofern sie dies möchten. Es sollte nicht dazu kommen, dass Frauen mit wenig Einkommen erst spät erfahren können, ob eine genetische Abweichung vorliegt und entsprechend spät sich erst entscheiden können, ob sie die Schwangerschaft fortsetzen. Es sollte nicht dazu kommen, dass Kinder mit genetischen Normabweichungen vorrangig bei den Familien aufwachsen, die über die geringsten persönlichen und finanziellen Ressourcen verfügen.
- Aufgrund der frühzeitigen Verfügbarkeit der NIPT hätte eine Risikoschwangere ausreichend Zeit, ihre eigenen Ziel- und Wertvorstellungen im Rahmen der vorhergehenden Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG zu klären, Missverständnisse und Irrtümer auszuräumen. Sie muss sich dadurch nicht übereilt entscheiden und kann sich zu den Gestaltungsmöglichkeiten eines Lebens mit einem behinderten Kind erkunden, was auch die Geburt eines voraussichtlich nicht lebensfähigen Neugeborenen heißen kann. Frauen, denen eine höchstwahrscheinlich das Leben ihres ungeborenen Kindes akut bedrohende (infauste) Diagnose mitgeteilt wird, sollten auch auf eine bewusste Entscheidung für das mögliche Weitertragen und Gebären des Kindes aufmerksam gemacht werden²².

Durch Erlass von Rahmenbedingungen und Ausführungsverordnungen sollte - zusätzlich zu den oben genannten Vorhaben des G-BA - normierend auf die ärztliche Schwangerenvorsorge hingewirkt werden.

Dazu zählen:

- die Aufgaben und das Zusammenwirken von Pränataldiagnostiker*innen, niedergelassenen Frauenärzt*innen, Hebammen, psychosozialer Beratung und ggf. Palliativversorgung zu klären
- die Trennung der beratenden Funktion von der durchführenden Funktion der Testung
- die Schaffung von angemessenen Regelsätzen mit eigener Abrechnungsziffer und Zeitvorgaben (mindestens 20 Minuten) für die Beratung durch niedergelassene Frauenärzt*innen
- die Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Ärzt*innen und psychosozialen Beratungsstellen, Interessengruppen von verwaisten Eltern und möglichst auch von Palliativbegleitung für Neugeborene und ihre Eltern auf kommunaler Ebene (u.a. durch eine eigene Abrechnungsziffer der Ärzt*innen / Hebammen / Kliniken)
- die Möglichkeit der Entlastung und Unterstützung der beratenden und ausführenden medizinischen Fachkräfte durch Teamsupervision, mit entsprechenden Gebührensätzen in den Mutterschaftsrichtlinien
- die gesetzliche Absicherung der der Testung vorausgehenden Aufklärung und Beratung gemäß SchwKG
- Verankerung einer ergebnisoffenen, wertfreien Beratung für Frauen, denen eine höchstwahrscheinlich das Leben ihres ungeborenen Kindes akut bedrohende (infauste) Diagnose mitgeteilt wird, samt Hinweis auf die Option des Weitertragens und Gebärens des Kindes am Termin

²² siehe u.a. www.weitertragen-forum.net



- klare Regelungen in den Mutterschaftsrichtlinien, um die Widersprüchlichkeit der deutschen Praxis, die einerseits die Schwangerschaft nach NIPT abubrechen befördert und sich andererseits für die Lebensrettung extrem Frühgeborener bei unter Umständen hohem Behinderungsrisiko einsetzt²³
- der Schutz der Würde von Menschen mit den getesteten Normabweichungen durch wertschätzende Darstellung in der Versicherteninformation und in den Medien der Krankenkassen
- die Förderung umfassender wissenschaftlicher Forschung zu den Langzeitfolgen eines primär auf Risiko bezogenen Denkens für jede Schwangere, die geborenen Kinder, die Familien und die Gesellschaft
- ausreichende finanzielle Unterstützung für Selbsthilfegruppen von Eltern behinderter Kinder sowie behinderter Menschen, die Information und Beratung zum Leben mit Behinderung für interessierte schwangere Frauen durch die Krankenkassen
- und nicht zuletzt das Hinwirken auf die Einhaltung des Gesetzes gegen unlauteren Wettbewerb durch die Hersteller.

Die politische Diskussion über die Änderung der Mutterschaftsrichtlinien (MSR) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften sieht der AKF als Chance zu einer umfassenden politischen Willensbildung in der Gesellschaft. Sie kann helfen, die Menschenrechte von Frauen, Männern und Kindern mit genetischen Normabweichungen in unserer Gesellschaft zu stärken und sie und ihre Familien angemessen zu unterstützen. Nur wenn die UN Menschenrechtskonvention verwirklicht wird, können gesellschaftliche Lösungen auf der Basis der reproduktiven Selbstbestimmung der schwangeren Frauen gefunden werden.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte Juliane Beck, Vorstandsmitglied des Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V., E-mail: beck@akf-info.de

Der Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V. (AKF) ist der größte unabhängige Zusammenschluss von Frauengesundheitsorganisationen und von engagierten Frauen zu

²³ "Tolmein (2012, S. 432 f.) kritisiert, dass der Gesetzgeber mit Blick auf die Pränataldiagnostik »eine konsistente Handhabung auf Basis eines klar erkennbaren ethisch-rechtlichen Konzepts« vermissen lasse". TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 64



Frauengesundheiten in deutschsprachigen Ländern. Der AKF® besteht seit 1993 und ist ein gemeinnützig anerkannter Verein und eine Non-Profit-Organisation.

Zum AKF gehören Hebammen, Ärztinnen, Psychologinnen und Pädagoginnen, Heilpraktikerinnen, Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlerinnen, Juristinnen, in den Pflegeberufen Tätige, in der Selbsthilfe Engagierte, Gesundheitswissenschaftlerinnen, außerdem Berufsverbände, Frauengesundheitszentren und Selbsthilfef Verbände, Frauenberatungsstellen wie auch weitere Organisationen. Der AKF vertritt die Interessen von Frauen als Patientinnen, als Expertinnen und als Bürgerinnen.

Mit freundlichen Grüßen

Juliane Beck
Vorstand des AKF e.V., zuständig
für Versorgungsfragen rund um die Geburt

Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser
1. Vorsitzende des AKF e.V.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

PerkinElmer LAS (Germany) GmbH	
29.04.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Änderung des Bemessens Maßstab Mindesttestgüte entsprechend Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ der Tragenden Gründe.	<ol style="list-style-type: none">1. Die vorgeschlagenen Anforderungen an die Leistungskriterien sind Punktschätzungen (Mediane) einer Metastudie ohne Konfidenzintervalle und berücksichtigen daher nicht die volle Variabilität der Daten in der Metaanalyse. Dies bedeutet, dass ca. 50% der in die Metaanalyse einbezogenen Einzelstudien diese Leistungsanforderungen nicht auf der Grundlage dieser Punktschätzungen erfüllen würden.<ol style="list-style-type: none">a. Für die T21-Sensitivität aus Tabelle 13 (IQWiG Abschlussbericht Seite 71) bedeutet dies, dass 6 von 23 Studien das Erfordernis einer Sensitivität von 99,13% nicht erfüllen würden. Bezüglich der Spezifität würden 10 von 23 Studien die Anforderung einer Spezifität von 99,95% nicht erfüllen.b. Für die T18-Sensitivität würden laut Tabelle 12 10 von 19 Studien die Anforderung einer Spezifität von 99,94% nicht erfüllen. Und für die T13-Spezifität geht aus Tabelle 11 hervor, dass 6 von 13 Studien die Anforderung einer Spezifität von 99,97% nicht erfüllen würden.2. Leistungsanforderungen sollten nicht auf der durchschnittlichen Leistung in Studien basieren, ohne dass die Konfidenzintervalle berücksichtigt werden. Aus unserer Sicht sollten die Anforderungen an die untere Grenze der akzeptablen Leistung angelehnt sein. Unser Review zeigt, dass etwa die Hälfte der in die Metaanalyse einbezogenen Studien die Anforderungen nicht erfüllen würden.3. Zusätzlich sind die Punktschätzungen der Assay-Leistung im Dokument verfälscht (biased). Sie umfassen sowohl retrospektive als auch prospektive Studien, wobei letztere aus verschiedenen Gründen problematisch sind (z.B. unvollständige Nachverfolgung und Inklusion nicht lebensfähiger Fälle). Anbei finden Sie eine Stellungnahme von Professor Howard Cuckle (Visiting Associate Professor, OBGYN, Tel Aviv University, Israel; Adjunct Professor, OBGYN, Columbia University Medical Center, New York, USA; Emeritus Professor, Reproductive Epidemiology, University of Leeds, UK) zu dieser Problematik.4. Abschließend berücksichtigen die vorgeschlagenen Leistungskriterien weder Assay-Fehler noch Mosaikfälle. Es werden speziell die Leistung von Trisomy 18- und 13-Tests überschätzt. Da die fetale Fraktion in Trisomie 18 und 13 Schwangerschaften niedriger ist, liegt ein höherer Anteil an

29.04.2019

	<p>Trisomie 18 und 13 betroffenen Fällen unter den No-Call-Ergebnissen vor. Dies beeinflusst sowohl prospektive als auch retrospektive Studien. Eine Überschätzung der Sensitivität und Spezifität und hohe Varianz der Trisomie 18 und 13 Daten wurde bereits im IQWiG Abschlussbericht festgestellt:</p> <p>„Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPD möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger.“</p> <p>Abschließend empfehlen wir daher die in den Tragenden Gründen unter Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ angegebenen Werte als Bemessens Maßstab zu verwenden.</p> <p>„Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.“</p>
<p>Aufnahme CE-IVD Zertifizierung als Qualitätskriterium</p>	<p>Wir empfehlen außerdem, die Anforderung einer CE-IVD Zertifizierung für die genutzten NIPT Verfahren hinzuzufügen.</p> <p>Die Einbindung identischer Messsysteme bei gleichzeitiger Anwendung von nicht einheitlichen Arbeitsabläufen (Homebrew-Assays) garantiert keine konsistente Performance des Tests. Dies ist nur bei einem kompletten CE-IVD Workflow garantiert. Die reine Anforderung an eine Peer-Review-Publikation zu einem Messsystem garantiert daher nicht, dass die vorgeschlagenen Anforderungen in der klinischen Praxis tatsächlich erfüllt werden.</p> <p>Die Meta-Analyse im IQWiG Abschlussbericht beinhaltet nicht-IVD-Studien, wodurch die Schätzungen der Sensitivität und Spezifität in der klinischen Praxis vermutlich ebenfalls weniger zutreffend sind.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

PerkinElmer LAS (Germany) GmbH		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Opinion: prospective studies of maternal plasma cell-free (cf)DNA screening performance are problematic

There is now no doubt that maternal plasma cfDNA outperforms conventional screening methods based on various combinations of maternal serum and ultrasound markers. However, only retrospective studies are suitable for estimating the performance indicators of either the new or the conventional screening tests.

Performance indicators

The main indicators are the detection rate (or sensitivity), the proportion of affected pregnancies referred for prenatal diagnosis and the false-positive rate (100%-specificity), proportion of unaffected pregnancies referred.

Conventional screening

The standard method for determining performance is statistical modeling [1]. The model components are the marker distribution parameters, mean, SD and R values, where the means for affected pregnancies are derived from retrospective studies. For the biochemical markers, the studies are based on the testing of blood samples stored prospectively and retrieved from storage for assay. For ultrasound markers, the studies have mainly been carried out prospectively and the results have been used for clinical intervention. The latter are subject to a strong ‘viability’ bias and the levels have been adjusted to allow for this when modeling.

Such modeling yields robust estimates of performance. In contrast, detection rates observed directly in prospective clinical intervention studies are too high due to viability bias. And observed false-positive rates are too low because of incomplete follow-up, although this affect is relatively small in conventional screening since most ‘positive’ results are false-positive.

Viability bias

This bias arises because of the high pregnancy failure rate in aneuploidy. About half of Down syndrome pregnancies seen in the first trimester will not survive to term and about one-quarter of those seen in the second

trimester. The survival rates are even lower for Edwards, Patau and Turner syndrome. As a consequence, a proportion of those with extreme ultrasound marker levels or positive screening test results who have a termination of pregnancy would have been destined to miscarry anyway whereas non-viable affected pregnancies with normal screening results will not be known to the investigators.

cfDNA screening

Modeling is not widespread since little has been published on possible model parameters. Instead, performance indicators are derived from direct observation. However, as with conventional screening, care is needed to avoid viability bias and incomplete follow-up.

The most recent review includes data from 47 studies of cfDNA screening [2]. The studies use two different approaches. The first is to derive performance *retrospectively* in high risk women where the fetal karyotype is known. This is achieved by drawing plasma samples prior to invasive prenatal diagnosis and testing them, usually in a case-control basis when the diagnostic results are available. The second approach is to derive performance *prospectively* using samples drawn as part of an existing screening program.

There is no evidence that performance is correlated with maternal age or ultrasound markers and biochemical markers. Retrospective studies can therefore be assumed to be substantially unbiased. In contrast, prospective studies will overestimate the detection rate because of viability bias although it will have a smaller effect than in conventional screening as very few false-negatives are expected. Moreover, in prospective studies not all those with positive results accept invasive prenatal diagnosis and some are lost to follow-up. This can potentially underestimate the false-positive rate if such cases are excluded from the audit.

The first cfDNA studies to be carried out were retrospective and it might be argued that subsequent technical changes improved the performance. On the other hand, they included more late pregnancy samples when performance is likely to be better because of a larger fetal fraction (proportion of cfDNA derived from the foeto-placental unit). These effects are likely to balance each other out.

Conclusion

In my opinion only retrospective studies yield reliable indicators of cfDNA screening performance. The same opinion was expressed by the Board of the International Society of Prenatal Diagnosis in their 2015 position statement on aneuploidy screening [3]. This included a meta-analysis of retrospective cfDNA studies. Updating this to include more recent papers the Down syndrome detection and false-positive rates are 99.3% (95% confidence interval 98.6-99.7%) and 0.11% (0.07-0.19%) [4]. For Edwards syndrome they are 96.7% (95% confidence interval 94.2-98.2%) and 0.088% (0.049-0.16%); for Patau syndrome 90.4% (95% confidence interval 83.5-94.5%) and 0.18% (0.12-0.28%).

References

1. Cuckle HS, Pergament E, Benn P. Multianalyte Maternal Serum Screening for Chromosomal Abnormalities and Neural Tube Defects. In: Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment - 7th edition. (Ed A Milunsky & JM Milunsky). Wiley-Blackwell, Hoboken 2015.
2. Gil MM, Accurti V, Santacruz B et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;**50(3)**:302-314.
3. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Aneuploidy Screening: a Position Statement from a Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2015;**35(8)**:725-34.
4. Cuckle H, Benn P. Maternal Plasma Cell-Free DNA Screening: II. Integration into clinical practice. In: Perinatal Medicine and the Omics (eds: Moshe Hod, Gian Carlo Di Renzo, Eduard Gratacos, Mary D'Alton, Vincenzo Berghella and Vassilos Fanos).

Professor Howard Cuckle

30 April 2019

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ)	
30.04.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DGSPJ begrüßt den Beschlussentwurf des G-BA zur NIPD.	Nicht-invasive Pränataltests führen einerseits zu einer Senkung der Zahl invasiver Untersuchungen und damit Reduktion der untersuchungsbedingten Fehlgeburten und andererseits auch zu einer Entlastung vieler schwangerer Frauen mit „auffälligem“ Ersttrimester-Screening. Neben dieser Laborleistung des Gesundheitswesens müssen jedoch immer auch andere Angebote gemacht werden im Sinne eines niedrighwelligen Beratungsangebotes und psychosozialer Unterstützungsangebote, sowohl im Rahmen des Gesundheitswesens als auch durch Selbsthilfeorganisationen. Jede einzelne Schwangere bzw. jedes einzelne Paar muss nach eingehender Beratung und Information individuell entscheiden, ob sie/es einen nicht invasiven Pränataltest in Anspruch nehmen möchte. Eine kompetente umfassende Beratung dazu ist u. E. nicht immer sichergestellt.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	"Wir nehmen nicht teil.

amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH
Haferweg 40 · 22769 Hamburg

Gemeinsamer Bundesausschuss
Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung
Frau Dr. Monika Lelgemann
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

per Email an: nipd@g-ba.de

Hamburg, 02.05.2019

Stellungnahme von amedes zum Beschlussentwurf des G-BA zur NIPT

Sehr geehrte Frau Dr. Lelgemann,
sehr geehrte Damen und Herren,

am 22. März 2019 hat der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zum Beschlussentwurf zur NIPT eröffnet. Als großer Leistungserbringer für die Methode möchten wir Ihnen eine Stellungnahme übermitteln und bitten um Weiterleitung an die Mitglieder des G-BA.

amedes, der führende Labormedizin-Anbieter in der Gynäkologie, Humangenetik und bei NIPT (fetalis-Test), befürwortet den Vorschlag des G-BA zur Abrechenbarkeit der Nicht-invasiven Pränatal-Testung (NIPT) auf Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der MU-RL. amedes spricht sich allerdings für einige Feinjustierungen aus, damit dieser sinnvolle G-BA-Ansatz auch in der täglichen Routine der Schwangerenbetreuung seine optimale Wirkung erzielen kann.

Wie schon in der initialen G-BA-Vorlage beschrieben, sollte die Indikationsstellung durch die behandelten Gynäkologinnen und Gynäkologen erfolgen. Hier sind besonders die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes und die Ausführungskommentierungen der Gendiagnostikkommission z.B. hinsichtlich der Beratungskompetenz, der Beratungsinhalte und Beratungsabfolgen sowie des Rechts auf „Nicht-Wissens“ zu beachten. Grundsätzlich sollte NIPT erst dann erfolgen, wenn eine detaillierte Ultraschalluntersuchung des Fetus erfolgt ist. Da viele fetale Strukturen erst mit zunehmenden Schwangerschaftsalter darstellbar sind, ist ein Blutabnahmetermin ab der Schwangerschaftswoche 11-12 sinnvoll, jedoch können sich auch Ausnahmesituationen ergeben, wo eine frühere Blutabnahme durchaus berechtigt erscheint, etwa bei der Entdeckung kleinerer Auffälligkeiten beim Fetus (sog. Softmarker). In diesen Fällen kann meistens eine invasive Diagnostik und damit eine mögliche geringe Gefährdung der Schwangerschaft verhindert werden. Daher wäre eine sehr restriktive Terminvorgabe für die NIPT-Blutabnahme kontraproduktiv und sollte vermieden werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir dem in der Öffentlichkeit teilweise vertretenen Auffassung entgegenzutreten, bei Auffälligkeiten aus anderer Diagnostik sei stets eine invasive Diagnostik indiziert – ohne Zwischenschaltung einer NIPT. Das ist aus unserer medizinischen Sicht nicht korrekt. Gerade bei

Prof. Dr. Bernd Eiben
Leiter Pränatal-Diagnostik

Haferweg 40
22769 Hamburg

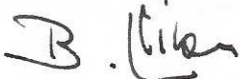
Tel +49 (0) 201. 747 760
Fax +49 (0) 201. 747 7690

bernd.eiben@amedes-group.com

Vorliegen von Softmarkern muss das Fehlgeburtsrisiko bei invasiver Diagnostik gegen die geringe Wahrscheinlichkeit abgewogen werden, dass die Auffälligkeit tatsächlich bestätigt wird. Hier ist die Vornahme einer NIPT vor invasiver Diagnostik ein sinnvoller Schritt im Interesse des ungeborenen Lebens.

Bei NIPT wird auch standardmäßig das Geschlecht des Fetus durch die Testanbieter untersucht. Die Bekanntgabe des kindlichen Geschlechts erfolgt nach den Vorgaben erst nach der Schwangerschaftswoche 14. Aus unserer Sicht sollte es dagegen zulässig bleiben, bei NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 das Kerngeschlecht auf Wunsch entsprechend ebenfalls zu übermitteln. Es könnten theoretisch auch zahlenmäßige Zugewinne der Geschlechtschromosomen untersucht werden, wie das Triple X oder das XXY Syndrom (Klinefelter-Syndrom). Diese Veränderungen weisen in der Regel keine bis relativ geringe phänotypische Auffälligkeiten auf, die aber in keinem Fall eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch darstellen. In den allermeisten Fällen haben die von diesen Chromosomenkonstellationen Betroffenen auch im Erwachsenenalter keine Kenntnis davon. Daher ist hier eine NIPT aus unserer Sicht ethisch ablehnen. Dem wird der Beschlussentwurf aber durch seine Beschränkung auf Trisomien 13, 18 und 21 bereits gerecht.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Bernd Eiben
Leiter Pränataldiagnostik



Konrad Roedenbeck
Leiter Medizinrecht



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Roche Diagnostics Deutschland GmbH	
02. Mai 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Änderungsvorschlag für Empfehlung zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e):</p> <p>Es dürfen nur solche NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien untersucht wurde, wobei das Ergebnis durch ein geeignetes diagnostisches Verfahren verifiziert sein muss. Die NIPT-Verfahren müssen für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Diese Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein. Der Arzt bzw. die Ärztin, der bzw. die die Schwangere aufklärt und berät, muss über</p>	<p>Roche begrüßt den Beschluss des GBA, Qualitätskriterien für den anzuwendenden NIPT festzulegen. Als Anbieter diagnostischer Tests hoher Qualität unterstützt Roche die Festlegung einer Mindesttestgüte. Wir weisen allerdings darauf hin, dass die vom GBA kommunizierten Entscheidungen in den zur Verfügung gestellten Dokumenten nicht konsistent sind. So ist in der zu kommentierenden Anlage 2 „Tragende Gründe“ unter Punkt 2.5.1 aufgeführt: <i>„...Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.“</i></p> <p>Diese Qualitätskriterien entsprechen nicht denjenigen, die in Anlage 1, „Beschlussentwurf“ des GBA vom 22.3.2019 unter Punkt I.2Bd veröffentlicht wurden und folglich im Entwurf für die überarbeiteten „Mutterschafts-Richtlinien“ Punkt 4 in Abschnitt B 4 „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ angeführt sind. Diese Diskrepanz gilt es aus unserer Sicht aufzulösen.</p> <p>Roche unterstützt ausdrücklich strenge Qualitätskriterien für den anzuwendenden NIPT. Jedoch ist eine auf die zweite Nachkommastelle genaue Punktschätzung für die Sensitivität und Spezifität des NIPT wie sie gegenwärtig unter „<i>Empfehlung zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</i>“ angeführt ist, unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Studiendaten mathematisch problematisch. Auch ist eine Spezifität von mindestens 99,95% für</p>

02. Mai 2019

eine Qualifikation gemäß Gendiagnostikgesetz und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen. Die übrigen Punkte dieses Abschnitts gelten entsprechend.

Trisomie 21 bzw. von 99,97% und 99,94% für Trisomie 13 bzw. 18 klinisch wenig realistisch. Daher empfehlen wir die Beibehaltung der Vorgaben gemäß Anlage 2 „Tragende Gründe“ unter Punkt 2.5.1 aufgeführt: „...Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.“ (siehe Änderungsvorschlag links).

Des Weiteren möchten wir darauf aufmerksam machen, dass die Bezeichnung „*prospektive diagnostische Kohortenstudie*“ (Anlage 1, „Beschlussentwurf“, Punkt I.2Bd) missverständlich ist. Daher der Vorschlag, dies in „... *im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien untersucht wurde, wobei das Ergebnis durch ein geeignetes diagnostisches Verfahren verifiziert sein muss*“ zu ändern (s. links).

Dies entspricht der Verfahrensordnung des G-BA, Kapitel 2 §11 (2) Studien der Evidenzstufe IIb: „Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen“.

Änderungsvorschlag für die Empfehlung zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e):

Aufnahme der fetalen Fraktion als Qualitätskriterium:
 „Diese Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein. Ferner muss beim NIPT-Verfahren der Anteil der fetalen Fraktion ermittelt und auf dem Befund angegeben werden.“

Roche begrüßt den Beschluss des GBA, Qualitätskriterien für den anzuwendenden NIPT festzulegen.

Eines der wichtigsten NIPT Qualitätskriterien, welches in mehreren internationalen und wichtigen nationalen Richtlinien von Fachgesellschaften zu finden ist, ist die Bestimmung des Anteils an fetaler zellfreier DNA, die sogenannte „Fetale Fraktion“.

Für eine zuverlässige Aussage des Tests ist ein Mindestanteil an fetaler zellfreier DNA notwendig. Liegt die fetale Fraktion darunter, ist die Zuverlässigkeit des Testresultates vermindert (Willems et al., 2014; Eiben et al., 2015). Daher sind die Bestimmung der fetalen Fraktion und die Angabe des ermittelten Wertes auf dem Befund im Sinne der Qualitätssicherung unerlässlich.

Daher sollte der GBA die Bestimmung der fetalen Fraktion als wichtiges NIPT Qualitätskriterium mit aufnehmen und das Resultat sollte auf dem Befund angegeben werden.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH	
02. Mai 2019	
Stellungnahme zur Anlage 1 „Beschlussentwurf“, Punkt I.2Bc) Punkt cc):	<p>Roche begrüßt, dass der GBA angesichts der Risiken invasiver Untersuchungen sowie der belegten hohen Testgüte der geprüften NIPT-Verfahren die Anerkennung von zellfreien DNA-Tests als im Einzelfall mögliche Leistung im Rahmen der Schwangerenbetreuung als medizinisch begründet ansieht.</p> <p>Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam machen, dass in anderen europäischen Ländern wie Belgien oder den Niederlanden (im Rahmen einer Studie) NIPT als Versicherungsleistung für alle schwangeren Frauen zur Verfügung steht. In diesen Ländern ist man zu der Erkenntnis gekommen, dass NIPT nicht nur einer bestimmten Gruppe an Schwangeren als Versicherungsleistung vorbehalten sein sollte.</p>
Stellungnahme zu Punkt 2.2, „Beschreibung der Methode“ (Anlage 2, „Tragende Gründe“)	<p>Wir als Roche begrüßen die Entscheidung des GBA, unter „Tragende Gründe“, Punkt 2.2, unterschiedliche NIPT Verfahren zuzulassen, zum Beispiel random Massively Parallel Sequencing (rMPS), Digital Analysis of selected Regions (DANSR) und die SNP-Analyse.</p> <p>Da es sich bei NIPT um ein sich rasch entwickelndes Feld der molekularen Diagnostik handelt und die Testverfahren ständig weiterentwickelt werden, ist es wichtig, eine Vielfalt technischer Methoden zuzulassen, solange sie die Vorgaben für die Mindesttestgüte erfüllen.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Roche Diagnostics Deutschland GmbH		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.	
Stand: 02.05.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
1. Es sollte sichergestellt werden, dass NIPT nur im qualitätsgesicherten Labor von fachlich hierfür qualifizierten Ärzten (Facharztvorbehalt) durchgeführt werden.	Da es sich bei NIPT um aufwendige und komplexe Laborverfahren handelt, muss gewährleistet werden, dass zum einen die Analysen in einer qualitätsgesicherten labormedizinischen Einrichtung durchgeführt werden. Zur Qualitätssicherung sollte hier ein gesichertes Ringversuchssystem eingeführt werden. Solange keine externen Ringversuche verfügbar sind, ist ein geeignetes System interner und externer Qualitätssicherungen zu etablieren. Zum anderen setzt auch die Interpretation der Ergebnisse eine umfassende Sachkenntnis und Erfahrung voraus, sodass an dieser Stelle für die Befundung ausschließlich qualifizierte Personen (z.B. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin) herangezogen werden sollten.
2. Die Qualität der zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien eingesetzten NIPT muss kontinuierlich überprüft werden.	Die Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen unterliegt den Richtlinien der Bundesärztekammer RiliBÄK, nach denen eine regelmäßige Kontrolle, i.d.R. 4x jährlich, durchzuführen ist. Dies ist gerade auch bei Testverfahren, die noch weiterentwickelt werden, unerlässlich zur Prüfung der Testqualität.
3. Die Limitationen von NIPT sollten der Patientin im Beratungsgespräch deutlich kommuniziert werden (u.a. Übergewicht, Heparintherapie, maternale/fetale Mosaik, vanishing twin, Tumor oder Stammzelltransplantation der Mutter).	Es sollte deutlich gemacht werden, dass NIPT unabhängig vom Ergebnis, aber abhängig von bestimmten gesundheitlichen und/oder methodischen Gegebenheiten keine absolute Sicherheit/Zuverlässigkeit bieten kann und nur unter optimalen Bedingungen eine Sensitivität von >99% erreichbar ist.
4. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, auf die bei den verschiedenen Anbietern bzw. Methoden von NIPT unterschiedliche benötigte Menge an Ausgangsmaterial (cffDNA) hinzuweisen.	Da für NIPT verschiedene Methoden angewandt werden, machen die Hersteller unterschiedliche Angaben bezüglich des mindestens benötigten Ausgangsmaterials (cffDNA). Aktuell variieren die Angaben der Mindestmenge an cffDNA für eine erfolgreiche Testdurchführung zwischen 4% und 2,4 bzw. 2,7%. Dieser Punkt ist insbesondere für Patientinnen relevant, bei denen methodisch die Testdurchführung insgesamt schwieriger ist (siehe Punkt 2). Es erscheint daher sinnvoll deutlich zu machen, dass bei diesen Risikogruppen ein Test gewählt werden muss, für den nur eine geringere Menge an cffDNA benötigt wird, um die Gefahr von Testversagern zu minimieren.

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

Stand: 02.05.2019

5. Die Bestimmung des Anteils zellfreier fetaler DNA vor Testdurchführung sollte als Voraussetzung für die Befundung festgelegt werden.

Ohne die Bestimmung der zellfreien fetalen DNA (cf)DNA Fraktion, können falsch negative unauffällige Ergebnisse in den NIPT Verfahren auftreten. Wenn für die Diagnostik keine ausreichende Menge der (cf)DNA vorliegt und unter der Nacheisgrenze des Testverfahrens liegt, darf kein negativer Befund ausgegeben werden. Dies sollte entsprechend auf dem Befund vermerkt werden. Aufgrund der besonderen Bedeutung der NIPT auch als Grundlage der weitreichenden Entscheidungen der Eltern ist eine NIPD ohne Bestimmung der (cf)DNA Fraktion inakzeptabel.

6. Sofern die derzeit auf einer Untersuchung basierenden Angaben tatsächlich konkret übernommen werden sollten, möchten wir noch auf eine Diskrepanz in den Angaben zu Spezifität und Sensitivität zwischen dem Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen hinweisen.

Grundsätzlich sollten Sensitivität und Spezifität allgemeiner definiert werden und sich nicht nur auf einen derzeit verfügbaren Test beziehen.

Im Beschlussentwurf sind unter Teil B.4. die „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ aufgeführt:

„Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens **99,13 %** und eine Spezifität von mindestens **99,95 %** und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens **99,97 %** sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von **99,94 %** aufweisen.“

In den Tragenden Gründen findet man ebenfalls diese Angaben gemäß des IQWiG Abschlussberichts unter Punkt 2.3 „Bewertung der Testgüte von NIPT“.

Allerdings findet sich weiter hinten unter Punkt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ folgende Aussage: „Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens **97 %** und eine Spezifität von mindestens **99 %** und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens **99 %** aufweisen.“

7. Wir empfehlen, einen Hinweis auf die heterogene Sensitivität und des positiven prädiktiven Werts der NIPD für die unterschiedlichen Trisomien aufzunehmen.

Die niedrigere Sensitivität und der niedrigere positiv prädiktive Wert der NIPD zur Bestimmung der autosomalen Trisomien 13 und 18 gegenüber der Trisomie 21 sollte klargestellt werden, damit die beratenden Ärzte dies entsprechend vermitteln können,

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

-----Ursprüngliche Nachricht-----

Von: Gemeinsamer Bundesausschuss <info@g-ba.de>

Gesendet: Donnerstag, 2. Mai 2019 23:37

An: info <info@g-ba.de>

Betreff: Anfrage über das Kontaktformular: Beschlussentwurf des G-BA zur NIPT

Eingegebene Daten:

Name: Eberhard Prof. Dr. Merz

Organisation: Fetal Medicine Foundation Deutschland

Straße: Steinbacher Hohl 2-26

PLZ, Ort: 60488 Frankfurt

Telefon: 069-7601-3716

E-Mail: merz.eberhard@web.de

Text der Anfrage:

Beschlussentwurf des G-BA zur NIPT

Den 2.5.2019

An den Gemeinsamen Bundesausschuss

z. Hd. der Vorsitzenden des Unterausschusses Methodenbewertung, Frau Dr. Monika Lelgemann Gutenbergstr.
13

10587 Berlin

Stellungnahme der Fetal Medicine Foundation (FMF)-Deutschland zum Beschlussentwurf des G-BA zur NIPT
Die FMF-Deutschland ist ein gemeinnütziger Verein (www.fmf-deutschland.info), der sich aus speziell ausgebildeten Frauenärzten (Pränataldiagnostikern), Human-genetikern und Laborärzten zusammensetzt und sich zum Ziel gesetzt hat, allen interessierten Schwangeren bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel eine standardisierte vorgeburtliche Diagnostik zukommen zu lassen, die über die übliche Mutterschaftsvorsorge hinausgeht und allerhöchsten Qualitätsansprüchen genügt. Mittlerweile haben sich mehr als 5000 GynäkologInnen in Deutschland über ein spezielles Schulungsprogramm der FMF-Deutschland für das sog. Ersttrimester-screening zur Risikopräzisierung für die häufigsten Trisomien und für strukturelle Fehlbildungen (z.B. Herzfehler) zertifizieren lassen. Zur Überprüfung der Unter-sucherqualität erfolgt ein jährliches AUDIT, das zentral von der FMF-Deutschland organisiert wird.

Die Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF-D) befürwortet den Vorschlag des G-BA zur Abrechenbarkeit der Nicht-invasiven Pränatal-Testung (NIPT) auf Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien.

Die FMF-D spricht sich allerdings für einige Feinjustierungen aus, damit dieser sinnvolle G-BA-Ansatz auch in der täglichen Routine der Schwangerenbetreuung seine optimale Wirkung erzielen kann.

Wie schon in der initialen G-BA-Vorlage beschrieben, sollte die Indikationsstellung durch die behandelten Gynäkologinnen und Gynäkologen erfolgen. Hier sind besonders die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes und die Ausführungskommen-tierungen der Gendiagnostikkommission z.B. hinsichtlich der Beratungskompetenz, der Beratungsinhalte und Beratungsabfolgen sowie des Rechts auf „Nicht-Wissen“ zu beachten.

Grundsätzlich sollte NIPT erst dann erfolgen, wenn eine detaillierte Ultraschall-untersuchung des Feten erfolgt ist. Dies entspricht der weltweiten Forderung der Pränatalmediziner. Chromosomenstörungen nehmen nur ca. 10% aller Fehlbildungen ein. Bei den übrigen 90% der Fälle handelt es sich um strukturelle Auffälligkeiten, die

nur mit Ultraschall erkannt werden können. Wird NIPT ohne Ultraschall durchgeführt, kann der DNA-Test unauffällig ausfallen, obwohl eine schwere strukturelle fetale Fehlbildung vorliegt.

Wird im Rahmen der Ultraschalluntersuchung eine deutliche strukturelle Auffälligkeit gefunden, wird üblicherweise eine invasive Diagnostik empfohlen. Allerdings gibt es aber auch geringere Auffälligkeiten, wie z.B. Softmarker, die einen Hinweis auf eine Chromosomenstörung geben, wobei eine solche jedoch nur in einem sehr geringen Prozentsatz vorliegt. Handelt es sich um einen isolierten Befund (z.B. ein white spot in einer Herzkammer), so muss die Patientin aufgeklärt und beraten werden. Steht die Patientin einer invasiven Diagnostik ablehnend gegenüber, könnte zur weiteren Abklärung ein DNA-Test hilfreich sein.

Grundsätzlich sollte NIPT nicht als Test nur für die Trisomie 21, sondern immer in Kombination mit Trisomie 18 und 13 angeboten werden.

Theoretisch könnte im Rahmen von NIPT auch auf auffällige Geschlechtschromosomen getestet werden, wie z.B. auf TripleX oder Klinefelter-Syndrom (XXY-Syndrom). Diese Chromosomenauffälligkeiten weisen in der Regel jedoch keine bis relativ geringe phänotypische Auffälligkeiten auf, die aber in keinem Fall eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch darstellen. In den allermeisten Fällen haben die von diesen Chromosomenkonstellationen Betroffenen auch im Erwachsenenalter keine Kenntnis davon. Daher ist hier eine NIPT aus unserer Sicht ethisch abzulehnen.

Letztlich muss jede Patientin, die eine NIPT-Untersuchung wünscht, darüber aufgeklärt werden, dass es sich um kein diagnostisches Verfahren, sondern um ein erweitertes Screeningverfahren handelt, bei dem das Risiko von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen besteht und im Zweifelsfall dann doch noch eine invasive Diagnostik zur definitiven Abklärung notwendig sein kann.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Eberhard Merz

1. Vorsitzender der Fetal Medicine Foundation Deutschland Zentrum für Ultraschall und Pränatalmedizin

Steinbacher Hohl 2-26

60488 Frankfurt/Main

Tel. 069-7601-3716

E-Mail: merz.eberhard@web.de

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

VDGH e.V. – Verband der Diagnostika Industrie													
3. Mai 2019													
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung												
Wir begrüßen, dass der Beschlussentwurf zur Ergänzung der Mu-RL die Erstattung der cfDNA-basierten Pränataltestung für Risikogruppen unter Einbeziehung objektiver Qualitätskriterien und im Kontext einer Beratung nach GenD ermöglicht.	Das Ziel ist es durch NIPT die Anzahl der zu Lasten der GKV erbrachten risikoreicheren invasiven Pränataldiagnostik zu reduzieren und so die Schwangere und das ungeborene Leben vor den damit verbundenen Gefahren, die bis hin zu einer Fehlgeburt reichen können, zu schützen.												
Zu I 2. d) des Beschlussentwurfes „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 zu Untersuchungen an fetaler DNA gem. B.4e)“: Wir unterstützen den Vorschlag von DKG, GKV-Spibu und KBV.	Die strikte Festlegung des frühesten Zeitpunktes für die NIPT ab der 12. Schwangerschaftswoche ist nicht zweckmäßig, denn der ideale Zeitpunkt hängt vielmehr vom Einzelfall ab und kann aus klinischer Sicht auch schon früher sinnvoll sein. Die in Deutschland auf dem Markt befindlichen NIPT-Testverfahren können spätestens mit der 10. Schwangerschaftswoche sicher angewendet werden. Für eine individuelle Anwendung des Tests bei Schwangeren mit einem besonderen Risiko spricht zudem, dass die Untersuchung im zeitlichen Zusammenhang mit den Ultraschalluntersuchungen nach Anlage 1 der Mu-RL durchgeführt werden kann. Zudem können der ganz überwiegenden Mehrheit der Schwangeren bereits zu einem früheren Zeitpunkt mögliche Sorgen genommen werden (>95 % erhalten ein negatives Testergebnis). Für eine optimale, aufgeklärte und selbstbestimmte individuelle Entscheidungsfindung ohne Zeitdruck kann daher das methodisch mögliche und sichere diagnostische Zeitfenster ab der 10. Schwangerschaftswoche genutzt werden.												
Zu I. 2. d) im Beschlussentwurf: „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“: Anpassung der in dem	In dem Abschnitt „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ werden Kriterien zur Mindesttestgüte für NIPT Methoden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt: <table border="1" data-bbox="566 1870 1428 2016"> <thead> <tr> <th></th> <th>Trisomie 21</th> <th>Trisomie 13</th> <th>Trisomie 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>99,13 %</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99,95 %</td> <td>99,97 %</td> <td>99,94 %</td> </tr> </tbody> </table>		Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18	Sensitivität	99,13 %	-	-	Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %
	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18										
Sensitivität	99,13 %	-	-										
Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %										

3. Mai 2019

Beschlussentwurf
genannten Kriterien für die
Mindesttestgüte an die in
den „Tragenden Gründen“
genannten Werte.

Bei diesen Werten handelt es sich um die gepoolten Resultate der in den Bericht des IQWiG eingeschlossenen Studien. Wir möchten auf die Tragenden Gründe zu dem Beschlussentwurf des G-BA hinweisen, welche die nachfolgenden Sensitivitäten bzw. Spezifitäten ebenfalls aus dem IQWiG Bericht in Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ ableiten. Bei diesen Werten handelt es sich offensichtlich um die gerundeten Werte der unteren Grenzen der Konfidenzintervalle.

	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18
Sensitivität	97 %	-	-
Spezifität	99 %	99 %	99 %

Wir vermuten, dass es sich bei den Werten, die sich aktuell in dem ergänzenden Entwurf der Mutterschaftsrichtlinie finden, um einen Übertragungsfehler handelt. Allein schon aufgrund der geringen Fallzahl in den Studien zu T13 und T18, erscheint es höchst fragwürdig, Werte mit zwei Nachkommastellen als maßgeblichen Schwellenwert anzugeben. Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Studiendaten halten wir dies für mathematisch problematisch.

Den aus dem IQWiG-Bericht abgeleiteten Werten ohne Nachkommastelle stimmen wir hingegen vollumfänglich zu.

Zudem begrüßen wir das Bekenntnis des G-BA zur Methodenoffenheit und alleiniger Orientierung an Testgütekriterien, die auch zukünftige Testmethoden nicht ausschließt, sondern alleine an der Qualität misst.

Zu I. 2. d) im
Beschlussentwurf:
„Empfehlungen zur
Qualitätssicherung gemäß §
135 Absatz 1 Satz 1
Nummer 2 SGB V zu
Untersuchungen an fetaler
DNA gemäß B.4 e)“:

Wir schlagen vor, die
Formulierung „im Rahmen
von prospektiven
diagnostischen
Kohortenstudien“
abzuändern und stattdessen
die folgende Formulierung
aufzunehmen:

„im Rahmen von
Querschnitts- und
Kohortenstudien, aus denen
sich alle diagnostischen
Kenngrößen zur
Testgenauigkeit (Sensitivität
und Spezifität,
Wahrscheinlichkeits-
verhältnisse, positiver und
negativer prädiktiver Wert)

Wir möchten darauf hinweisen, dass in der Verfahrensordnung des G-BA im Kapitel 2 § 11 (2) Studien der Evidenzstufe IIb gefordert werden: „Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen“.

Aufgrund der geringen Inzidenz wäre die Durchführung prospektiver Studien in der Praxis nicht durchführbar.

Da prospektive Studien explizit nicht gefordert werden, sollte diese Anforderungen gleichlautend in der Richtlinie übernommen werden, so dass die Formulierung entsprechend der Verfahrensordnung abgeändert wird.

VDGH e.V. – Verband der Diagnostika Industrie	
3. Mai 2019	
berechnen lassen“.	
Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e): Ergänzung eines weiteren Qualitätskriteriums: „Ermittlung und Angabe der Fraktion an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) auf dem Befund“ als Qualitätskriterium für ein zuverlässiges cfDNA-basiertes NIPT-Resultat.	Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist ein ausreichender Anteil an freier „fetaler“ DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist insbesondere abhängig vom Gestationsalter (GA) und vom Körpergewicht der Schwangeren (im Verhältnis weniger ffDNA bei früherem GA und/oder höherem Gewicht der Schwangeren). Ist der Mindestanteil nicht in der Probe enthalten kann dies zu einer Minderung des Testergebnisses führen (siehe hierzu: Willems et al., 2014; Eiben et al., 2015). Die Bestimmung der fetalen Fraktion ist daher ein entscheidendes Qualitätskriterium für das NIPT-Resultat und ist deshalb zu ergänzen.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

VDGH e.V. – Verband der Diagnostika-Industrie		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Akademie für Ethik in der Medizin

03.05.2019

Allgemeine Anmerkungen

1.) Die Praxis der GKV-finanzierten NIPT sollte durch Forschung systematisch evaluiert werden.

Zu untersuchen sind u.a. folgende Punkte:

- i. die Inanspruchnahme von NIPT, invasiver Diagnostik (zur Abklärung) und die Entscheidungen der Schwangeren bei positivem Befund
- ii. die Praxis der Beratung und Entscheidungsfindung mit dem Ziel, förderliche und hinderliche Faktoren und Rahmenbedingungen zu identifizieren
- iii. die Situation von Schwangeren nach positivem Befund, die sich für bzw. gegen einen Abbruch entschieden haben im Vergleich
- iv. mögliche Veränderungen der Erwartung an Schwangere, was die Entscheidung für oder gegen ein Kind mit Trisomien angeht
- v. mögliche Veränderungen der Lebensbedingungen und der gesellschaftlichen Wahrnehmung von Menschen mit Trisomien
- vi. Aufbauend auf i.-v.: Analyse, ob die Regelung mit dem Ziel einer verantwortlichen Indikationspraxis unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalls eine medizinisch und ethisch angemessene Inanspruchnahme von NIPT gewährleistet.

Darüber hinaus ist die Datenlage zu vorgeburtlichen Untersuchungen, zum Schwangerschaftsausgang nach positivem Befund und zum Leben mit Down-Syndrom und anderen Behinderungen oder Einschränkungen grundsätzlich zu verbessern.

2.) Die Rahmenbedingungen für die Inklusion von Menschen mit genetisch bedingten Erkrankungen oder Besonderheiten sind in Zusammenarbeit mit den Betroffenen weiter zu verbessern.

Die erweiterten Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik mittels NIPT sollten mit Bemühungen verbunden werden, die Inklusion von Menschen mit genetisch bedingten Erkrankungen oder Besonderheiten weiter zu verbessern. Mögliche konkrete Schritte wären z.B. die Finanzierung von Lotsen für Eltern von Kindern mit besonderem Unterstützungsbedarf und die Schaffung von Ansprechpartnern bei Schwierigkeiten mit den Krankenkassen.

Akademie für Ethik in der Medizin	
03.05.2019	
Anmerkungen zum Beschlussentwurf	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Tabellenzeile 1</i> B Einheitliche Begriffsverwendung</p>	<p>Die auf das erhöhte Risiko bezogenen Begriffe („Risikoschwangerschaft“, „Schwangerschaft mit besonderem Überwachungsbedarf“, „Risikogeburt“, „besondere Risiken“, „Risikomerkmale“) sollten konsistent verwendet werden (Beispiel: Überschrift zu B und erster Satz B.1).</p>
<p><i>Tabellenzeile 2</i> B.4.e, Tabelle Vorschlag der PatV</p>	<p>Gegen den Vorschlag der PatV spricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Befürchtung, dass Schwangerschaftsabbrüche aufgrund eines positiven Befundes ohne gesicherte Diagnose durchgeführt werden, ist kein hinreichender Grund, um Schwangeren Informationen über die genetische Konstitution ihres Kindes vorzuenthalten. Bei der Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt die NIPT im Einzelfall durchgeführt werden soll, sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen (Verlässlichkeit des Testergebnisses in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, positiver prädiktiver Wert in Abhängigkeit vom Alter der Frau bzw. vom Ausgangsrisiko, Wartezeit bis zur invasiven Diagnostik im Fall eines auffälligen Befundes, Wunsch der Schwangeren nach einem möglichst frühen Abbruch im Verhältnis zu dem Anliegen, eine gesicherte Diagnose zu erhalten). Die Entscheidung, wann die NIPT durchgeführt wird, muss Gegenstand des Beratungsgesprächs und des <i>shared decision making</i> von Arzt und Schwangerer sein ⇒ vgl. Tabellenzeile 13 zur Ausgestaltung der Beratung. <p>Die Befürchtung der PatV, dass Schwangere unter Zeitdruck bei positivem Befund in den ersten zwölf Wochen einen Abbruch machen, ohne die empfohlene invasive Diagnostik in Anspruch zu nehmen, weil sie von der vermeintlich hohen Sicherheit des Testergebnisses ausgehen, ist ernst zu nehmen, sollte aber empirisch überprüft werden ⇒ vgl. Allgemeine Anmerkungen, Punkt 1, zur Begleitforschung.</p> <p>Missverständnisse hinsichtlich der Sicherheit des Testergebnisses sind durch eine qualifizierte Beratung auszuschließen ⇒ vgl. Tabellenzeile 6 zur Ausgestaltung der Beratung</p>
<p><i>Tabellenzeile 3</i> B.4.e-g Klärung und konsistente Ausgestaltung des Verhältnisses der unterschiedlichen Verfahren zueinander: Vorgaben zur Qualitätssicherung</p>	<p>Vorgaben zur Qualitätssicherung sollten, soweit möglich, konsistent für alle Verfahren gestaltet werden (Vorgaben zur Qualitätssicherung bei Ultraschall, Amniozentese und Chorionzottenbiopsie sind zu ergänzen)</p>

<p><i>Tabellenzeile 4</i> B.4.e-g Klärung und konsistente Ausgestaltung des Verhältnisses der unterschiedlichen Verfahren zueinander: Vorgaben zur Beratung</p>	<p>Beratung zu allen Verfahren muss konsistent ausgestaltet werden</p> <p>Der Zusammenhang von NIPT und invasiver Diagnostik (bei auffälligem NIPT-Befund) muss Gegenstand der ersten Beratung im Blick auf Risiken und mögliche weiterführende Untersuchungen sein ⇒ vgl. Tabellenzeile 6 zur Ausgestaltung der Beratung</p>
<p><i>Tabellenzeile 5</i> B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, Tabelle Eingeschränkte Unterstützung des Vorschlags der PatV</p>	<p>Für <i>umfassende</i> Informationen zum Leben mit Trisomien und eine Beratung durch Peers und Selbsthilfegruppen scheint die Beratung nach auffälligem Befund besser geeignet als die Beratung vor Inanspruchnahme der NIPT ⇒ vgl. Tabellenzeile 6 zur Ausgestaltung Beratung</p>
<p><i>Tabellenzeile 6</i> B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, Tabelle Ergänzung der Vorgaben zur Beratung</p>	<p>Der Beratung zur NIPT kommt eine Schlüsselstellung im Blick auf die informierte Entscheidung der Schwangeren zu. Die Vorgaben der Beratung sind daher zu ergänzen.</p> <p>Formulierungsvorschlag: „Die ärztliche Beratung zur NIPT muss über eine Aufklärung zu den Tests, ihrer Aussagekraft und den damit verbundenen Risiken hinausgehen und die Gesamtheit der vorgeburtlichen Untersuchungen im Zusammenhang thematisieren. Zur Beratung gehört daher auch die Frage, was ein positiver NIPT-Befund bedeutet und welche weiteren Entscheidungen damit ggf. verbunden sind (Durchführung weiterer Untersuchungen, um eine gesicherte Diagnose zu erhalten; Bedeutung der Diagnose Trisomie 13/18/21 (nicht nur medizinische Fakten, sondern Informationen zum Leben mit Trisomien); Umgang mit einem gesicherten positiven Befund). Die ärztliche Beratung zur NIPT muss im Sinne des shared decision making darauf zielen, den Entscheidungsprozess gemeinsam mit der Schwangeren auf die für sie bestmögliche Weise zu gestalten. Das erste Beratungsgespräch soll spätestens im Zusammenhang mit der ersten Ultraschallbasisuntersuchung nach den Mu-RL erfolgen. Dabei ist auch auf die Möglichkeit einer weiterführenden psychosozialen Beratung hinzuweisen.“</p> <p>Die ergebnisoffene Beratung zu den verschiedenen vorgeburtlichen Untersuchungen durch niedergelassene Gynäkologen muss gestärkt und in geeigneter Weise vergütet werden. Um eine umfassende, an den Bedürfnissen der Schwangeren ausgerichtete Beratung zu gewährleisten, könnten entsprechend zu qualifizierende nicht-ärztliche Berufsgruppen einbezogen werden.</p>

<p><i>Tabellenzeile 7</i> B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, Tabelle Erstellung der Versicherteninformation nach internationalen Standards für evidenzbasierte Patienten- bzw. Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen (und Evaluation)</p>	<p>Die Versicherteninformation muss – ähnlich wie die Beratung (vgl. Tabellenzeile 6) – den Gesamtkontext der Entscheidung und die Konsequenzen eines auffälligen NIPT-Befundes mit thematisieren. Die Versicherteninformation ist um eine Entscheidungshilfe zu ergänzen.</p> <p>Statistische Angaben sollten durch die graphische Darstellung von Häufigkeiten unterstützt werden</p> <p>Die Versicherteninformation sollte im Blick auf Verständlichkeit, Ergebnisoffenheit, Beitrag zu einer informierten Entscheidungsfindung etc. evaluiert werden ⇒ vgl. Allgemeine Anmerkungen, Punkt 1, zur Begleitforschung</p>
<p><i>Tabellenzeile 17</i> B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, letzter Absatz Präzisierung der Anforderungen an die Befundübermittlung</p>	<p>Vorschlag für eine Präzisierung: „Ein auffälliger NIPT-Befund muss a) zusätzlich Angaben zum positiven prädiktiven Wert des Testergebnisses (auf der Basis des Alters der Schwangeren) enthalten und b) dem Arzt die Möglichkeit geben, diesen Wert anhand von Tabellen oder Online-Rechnern unter Hinzuziehung weiterer Anamnese- oder Untersuchungsergebnisse (z.B. ETS) weiter zu präzisieren.“</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Akademie für Ethik in der Medizin		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Frau Dr. Monika Lelgemann

Postfach 120606
10596 Berlin

3. Mai 2019

Stellungnahme zur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT)

Sehr geehrte Frau Dr. Lelgemann,

wir erlauben uns, Ihnen heute unsere Stellungnahme zur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zukommen zu lassen. Zwar sind die Akkreditierten Labore in der Medizin – ALM e.V. nicht offiziell stellungnahmeberechtigt. Jedoch sind unsere Mitglieder an der Durchführung der Tests maßgeblich beteiligt.

Deshalb bitten wir Sie, unsere Hinweise mit in die Diskussion aufzunehmen. Für Fragen und erläuternde Gespräche stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,



Dr. Michael Müller
1. Vorsitzender ALM e.V.

Stellungnahme zur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT)

Einleitung:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 91 Absatz 5a, § 92 Absatz 1b und § 92 Absatz 7d SGB V zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), beschlossen und die Beteiligten zur Abgabe einer Stellungnahme aufgefordert. Die oben genannten Stellungnehmenden zählen demnach zwar nicht zum Kreis der offiziell Stellungnahmeberechtigten. Gleichwohl sind sie an der Durchführung der Leistung und an der Befundung maßgeblich beteiligt. Deshalb erachten es die Akkreditierten Labore in der Medizin - ALM e.V. als notwendig, hier ihre Argumente in die Diskussion einzubringen.

Hintergrund:

Beim nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) wird aus dem mütterlichen Vollblut zellfreie (fetale) DNA isoliert und mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung, Sondenhybridisierung oder speziellen Amplifikations-Verfahren analysiert. Fehlverteilungen der Chromosomen 21, 18 und 13 sowie der Geschlechtschromosomen des Fetus können so aus mütterlichem Blut nachgewiesen werden. Eine statistische Auswertung liefert ein Resultat in Form eines adjustierten Risikos mit Schwellenwert. Durch die Anwendung eines NIPT mit der im vom G-BA erstellen Beschlussentwurf geforderten Testgüte kann bei entsprechender Risikokonstellation eine invasive Diagnostik (i.d.R. Fruchtwasseruntersuchung) – allerdings nur für die Fragestellung auf das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 – entfallen und auch nur sofern durch die robuste Einschätzung über das Nichtvorliegen einer Trisomie weitere Konsequenzen für den Schwangerschaftsverlauf nicht mehr gegeben sind. Weist das Ergebnis des NIPT auf das Vorliegen einer Trisomie hin, ist, laut G-BA die weiterführende Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung indiziert – sofern eine Beendigung der Schwangerschaft eine Handlungsoption darstellt.

NIPT/NIPD unterliegt/unterliegen den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), d.h. neben einer qualifizierten Beratung (entweder im Rahmen einer genetischen Beratung durch den Humangenetiker oder fachgebunden durch den betreuenden Gynäkologen) ist die schriftliche Einwilligung der Schwangeren erforderlich. Auffällige NIPT/NIPD-Befunde müssen in einem qualifizierten Beratungsgespräch mitgeteilt werden.

Konkreter Regelungsbedarf aus Sicht der Stellungnehmenden:

1. Voraussetzung für den Einsatz von NIPT/NIPD im Rahmen der Regelversorgung muss aus Sicht der hier Stellungnehmenden sein, dass nur fachlich hierfür qualifizierte Ärzte die Leistung erbringen dürfen (Facharztvorbehalt).
2. Die Leistungserbringer müssen aus Sicht der o.g. Verbände für die Durchführung von NIPT/NIPD nach DIN EN 15189 akkreditiert sein.
3. Darüber hinaus sollte ein externes Qualitätskontrollsystem (geeignete Ringversuche) eingeführt werden.
4. Die eingesetzten Analyseverfahren sollten CE-IVD-markiert sein. Welches Verfahren zum Einsatz kommt, sollte dabei den durchführenden akkreditierten Laboren überlassen werden. Bereits heute sind mehrere unterschiedliche, qualitätskontrollierte Verfahren im Routinegebrauch.
5. Die ärztlichen Mitarbeiter sollten in der Lage sein, schwierige NIPT/NIPD-Befunde (z.B. Vanishing Twin, Placentamosaik etc.) zu interpretieren und entsprechende Rückfragen zu beantworten. Sie sollten auch in der Lage sein, die/den Einsender(in) hinsichtlich der weiteren Vorgehensweise (z.B. invasive Pränataldiagnostik) zu beraten.
6. Abschließend ist es aus Sicht der diese Stellungnahme tragenden Verbände erforderlich, eine einheitliche Vergütungssystematik einzuführen, um eine flächendeckende Versorgung zu garantieren und einer Anbietervielfalt Rechnung zu tragen.



Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Gendiagnostik
- Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abt. M-VL

Postfach 120606

10596 Berlin

Vorab per Mail am 03.05.2019 an nipd@g-ba.de

03.05.2019

Stellungnahmeverfahren des G-BA zur „Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL“

PD Dr. Holger Tönnies
Leiter der Geschäftsstelle
gendiagnostik@rki.de
Tel. +49 (0)30 18754-2828
Fax +49 (0)30 18754-2829

Sehr geehrter Herr Hecken,

sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 22. März 2019, mit dem Sie der Gendiagnostik-Kommission Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der oben bezeichneten Änderung der Mu-RL geben.

Die GEKO hat sich mit den zugesandten Unterlagen befasst. In der Anlage dieses Schreibens finden Sie die Stellungnahme der GEKO.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gern zur Verfügung.

Besucheranschrift
Nordufer 20
13353 Berlin

Robert Koch-Institut
zentrale@rki.de
Tel.: +49 (0)30 18754-0
Fax: +49 (0)30 18754-2328
www.rki.de

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Henning Rosenau

Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission

PD Dr. Holger Tönnies

Leiter der Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.



Stellungnahme der GEKO zum Beschlussentwurf des G-BA zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) teilt die Auffassung des G-BA, dass es sich bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften, dargestellt im Beschlussentwurf zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), nicht um eine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt. Vielmehr handelt es sich um eine individuell indizierte vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung im Sinne des GenDG (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a GenDG). Daher gelten für diese genetischen Untersuchungen die Regelungen des GenDG sowie die entsprechenden Richtlinien der GEKO vollumfänglich. Diese umfassen die Bereiche Aufklärung (1) und genetische Beratung (2) bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (3) sowie die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG (4).

Die GEKO schlägt vor, diesen Sachbezug zum GenDG klarer im Beschlussentwurf bzw. in der Mu-RL selbst darzustellen, zumal der Aufklärung und genetischen Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (siehe B 4, e-g der Mu-RL) eine besondere Bedeutung zukommt. Das Angebot, den Kontakt zu Eltern von Menschen mit Trisomien und anderen Selbsthilfeorganisationen herzustellen, erscheint auch aus Sicht der GEKO sinnvoll. Die Richtlinie der GEKO zur genetischen Beratung formuliert dies unter VI.3 folgendermaßen: „Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.“ (2)

Aus Sicht der GEKO bleibt die Bedeutung einiger verwendeter Begriffe des vorliegenden Beschlussentwurfs für den Anwender unklar. Hier sind insbesondere die Umschreibungen „Schwangerschaften mit besonderem Überwachungsbedarf“ (B), „Risikoschwangerschaften“ (B 1.) und „bei besonderen Risiken“ (B 4.) zu nennen. Die Bedeutung der verwendeten Umschreibungen sowie deren Bezug zueinander und zum Regelungskontext der Mu-RL sollte nachvollziehbar definiert werden und im Kontext verständlich sein.

Zu begrüßen ist, dass die NIPT-Verfahren einem Qualitätssicherungsverfahren unterzogen werden sollen. Hier ist die Publikation der Testgüte, die in prospektiven Kohorten-Studien ermittelt wurde und die in Journalen mit einem Peer-review-Verfahren publiziert wurden, essentiell. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein zeitgemäßes Qualitätssicherungsverfahren eine kontinuierliche Überprüfung der Testgüte voraussetzt. Hier ist es Aufgabe der Mutterschafts-Richtlinien festzulegen, wer die kontinuierliche Qualitätssicherung der vorgeburtlichen genetischen Analysen durchführen soll und wie diese zu erfolgen hat.

Einen zentralen Qualitätsparameter des NIPT-Verfahrens stellt die „Fetal Fraction“ (FF) dar, die den Anteil der Schwangerschafts-spezifischen freien DNA an der Gesamtheit der im mütterlichen Blut befindlichen freien DNA widerspiegelt. Sollte eine FF von 4% unterschritten werden, kann üblicherweise keine Auswertung erfolgen. Dies betrifft etwa 2-3% der NIPT-Untersuchungen. Wenn keine FF ermittelt wird, können die NIPT-Methoden ein unauffälliges Ergebnis anzeigen, obwohl nicht ausreichend Schwangerschafts-spezifische DNA vorlag. Dadurch können eine Trisomie 21, 18 und 13 undiagnostiziert bleiben, was zwangsweise zu einer Verminderung der angegebenen Sensitivität für den Test führt. Somit ist die Bestimmung der FF aus Sicht der GEKO zwingend erforderlich, wird aber im Beschlussentwurf zur Mutterschafts-Richtlinie nicht eingefordert. Dies ist für die GEKO nicht nachvollziehbar.

Die Sensitivität für Trisomie 21 in Höhe von 99,13% und eine Spezifität in Höhe von 99,95% sowie eine Spezifität für Trisomie 18 und 13 in Höhe von 99,94% und 99,97% ist im klinischen Alltag wohl nicht zu erreichen. So berichteten Taylor-Philips et al. (5) in ihrer Meta-Analyse im Normkollektiv von einer Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 von 95,9% und 99,9%. Selbst im Hochrisiko-Kollektiv lag die Sensitivität und Spezifität bei 97,0% bzw. 99,7%. Die Detektionsrate nimmt unter anderem durch fehlende Berücksichtigung der „Fetal Fraction“ ab.

Auch die Spezifität für Trisomie 18 und 13 in dieser Höhe kann nur zu Lasten der Sensitivität gehen, die – wie im IQWiG-Bericht richtigerweise aufgezeigt – deutlich unter der Sensitivität für Trisomie 21 liegt.

Um möglichen Unklarheiten in der Definition der Schwangerschaftswoche vorzubeugen, wäre es sinnvoller, die untere Gestationsaltersgrenze für die NIPT-Untersuchung bei 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.

(1) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. – zuletzt

geändert am 28. 04. 2017. Bundesgesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

- (2) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 54 (11): 1248-1256. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).
- (3) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56 (7): (1028–1029). https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Vorgeburtl-Untersuchung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).
- (4) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. – in der Fassung vom 06.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1): 163-168. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).
- (5) Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A (2016) 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(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. Review.

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

illumina Deutschland GmbH	
2. Mai 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>illumina begrüßt, dass der Beschlussentwurf die Erstattung der NIPT in einem eng definierten Anwendungsbereich, unter Qualitätsauflagen und im Kontext mit den Beratungsangeboten des Schwangerschaftskonfliktgesetzes ermöglichen will.</p>	<p>Somit handelt es sich nicht um eine genetische Reihenuntersuchung. Vielmehr soll NIPT die Anzahl der zu Lasten der GKV erbrachten risikoreicheren invasiven Pränataldiagnostik reduzieren und so die Schwangere und das ungeborene Leben vor den Gefahren, die von Angst der Schwangeren über das vorzeitige Abfließen von Fruchtwasser, Infektionen oder Verletzungen des Gebärmuttergewebes bzw. des Fötus bis hin zu einer möglicherweise drohenden Fehlgeburt reichen, zu schützen.</p> <p>Wir halten dies auch vor dem Hintergrund der ethischen Problematik für richtig, die von etlichen Rednerinnen und Rednern bei der Orientierungsdebatte im Deutschen Bundestag hervorgehoben wurde, schwangere GKV-Versicherte allein auf die seit vielen Jahren erstattete, risikobehaftete invasive Diagnostik zu verweisen und die Inanspruchnahme einer Fehlgeburtsrisiko-freien Methode von der finanziellen Situation der Schwangeren abhängig zu machen.</p>
<p>Wir unterstützen es ausdrücklich, dass der G-BA im Beschlussentwurf den Begriff „Nicht-invasive Pränataltestung“ (NIPT) und nicht allein „NIPD - Nicht-invasive Pränataldiagnostik“ für die beratungsgegenständliche Methode verwendet.</p>	<p>Die NIPT auf Trisomie 13, 18 und 21 hilft, unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden. Die NIPT ersetzt jedoch nicht die invasive Diagnostik im Falle eines auffälligen Befundes. Nur die invasive Diagnostik kann abschließend eine gesicherte Informationsgrundlage für die schwangere Frau mit einem auffälligen NIPT-Befund liefern.</p>
<p>Ad B.4.e)</p> <p>Wir halten es für folgerichtig, dass für die deutsche GKV, anders als in vielen anderen Ländern mit Ersttrimester-Screening, keine willkürliche statistische Risikoschwelle für die Erstattung festgelegt werden kann, sondern</p>	<p>Der Beschlussentwurf sieht keine breite, unselektive Reihenuntersuchung vor, sondern beschränkt die Anwendung der NIPT auf Schwangere mit besonderen Risiken bzw. auf die Abklärung von auffälligen Befunden. Im Beschlussentwurf wird hervorgehoben, dass ein „statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein“ für die Anwendung der NIPT nicht ausreicht. Damit fasst der Beschlussentwurf den Begriff des „besonderen Risikos“ enger als den der „Risikoschwangerschaft“ im Sinne der Mutterschaftsrichtlinie.</p>

<p>dies individuell anhand der persönlichen Situation der Frau beurteilt werden muss.</p>	
<p>Ad B.6. Aufklärung und Beratung gemäß §2a Abs. 1 SchKG</p> <p>Wir befürworten, dass der G-BA sich in seinem Beschlussentwurf ganz eng am Text des Schwangerschaftskonfliktgesetzes hält. Um dieses Gesetz in der Versorgungspraxis auch optimal zum Tragen kommen zu lassen und eine umfassende Beratung sicherzustellen, halten wir es für unerlässlich, dass Ärzte im EBM für ihre damit verbundene Beratungsleistung und die Kontaktherstellung etwa zur Selbsthilfe auch angemessen vergütet werden.</p>	<p>Die Anwendung von NIPT erfordert eine umfassende fachärztliche und humangenetische Beratung zu den Möglichkeiten, Grenzen und Risiken des Tests. Bei einem auffälligen Befund in der NIPT muss zudem ein Beratungsangebot zu einem Leben mit einem behinderten Kind sowie zu Unterstützungsleistungen gemacht werden.</p>
<p>Ad B.4.e)</p> <p>Aus unserer Sicht sollte das gesamte zeitliche Fenster einer sicheren Testanwendung genutzt werden und die Anwendung nicht auf ≥ 12 Schwangerschaftswoche, wie die Patientenvertretung unter Punkt B4.e vorschlägt, limitiert werden.</p>	<p>Illumina begrüßt den Fokus auf die Stärkung der Beratung der Schwangeren und der Familie und möchte hervorheben, dass die Bedenkzeit für eine informierte Entscheidungsfindung sowohl zur Nutzung einer genetischen Untersuchung des ungeborenen Lebens als auch in Bezug auf das Schwangerschaftskonfliktgesetz maximal genutzt werden sollte.</p> <p>Deshalb, bzw. um den optimalen Zugang zu allen Beratungsmöglichkeiten ohne zeitlichen Druck sicherzustellen, sollte das gesamte zeitliche Fenster einer sicheren Testanwendung genutzt werden und die Anwendung nicht auf ≥ 12 Schwangerschaftswoche, wie die Patientenvertretung unter Punkt B4.e vorschlägt, limitiert werden. Zudem spricht für eine frühe Anwendung des Tests bei Schwangeren mit einem besonderen Risiko, dass allen negativ getesteten Schwangeren frühzeitig Sorgen genommen werden – was die weit überwiegende Zahl der Schwangeren betrifft ($>95\%$). Sie profitieren somit unmittelbar von der nicht-invasiven Pränataltestung.</p> <p>Illumina's Test (VeriSeq NIPT Solution) ist für die Anwendung ab der 10. Schwangerschaftswoche zugelassen und kann ab diesem Zeitpunkt valide Ergebnisse liefern.</p> <p>Der maximalen Ausnutzung des Zeitfensters zur Aufklärung gemäß Gendiagnostikgesetz, zur Durchführung der NIPT, eventuell zur Durchführung humangenetischer Beratung nach Gendiagnostikgesetz und weiterer notwendiger invasiver Diagnostik sowie weiterer Beratung hinsichtlich Leben mit Behinderung und Schwangerschaftskonfliktgesetz, liegt folgende Reflektion der Versorgungsrealität zugrunde:</p> <p>Es ist vorgesehen, dass schwangere Frauen gemäß Mutterschaftsrichtlinie zu ihrer ersten regulären Screening-Untersuchung zwischen der 8 + 0 und der 11 + 6 Schwangerschaftswoche (1. Screening) Zugang haben.</p> <p>Im Rahmen dieser ersten Screening-Untersuchung, die unter anderem die Ultraschalluntersuchung beinhaltet, wird es möglich, mit dem behandelnden Arzt mögliche Risiken zu evaluieren und die individuelle Situation zu besprechen, um eine initiale Stratifizierung für die eventuelle Entscheidung zu einer erweiterten Diagnostik und damit auch zur NIPT zu erörtern.</p> <p>Erst anschließend kann und muss ein Gynäkologe mit entsprechender Zulassung eine Patientenaufklärung gemäß §9 GenDG vornehmen. Hieran schließt sich gemäß gesetzlicher Maßgabe nun eine „angemessene Bedenkzeit“ vor Anwendung der NIPT an.</p>

Erst bei vorliegender Einverständniserklärung kann in einem eventuell erneuten Termin eine Blutprobe entnommen werden, welche eventuell für die NIPT genutzt werden kann. Gängige Methoden, wie die von Illumina bereitgestellte Methode mittels Next Generation Sequencing (NGS) im VeriSeq NIPT Solution Kit haben hierbei eine mittlere Durchlaufzeit, also die Zeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse im Labor, von mindestens 24 Stunden.

Nach Übermittlung dieser Laborergebnisse an den behandelnden Arzt muss es zu einer Besprechung der Testresultate zwischen Arzt und der Schwangeren bzw. der Familie kommen. Bei Vorliegen eines auffälligen Befundes für Trisomie 13, 18, oder 21 mittels NIPT muss sich hieran nicht nur das Angebot für eine ergebnisoffene humangenetische Beratung gemäß § 10 GenDG anschließen sondern auch die Aufklärung und Beratung zur Durchführung einer abschließenden Diagnostik durch invasive Methoden (Fruchtwasseruntersuchungen durch Amniozentese oder transzervikale Gewinnung von Chorionzotengewebe oder transabdominale Gewinnung von Plazentagewebe). Für diese muss sich die werdende Mutter ggf. wiederum entscheiden, was einen weiteren Termin nach sich zieht.

Demnach kann für eine optimale, aufgeklärte und selbstbestimmte individuelle Entscheidungsfindung ohne Zeitdruck das methodisch mögliche und sichere diagnostische Zeitfenster ab Schwangerschaftswoche 10 genutzt werden.

Ad Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)

Illumina vermutet, dass es sich bei den Werten, die sich aktuell in dem Entwurf der Mutterschaftsrichtlinie finden, um einen Übertragungsfehler handelt.

Wir schlagen vor, die Werte für die Mindesttestgüte, die in dem Entwurf der MU-RL genannt werden, denen, die im Dokument „Tragende Gründe“ genannt werden, anzupassen.

Illumina vermutet, dass es sich bei den Werten, die sich aktuell in dem Entwurf der Mutterschaftsrichtlinie finden, um einen Übertragungsfehler handelt. Allein aufgrund der geringen Fallzahl in den Studien zu T13 und T18, erschiene es höchst fragwürdig, Werte mit zwei Nachkommastellen als maßgeblichen Schwellenwert anzugeben. Aus unserer Sicht wurden Empfehlungen zur Mindesttestgüte mit den gepoolten Resultaten der im IQWiG-Bericht eingeschlossenen Studien vertauscht.

Illumina geht daher davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die in den Tragenden Gründen genannten Werte für eine Mindesttestgüte, die aus dem IQWiG Bericht abgeleitet sind, zum Beschluss vorschlagen will:

	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18
Sensitivität	97 %	-	-
Spezifität	99 %	99 %	99 %

Diese Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wurden in den Tragenden Gründen aus dem IQWiG Bericht in Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ abgeleitet. Bei diesen Werten handelt es sich offensichtlich um die gerundeten Werte der unteren Grenzen der Konfidenzintervalle. Diesen Werten kann Illumina vollständig zustimmen.

In dem Abschnitt „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ werden dagegen Kriterien zur Mindesttestgüte für NIPT Methoden gemäß nachfolgender Tabelle genannt:

	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18
Sensitivität	99,13 %	-	-
Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %

Bei diesen Werten handelt es sich um die gepoolten Resultate der in den Bericht des IQWiG eingeschlossenen Studien.

Ad Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V

Die Information über das Gestationsalter ist wichtig, weil mit einem erhöhten Gestationsalter der Anteil an freier „fetaler“ DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut, steigt. Eine Studie, deren Kohorte ein höheres

<p>zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</p> <p>Speziell im Zusammenhang mit dem beratungsgegenständlichen Verfahren möchte Illumina vorschlagen, dass für die unterschiedlichen Methoden/Testsysteme, die im Rahmen der NIPT Anwendung finden sollen, nicht nur einfach die Sensitivität und Spezifität aus Querschnitts- und Kohortenstudien, publiziert in peer-reviewed Journals, belegt werden sollen, sondern in diesem Zusammenhang auch folgendes beschrieben werden sollte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. das mittlere Gestationsalter der Studienkohorte (idealerweise ≤ 12 Schwangerschaftswoche), sowie 2. Aussagen hinsichtlich begrenzter Plazenta-Mosaik bei positivem Befund innerhalb der Studienkohorte, als auch 3. Die in der betreffenden Studie beobachtete Fehlerrate des Tests (failure rate) 	<p>Gestationsalter aufweist, weist ein Verzerrungspotential auf, das direkt die in der Studie ermittelten Leistungsparameter beeinflusst.</p> <p>Angaben zu den auf die Plazenta beschränkten Trisomien in der Studienkohorte sind hilfreich, um zwischen der analytischen und klinischen Sensitivität/Spezifität der Testverfahren unterscheiden zu können.</p>
<p>Ad Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</p> <p>Illumina schlägt vor, die Anforderung „prospektiv“ bei den Kohortenstudien zu streichen.</p>	<p>Wir weisen darauf hin, dass in der Verfahrensordnung des G-BA im Kapitel 2 §11 (2) Studien der Evidenzstufe IIb gefordert werden: Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen. Prospektive Studien sind nicht explizit gefordert.</p> <p>Für Illumina ist kein auf das beratungsgegenständliche Verfahren zurückzuführender Grund erkennbar, der eine Abweichung von der Verfahrensordnung in diesem Punkt verständlich oder nachvollziehbar machen könnte. Entsprechend wäre die Anforderung „prospektiv“ bei den Kohortenstudien zu streichen.</p>
<p>Ad B.4.e) Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</p> <p>Illumina schlägt vor, eine Empfehlung zur Qualitätssicherung aufzunehmen, gemäß der die Labore die Fraktion an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) als Qualitätskriterium für ein zuverlässiges cfDNA-basiertes</p>	<p>Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist ein ausreichender Anteil an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist insbesondere abhängig vom Gestationsalter (GA) und vom Körpergewicht der Schwangeren (im Verhältnis weniger ffDNA bei früherem GA und/oder höherem Gewicht der Schwangeren).</p>

<p>NIPT-Resultat auf dem Befund angeben sollten.</p>	
<p>Ad: B.4.e) Inklusion der Nicht-invasiven Pränataltestung (NIPT) für Schwangere mit besonderem Risiko</p> <p>Es gibt in der Öffentlichkeit offenkundig Unklarheiten, welche Laborverfahren innerhalb der NIPT genutzt werden. Dies möchten wir an dieser Stelle verdeutlichen.</p>	<p>Es gibt in der Öffentlichkeit offenkundig Unklarheiten, welche Laborverfahren innerhalb der NIPT genutzt werden.</p> <p>Dieses spiegelt sich in der Presseerklärung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker und des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner zum G-BA-Beschlussentwurf wider, in welcher behauptet wird: „Technisch erfolgt mit einem NIPT eine NGS-Analyse sehr vieler genomischer Regionen bis hin zum „Whole Exome Sequencing“, die Analyse ist nicht auf Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 beschränkt.“</p> <p>Diese Aussage trifft nach unserer Kenntnis auf keines der in der Routinetestung auf Trisomie angewandten NIPT Kits mit CE-IVD Zulassung zu.</p> <p>Es ist zwar korrekt, dass NGS-Verfahren grundsätzlich die technologische Möglichkeit eines Whole Exome Sequencing (WES) oder sogar Whole Genome Sequencing (WGS) bieten, diese Sequenzierungstiefe (entspricht der Detailtiefe der Analyse) ist aber in den nach europäischen IVD-Richtlinie als NIPT zugelassenen und in der beratungsgegenständlichen Methode angewandten Verfahren nicht enthalten.</p> <p>Nach unserer Kenntnis wenden aktuell ausschließlich Forschungslabore im Ausland NGS-Methoden im Rahmen einer WES im Bereich der Pränatalmedizin an.</p> <p>VeriSeq NIPT Solution v2 von Illumina, als molekularbiologisches Testsystem mit unabdingbarer und zulassungsgegenständlicher Software, nutzt zum Beispiel NGS, um numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen nachzuweisen, mit einem Auflösungsvermögen, das nicht über das in der klassischen Zytogenetik (Karyogramm) hinaus geht, und ist auch nur hierfür validiert. Der Anwender im Labor definiert hierfür vor Resultatgenerierung, welche Chromosomenaberrationen untersucht werden sollen. Welche dies zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung sein können, kann definiert werden.</p> <p>Weiterhin weisen wir darauf hin, dass bei einer Abrechnung der Untersuchung auf Trisomien 13, 18 und 21 zu Lasten der GKV (über eine Abrechnungsziffer im EBM für die NIPT für genau diese Trisomien) die gleichzeitige Rechnungstellung eines „privaten Zusatzhonorars“ für die Testung auf weitere Chromosomen aus der gleichen Probe (siehe vorgenannte Pressemitteilung der Berufsverbände) aus unserer Sicht rechtswidrig ist. Daher entfällt auch die Argumentation der beiden Berufsverbände, die Folgekosten würden die GKV belasten.</p> <p>Angesichts der Kostenrelationen würden Schwangere, die einen Informationsgehalt ähnlich wie in der Zytogenetik üblich wünschen, die Leistung ohnehin vollständig privat zahlen müssen.</p> <p>Sollte dennoch Bedenken in diese Richtung bestehen, kann man aus unserer Sicht auch unproblematisch in den Qualitätsanforderungen festlegen, dass der Befundbericht der von der GKV erstatteten Tests hinsichtlich genetischer Auffälligkeiten nur die Informationen zu den Trisomien 13, 18 und 21 enthalten darf.</p>
<p>Abschließend möchte Illumina noch auf die folgenden Daten hinweisen, welche den Zusammenhang zwischen der Einführung der NIPT in die Regelversorgung und Schwangerschaftsabbruchraten untersucht haben.</p>	<p>Die Übersicht zeigt, dass in den USA, Niederlande und Großbritannien die Abbruchraten bei positiver Diagnose auf Trisomie 21 nach Einführung der NIPT gesunken sind. Leicht gestiegen sind sie in Ländern, die ohnehin eine nahezu 100%ige Abbruchrate vor Einführung der NIPT hatten (Dänemark, Frankreich, Spanien). Die Resultate legen nahe, dass die NIPT nicht den entscheidenden Unterschied macht. Vielmehr ist davon auszugehen, dass kulturelle Unterschiede und Unterschiede in Beratungsstrukturen entscheidender für die Entwicklung der Abbruchraten sind.</p>

Illumina bittet diese Analyse der Regelversorgung in anderen Ländern auch deshalb zu berücksichtigen, um die Möglichkeiten einer differenzierten Auseinandersetzung mit einer möglichen Diagnose Trisomie aufzuzeigen und wertzuschätzen.

Quelle	Land	Abbruchrate nach Einführung von NIPT ^a	Abbruchrate vor Einführung von NIPT (Zeitraum) ^b
Pettit et al. 2014	USA	63%	67% (1995-2011) ¹
Vahanian et al. 2014	USA	0%	67% (1995-2011) ¹
Beamon et al. 2014	USA	60%	67% (1995-2011) ¹
Tiller et al. 2015	USA	40%	67% (1995-2011) ¹
Dobson et al. 2016	USA	Einlinge: 64% Zwillinge: 40%	67% (1995-2011) ¹
Oepkes et al. 2016	Niederlande	86%	93% (2010) ²
Chitty et al. 2016	Großbritannien	NIPT: 70% IPD: 93% Gesamt: 79%	92% (2007-2008) ³
Gil et al. 2015, Gil et al. 2016	Großbritannien	NIPT: 44% IPD: 93% Gesamt: 73%	92% (2007-2008) ³
Gil et al. 2017	Spanien	100%	96% (2002-2004) ⁴
Le Conte et al. 2018	Frankreich	100%	96% (2002-2004) ⁴
Hill et al. 2017	Großbritannien	62,7%	92% (2007-2008) ³
Article Irish times ⁵	Dänemark	100%	97% (2010) ⁵

^a Die Abbruchrate wurde als Anteil von allen Schwangerschaften mit hohem Risiko für Down-Syndrom laut NIPT berechnet (falsch Positive und falsch Negative wurden ausgeschlossen).

^b Die Abbruchrate wurde als Anteil von allen Schwangerschaften berechnet, die eine gesicherte Diagnose von Down-Syndrom gemäß invasiver Pränataldiagnostik hatten.

Quellen hierzu:

1) Natoli, Ackerman et al. 2012

2) Verweij et al. 2013

3) Morris and Alberman 2009

4) Boyd et al. 2008

5) <https://www.irishtimes.com/opinion/letters/denmark-and-down-syndrome-1.3319280>

Sowie:

Beamon, C. J., Hardisty, E. E., Harris, S. C., & Vora, N. L. (2014). A single center's experience with noninvasive prenatal testing. *Genet Med*, 16(9), 681-687. doi:10.1038/gim.2014.20

Boyd, P. A., Devigan, C., Khoshnood, B., Loane, M., Garne, E., Dolk, H., & Group, E. W. (2008). Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG*, 115(6), 689-696. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x

Chitty, L. S., Wright, D., Hill, M., Verhoef, T. I., Daley, R., Lewis, C., . . . Morris, S. (2016). Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*, 354, i3426. doi:10.1136/bmj.i3426

Dobson, L. J., Reiff, E. S., Little, S. E., Wilkins-Haug, L., & Bromley, B. (2016). Patient choice and clinical outcomes following positive noninvasive prenatal screening for aneuploidy with cell-free DNA (cfDNA). *Prenat Diagn*, 36(5), 456-462. doi:10.1002/pd.4805

Gil, M. M., Giunta, G., Macalli, E. A., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2015). UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: factors affecting uptake. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(1), 67-73. doi:10.1002/uog.14683

Gil, M. M., Revello, R., Poon, L. C., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2016). Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47(1), 45-52. doi:10.1002/uog.15783

Gil, M. M., Brik, M., Casanova, C., Martin-Alonso, R., Verdejo, M., Ramírez, E., & Santacruz, B. (2017). Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 30(20), 2476-2482. doi:10.1080/14767058.2016

Hill, M., Barrett, A., Choolani, M., Lewis, C., Fisher, J., & Chitty, L. S. (2017). Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn*, 37(13), 1281-1290. doi:10.1002/pd.5182

Irish times, 2017 <https://www.irishtimes.com/opinion/letters/denmark-and-down-syndrome-1.3319280>

Le Conte, G., Letourneau, A., Jani, J., Kleinfinger, P., Lohmann, L., Costa, J. M., & Benachi, A. (2018). Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52(3), 318-324. doi:10.1002/uog.18838

Morris, J. K., & Alberman, E. (2009). Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ*, 339, b3794. doi:10.1136/bmj.b3794

Natoli, J. L., Ackerman, D. L., McDermott, S., & Edwards, J. G. (2012). Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenat Diagn*, 32(2), 142-153. doi:10.1002/pd.2910

Oepkes, D., Page-Christiaens, G. C., Bax, C. J., Bekker, M. N., Bilardo, C. M., Boon, E. M., . . . and for the Dutch, N. C. (2016). Trial by Dutch laboratories for

evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn*, 36(12), 1083-1090. doi:10.1002/pd.4945

Pettit, K. E., Hull, A. D., Korty, L., Jones, M. C., & Pretorius, D. H. (2014). The utilization of circulating cell-free fetal DNA testing and decrease in invasive diagnostic procedures: an institutional experience. *J Perinatol*, 34(10), 750-753. doi:10.1038/jp.2014.102

Tiller, G. E., Kershberg, H. B., Goff, J., Coffeen, C., Liao, W., & Sehnert, A. J. (2015). Women's views and the impact of noninvasive prenatal testing on procedures in a managed care setting. *Prenat Diagn*, 35(5), 428-433. doi:10.1002/pd.4495

Vahanian, S. A., Baraa Allaf, M., Yeh, C., Chavez, M. R., Kinzler, W. L., & Vintzileos, A. M. (2014). Patient acceptance of non-invasive testing for fetal aneuploidy via cell-free fetal DNA. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 27(1), 106-109. doi:10.3109/14767058.2013.806477

Verweij, E. J., Oepkes, D., & de Boer, M. A. (2013). Changing attitudes towards termination of pregnancy for trisomy 21 with non-invasive prenatal trisomy testing: a population-based study in Dutch pregnant women. *Prenat Diagn*, 33(4), 397-399. doi:10.1002/pd.406

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Illumina Deutschland GmbH (Dr. Sven Schaffer) mit Professor Bernd Eiben (amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH)		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil (2 Personen).
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	-
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	-



Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern
Deutscher Ärztetag
HAUPTGESCHÄFTSFÜHRER

Berlin, 03.05.2019

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Tobias Nowoczyn
Hauptgeschäftsführer

Fon +49 30 400 456-400

Fax +49 30 400 456-380

E-Mail tobias.nowoczyn@baek.de

Diktatzeichen: Now/Pü/Vs

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail: nipd@g-ba.de

Frau

Dr. Annette Reuter

Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

Stellungnahmerecht gemäß § 91 Absatz 5 SGB V der Bundesärztekammer

Hier: Änderung der Mutterschaftsrichtlinie (MuRL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der MuRL

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zur Stellungnahme hinsichtlich der o. g. Änderung der MuRL danken wir Ihnen.

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat sich im Februar 2019 mit der NIPD befasst und folgendes Statement verabschiedet:

„Mit der Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) verbinden sich fundamentale ethische Fragen. Eine Verkürzung der Debatte um die Einführung der NIPD auf die Frage der Erstattung durch die GKV reicht nicht aus.

Seit der Entwicklung der NIPD lässt sich das Risiko einer autosomalen Trisomie (derzeit Trisomie 13, 18 und 21) durch die Analyse zellfreien fetalen Erbguts im Blut der Schwangeren bestimmen. Die NIPD kann – sofern sie zu einer Reduktion der durch die invasive Pränataldiagnostik bedingten Risiken, insbesondere Fehlgeburten, beiträgt – eine sinnvolle Ergänzung der vorgeburtlichen Risikoabklärung darstellen. Deshalb muss der Zugang für alle Versicherten gleichberechtigt möglich sein.

Den Anwendungsbereich für die NIPD einschließlich ihrer Voraussetzungen und Grenzen zu definieren, bleibt Aufgabe des Gesetzgebers. Dies erfordert eine breite gesellschaftspolitische Diskussion, wie die Gesellschaft mit Krankheit und Behinderung umgeht. Die Lebensbedingungen von Menschen mit Behinderung müssen verbessert, bestehende Barrieren abgebaut und eine gleichberechtigte Teilhabe im beruflichen wie im sozialen Bereich muss durch entsprechende Förder- und Betreuungsangebote sichergestellt werden. Dazu gehört auch ein klares Bekenntnis zur Unterstützung von Menschen mit Behinderung und deren Familien.

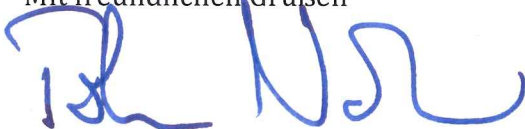
Die Ärzteschaft wird sich auch weiterhin für die Belange von Menschen mit Behinderung und deren Integration einsetzen: Es darf durch pränatale Untersuchungen niemals zu einer Diskriminierung von Eltern kommen, die sich für ein Kind mit Behinderung bzw. einer angeborenen Erkrankung entscheiden. Vielmehr verdienen sie und die Kinder die bestmögliche Solidarität der Gesellschaft.

Mit Blick auf die Konfliktsituation kann nur eine umfassende Information und Aufklärung sowie eine kompetente Beratung die Schwangere unterstützen, eine verantwortungsbewusste und selbstbestimmte Entscheidung zu treffen. Die Ärzteschaft fordert den Gesetzgeber daher auf, dafür Sorge zu tragen, dass Schwangere vor der Durchführung einer NIPD umfassend und ergebnisoffen von einem entsprechend qualifizierten Arzt über mögliche Konsequenzen dieser vorgeburtlichen genetischen Untersuchung beraten werden müssen. Diese Beratung darf nicht an Kapazitätsproblemen oder ungenügender Finanzierung scheitern.“

Die vorgesehenen inhaltlichen Änderungen der Mu-RL bilden diese vom Vorstand der Bundesärztekammer formulierten Rahmenbedingungen im Wesentlichen ab. Insbesondere der Hinzuziehung von Ärztinnen oder Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben (vgl. Teil B. „Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG“), wird wesentliche Bedeutung für die verantwortungsbewusste und selbstbestimmte Entscheidung der Schwangeren zugemessen. Wir weisen darauf hin, dass die Freistellung der Ärztinnen und Ärzte für diese Beratungsleistung und die angemessene Finanzierung verbindlich geregelt werden muss.

Aus unserer Sicht erscheint es mit Blick darauf, dass die Definition des Anwendungsbereiches der NIPD einschließlich ihrer Voraussetzungen und Grenzen Aufgabe des Gesetzgebers ist, sinnvoll, die politische Grundsatzdebatte zur NIPD im Deutschen Bundestag abzuwarten, bevor einzelne sozialrechtliche Fragen einer endgültigen Regelung zugeführt werden.

Mit freundlichen Grüßen



Tobias Nowoczyn



Lebenshilfe

*Teilhabe
statt Ausgrenzung*

Bundesvereinigung Lebenshilfe e.V., Leipziger Platz 15, 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. M-VL
Postfach 120606
10596 Berlin

Vorab per Mail am 03.05.2019 an
nipd@g-ba.de

**Bundesvereinigung
Lebenshilfe e.V.**

Bundesgeschäftsstelle
Leipziger Platz 15
10117 Berlin

Telefon: 0 30 20 64 11-0
Telefax: 0 30 20 64 11-2 04

bundesvereinigung@lebenshilfe.de
www.lebenshilfe.de

Bundesgeschäftsführung

Telefon: 0 30 20 64 11-101
Telefax: 0 30 20 64 11-201
jeanne.nicklas-faust@lebenshilfe.de

3. Mai 2019

Bundeschäftsvorstand:

Ulla Schmidt, MdB
Bundesministerin a. D.
(Bundesvorsitzende)
Rolf Flathmann
(Stv. Bundesvorsitzender)
Monika Haslberger
(Stv. Bundesvorsitzende)
Stephan Hüppler
(Schatzmeister)
Prof. Dr. Dr. Christian Bernzen
Ramona Günther
Andreas Henke
Hubert Hüppe
Bärbel Kehl-Maurer
Prof. Dr. Theo Klauß
Doris Langenkamp
Dr. Peter Masuch
Ralf Rauch
Sebastian Urbanski
Tina Winter

Bundesgeschäftsführerin:

Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust

Bankverbindung:

Sparkasse Marburg-Biedenkopf
IBAN: DE21 5335 0000 0000 0604 10
BIC: HE LA DE F1 MAR

USt.Id-Nr. DE 113 347 507
Steuer-Nr. 3125000059

Spendenkonto:

Volksbank Mittelhessen
IBAN: DE43 5139 0000 0000 5005 00
BIC: VBMHDE5F

Vereinssitz Marburg
AG Marburg VR 972

Stellungnahmeverfahren des G-BA zur „Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-Invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL“

Sehr geehrter Herr Professor Hecken,
sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit übersende ich Ihnen die Stellungnahme der Bundesvereinigung Lebenshilfe e.V. zum Beschlusssentwurf vom 22. März 2019 samt Anlagen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust
Bundesgeschäftsführerin



Vorgeburtliche Untersuchungen

im Besonderen Testverfahren
auf das Vorliegen eines Down-Syndroms

Positionspapier der Bundesvereinigung Lebenshilfe



Lebenshilfe

*Teilhabe
statt Ausgrenzung*

Impressum

Herausgeber

Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.

Raiffeisenstraße 18

35043 Marburg

Tel. 06421 491-0, Fax 06421 491-167

E-Mail: bundesvereinigung@lebenshilfe.de

Internet: www.lebenshilfe.de

Beraten vom Bundesvorstand, der Bundeskammer, dem Bundeselternrat und dem Rat behinderter Menschen, beschlossen im März 2018

Übersetzung in Leichte Sprache

Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust, Nina Krüger

Geprüft durch die Prüfergruppe der BV Lebenshilfe

Gestaltung

Heike Hallenberger

Titelfoto

© Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V., David Maurer

Grafiken

©Lebenshilfe für Menschen mit geistiger Behinderung Bremen e. V., Illustrator Stefan Albers, Atelier Fleetinsel, 2013

© Bundesvereinigung Lebenshilfe

Stand März 2018



Die Lebenshilfe setzt sich seit 60 Jahren für Menschen mit Behinderung ein. Besonders für Menschen, die geistig behindert genannt werden. Wir sagen auch: Menschen mit Lernschwierigkeiten.



Die Lebenshilfe findet: Es ist normal verschieden zu sein. Jeder Mensch ist einzigartig und wertvoll. Menschen mit Behinderung und ihre Familien sollen die Unterstützung bekommen, die sie brauchen.

Und niemand soll Menschen mit Behinderung ausgrenzen.



Die Lebenshilfe hat einen Text dazu geschrieben. Darin sagt sie ihre Meinung zu Untersuchungen in der Schwangerschaft.



Schwangere Frauen können verschiedene Untersuchungen machen lassen. So können sie sehen, ob es dem Kind gut geht.

Das nennt man vorgeburtliche Untersuchungen. Es gibt auch Untersuchungen, die vor der Geburt zeigen: Das Baby hat eine Behinderung. Dann wird das Kind häufig abgetrieben. Das heißt: Es kommt nicht zur Welt.



Manchmal bereiten sich die Eltern auch auf das Kind mit Behinderung vor. Zum Beispiel suchen sie ein besonderes Krankenhaus für die Geburt aus. Und bereiten zuhause alle für das Kind vor.



Seit fünf Jahren gibt es eine Blut-Untersuchung. Damit kann man am Anfang der Schwangerschaft feststellen, ob das Kind ein Down-Syndrom hat.

Diese Untersuchung könnte man bei allen Frauen machen.

Das heißt dann Reihen-Untersuchung.



Die Lebenshilfe findet:
Alle Menschen sind gleich viel wert.

Deshalb ist es nicht in Ordnung, bei allen Schwangeren nach Menschen mit Down-Syndrom zu suchen.



Die Krankenkasse soll eine solche Untersuchung nicht bezahlen.

Schwangere müssen vor den Untersuchungen gut beraten werden.



Zum Beispiel:
Was kann die Untersuchung herausfinden?
Wie ist das Leben mit einem behinderten Kind?

Einführung

Die Lebenshilfe steht für die Interessenvertretung von Menschen mit geistiger Behinderung und ihrer Familien. Vor fast 60 Jahren haben Eltern und Fachleute sie als „Lebenshilfe für das geistig behinderte Kind“ gegründet. Damit hat sich die Lebenshilfe von Anfang an für eine bedarfsgerechte Unterstützung von Kindern mit Behinderung eingesetzt – da, wo sie und ihre Familien leben. Seit ihrer Gründung hat sich die Lebenshilfe auch darum bemüht, das Bild von Menschen mit geistiger Behinderung in der Gesellschaft zu verändern: Bei ihrer Gründung galten Kinder mit geistiger Behinderung als „bildungsunfähig“, und nicht lange zuvor im Nationalsozialismus sogar als lebensunwert. Tom Mutters, der Gründer der

Lebenshilfe, war es, der sich mit der noch jungen Bürgerbewegung für die Schaffung geeigneter Schulen und die Einführung der Schulpflicht für Kinder mit geistiger Behinderung in den sechziger Jahren einsetzte. Tom Mutters machte mit seinen Mitstreitern, mit Eltern und Fachleuten deutlich, Menschen mit geistiger Behinderung können und wollen lernen, können und wollen arbeiten.

Seit dieser Zeit hat sich eine Menge getan, dennoch begegnen Menschen mit geistiger Behinderung auch heute noch Vorbehalten und Vorurteilen in der Gesellschaft. Diesen entgegenzuwirken sieht die Lebenshilfe nach wie vor als sehr dringliche Aufgabe an.

Ausgangslage

Untersuchungen während der Schwangerschaft wurden eingeführt, um die Müttersterblichkeit zu vermindern und die Gesundheit von Mutter und Kind zu bewahren. Daneben wurden schon seit Anfang der sechziger Jahre Untersuchungen auf mögliche Behinderungen des Ungeborenen durchgeführt. Daraus entwickelten sich in den folgenden Jahrzehnten vorgeburtliche Untersuchungen, die Pränataldiagnostik, die gezielt nach bestimmten Behinderungen suchen.

Das Ziel der Pränataldiagnostik ist die frühzeitige und vollständige Diagnose von Veränderungen der Chromosomen wie beispielsweise der Trisomie 21, genetischen Störungen wie beispielsweise der Mukoviszidose oder auch Fehlbildungen mit und ohne genetische Ursachen. Dazu werden Ultraschall, Fruchtwasseruntersuchungen und seit 2012 eine Untersuchung genetischen Materials aus dem Blut der Mutter eingesetzt.

Pränataldiagnostik wird selektiv genannt, wenn sich aus ihren Ergebnissen in der Regel keine the-

rapeutischen Maßnahmen ableiten, sondern nur die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch.

Der Anlass zur Durchführung der Pränataldiagnostik ist unterschiedlich: Nach einer Untersuchung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung erfolgt in fünf von sechs der Schwangerschaften eine pränatale Diagnostik¹ in Bezug auf eine Behinderung des Kindes. Diese Untersuchungen erfolgen zumeist ohne medizinische Indikation und sind eher mit Reihenuntersuchungen zu vergleichen als mit einer gezielten Diagnostik.

Bei Frauen, die ein erhöhtes familiäres Risiko aufweisen, bereits ein Kind mit Behinderung bekommen haben oder bei denen sich bestimmte Vorzeichen einer Behinderung gezeigt haben, findet dagegen eine gezielte Untersuchung statt. Bei dieser Form der Pränataldiagnostik findet häufig eine humangenetische Beratung und Aufklärung statt, nach der die durchzuführenden Maßnahmen geplant werden.

1 Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik. Repräsentative Befragung Schwangerer zum Thema Pränataldiagnostik 2006, BZgA Düsseldorf (2007)

Bei der ungezielten Pränataldiagnostik dagegen ist eine umfassende Aufklärung und Information der werdenden Mutter sehr selten². Dafür sind Ärzte in ihrer Ausbildung zu qualifizieren und regelmäßig weiterzubilden. Die Lebenswirklichkeit der Menschen mit Behinderung und ihrer Familien – speziell der Menschen mit Down-Syndrom – muss Bestandteil der Ausbildung der Ärzte sein.

Aus der Weiterentwicklung der Pränataldiagnostik, könnte man den Schluss ziehen, dass die Gesellschaft ein besonders großes Interesse an der Vermeidung behinderten Lebens hat. Parallel dazu ist allerdings festzustellen, dass der gesetzliche Schutz von Menschen mit Behinderung, ihre zunehmende Gleichstellung und die individuellen Unterstützungs- und Fördermöglichkeiten für Menschen mit Behinderung aktuell besonders ausgeprägt sind. Daraus lassen sich zwei parallele gesellschaftliche Trends ableiten: Einerseits passiert viel, damit Kinder mit Behinderung nicht geboren werden, sondern einem Abbruch zugeführt werden. Andererseits werden Menschen mit Behinderung umfassend unterstützt, wenn sie geboren sind.

Zumeist bereitet die Aufklärung zu vorgeburtlichen Untersuchungen in Deutschland Frauen und Paare nicht auf den Befund einer Behinderung vor. Es wird häufig weder zum weiteren Vorgehen noch über das Leben mit einem behinderten Kind

aufgeklärt. Dagegen kann die gesellschaftliche Erwartungshaltung, ein Kind mit Behinderung müsse nicht mehr sein, dazu führen, dass es Eltern schwerer fällt, ihr Kind mit Behinderung anzunehmen. Da 95 % der Behinderungen nach der Geburt entstehen, bleibt Behinderung jedenfalls ein Phänomen unserer Gesellschaft. Daher sollte ein Leben mit Behinderung nicht zusätzlich durch einen diskriminierenden Blick erschwert werden. Die UN-Behindertenrechtskonvention steht dafür, Menschen mit Behinderung in ihrem Beitrag für die Gesellschaft wertzuschätzen³ – diese Verpflichtung hat Deutschland mit der Ratifizierung übernommen.

Grundsätzlich ist eine Beratung durchzuführen, besonders bei auffälligen Befunden vorgeburtlicher Untersuchungen. Die Beratung soll unabhängig und ergebnisoffen sein. Dabei müssen auch die positiven Aspekte im Leben von Menschen mit Behinderung und ihrer Familien – speziell der Menschen mit Down-Syndrom thematisiert werden. Dies ist ein notwendiger Bestandteil der Dokumentation.

Auch mit der Einführung des Bluttests bleibt das Dilemma bestehen, dass ausgerechnet das Down-Syndrom die Leitbehinderung der Pränataldiagnostik ist, obwohl Menschen mit Down-Syndrom in unserer Gesellschaft ein glückliches und erfülltes Leben führen können – häufig weitgehend selbstständig.

2 BZgA aaO; zusätzlich Woopen et al. 2013

3 Siehe Präambel m) und Artikel 8 der Convention on the Rights of Persons with Disabilities, UN Doc. A/RES/61/106, 2007, Deutsche Übersetzung beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales unter <http://www.bmas.de/DE/Service/Publikationen/a729-un-konvention.html>

Forderungen der Lebenshilfe

1. Menschen mit und ohne Behinderung haben die gleiche Würde und sind in gleicher Weise zu respektieren und zu achten.

Daher fordert die Lebenshilfe, vorgeburtliche Untersuchungen auf Behinderungen nicht zu nutzen, um ein Leben mit Behinderung zu verhindern.

2. Aufklärung und Beratung zum Leben mit Behinderung wie auch zu den Möglichkeiten, Grenzen und möglichen Folgen vorgeburtlicher Untersuchungen sind eine wichtige Grundlage für die Entscheidung von Schwangeren und Paaren.

Daher fordert die Lebenshilfe, Frauen vor der Durchführung von vorgeburtlichen Untersuchungen ergebnisoffen und umfassend aufzuklären.

3. Bei auffälligen Befunden vorgeburtlicher Untersuchungen ist Frauen und Paaren eine umfassende und interdisziplinäre Beratung und Unterstützung zu gewähren, die auch auf das Leben mit einem behinderten Kind eingeht.

Daher fordert die Lebenshilfe, die Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes zu einer besseren Information und Beratung von Paaren mit auffälligem Befund in der Praxis umzusetzen. Diese sind zwingend in unabhängigen Beratungsstellen durchzuführen. Dabei sind Selbsthilfeorganisationen zu beteiligen.

4. Die Durchführung von vorgeburtlichen Untersuchungen als Reihenuntersuchung bei allen Schwangeren stellt eine Diskriminierung von Menschen mit Behinderung dar, da ein allgemeines Interesse an einer Entscheidung zum Abbruch einer Schwangerschaft bei behindertem Kind unterstellt werden könnte.

Daher fordert die Lebenshilfe, vorgeburtliche Untersuchungen auf Behinderungen nicht als Reihenuntersuchung durchzuführen.

5. Die Durchführung des Praenatest als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung gibt das Signal, eine solche Untersuchung sei grundsätzlich sinnvoll.

Daher fordert die Lebenshilfe, den Praenatest nicht als Leistung der Krankenversicherung anzubieten.

6. Die von Deutschland ratifizierte UN-Behindertenrechtskonvention fordert, den Beitrag behinderter Menschen zur Gesellschaft wertzuschätzen.

Daher fordert die Lebenshilfe, Menschen mit Behinderung als gleichberechtigte Mitbürger anzuerkennen und nicht herabzuwürdigen oder zu diskriminieren.

Berlin, im März 2018

Bundesvereinigung Lebenshilfe e.V.

Raiffeisenstraße 18, 35043 Marburg
Tel. 06421 491-0, Fax 06421 491-167

Leipziger Platz 15, 10117 Berlin
Tel. 030 206411-0, Fax 030 206411-204

bundesvereinigung@lebenshilfe.de
www.lebenshilfe.de



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aufnahme von Bluttests auf Trisomie 21 in die Mutterschaftsrichtlinien

Die Bundesvereinigung Lebenshilfe setzt sich seit über 60 Jahren als Selbsthilfevereinigung, Eltern- und Fachverband für Menschen mit geistiger Behinderung und ihre Familien ein. In über 500 Orts- und Kreisvereinigungen, 16 Landesverbänden und rund 4.300 Diensten und Einrichtungen der Lebenshilfe sind mehr als 125.000 Mitglieder aktiv. Die Ziele der Lebenshilfe sind umfassende Teilhabe und Inklusion sowie die Umsetzung der Behindertenrechtskonvention der Vereinten Nationen in Deutschland.

1. Vorbemerkung:

Die Bundesvereinigung Lebenshilfe hat sich in ihrem Positionspapier zu vorgeburtlichen Untersuchungen (siehe Anlage) gegen die Finanzierung von Bluttests auf Trisomie 21 durch die gesetzliche Krankenversicherung ausgesprochen. Auch die gemeinsame Stellungnahme „Ja zur Vielfalt des menschlichen Lebens“ (siehe Anlage) spricht sich gegen eine Finanzierung durch Krankenkassen aus.

Stattdessen fordert die Bundesvereinigung Lebenshilfe eine umfassende Beratung zum Leben mit Down-Syndrom, insbesondere im Rahmen der im Gendiagnostikgesetz bereits verankerten Beratung **vor und nach** genetischer Diagnostik wie auch der im Schwangerschaftskonfliktgesetz bereits vorgesehenen Beratung bei auffälligem Befund. Obwohl beide Gesetze schon seit langem gelten, berichten Frauen und Paare immer wieder von unzureichender, auf die Abtreibung des Kindes zielender Beratung, die eben nicht als Grundlage für eine ergebnisoffene Entscheidung für oder gegen die Fortsetzung einer Schwangerschaft geeignet ist.

**Bundesvereinigung
Lebenshilfe e.V.**

Bundesgeschäftsstelle
Leipziger Platz 15
10117 Berlin

Telefon: 0 30 20 64 11-0
Telefax: 0 30 20 64 11-2 04

bundesvereinigung@lebenshilfe.de
www.lebenshilfe.de

Bundesgeschäftsführung

Telefon: 0 30 20 64 11 - 101
bzw. 0 64 21 491 - 151
Telefax: 0 30 20 64 11 - 601

Jeanne.Nicklas-Faust@lebenshilfe.de

3. Mai 2019

Vor diesem Hintergrund die Finanzierung von Bluttests auf Trisomie 21 durch die gesetzlichen Krankenkassen vorzusehen, verschärft die gesellschaftliche Erwartungshaltung an Schwangere, auszuschließen, dass ein Kind mit Trisomie zur Welt kommt.

Die Bundesvereinigung Lebenshilfe nimmt als positiven Aspekt wahr, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschlussentwurf zumindest eine Begrenzung der Krankenkassenfinanzierung der nicht invasiven Pränataldiagnostik vorsieht. In diesem Zusammenhang verweist die Lebenshilfe auch auf die gemeinsame Stellungnahme von donum vitae und dem Bundesverband der niedergelassenen Pränatalmediziner, die Voraussetzungen für die Finanzierung bei medizinisch indizierten Fällen benennt – der Grundlage, auf der üblicherweise Verfahren in den Leistungskatalog der Krankenversicherung aufgenommen werden. Eine Kostenübernahme ohne medizinische Indikation ist in jedem Fall abzulehnen.

Die Eckpunkte für eine medizinische Indikationsstellung sind hinreichend klar zu formulieren, um tatsächlich eine Begrenzung der Indikation auf diese Fälle sicherzustellen, da eine Ausweitung jedenfalls zu erwarten ist. In diesem Zusammenhang weist die Lebenshilfe darauf hin, dass schon die Aufnahme der Bluttests in die Mutterschaftsrichtlinie dazu führt, einen „medizinischen Nutzen dieser Tests“ für Schwangere und die behandelnden Frauenärztinnen und –ärzte zu suggerieren.

2. Zu den Eckpunkten der Entscheidung im Einzelnen:

2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT:

Wie bereits in der Stellungnahme der Bundesvereinigung Lebenshilfe zum Vorbericht ausgeführt, überschätzt die Darstellung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Testgüte der untersuchten Verfahren.

Dies ist auf Zweierlei zurückzuführen: Zum einen wird in der Analyse der Anteil an Testversagern nicht berücksichtigt, dies erhöht fälschlicherweise die Werte für Sensitivität und Spezifität. Zum anderen wurden auch Studien mit großem Verzerrungspotenzial in die Analyse aufgenommen, dies kann neben einer Verfälschung des Ergebnisses zu einer Überschätzung der statistischen Aussagekraft der Methoden führen. Damit wird die von Herstellern geäußerte Aussagekraft und Sicherheit der Ergebnisse nicht einzuhalten sein, wird aber trotz Einschränkung im Fazit transportiert.

Unverständlich ist, warum der G-BA trotz der Aussage im Abschlussbericht des IQWiG, dass die Ergebnisse für Trisomie 13 und 18 nicht robust seien, diese in den Beschluss einbezieht. Das IQWiG hat in diesem Verfahren ja gerade den Auftrag erhalten die wissenschaftliche Expertise herzustellen – insofern ist nicht nachzuvollziehen, warum sich der G-BA den Bewertungen nicht anschließt, sondern in seinem Beschlussentwurf darüber hinwegsetzt.

Weiterhin fordert die Bundesvereinigung Lebenshilfe, als Qualitätsmerkmal den Anteil fetaler Zellen zu definieren, da dies die Anzahl an fehlerhaften Testergebnissen begrenzt und die Qualität des Testes sichert.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit:

In diesem Abschnitt wird insbesondere auf die individuelle Auseinandersetzung der Schwangeren mit ihrer Situation abgestellt, mithin eine „psychische“ Indikation zur Kostenübernahme der NIPT angesprochen. Es bleibt im Beschluss völlig unklar, wie diese „Indikation“ bestimmt ist, welche Ursache für die Beunruhigung der Schwangeren vorliegt: Ist es ein erhöhtes Risiko, sei es durch vorhergegangene Untersuchungen, einen Befund beim Ultraschall oder ist es eine spezifische Konstellation bei der Schwangeren selbst? In dieser Unklarheit und Zuspitzung auf eher weiche, psychische Faktoren ist dies keine in der Begründung ausgeführte Begrenzung der Kostenübernahme und könnte schlimmstenfalls zu einer Art Reihenuntersuchung führen, bei der Untersuchungen ohne individuelle Indikation durchgeführt werden.

Damit die Indikation für niedergelassene Frauenärztinnen und –ärzte handhabbar ist, braucht es hierfür klare Eckpunkte, die wie in der Begründung ausgeführt, eine begrenzte medizinische Indikation als Voraussetzung für eine Kostenübernahme definieren. Hierzu verweist die Bundesvereinigung Lebenshilfe auf die Eckpunkte aus der Stellungnahme der niedergelassenen Pränatalmediziner mit donum vitae (Gemeinsame Stellungnahme des Vorstandes von donum vitae zur Förderung des Schutzes des menschlichen Lebens e.V. und des Vorstandes des BVNP - Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner e.V. unter <https://www.donumvitae.org/presse/meldung/donum-vitae-und-bvnp-zu-nipts-als-kassenleistung>) vom 5. März 2019.

Die in Beschlussentwurf formulierte mögliche Indikation ist zudem völlig unabhängig von der im Abschlussbericht klar dargestellten Abhängigkeit der

Testgüte von der jeweiligen Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom zu erwarten. Die Aussagekraft der NIPT ist für Frauen mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit deutlich schlechter als für solche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom zu erwarten. In der gemischten Population, die sich aus den vom IQWiG bewerteten Studien ergibt, ist bereits bei 17,4 % der Frauen ein falsch positives Ergebnis zu erwarten (siehe Seite 15 Abschlussbericht, zweitletzte Zeile), dieser Anteil steigt für Frauen mit niedriger Wahrscheinlichkeit weiter an.

Sollte sich eine Krankenkassenfinanzierung an medizinischer Sinnhaftigkeit orientieren, wäre es daher sinnvoll mit der Indikationsstellung an einem erhöhten Risiko für eine Trisomie anzusetzen, z. B. nach einem Befund, der auf eine Trisomie hinweist und andernfalls eine invasive Abklärung zur Folge haben würde.

Ergänzend ist hier darauf hinzuweisen, dass die Eingriffsrisiken der invasiven Verfahren aktuell deutlich niedriger sind als im Bericht des IQWiG angegeben, darauf weisen die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen bereits hin. Auch ist die Zahl der invasiven Untersuchungen in den letzten Jahren bereits erheblich abgesunken, das IQWiG verweist in seinem Fazit auch darauf, dass keineswegs sicher ist, dass durch eine Aufnahme der Bluttests in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung die Zahlen weiter sinken.

Die Patientenvertretung vertritt die Auffassung, dass eine Finanzierung durch die gesetzliche Krankenversicherung erst für eine Durchführung ab der zwölften Schwangerschaftswoche sinnvoll sei. Hierfür werden verschiedene Argumente aufgeführt: Zunächst die Rate an Spontanaborten in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen bei bestehenden Fehlbildungen der Frucht, diese nimmt nach der zwölften Schwangerschaftswoche deutlich ab. Gleichzeitig sinkt das Risiko an Testversagern, da der Anteil fetaler DNA in der zwölften Schwangerschaftswoche deutlich höher ist als in früheren Schwangerschaftsstadien. Da es sich zudem bei dem Test nicht um eine Diagnostik, sondern eine Risikoeinschätzung handelt, der eine Bestätigungsdiagnostik mit Invasiven Methoden nachgeschaltet ist, ergibt sich ein sinnvoller Untersuchungsablauf bei einer Testdurchführung in der zwölften Woche, da die Bestätigungsuntersuchungen dann unmittelbar an die Ergebnismitteilung angeschlossen werden können.

Die Bundesvereinigung Lebenshilfe teilt die Begründung und unterstützt den Vorschlag der Patientenvertretung.

Schließlich besteht bei einer früheren Durchführung die Gefahr, dass Frauen ohne Bestätigungsuntersuchung unmittelbar einen Schwangerschaftsabbruch durchführen lassen, in der bei fehlender Beratung fälschlichen Auffassung, das Ergebnis sei eine sichere Diagnose einer Trisomie. Zur Klarstellung, welche Schwangerschaftswoche gemeint ist, wäre es hier sinnvoll in der Definition der Schwangerschaftswoche (SSW) die untere Gestationsaltersgrenze für die NIPT-Untersuchung bei 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.

Zu 2.5 Regelung zur Qualitätssicherung

Aufklärung und Beratung: Die Aufklärung und Beratung vor und nach der Untersuchung gemäß § 15 Gendiagnostikgesetz ist für Maßnahmen der pränatalen Diagnostik bereits heute verpflichtend. Es gibt Anhaltspunkte, nicht zuletzt durch aktuelle Studien, dass eine entsprechende Aufklärung und Beratung häufig nicht oder nur unzureichend stattfindet. Damit ist zum einen eine informierte Entscheidung für oder gegen bestimmte Testverfahren nicht möglich, zum anderen wird die Chance verpasst, Schwangeren und ihren Partnern eine Auseinandersetzung mit möglichen Folgen aus der Testung zu eröffnen. Weiterhin ist der Lebenshilfe aus zahlreichen Erfahrungsberichten von Frauen, die Mütter von Kindern mit Beeinträchtigung sind, wie auch von Schwangeren, die sich für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden haben, bekannt, dass die ärztliche Information, Aufklärung und Beratung zum Leben mit einem Kind mit Behinderung auch heute häufig nicht sachgerecht ist.

So hatte beispielsweise die Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung aus dem Jahr 2006 gezeigt, dass die Anforderungen an eine umfassende Aufklärung vor einer Untersuchung nicht erfüllt werden. Als Ursache wird von den Autorinnen der Studie angegeben, dass sowohl die Schwangeren als auch die Ärztinnen und Ärzte daran kein Interesse haben. Dieser Mangel zeigt sich besonders dann, wenn wider Erwarten ein positives Testergebnis vorliegt. Dann geben Frauen an, dass sie unzureichend informiert sind und mit der Situation schwer umgehen können.

Das Schwangerschaftskonfliktgesetz sieht seit der Reform im Jahre 2008 vor, dass Ärztinnen und Ärzte Schwangere mit positivem Befund auf ihren Rechtsanspruch auf psychosoziale Beratung hinweisen und sie mit ihrem Einverständnis an

Beratungsstellen und Selbsthilfeverbände vermitteln müssen. Auch sind Ärzte zu beteiligen, die sich mit dem Leben mit Beeinträchtigung auskennen.

Daher unterstützt die Lebenshilfe den Vorschlag der Patientenvertretung, die Selbsthilfeberatung von Familien mit behinderten Kindern stärker zu nutzen. Leitend hierfür ist, dass Schwangere, die sich für einen Abbruch entscheiden, in ihrem weiteren Leben immer wieder auch mit Menschen mit Trisomie 21 begegnen, sei es im Bus oder beim Bäcker, und in dieser Situation sicher sein sollten, für sich die richtige Entscheidung getroffen zu haben. Dabei begegnen ihnen häufig Menschen mit Trisomie 21, die häufig in keiner Weise dem Bild entsprechen, das ihnen bei der Aufklärung vermittelt wurde. Schwangeren, die sich entscheiden, die Schwangerschaft fortzusetzen – nach aktuellen Studien bis zu 30 % - sollten in diesem Zusammenhang Paten und langfristige Begleiter an die Seite gestellt werden.

Berlin, den 3. Mai 2019

Prof. Dr. med. Jeanne Nicklas-Faust

„JA“ zur Vielfalt des menschlichen Lebens!

Gemeinsame Stellungnahme

Deshalb

- Aufklärung über das Leben mit Beeinträchtigungen!
- Keine Bluttests auf genetische Abweichungen (NIPT) auf Kassenkosten!
- Mehr und bessere Beratungsangebote vor, während und nach vorgeburtlichen Untersuchungen mit Beteiligung der Behindertenselbsthilfe!

Den Bluttest auf genetische Abweichungen (NIPT) in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufzunehmen bedeutet:

- Die Angst vor Behinderung zu verstärken.
- Die Diskriminierung von Menschen mit Beeinträchtigungen zu verschärfen.
- Menschen mit Beeinträchtigungen in unserer Gesellschaft als „vermeidbar“ und nicht willkommen zu bewerten.
- Die Verpflichtungen der UN Behindertenrechtskonvention nicht zu beachten.
- Mit dem Eindruck, dieser Test sei medizinisch sinnvoll, falsche Hoffnungen bei werdenden Eltern zu wecken.
- Den Druck auf Schwangere „alles zu tun, alles zu testen“ zu erhöhen.
- Die Tür für die Kassenzulassung weiterer Tests auf genetische Merkmale zu öffnen.

Die Unterzeichner der Stellungnahme finden Sie auf der Rückseite.



Arbeitskreis
DOWN-Syndrom e.V.



Arbeitskreis Down-Syndrom Kassel e.V.
akdownkassel@aol.com

BIO SKOP

B.A.G
SELBSTHILFE



autismus
Deutschland e.V.

Bundesverband zur Förderung
von Menschen mit Autismus



Anthropoi
Selbsthilfe
Gemeinsam Mensch sein.



Menschen mit
Down-Syndrom,
Eltern & Freunde e.V.
(Würzburg)



ZENTRUM
FÜR BEWEGTE
KUNST E.V.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

NIPD Genetics Public Company Limited	
3. Mai, 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Werte der geforderten Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität sind zu eng gefasst.	Die Konfidenzintervalle in Anlage 2 basieren auf der IQWiG Studie, welche alle NIPT-Proben aus den herangezogenen Veröffentlichungen bewertet hat. Die dadurch bedingte hohe Probenzahl resultiert in sehr eng gefassten Konfidenzintervallwerten für die berechnete, kombinierte Sensitivität und Spezifität. Diese Konfidenzniveaus können im Rahmen einer klinischen Validierungsstudie von einem einzelnen NIPT-Anbieter nicht erreicht werden, da die heranziehbare Probenzahl signifikant kleiner ausfällt.
Anlage 3, B4: „Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen.“ Diese Aussage ist irreführend oder widersprüchlich.	NIPT wird derzeit nicht allen Schwangeren als primärer Screeningtest angeboten, sondern ist nur für Hochrisiko-Schwangerschaften indiziert. Des Weiteren müssen positive NIPT-Befunde durch eine invasive Pränataldiagnostik bestätigt werden.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

NIPD Genetics Public Company Limited		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
<u>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</u>	<u>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</u>	<u>Wir nehmen teil.</u>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Diakonisches Werk Württemberg, Postfach 10 11 51, 70010 Stuttgart

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Prof. Josef Hecken
Gutenbergstraße 13**

10587 Berlin

Claudia Heinkel

Leiterin der Pua-Fachstelle
für Information, Aufklärung,
Beratung zu Pränataldiagnostik
und Reproduktionsmedizin

Telefon: +49 711 1656-341
Telefax: +49 711 165649-341

Heinkel.C@diakonie-wue.de

**Löwentorzentrum
Heilbronner Str. 180
70191 Stuttgart**

Unsere Zeichen: Hei

3. Mai 2019

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): *Stellungnahme von 12 Verbänden und Organisationen*

Sehr geehrter Herr Professor Hecken,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien zur Aufnahme des NIPT auf die Trisomien 13, 18 und 21 eröffnet.

Das Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik und die Diakonie Württemberg leiten Ihnen eine gemeinsame Stellungnahme zur Frage einer Kassenleistung für den NIPT weiter, die wir anlässlich der Orientierungsdebatte des Deutschen Bundestags am 11. April 2019 erarbeitet haben und die zehn weitere Verbände, Organisationen und Initiativen unterstützen. Dazu gehören Verbände der Behindertenhilfe und Selbsthilfe wie der BeB, der bvkm, die IsL, Kids Hamburg, die Turner-Syndrom-Vereinigung Deutschland oder das Weibernetz, Berufsverbände und Organisationen wie der BfHD oder die ZGF in Bremen und kritische Initiativen wie BioSkop oder das GeN (siehe Anlage).

Auch wenn diese Verbände, Organisationen und Initiativen nicht zum Kreis der Stellungnahmeberechtigten gehören, bitten wir Sie, die Argumente dieser Verbände und Organisationen der Zivilgesellschaft im weiteren Entscheidungsprozess zu berücksichtigen.

Wir setzen uns in dieser Stellungnahme mit den Argumenten der Befürworterinnen und Befürwortern einer Kassenleistung des NIPT auseinander und sprechen uns aus guten Gründen gegen eine Aufnahme des NIPT in den Leistungskatalog der GKV aus:

- I. Die beabsichtigte Kassenzulassung des NIPT „in den engen Grenzen einer Risikoschwangerschaft“ ist nicht realistisch.
- II. Der NIPT hat ein hohes Diskriminierungspotential. Eine Kassenzulassung würde den werdenden Eltern seine Nutzung als medizinisch sinnvoll, verantwortlich und sozial erwünscht nahelegen. Da der Test ohne therapeutische Handlungsoption ist und nur den Merkmalsträger identifizieren kann, verbindet sich damit zugleich die Botschaft an die werdenden Eltern: Ein Kind mit bspw. Trisomie 21 ist ein vermeidbares und zu vermeidendes Risiko. Das steht jedoch grundsätzlich im Widerspruch zu den Zielen der UN-Behindertenrechtskonvention (UN-BRK) wie auch zu unse-

rem gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch eine unverlierbaren Würde hat.

- III. Der NIPT als Kassenleistung würde das Recht der Frauen auf Selbstbestimmung nicht stärken. Vielmehr würde er die Erklärungsnot der werdenden Eltern noch erhöhen, die sich gegen diesen Test und ggfs. für ihr Kind mit Behinderung entscheiden.
- IV. Der NIPT hat keinen medizinischen Nutzen. Damit fehlt unseres Erachtens die Grundlage für die Aufnahme dieses Tests in den Leistungskatalog der GKV.
- V. Es ist nicht Aufgabe der GKV, allen Frauen gleichermaßen einen Zugang zu einer medizinischen Leistung zu gewähren, die in hohem Maße diskriminierend ist.

Vertreterinnen des Netzwerks gegen Selektion durch PND, der Diakonie Württemberg und einiger Verbände und Organisationen, die die gemeinsame Stellungnahme gegen die Kassenzulassung des NIPT unterstützen, haben auch an dem Runden Tisch des BVNP am 8. April teilgenommen, und die Erklärung für ein Moratorium im Methodenbewertungsverfahren zum NIPT unterschrieben.

Auf dem Hintergrund unserer grundsätzlichen Ablehnung einer Kassenzulassung des NIPT möchten wir noch Folgendes zum *Beschlussentwurf des G-BA zum NIPT vom 22.3.2019* anmerken:

- I. Wir *wundern uns* darüber, dass der Beschlussentwurf des G-BA auch die Aufnahme des NIPT auf die Trisomien 13 und 18 in den Leistungskatalog der GKV vorsieht, obwohl der Abschlussbericht des IQWiG nachvollziehbar eine unzureichende Testgüte des NIPT auf die Trisomien 13 und 18 dokumentiert.

- II. Wir *vermissen* in diesem Beschlussentwurf

- einen Regelungsvorschlag, wie die beabsichtigte *Begrenzung* der Testanwendung auf sog. Risikoschwangerschaften auch tatsächlich in der alltäglichen ärztlichen Praxis umgesetzt werden kann.

Der jetzige Vorschlag einer Art psychologischen Indikation ist nicht geeignet, um die geplante Begrenzung umzusetzen. Er würde vielmehr zu einem von der GKV finanzierten Screening auf Trisomie 21 führen.

Ein solches Screening stünde jedoch im Widerspruch sowohl zur UN-BRK wie auch zu dem bestehenden gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch unabhängig von seiner Leistungsfähigkeit eine unverlierbare Würde hat.

- einen Regelungsvorschlag, wie die *Vertraulichkeit* und der Schutz der erhobenen Daten der schwangeren Frau wie des werdenden Kindes gewährleistet werden sollen, und zwar einschließlich der zu erwartenden Zufallsbefunde.

- III. *Nachvollziehen* können wir den Vorschlag der Patientenvertretung, den Test erst ab der 12. Schwangerschaftswoche als Kassenleistung zu finanzieren. Dies hätte zumindest den Effekt, die Zuverlässigkeit des Tests zu erhöhen, spontane Fehlgeburten abzuwarten und ein Mindestmaß an Beratung sicherzustellen.

Mit freundlichen Grüßen



Silke Koppermann
Sprecherin des Netzwerks
gegen Selektion durch Pränataldiagnostik



Claudia Heinkel
Pua- Fachstelle im Diakonischen Werk Württemberg

Anlage



Im April 2019

Warum wir uns gegen eine Kassenzulassung des nichtinvasiven Pränataltests auf Trisomie 21 und weitere Trisomien aussprechen!

Zusammenfassung

Die unterzeichnenden Verbände, Organisationen und Initiativen begrüßen es sehr, dass der Deutsche Bundestag eine ethische Orientierungsdebatte über die Kassenzulassung des nichtinvasiven Pränataltests (NIPT) führen wird.

Weil der Test „fundamentale ethische Grundfragen unserer Werteordnung“ berührt¹, kann über seine Kassenzulassung nicht allein nach medizinisch-technischen Kriterien entschieden werden, wie es im Methodenbewertungsverfahren des G-BA geschieht. Die mit dem Test verbundenen ethisch und gesellschaftspolitisch konfliktreichen Folgen müssen in die Entscheidung über seine Kassenzulassung einbezogen werden.

Dabei sind auch Menschen mit Behinderung und ihre Familien auf Augenhöhe zu beteiligen.

Wir hoffen und wünschen uns, dass diese parlamentarische Orientierungsdebatte ein Impuls zu einer umfassenden zivilgesellschaftlichen Auseinandersetzung über die Kassenzulassung dieses umstrittenen Tests und insgesamt über das System der gezielten pränatalen Suche nach Normabweichungen beim werdenden Kind ist.

Wir sprechen uns gegen die geplante Kassenzulassung dieses Tests auf die Trisomien 13, 18 und 21 bei sogenannten Risikoschwangerschaften aus:

¹ Offener Brief des G-BA an vier Bundestagsabgeordnete vom 19. August 2016

- I Die beabsichtigte Kassenzulassung des NIPT „in den engen Grenzen einer Risikoschwangerschaft“ ist nicht realistisch: Der Begriff der Risikoschwangerschaft ist nicht abschließend definiert. Die Geschichte der Fruchtwasseruntersuchung als Kassenleistung zeigt, dass eine Begrenzung auf eine kleine Gruppe sogenannter Hochrisikofamilien selbst bei einer Untersuchung mit einem Eingriffsrisiko nicht möglich war. Eine individuelle statistische Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie 21 macht dieses werdende Kind noch nicht zum Risiko, das vermieden werden muss.
- II Der NIPT hat ein hohes Diskriminierungspotential: Er kann zwar mit höherer Aussagekraft als andere nichtinvasive Untersuchungen berechnen, ob das werdende Kind bspw. eine Trisomie 21 hat. Mit diesem Untersuchungsergebnis ist jedoch keine therapeutische Handlungsoption verbunden. Der Test kann nur den Träger dieses Merkmals identifizieren. Die einzige Handlungsalternative zur Geburt des Kindes mit Behinderung ist der Schwangerschaftsabbruch.

Mit der Kassenfinanzierung dieses Tests verbindet sich die Botschaft der Solidargemeinschaft an die werdenden Eltern: Die pränatale Suche nach Trisomie 21 und anderen Trisomien ist medizinisch sinnvoll, verantwortlich und sozial erwünscht. Damit sagen wir ihnen zugleich: Ein Kind bspw. mit Trisomie 21 ist ein vermeidbares und frühzeitig zu vermeidendes Risiko. Eine solche Botschaft steht in Widerspruch zu den Zielen der UN-Behindertenrechtskonvention und zu unserem gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch eine unverlierbare Würde hat.

- III Der NIPT als Kassenleistung wird das Recht der Frauen, sich selbstbestimmt für oder gegen pränataldiagnostische Untersuchungen zu entscheiden, nicht stärken. Er wird die Erklärungsnot der werdenden Eltern noch erhöhen, die sich gegen diesen Test und andere gezielte vorgeburtliche Untersuchungen bzw. für ihr Kind mit Behinderung entscheiden.
Psychosoziale Beratung kann nicht im Beratungsgespräch einen ethischen Diskurs der Gesellschaft über den NIPT und dessen zwiespältige Folgen ersetzen.
- IV Aus unserer Sicht fehlt die Grundlage für die Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Der nichtinvasive Pränataltest hat keinen medizinischen Nutzen. Er kann weder die Gesundheit der schwangeren Frau noch des werdenden Kindes erhalten, wiederherstellen oder bessern (§ 1 Abs. 1 SGB V). Dies gilt auch für die Fruchtwasseruntersuchung, wenn sie für die Suche nach Trisomien eingesetzt wird.
- V Es kann nicht Aufgabe der gesetzlichen Krankenkassen sein, allen Frauen einen gleichen Zugang zu einer medizinischen Leistung zu gewähren, deren Zielsetzung in hohem Maße diskriminierend ist.

Warum wir uns gegen eine Kassenzulassung des nichtinvasiven Pränataltests auf Trisomie 21 und weitere Trisomien aussprechen!

Einleitung

Seit 2012 ist in Deutschland ein nichtinvasiver Test auf dem Markt, der im Blut der schwangeren Frau nach Hinweisen auf eine Trisomie 21 oder eine andere Chromosomenbesonderheit beim werdenden Kind sucht. Zurzeit ist dieser nichtinvasive Pränataltest (NIPT) eine individuelle Gesundheitsleistung und muss in der Regel von der schwangeren Frau selbst bezahlt werden. Die Kosten bewegen sich je Anbieter und Anzahl der gesuchten Merkmale zwischen 130€ und 400€.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) der Ärzte und Krankenkassen hat im Sommer 2016 ein dreijähriges Methodenbewertungsverfahren eröffnet. Es soll prüfen, ob dieser Test auf die Trisomien 13, 18 und 21 in die Regelversorgung für sogenannte Risikoschwangere aufgenommen werden soll².

Der Test selbst wie auch das eingeleitete Prüfverfahren des G-BA auf die Kassenzulassung sind höchst umstritten. Der NIPT hat das technische Potential für ein pränatales Screening auf verschiedenste Chromosomenbesonderheiten. Das aktuelle Prüfverfahren des G-BA hat daher auch exemplarischen Charakter für den künftigen Umgang mit neuen medizinischen Möglichkeiten

Mit dieser Stellungnahme wollen wir auf die aus unserer Sicht brisanten ethischen und gesellschaftspolitischen Folgen einer Kassenzulassung des NIPT aufmerksam machen und die Argumente gegen eine Kassenzulassung des Tests zu Gehör bringen.

Wir greifen dazu im Folgenden fünf Argumente auf, die häufig in der Debatte für die Kassenzulassung angeführt werden und begründen, warum wir sie nicht für tragfähig halten.

I. Bluttest als Kassenleistung: begrenzt auf sogenannte Risikoschwangerschaften?

Es wird gesagt:

Der Test auf Trisomie 21 sowie 13 und 18 soll als Kassenleistung nur bei sogenannten Risikoschwangerschaften angeboten werden.

Unsere Position:

Wir halten dieses Argument in mehrfacher Hinsicht nicht für tragfähig:

- In dieser Argumentation werden die Begriffe *Risiko* und *Wahrscheinlichkeit* gleichgesetzt. Ein Risiko ist etwas, das es im Allgemeinen vernünftigerweise zu vermeiden gilt. Aber ei-

² <https://www.g-ba.de/beschluesse/2683/>.

ne statistische Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie 21 macht dieses werdende Kind noch nicht zum Risiko, das vermieden werden muss.

Mit der Kassenfinanzierung dieses Tests verbindet sich die Botschaft der Solidargemeinschaft an die werdenden Eltern: Ein Kind mit Trisomie 21 ist ein vermeidbares und daher auch möglichst frühzeitig zu vermeidendes Risiko, auf Kosten und mit Zustimmung der Solidargemeinschaft.

Eine solche Botschaft sehen wir in Widerspruch sowohl zu den Zielen der UN-Behindertenrechtskonvention als auch zu dem bestehenden gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch eine unverlierbare Würde hat, unabhängig von seiner genetischen Ausstattung, Intelligenz oder Leistungsfähigkeit.

- Der Begriff der „Risikoschwangerschaft“ ist nicht abschließend definiert. Daher gibt es auch keine eindeutig bestimmbaren allgemeingültigen Kriterien für die Entscheidung, welche schwangere Frau Anspruch auf die Kassenfinanzierung dieses Tests hat und welche nicht.
- Auch die Geschichte der Fruchtwasseruntersuchung macht eine Begrenzung des NIPT auf die Gruppe von Patientinnen mit einer hohen statistischen Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie nicht sehr wahrscheinlich: Sie wurde 1976 für eine kleine Gruppe sog. Hochrisikofamilien als Kassenleistung eingeführt. Innerhalb von 20 Jahren hat sich die Zahl der Untersuchungen vervielfacht und die medizinischen Indikationen erweitert: Bei fast einem Fünftel der Untersuchungen war die Angst vor einem behinderten Kind die einzige Indikation für den Eingriff, bei Dreiviertel der Untersuchungen war es allein das statistische Altersrisiko und nur bei 4 Prozent der medizinischen Indikationen lag ein auffälliger Befund nach einem Ultraschall vor³.

Warum sollte dann bei einem als einfach und risikolos beworbenen Test in der Frühschwangerschaft ohne Eingriffsrisiko eine Begrenzung auf sog. Risikoschwangere gelingen?

- Die zu erwartende Ausweitung des Untersuchungskollektivs bei diesem Test auf jüngere Frauen mit einer statistisch geringen Wahrscheinlichkeit bspw. für Trisomie 21 hätte zwingend zur Folge, dass fast ein Drittel der auffälligen Testergebnisse falsch wären. Die Frauen würden sich dann zur Abklärung des Ergebnisses ggfs. einer risikobehafteten invasiven Untersuchung unterziehen. Ob sich durch den NIPT daher die Zahl der Fehlgeburten im Vergleich zum Status quo tatsächlich verringern würde, lässt sich nicht verlässlich prognostizieren – dies ist jedoch ein wichtiges Prüfkriterium in diesem Bewertungsverfahren des G-BA zu diesem Test.

Unser Fazit:

Eine Begrenzung der Anwendung auf eine kleine Gruppe sog. Risikoschwangerer ist nicht realistisch. Mit der Kassenfinanzierung des Bluttests verbindet sich die fatale Botschaft an die werdenden Eltern: Ein Kind mit Trisomie 21 ist ein vermeidbares und zu vermeidendes Risiko. Das steht in Widerspruch zu unserem grundlegenden gesellschaftlichen Konsens von der unverlierbaren Menschenwürde eines jeden Menschen.

³ Vgl. Schlussbericht der Enquete Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“, 2002, Seite 73.

II. Bluttest als Kassenleistung: (k)eine Frage der Inklusion von Menschen mit Behinderung?

Es wird gesagt:

Menschen mit Behinderung hätten noch nie einen so guten Stand in unserer Gesellschaft gehabt wie heute. Ihnen und ihren Familien würden vielfältige Hilfen bereitgestellt und unsere Gesellschaft bemühe sich intensiv um die Umsetzung von Inklusion.

Unsere Position:

Wir können diesem Argument nur teilweise zustimmen:

- Es hat sich in den letzten 10 Jahren viel im öffentlichen Diskurs verändert. Die Frage nach einer gleichberechtigten Teilhabe von Menschen mit und ohne Behinderungen wird intensiv diskutiert. Es sind manche alltäglichen Barrieren abgebaut worden, Menschen mit Down-Syndrom sind in der Öffentlichkeit anders präsent als zuvor und es gilt nahezu als ein Tabu, Menschen mit Behinderung verbal abzuwerten und auszugrenzen.
- Zugleich gibt es in der Schwangerenvorsorge eine gegenläufige Entwicklung: Es werden vielfältige Anstrengungen unternommen, die die Geburt von Kindern bspw. mit Trisomie 21 als etwas Vermeidbares ansehen lassen: Es werden Tests mit Steuergeldern entwickelt, die nichts anderes leisten können als in der Schwangerschaft nach Hinweisen auf eine Behinderung zu suchen und den Merkmalsträger zu identifizieren. Die Herstellerfirmen dürfen den werdenden Eltern mit einer höchst aggressiven und völlig unregulierten Werbung zu ihren Tests Sicherheit, Gewissheit und ein gesundes Kind versprechen.
- Dazu gehörte aus unserer Sicht auch eine Kassenfinanzierung des NIPT: Sie würde die pränatale Suche nach Behinderungen, die nicht behandelt werden können, als medizinisch notwendig bewerten und den werdenden Eltern als eine vernünftige und verantwortliche Handlung nahelegen.

Wir sehen darin einen erheblichen Widerspruch zu den Bemühungen um eine inklusive Gesellschaft. Der Test würde als Kassenleistung gesellschaftskonform. Er würde die Ängste vor Behinderung eher noch fördern als begrenzen und die Entscheidung für ein Kind mit Behinderung noch mehr den Eltern als ihre individuelle Verantwortung aufbürden. Der Bluttest als Kassenleistung hat ein hohes Diskriminierungspotential. Menschen mit einer Behinderung fühlen sich durch solche selektiven Untersuchungen in ihrer Existenz abgewertet und in dieser Gesellschaft nicht willkommen.

Unser Fazit:

Mit dem Bluttest als Kassenleistung würde eine weitere Diagnostik mit selektiver Zielsetzung in der Schwangerenvorsorge etabliert. Der Test würde dadurch gesellschaftskonform und die Ängste vor Behinderung eher noch fördern als begrenzen. Wir wollen eine Gesellschaft, die viel mehr Ressourcen darauf verwendet, Menschen mit Behinderung die Partizipation in allen Lebensbereichen zu ermöglichen und Familien mit behinderten Kindern die erforderlichen Hilfen zu geben, die sie für ein gutes Leben für sich und ihre Kinder brauchen.

III. Bluttest als Kassenleistung: eine Frage der Selbstbestimmung von Frauen?

Es wird gesagt:

Die Kassenfinanzierung dieses Tests sei eine Frage der Selbstbestimmung der Frauen. Sie sollten über die solidarische Finanzierung Zugang zu den neuesten medizinischen Untersuchungsangeboten haben und so ihr Recht auf Wissen wahrnehmen können. Angebote zur psychosozialen Beratung sollen sie im verantwortlichen Umgang mit dieser vorgeburtlichen Untersuchung unterstützen.

Unsere Position:

Wir halten dieses Argument nicht für tragfähig.

- Die Forderung der Zweiten Frauenbewegung nach Selbstbestimmung bezog sich auf ein Abwehrrecht der Frauen gegen staatliche und kirchliche Bevormundung über ihren Körper und ihre Lebensführung. Im Kontext der Schwangerenvorsorge hat sich der Begriff mit anderen Inhalten aufgeladen: Selbstbestimmung meint zunehmend vor allem die Wahlfreiheit der einzelnen Frau als einer Kundin auf dem Markt verschiedener Medizinprodukte und die Entscheidungsfreiheit darüber, welche vorgeburtlichen Untersuchungen sie in Anspruch nehmen will.

Gleichzeitig wird diese Entscheidungsfreiheit von Frauen subtil, aber wirksam eingeschränkt: Es gibt einen zunehmenden sozialen Erwartungsdruck auf die schwangeren Frauen, das vorhandene medizinische Angebot – insbesondere „risikolose“ nichtinvasive Untersuchungen in der Frühschwangerschaft – auch zu nutzen. Das Nein zu vorgeburtlichen Untersuchungen ist inzwischen eher begründungspflichtig als ihre Inanspruchnahme, unabhängig davon, ob das Ergebnis kurative Handlungsoptionen hat oder nicht.

Die Entscheidungs*freiheit* der Frauen wird tendenziell zu einem Entscheidungs*zwang* für oder gegen die Suche nach einem von der Norm abweichenden Kind und im Ernstfall für oder gegen ihr werdendes Kind mit Behinderung.

- In der Debatte um die Kassenleistung wird häufig auf medizinische und vor allem psychosoziale Beratungsangebote verwiesen, die die Frauen bzw. die werdenden Eltern bei der Suche nach einer selbstbestimmten Entscheidung unterstützen sollen.

Psychosoziale Beratung hat im Kontext von Pränataldiagnostik die wichtige Aufgabe, die einzelne Frau, das einzelne Paar bei der Suche nach einer Entscheidung für oder gegen Untersuchungen und dann im Konfliktfall bei ihrer Entscheidung für oder gegen ihr werdendes Kind mit einer Behinderung zu begleiten.

Diese Beratung ist ein unverzichtbares Angebot für die werdenden Eltern in einem höchst existenziellen Konflikt und bei einer eigentlich unmöglichen Entscheidung, die ihnen in dieser Situation abverlangt wird, und dann beim Ertragen dieser Entscheidung.

Psychosoziale Beratung kann jedoch in der Intimität des Beratungsgesprächs nicht den notwendigen ethischen Diskurs zu einem umstrittenen medizinischen Angebot wie dem NIPT führen und sie kann dort nicht gesellschaftliche Konflikte lösen.

Unser Fazit:

Der Pränataltest als Regelleistung in der Schwangerenvorsorge würde das Recht der Frauen auf Selbstbestimmung nicht stärken. Er würde die gesellschaftliche Erwartung an die Frauen noch erhöhen, ein Kind ohne Behinderung zur Welt zu bringen. Und er würde die Erklärungsnot der werdenden Eltern verschärfen, die sich gegen den Test und ggfs. für ihr werdendes Kind mit Behinderung entscheiden. Der NIPT als Kassenleistung würde den Frauen daher eine selbstbestimmte Entscheidung auch gegen die Suche nach einer Behinderung bei ihrem werdenden Kind und für ihr Recht auf Nichtwissen nicht leichter machen.

Die psychosoziale Beratung kann nicht im Einzelgespräch den notwendigen ethischen Diskurs der Gesellschaft zu diesem Test ersetzen und die zwiespältigen Folgen dieser Untersuchung auffangen. Es wäre eine Funktionalisierung von Beratung, wenn sie dazu genutzt würde, die Kassenzulassung dieses Tests zu rechtfertigen.

IV. Bluttest als Kassenleistung: Die Fruchtwasseruntersuchung ist doch auch eine Kassenleistung.

Es wird gesagt:

Der Bluttest habe dieselbe Zielsetzung wie die Fruchtwasseruntersuchung. Er sei nichts Neues, aber könne dasselbe viel besser, ohne Eingriffsrisiko für werdende Mutter und Kind und bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Weil der Bluttest eine höhere Aussagekraft über Trisomien als andere nichtinvasive Untersuchungen wie bspw. das Ersttrimesterscreening habe, erspare der Test den Frauen invasive Untersuchungen und damit „unnötige“ Fehlgeburten.

Unsere Position:

- Wir teilen die Einschätzung, dass auch die kassenfinanzierte Fruchtwasseruntersuchung bei der Suche nach Trisomien dasselbe Ziel hat wie der nichtinvasive Bluttest: Sie will feststellen, ob das werdende Kind bspw. eine Trisomie 21 hat. Auch bei der Fruchtwasseruntersuchung bleibt ein solches Untersuchungsergebnis ohne Therapie, auch bei ihr ist der Schwangerschaftsabbruch die einzige Handlungsalternative zur Geburt eines Kindes mit Behinderung. Daher hat auch die Fruchtwasseruntersuchung zur Abklärung einer Chromosomenbesonderheit wie bspw. Trisomie 21 keinen medizinischen Nutzen, auch sie kann die Gesundheit der Schwangeren und des werdenden Kindes weder erhalten, wiederherstellen noch bessern (§ 1 SGB V).

Anstatt jedoch weitere Tests ohne therapeutische Konsequenzen als Regelleistung in die Schwangerenvorsorge aufzunehmen, wäre es aus unserer Sicht sachgemäßer, die bisherigen Kassenleistungen für vorgeburtliche selektive Untersuchungen wie die Fruchtwasseruntersuchung auf den Prüfstand zu stellen. Aus der Tatsache, dass sie bereits von der Kasse finanziert werden, folgt nicht zwingend die Logik, weitere Untersuchungen ohne medizinischen Nutzen in die Schwangerenvorsorge aufzunehmen.

- Dazu kommt, dass der NIPT trotz seiner jedenfalls für Trisomie 21 recht hohen Testgüte keine Diagnose ist, das Ergebnis also auch falsch sein kann. Bei einem auffälligen Testergebnis empfehlen daher die medizinischen Fachgesellschaften eine invasive Untersu-

chung, bevor die Entscheidung für einen Schwangerschaftsabbruch getroffen wird. In diesen Fällen erspart der Test den Frauen auch nicht einen risikobehafteten Eingriff⁴.

Unser Fazit:

Der Hinweis auf die bereits kassenfinanzierte Fruchtwasseruntersuchung ist kein überzeugendes Argument, um die Kassenleistung des NIPT zu begründen. Auch die *invasive* Abklärung eines Verdachts auf Trisomie hat keinen medizinischen Nutzen und kann die Gesundheit weder der Schwangeren noch des werdenden Kindes verbessern.

V. Bluttest als Kassenleistung: eine Frage von Gerechtigkeit?

Es wird gesagt:

Die Kassenzulassung des Bluttests auf Trisomie 21 und weitere Trisomien sei eine Frage von Gerechtigkeit: Nicht nur finanziell gut gestellte Frauen sollten sich diesen nichtinvasiven Test leisten können.

Unsere Position:

Wir halten dieses Argument für bedeutsam, aber nicht für überzeugend:

- Auch aus unserer Sicht ist es eine zentrale Aufgabe unseres Gesundheitswesens, dass alle gleichermaßen den Zugang zu notwendigen medizinischen Leistungen bekommen. Dennoch ist im Falle der Kassenzulassung des NIPT die Gerechtigkeitsfrage nur scheinbar so eindeutig zu beantworten, wie es die BefürworterInnen der Kassenleistung des NIPT behaupten.
- Wir verstehen Gerechtigkeit als gleichen Zugang zu Ressourcen, Chancen und Gütern und zu einem guten Leben für alle Menschen in unserer Gesellschaft. Was aber ist das für eine Gerechtigkeit, wenn die Solidargemeinschaft eine Leistung finanzieren würde, die eine ethisch und gesellschaftspolitisch fragwürdige Zielsetzung hat? Die einer Gruppe von Menschen in unserer Gesellschaft unausgesprochen signalisiert, sie sei nicht willkommen?
- Wenn wir tatsächlich in einer Gesellschaft lebten, in der alle Kinder gleichermaßen willkommen wären und jegliche Hilfen für Familien mit behinderten Kindern niedrigschwellig und unbürokratisch und ohne Kämpfe mit den Krankenkassen zur Verfügung stünden, dann hätte die Gerechtigkeitsfrage bei der vorgeburtlichen Suche nach Kindern mit einer Behinderung womöglich ein anderes Gewicht.

Unser Fazit:

Es kann nicht die Aufgabe der gesetzlichen Krankenkassen sein, allen einen gleichen Zugang zu einer medizinischen Leistung zu gewähren, deren Zielsetzung in hohem Maße diskriminierend ist.

⁴ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s16-06-nicht-invasive-praenataldiagnostik-zur-bestimmung-des-risikos-autosomaler-trisomien-13-18-und-21-bei-risikoschwangerschaften.7776.html>.

UnterstützerInnen (Stand: 12. April 2019):

BeB – Bundesverband evangelische Behindertenhilfe e.V.

BfHD – Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands e.V.

BioSkop – Forum zur Beobachtung der Biowissenschaften und ihrer Technologien e.V.

bvkm – Bundesverband für körper- und mehrfachbehinderte Menschen e.V.

Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e.V.

GeN – Gen-ethisches Netzwerk e.V.

ISL – Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e.V.

Kids Hamburg – Kompetenz- und Infozentrum Down-Syndrom Hamburg e.V.

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik

Turner-Syndrom-Vereinigung Deutschland e. V.

Weibernetz e.V.

ZGF – Bremische Zentralstelle für die Verwirklichung der Gleichberechtigung der Frau

Pressekontakte:

Silke Koppermann, Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik
Sprecherin

Tel.: 040 - 511 8485 Mobil: 0160 - 9549 7345

eMail: silke.koppermann@hamburg.de

Claudia Heinkel, Diakonisches Werk Württemberg e.V.

Pua-Fachstelle Pränataldiagnostik und Reproduktionsmedizin

Tel: 0711 - 1656 341 Mobil: 0151 - 4160 2127

eMail: heinkel.c@diakonie-wuerttemberg.de

Kirsten Achtelik, Gen-ethisches Netzwerk e.V.

Mitarbeiterin Medizin

Tel.: 030 - 685 7073 Mobil: 0152 - 1758 2723

eMail: k.achtelik@gen-ethisches-netzwerk.de



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)	
03.05.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Zu A.1 (zusätzlicher Absatz): Die Ärztin / der Arzt kann auf Wunsch der schwangeren Frau einen nicht-invasiven pränatalen Test (NIPT) durchführen. Zuvor ist ein gezieltes, umfassendes Beratungsgespräch mit der Frau bzw. dem Paar zu führen. Zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 ist die Versicherteninformation (Anlage X) dieser Richtlinie zu verwenden.</p>	<p>Die DGHWi spricht sich dafür aus, die Durchführung des Testes zwingend an eine vorherige, gezielte, umfassende Beratung der Frau bzw. des Paares zu koppeln.</p> <p>In diesem Zusammenhang muss das Angebot an möglichst unabhängigen Informationen über und einschlägigen Beratungen zu NIPTs ausgebaut und gestärkt werden. Das professionelle und flächendeckende Netzwerk an psychosozialen Beratungsstellen und relevanten Patient*innenorganisationen sollte dabei konsequent miteinbezogen werden.</p>
<p>B.4 e) (Streichung letzte Satz) Bei besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten können im Einzelfall neben den üblichen Untersuchungen noch folgende Untersuchungen in Frage kommen. Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen.</p> <p>e) B.4 e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT) ab der 12. Schwangerschaftswoche mit dem Ziel der Vermeidung der unter den Buchstaben f) und g) geregelten invasiven Maßnahmen, sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu</p>	<p>Die vom G-BA vorgeschlagene Lösung, die Kostenübernahme durch die Krankenkassen ausschließlich für sogenannte Risikoschwangere zu übernehmen, erscheint unbefriedigend, da das Kriterium des Risikos in hohem Maße vieldeutig und unzuverlässig ist. Darüber hinaus schließt dieses Vorgehen nicht aus, dass Frauen und Familien, denen kein Risiko attestiert wird, weiterhin von der Möglichkeit Gebrauch machen, den Test selbst zu finanzieren. Es muss vermieden werden, dass allen Frauen, die dies wünschen, sowohl die Anwendung des Verfahrens als auch das Tragen möglicher Konsequenzen der Testergebnisse allein überlassen wird.</p> <p>Da der Test allgemein auf Wunsch jeder schwangeren Frau durchgeführt werden kann, kann der letzte Satz des nebenstehenden Abschnittes gestrichen werden.</p>

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)	
03.05.2019	
ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.	
<p>Zusätzlich einfügen: Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß der allgemeinen Bestimmungen A und B.4 e)</p> <p>B.4 g) ...</p> <p>(am Ende): Die Einführung von NIPTs in die Mutterschaftsrichtlinien wird wissenschaftlich begleitet.</p>	<p><i>In roten Buchstaben eine redaktionelle Anpassung, die sich auf die Einfügung des zusätzlichen Absatzes in A bezieht.</i></p> <p>Im folgenden Text zu den Empfehlungen von B.4 g) soll sowohl der Text der Patientenvertreter/innen als auch der gemeinsame Text von DGK, GKV-SV und KBV aufgenommen werden. Die zu erstellende Versicherteninformationen benötigt eine gesonderte Zustimmung.</p> <p>Die DGHWi empfiehlt die Kassenzulassung von NIPTs umfänglich sozialwissenschaftlich zu begleiten, um Verständnisse für diese Technologie und ihre ethischen, politischen und sozialen Effekte entwickeln zu können.</p>
	Autorinnen: Elke Mattern, Annkatrin Skeide und Kerstin Böhm für die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

AGD Arbeitsgemeinschaft für Gendiagnostik	
02.05.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
1 NIPT soll nicht nur bei auffälligen Befunden von der Krankenkasse bezahlt werden, sondern auch als Screening.	<p>Im vorliegenden Beschlussentwurf soll NIPT nur bei Vorliegen von auffälligen Befunden indiziert sein, als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.</p> <p>NIPT wurde als Screeningverfahren für die Trisomien 13, 18 und 21 entwickelt. NIPT wird daher weltweit seit vielen Jahren in erster Linie als Screeningverfahren eingesetzt. Aufgrund seiner Testeigenschaften (sehr hoher negativer prädiktiver Wert) ist es dafür sehr gut geeignet. Es liefert wesentlich zuverlässigere Aussagen als das Erst-Trimester-Screening (Ultraschall und Serumparameter). Darüber hinaus liegt das Ergebnis von NIPT ca. zwei bis drei Wochen früher als das des Erst-Trimester-Screenings vor.</p> <p>Es wäre daher naheliegend, NIPT als Screeningverfahren für die Trisomien 13, 18 und 21 in die Mutterschaftsrichtlinien aufzunehmen und die Kosten bei gesetzlich versicherten Schwangeren zu erstatten.</p>
2 Wenn unser Änderungsvorschlag 1 nicht angenommen wird: NIPT soll nicht nur bei sonografisch auffälligen Befunden von der Krankenkasse übernommen werden, sondern auch bei statistischer Risikoerhöhung (Alter, Sonografie, Serum (fßHCG, PAPP-A)).	<p>Im vorliegenden Beschlussentwurf soll NIPT nur bei Vorliegen von auffälligen Befunden indiziert sein, als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.</p> <p>Als nicht ausreichend wird eine statistische Risikoerhöhung für eine Trisomie angesehen. Das kann zu einer Diskriminierung von älteren Schwangeren führen: eine vierzigjährige Schwangere mit einem Trisomie-21-Risiko von 1 in 85 erhalte keine NIPT, während eine junge Schwangere mit einer leicht erhöhten fetalen Nackendicke und einem Risiko von 1 in 200 eine NIPT erhalten würde.</p> <p>Wenn es um die Diagnostik von Trisomie geht, muss die Indikation vom Vor-Test-Risiko abhängen, nicht von willkürlich festgelegten Auffälligkeiten.</p>
3	NIPT ist, je nach Leistungserbringer, ab SSW9+1 oder 10+1

AGD Arbeitsgemeinschaft für Gendiagnostik

02.05.2019

Die Forderung, NIPT grundsätzlich erst ab der SSW12 zu ermöglichen, ist nicht medizinisch begründet und daher abzulehnen.

möglich. Wenn zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt die internen Qualitätskriterien des Tests erfüllt sind, sind die Aussagen der NIPT auch zuverlässig.

4
Testerbringer müssen regelmäßig an Qualitätsmanagement Maßnahmen teilnehmen (z.B. Ringversuch des EMQN), wie bei anderer Gendiagnostik auch.

Die Qualität der Testergebnisse im klinischen Alltag ist nicht nur von den grundsätzlichen Eigenschaften eines NIPT-Tests anhängig (Sensitivität, Spezifität, etc.), wie sie in einer kontrollierten prospektiven Studie ermittelt wurden, sondern auch von vielen Parametern bei der praktischen Durchführung.

5
Die geforderten Sensitivitäten und Spezifitäten sollten so gewählt werden, dass weltweit verbreitete und anerkannte NIPT-Produkte, wie z.B. VeriSeq oder Panorama auch in Deutschland verfügbar sind.

Die konkret geforderten Sensitivitäten (für Trisomie 21 mindestens 99,13%) und Spezifitäten (mindestens 99,97%, 99,94 % und 99,95% für die Trisomien 13, 18 und 21), entnommen aus dem IQWiG Bericht, erscheinen überaus hoch.

Dies zeigt das Beispiel Bianchi et al. (N Engl J Med 2014; 370:799-808): Diese Studie ist prospektiv und in einem hoch anerkannten „peer-reviewed“ Journal publiziert. Der verwendete Illumina Verify NIPT erreicht jedoch mit durchaus akzeptablen Spezifitäten von 99,7 % (Trisomie 21) und 99,8 % (Trisomie 18) nicht die im Beschlussentwurf geforderten Qualitätskriterien.

Illumina (Veriseq) selbst nennt aktuell eine Sensitivität für Trisomie 21 von 98,9 % und Spezifitäten für alle drei Trisomien von jeweils >99,9 % (<https://emea.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/veriseq-nipt-solution-data-sheet-1000000032015.pdf>). Auch diese Daten erfüllen formal nicht die Qualitätskriterien im Beschlussentwurf.

Natera (Panorama) nennt aktuell eine Sensitivität für Trisomie 21 von >99% und Spezifitäten für alle drei Trisomien von jeweils >99% (<https://www.natera.com/panorama-test/test-specs>). Auch diese Daten erfüllen formal nicht die Qualitätskriterien im Beschlussentwurf.

Für den von Eurofins/LifeCodexx angebotenen q-PCR basierten Test gibt es derzeit keine „peer-reviewed publication“.

Damit würden mindestens drei der weit verbreiteten NIPT-Verfahren disqualifiziert.

Selbstverständlich sollten die eingesetzten NIPT-Verfahren von hoher Qualität sein. Es ist aber zu befürchten, dass die im Beschlussentwurf formulierten Anforderungen an die Testqualität im klinischen Alltag zu erheblichen Problemen führen würden.

Die Pflicht, dass Testerbringer regelmäßig an Qualitätsmanagement-Maßnahmen teilnehmen (z.B.

AGD Arbeitsgemeinschaft für Gendiagnostik

02.05.2019

	Ringversuch des EMQN) ist mindestens ebenso wichtig, um das Ziel von hoher NIPT-Qualität in der Patientenversorgung zu erreichen.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	
03.05.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag Diese Abschnitte müssen grundlegend überarbeitet werden.	Begründung
<p>1. Bewertung der Testgüte von NIPT Gemäß IQWiG Abschlussbericht liegen die Sensitivität und die Spezifität der NIPT zur Erkennung der Trisomie 21 bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnte die Sensitivität nicht robust geschätzt werden. Aus Sicht des G-BA liegen hingegen für die Spezifität der Tests auf Trisomien 13 und 18 robuste Belege aufgrund enger Konfidenzintervalle vor: Diese beträgt für die Testung auf Trisomie 13 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]) und für die Testung auf Trisomie 18 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]). Aus diesen Angaben wurden die entsprechenden Parameter für diesen Beschluss abgeleitet.</p>	<p>1. Bewertung der Testgüte von NIPT Eine in den tragenden Gründen erwähnte Begründung ist die hohe Sensitivität und Spezifität wobei die Sensitivität nur für die Trisomie 21 bei über 99% liegt. Die Sensitivität für die Trisomie 13 und 18 wird nicht angegeben, da diese nicht robust geschätzt werden kann (Abschlussbericht IQWiG). Dennoch liegen diesbezüglich ausreichend Daten vor, die mit ca. 70% deutlich unter der geforderten Qualität liegen. Die aufgeführten hohen Werte bezüglich der Spezifität, insbesondere für die Trisomie 18, sind aufgrund der Datenlage nach Chromosomenanalysen an Chorionzotten anzuzweifeln.</p> <p>Dies bedeutet, dass aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität die NIPT als Kassenleistung für die Trisomie 13 und 18 keine ausreichende Qualität erreicht. In den Regelungen zur Qualitätssicherung mit Festlegung der Mindestgüte wird eine Sensitivität von mindestens 97% und eine Spezifität von mindestens 99% gefordert. Nur so kann sichergestellt werden, dass Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien nur als Bestätigungsdiagnostik erfolgen, um so das Ziel der Maßnahme zu unterstützen, weniger invasive Pränataldiagnostik durchzuführen.</p>
	Das heißt der NIPT müsste auf die Trisomie 21 beschränkt werden, was ethisch und moralisch schwierig zu vertreten ist, da dann nur diese definierte Zielgruppe anvisiert wird.
	Bei der Bewertung der Testgüte sind die Qualitätsanforderungen an die durchführenden Labore nicht definiert.
<p>2. Bewertung der medizinischen Notwendigkeit Dabei kommt es weder auf das quantifizierte Risiko an, das grundsätzlich mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, noch lässt sich eine</p>	<p>2. Bewertung der medizinischen Notwendigkeit Die NIPT soll auf Risikoschwangerschaften beschränkt werden. Definition von</p>

03.05.2019

Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensivierte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen eine für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Obergrenze übersteigt.

Risikoschwangerschaften entsprechend der Mutterschafts-Richtlinien:

Einleitend wird erwähnt, dass Risikoschwangerschaften als solche zu bezeichnen sind, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall mit einem erhöhten Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind zu rechnen ist. Hierzu gehören neben schweren Allgemeinerkrankungen der Mutter der Zustand nach Todgeburt oder ähnlich schwerwiegenden Ereignisse. Mit der aktuellen Änderung der Mutterschaftsrichtlinie werden auch „anamnestische Besonderheiten“ als Indikation aufgenommen. Zu anamnestischen Besonderheiten gehören Situationen, bei denen die Schwangere im Rahmen der Auseinandersetzung mit der individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer möglichen Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung eine erhöhte Belastung erfährt. Es kann also die Klärung der Frage geboten sein, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese Belastung kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Obergrenze übersteigt.

Mit diesen Änderungen der Mutterschaftsrichtlinie und den in der Begründung angegebenen tragenden Gründen wird eine mögliche antizipierte Trisomie 21, 13 oder 18 als Begründung für eine Risikoschwangerschaft herangezogen. Es handelt sich somit definitiv um eine antizipierte psychische Problematik, da ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass bei auffälligen Befunden eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich ist und die statistische Risikoerhöhung für eine Trisomie allein als Indikation für den NIPT nicht ausreicht.

Mit diesem doch sehr vagen und weit gefassten Anwendungsbereich wird der auf Kosten der Solidargemeinschaft finanzierte NIPT **definitiv** zu „einer individualisierten Reihenuntersuchungen“. Auch wenn es sich nicht um eine Screening-Untersuchung handeln soll ergibt sich doch hier ein sehr breiter wenn nicht für grundsätzlich alle Schwangeren möglicher Anwendungsbereich.

3. Durchführungsbestimmungen

Liegen bereits auffällige Befunde vor, die ohnehin eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich erscheinen lassen, kann das Ziel einer Vermeidung

3. Durchführungsbestimmungen

Es wird festgehalten, dass bei bereits auffälligen Befunden eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich ist. Hier ist im Rahmen der aktuellen

03.05.2019

dieser Maßnahmen durch den NIPT nicht erreicht werden. Daher soll in diesen Fällen kein NIPT durchgeführt werden.

von den gesetzlichen Krankenkassen übernommenen Kostenerstattung nur eine konventionelle Chromosomenanalyse nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese möglich. In der Literatur ist ausreichend belegt, dass bei einer Risikoerhöhung in einem Ersttrimesterscreening von >1:300 der Anteil der Feten mit einer Aneuploidie für die Chromosomen 21, 18 und 13 genauso hoch ist wie der Anteil der Feten mit kleinen strukturellen Chromosomenveränderungen im Sinne von Mikrodeletionen und Mikroduplikationen, sogenannten CNVs (copy number variations). CNVs können nur durch eine array-CGH Untersuchung an fetaler DNA erkannt werden. Die array-CGH ist praktisch eine hochauflösende Chromosomenanalyse, die bereits in den meisten europäischen und auch in den angloamerikanischen Ländern als Methode der Wahl in der Pränataldiagnostik gegenüber der konventionellen Chromosomenanalyse angesehen wird. Neben kleinen strukturellen Veränderungen werden aber auch alle anderen zahlenmäßigen Aneuploidien erkannt. In Deutschland handelt es sich hierbei bisher um keine Leistung der GKV, nicht einmal dann, wenn sich auf Grund des Ultraschallbefundes bzw. der Familienanamnese ein dringender Verdacht auf Fehlbildungen chromosomalen Ursprungs ergeben. Die Kosten für die array-CGH müssen von den Patienten bislang selbst getragen werden. Gegenüber oben genannten Ländern haben wir diesbezüglich in Deutschland eine deutliche Versorgungslücke bei einem klar definierten Hochrisikokollektiv. Diese Versorgungslücke stellt eindeutig eine soziale Ungerechtigkeit für diese Patienten dar. Diese Versorgungslücke sollte unbedingt vor einer Einführung einer „individualisierten Reihenuntersuchungen“ für die Trisomie 21 geschlossen werden. Ziel und Zweck der Erweiterung des Leistungskataloges für GKV-Patienten sollte vorrangig die tatsächliche Verbesserung der Versorgungssituation des vorhandenen Risikokollektivs mit auffälligen Befunden sein.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

BVNP e.V. · Luxemburgerstr. 99 50354 Hürth

Gemeinsamer BundesausschussGutenbergstraße 13
10587 Berlin

per Einschreiben mit Rückschein

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>A. Reuter</i>			
Kopie			
Eingang 03. Mai 2019			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
StA ÖK	Recht	FB-Med.	Verw.

Vorstand

Prof. Dr. med. Alexander Scharf, *Darmstadt*
 Dr. med. Renate Rosenberg, *Münster*
 Dr. med. Nilgün Dutar, *Wuppertal*
 Prof. Dr. med. Ismini Staboulidou, *Hannover*
 Dr. med. Jens-Peter Frenz, *Bremen*

Geschäftsstelle

Dr. Andrea Debrus
 Luxemburgerstr. 99
 50354 Hürth
 Tel: 02233-978597
 Fax: 02233-707816
 e-mail: info@bvnp.de

Betreff: Stellungnahme BVNP -Berufsverband niedergel. Pränatalmediziner Deutschlands zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL).
 (vergl. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3711/2019-03-22_Einleitung-SN_NIPT.pdf und <https://www.g-ba.de/beschluesse/3711/>)

01.05.2019

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Mitglieder des G-BA,

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 91 Absatz 5a, § 92 Absatz 1b und § 92 Absatz 7d SGB V zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), beschlossen.

Wenngleich der BVNP nicht zum Kreis der hier aktiv zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme aufgeforderten Beteiligten gehört, möchten wir als Vertreter derjenigen Berufsgruppe, welche diese Änderungen in der finalen Konsequenz verantwortlich wird umsetzen müssen, an dieser Stelle von fachlicher Seite her unsere Stimme erheben und so zu einer sachdienlichen, realistischen Entscheidungsfindung beitragen.

Der Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) beschäftigt sich seit seiner Gründung 2005 intensiv mit sämtlichen Aspekten zeitgemässer Pränatalmedizin und hier im besonderen mit der Implementierung dieser Themenkreise in wissenschaftlicher, ökonomischer und ethisch-gesellschafts-politischer Erörterung und Entscheidungsfindung.

Als größter Zusammenschluss pränatalmedizinischer Spezialisten in der Niederlassung liegt uns das Thema NIPT in besonderer Weise am Herzen. Mit großem medialem Echo hat der BVNP in den letzten Monaten mehrere Veranstaltungen zu diesem Thema durchgeführt.

Wie auch in der Bundestagsdebatte am 11.4. deutlich wurde, sind zwei Fragen fundamental, wenn NIPT Kassenleistung werden soll: die der **Indikation** und die der **Beratung** (die Untersuchung unterliegt vollumfänglich schon jetzt den Maßgaben des Gendiagnostikgesetzes!). In Ihrem jetzt vorliegenden Entwurf sind diese Aspekte unklar konturiert.

Wir können unsere Position wie folgt zusammenfassen:

- es fehlt die Angabe **spezifischer Risiken** als Indikationskriterium
- **kein NIPT ohne qualifizierten Ultraschall** ab SSW 12+0 (z.B. orientiert an den Kriterien EBM-Ziffer 01773)
- **kein NIPT ohne qualifizierte Beratung** (für die genetische Beratung bedeutet dies, dass der beratende Arzt mindestens die Qualifikation der fachgebundenen genetischen Beratung (72h) hat.

Nur so kann es gelingen, von einem „Down-hunting“ weg zu einem optimierten Untersuchungskonzept für die ratsuchende Schwangere zu gelangen und den unkritischen Einsatz des NIPT (dies wäre ethisch bedenklich und medizinisch falsch - nur ein Bruchteil fetaler Anomalien sind klassische Aneuploidien!) zu verhindern.

Wir fügen in der Anlage die **Stellungnahme des BVNP**, das gemeinsame **Kommuniqué des „Runden Tisches“ vom 8.4.2019** in Berlin unter Leitung des BVNP (teilgenommen hatten Vertreterinnen und Vertreter verschiedener medizinischer Fachgesellschaften und Berufsverbände, Kirchen, Sozialverbände, Träger von psychosozialen Schwangerschaftskonflikt-Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und themenbezogener Institutionen), sowie die **gemeinsame Stellungnahme des BVNP mit dem Berufsverband der Humangenetiker (BVH)** bei .

Für weitere Gespräche und Kontaktaufnahmen stehen wir gerne zur Verfügung.

gez.: der Vorstand des BVNP

Prof. Dr. med. Alexander Scharf, Darmstadt
Dr. med. Renate Rosenberg, Münster
Dr. med. Nilgün Dutar, Wuppertal
Prof. Dr. med. Ismini Staboulidou, Hannover
Dr. med. Jens-Peter Frenz, Bremen

Anlagen

Stellungnahme des Berufsverbandes der niedergelassenen Pränatalmediziner (BVNP) zu den nichtinvasiven pränatalen Testverfahren (NIPT)

Die Einführung der nichtinvasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien fetalen DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut erlaubt die Bestimmung einer Trisomie 21, 18, 13 und von geschlechtschromosomalen Störungen aus dem mütterlichem Blut. Die hierzu seit 2012 in Deutschland angebotenen, auf gemeinsamen Grundprinzipien beruhenden Tests zeichnen sich durch eine hohe Trennschärfe in der Erfassung genetisch unauffälliger und genetisch erkrankter Feten aus. Folgerichtig hat die qualitätsgesicherte Anwendung von NIPT in den vergangenen Jahren eine breite Akzeptanz erfahren. Der Beschluss des G-BA, ein Bewertungsverfahren zu NIPT in den engen Grenzen einer Anwendung bei Risikoschwangerschaften einzuleiten, ist Anlass dafür, die bisherige Stellungnahme des BVNP zu diesem Thema zu aktualisieren: Die Durchführung eines derartigen Tests muss im gesamtgesellschaftlichen Kontext gesehen werden. Umso größere Bedeutung kommt der Einbettung dieser Untersuchung in eine umfassende und tiefgreifende Beratung und Diagnostik zu. Nur so kann im Sinne eines informed consent die Freiheit der Schwangeren zu einer individuellen und eigenständigen Entscheidung für oder gegen eine nichtinvasive Diagnostik sichergestellt werden.

Eine unreflektierte, flächendeckende Anwendung dieses Testes als primäres Screeningverfahren losgelöst von den etablierten pränataldiagnostischen Standards ist abzulehnen. Bei NIPT handelt es sich um ein selektives genetisches Suchverfahren auf die häufigsten chromosomalen Anomalien. Seltener genetische Störungen wie auch die viel häufigeren körperlichen Anomalien des Feten werden durch NIPT als stand-alone-Diagnostik nicht erfasst.

Die Anwendung von NIPT ist **nur bei vorliegender Indikation** (mit anderen Suchverfahren festgestelltes erhöhtes Risiko für solche genetischen Störungen, welche mit NIPT erfasst werden können, z.B. Trisomie 21) **in Verbindung mit einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung und einer qualifizierten Beratung** vor und nach Testdurchführung vertretbar, um so invasive Eingriffe bei genetisch gesunden Feten zu vermeiden. **Unter diesen Voraussetzungen befürworten wir die Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen.**

NIPT ist als fortgeschrittener Screeningtest mit hohem Aussagewert zu betrachten, erreicht allerdings nicht die Diagnosesicherheit und den Untersuchungsumfang der invasiven Diagnoseverfahren.

Darum darf dieser Test auch nicht losgelöst von den etablierten Verfahren der pränatalen Diagnostik (PD) angewandt werden. Seine Anwendung setzt große Erfahrung

und Einfühlung des Untersuchers sowohl in pränataler als auch humangenetischer Hinsicht voraus. S

Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010 und korrespondierender Modifikationen im Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG) hat sich gezeigt, dass die Betreuung von Schwangeren die umfassende Beratung und Moderation der Schwangerschaft in der Verzahnung pränataler, peri- und postpartualer Abläufe erfordert. Diese zum Teil in komplexe genetische Subspezifitäten hineinreichenden Beratungs- und Betreuungsleistungen können neben den von der Mutterschaftsvorsorge gem. Mutterschaftsrichtlinien geforderten Betreuungsleistungen in der Routinebetreuung im Regelfall nicht mehr optimal angeboten werden.

Aus diesen Gründen halten wir folgende Anforderungen an die Durchführung der NIPT für empfehlenswert:

- Die NIPT sollte in Institutionen angeboten werden, bei denen eine etablierte Zusammenarbeit zwischen Pränatalmedizinerinnen, Humangenetikern und ggfs. weiteren Fachdisziplinen gewährleistet ist.
- Um dem Anspruch an eine umfassende und vollständige Diagnostik gerecht zu werden, sollte die NIPT nur in Zusammenhang mit einer weiterführenden, speziellen Ultraschalldiagnostik (DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) Stufen II/III) zur Abklärung von möglichen anderen Risiken durchgeführt werden.
- Ein auffälliger Befund der NIPT bedarf der Abklärung durch ein anerkanntes invasives Verfahren.
- Beim Anwender einer NIPT ist die beratende Fachkompetenz gemäß GEKO-Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.3.4. (erwerbbar im sog. 72-Sunden-Kurs) sowie die pränatalmedizinische Qualifikation „DEGUM II/III) Voraussetzung. Auch sollten alle strukturellen und fachlichen Voraussetzungen gegeben sein, um das gesamte Spektrum der unter Umständen notwendigen diagnostischen Optionen und Techniken inkl. invasiver Techniken (Chorionzottenbiopsie, Amniocentese, Nabelschnurpunktion) zeitnah und in möglichst enger Anbindung an alle beteiligten Fachdisziplinen zu gewährleisten.
- Die Voraussetzungen für eine unproblematische und zeitnahe Vermittlung zur psychosozialen Beratung vor und ggfs. nach der Diagnostik sollten vorliegen.
- Vor Angebot und Durchführung einer NIPT muss eine genetische Beratung nach GenDG erfolgen und dokumentiert werden.
- Die rechtlichen Vorgaben zu Aufklärung, Beratung, Einwilligung und Dokumentation müssen eingehalten werden.
- Die Ergebnismitteilung muss in einem persönlichen Gespräch zwischen der Patientin (betroffene Person gem. GenDG) und dem veranlassenden Arzt (verantwortliche Person gem. GenDG) erfolgen und dokumentiert werden.
- Diese persönliche Ergebnismitteilung hat die Benennung und Erörterung aller zur Verfügung stehenden Optionen zu umfassen und schließt insoweit auch die Vorgaben nach dem SchKG mit ein.



Pressemitteilung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH) und des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)

G-BA-Entscheidung zum Bluttest auf Down-Syndrom (NIPT) in der Schwangerschaft

Zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinie (Mu-RL): "Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL"

Der BVDH und der BVNP sehen erhebliche inhaltliche Mängel des Beschlussentwurfs des GBA zum NIPT und fordern eine nachhaltige Überarbeitung.

1. Unbestimmter Anwendungsbereich - „individualisierte Reihenuntersuchung“

Die Definition des Anwendungsbereiches ist unbestimmt. Der Test soll „der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie (...) ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“ Laut den Tragenden Gründen zum Beschluss lässt sich keine „ Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen“.

Im Ausland sowie als Selbstzahler-Leistung in Deutschland wird NIPT hauptsächlich zur Erkennung häufiger Chromosomenstörungen insbesondere bei Schwangeren im Alter von über 35 Jahren eingesetzt, mithin also als Screening-Untersuchung.

Sollte der Test aber nur zur Abklärung auffälliger Ultraschall-Befunde dienen, wäre diese Indikation verfehlt. Zur Abklärung von Fehlbildungen und Anomalien ist eine hinreichende genetische Diagnostik nur durch eine invasive Diagnostik, meist eine Fruchtwasserentnahme, möglich.

Aufgrund der nicht objektivierbaren Indikationskriterien ist zu erwarten, dass der Test entgegen der Verlautbarung doch zum Screening auf Trisomien der Chromosomen 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom), ohne Vorhandensein besonderer Verdachtskriterien, eingesetzt werden wird. Befürchtungen zahlreicher Behindertenverbände einer Selektion von Menschen mit Verschiedenheiten werden durch diese Unbestimmtheit gefördert und nicht entkräftet.

2. Schutz der Schwangeren vor psychischer Belastung – Schutz des Kindes vor Schwangerschaftsrisiken

Einbettung in fachärztliche frauenärztliche und genetische Betreuung der Schwangeren

Primärer Wunsch jeder Schwangeren ist ein gesundes Kind. Die schon jetzt nur finanziell begrenzte Erhältlichkeit eines scheinbar harmlosen Tests zeigt, dass zum einen Frauen durch unerwartete Zusatzbefunde in erhebliche Belastungssituationen geraten, dies zum Beispiel sehr häufig bei Nachweis einer, an sich völlig harmlosen, Veränderung der Geschlechtschromosomen. Zum anderen verzichten Frauen in dem Glauben, es sei „genetisch alles in Ordnung“ auf die Möglichkeit fachärztlicher pränatalmedizinischer Betreuung und erfahren dann erst bei der Geburt, die nicht selten außerhalb einer geeigneten Klinik stattfindet, von einer lebensgefährlichen körperlichen Fehlbildung ihres Kindes.

Vor jedem Test müssen eine humangenetische Beratung zu den Möglichkeiten, Grenzen und Nebenbefunden des Testes sowie eine hochauflösende Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss

relevanter Fehlbildungen und Anomalien stattfinden. Die Überlassung einer Informationsbroschüre ist nicht ausreichend.

3. Qualitätsstandards

Der G-BA verweist auf veröffentlichte Daten zur hohen Sensitivität der kommerziell angebotenen Tests für Trisomie 21 und zur hohen Spezifität für die Trisomien 13, 18 und 21. Er verzichtet aber auf eine Mindestgrenze zur Sensitivität bei den Trisomien 13 und 18, obwohl gut bekannt ist, dass diese Werte unter 70% liegen. Es werden zwar Vorgaben an den Hersteller des Tests, aber keine Qualitätsstandards von den durchführenden Laboren gefordert.

Wir fordern obligat die Durchführung des NIPT in einem fachärztlich geleiteten genetischen Labor sowie die regelmäßige Teilnahme an unabhängigen Ringversuchen.

Die Qualität der genetischen Beratung muss durch regelmäßige Weiterbildung gewährleistet werden, die Qualität der Ultraschalluntersuchungen durch Mindeststandards in Bezug auf Qualifikation, Fallzahlen und Geräteausstattung.

4. Schutz der Daten der ungeborenen Kinder wie der Schwangeren

Technisch erfolgt mit einem NIPT eine NGS-Analyse sehr vieler genomischer Regionen bis hin zum „Whole Exome Sequencing“, die Analyse ist nicht auf Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 beschränkt. Das NIPT-Verfahren wird bereits jetzt für zahlreiche genetische Erkrankungen angeboten, die erhobenen Daten können aber auch zur Feststellung von Anlagen von sich erst im Erwachsenenalter manifestierenden Krankheiten genutzt werden, zum Beispiel Krebs oder Unfruchtbarkeit. Der Entwurf blendet diesen Umstand völlig aus und lässt offen, was mit den „überflüssigen“ Analysedaten geschieht. Weder die Frage, wie der Schutz von Patientendaten in nicht-ärztlich geleiteten Testlaboren - welche nicht der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen - gewährleistet werden soll, ist geklärt, noch ist eine maximale Aufbewahrungszeit bzw. Löschpflicht festgeschrieben. Derart sensible Patientendaten bedürfen eines besonderen Schutzes. Keineswegs kann zugelassen werden, dass die erhobenen genomischen Daten auf Servern von ausländischen Einrichtungen gespeichert oder verarbeitet werden.

5. Verbesserung der Versorgung von GKV-Patientinnen

Die Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik darf grundsätzlich keine Frage des Geldes sein. Dem Entwurf liegt ein Strukturproblem zugrunde: Schwangere Frauen werden einer Screening- bzw. Risikogruppe zugeordnet - stattdessen sollten diejenigen besser umsorgt werden, die eine verbesserte Diagnostik auch wirklich brauchen. Ausgangspunkt für eine Erweiterung des Leistungskatalogs von GKV-Patienten sollte die Verbesserung des Versorgungsauftrages sein: Die Betreuung und Diagnostik derjenigen schwangeren Frauen, die bereits einen auffälligen Befund erhalten oder entsprechende Prädispositionen haben, muss verbessert werden. Hierfür ist das NIPT kein geeignetes Mittel.

Die aufgebrachten Finanzmittel werden in anderen GKV-Bereichen fehlen. Es ist zu erwarten, dass gegen Zahlung eines privaten Zusatzhonorars die Auswertung der bereits erhobenen Daten (siehe unter 4.) zur Abklärung weiterer genetischer Krankheiten angeboten wird. Dabei werden zahlreiche für die Schwangerschaft und die Gesundheit des Kindes irrelevante Varianten nachgewiesen werden, deren weitere Abklärung dann trotzdem zu Lasten der Solidargemeinschaft erfolgt. Mit einer erheblichen Mehrbelastung der Krankenkassen ist deshalb zu rechnen, gleichzeitig werden sich Schwangere, die sich solche privaten Tests nicht leisten können, benachteiligt fühlen.

Ohne medizinische Indikation muss die Ausweitung des NIPT zur Vermeidung zusätzlicher psychischer Belastung der Schwangeren und zusätzlicher Kosten für die Solidargemeinschaft untersagt werden.

V.i.S.d.P.

Dr. Nicolai Kohlschmidt, Präsident des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker, Linienstraße 127, 10115 Berlin, Email info@bvdh.de

Prof. Dr. Alexander Scharf, Präsident des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner, Luxemburger Str. 99, 50354 Hürth, Email info@bvnp.de

Stellungnahme von Mother Hood e. V. zur möglichen Einführung des nichtinvasiven Pränataltests (NIPT) als Kassenleistung

NIPT erst bei guter Schwangerenvorsorge

Die Bundeselterninitiative Mother Hood e. V. ist ein bundesweiter Elternverein, der sich für die Rechte von Frauen und Kindern rund um die Geburt einsetzt und eine bessere Versorgung während Schwangerschaft, Geburt und 1. Lebensjahr des Kindes fordert.

Mother Hood e. V. lehnt den Bluttest als Kassenleistung aufgrund der derzeit bestehenden Bedingungen in der Schwangerenvorsorge ab.

NIPT und Selbstbestimmung

Befürworter von NIPT als Kassenleistung heben hervor, dass der Test eine Frage des Selbstbestimmungsrechts der Frau beziehungsweise der Eltern sei. Mit NIPT würden die Eltern über den Gesundheitszustand ihres Kindes informiert und könnten selbstbestimmt über die Schwangerschaft entscheiden.

Wir halten dieses Argument für sehr entscheidend und möchten daher in unserer Stellungnahme die Perspektive auf die Schwangerenvorsorge beziehungsweise NIPT und Selbstbestimmung richten.

Selbstbestimmung umfasst die Wahlfreiheit über Entscheidungen. Um ihr Recht auf selbstbestimmte Entscheidungen in Bezug auf Schwangerschaft und Geburt wahrnehmen zu können, sind die werdenden Eltern auf umfassende und wertfreie Informationen angewiesen.

Doch wie wertfrei kann diese Aufklärung sein, wenn die medizinische Betreuung von Schwangeren auf Risikovermeidung ausgerichtet ist? Fördert nicht gerade der auf Risiko fokussierte Blick auf Schwangerschaft und Geburt ein gesellschaftliches Klima, in dem das ungeborene Kind mit Trisomie als Risiko wahrgenommen wird und nicht erwünscht ist? Besteht durch NIPT als Kassenleistung sogar die Gefahr, dass ein beeinträchtigtes Kind als medizinisch vermeidbar eingestuft wird und gesellschaftlich sowie gesundheitspolitisch nicht gewollt ist?

Die Fakten sprechen durchaus dafür: Nach der Diagnose Trisomie 21, 18 oder 13 werden rund 85 Prozent der Schwangerschaften abgebrochen. Eltern behinderter Kinder berichten von Fragen danach, ob das Kind denn "hätte sein

Bundeselterninitiative zum
Schutz von Mutter und Kind
während Schwangerschaft,
Geburt und 1. Lebensjahr

Mother Hood e.V.
Brahmstr. 12a
53121 Bonn

info@mother-hood.de
www.mother-hood.de

Geschäftsführender Vorstand:
Katharina Desery
Franziska Kliemt
Myriam Maldacker



müssen“ und stehen unter enormen Rechtfertigungszwängen. Sie berichten auch davon, dass ihnen medizinisches Fachpersonal zum Abbruch der Schwangerschaft geraten hätte und sie sich unter Druck gesetzt fühlten.

Begünstigt wird die unzureichende gesellschaftliche Akzeptanz durch ebenfalls unzureichende soziale, medizinische und materielle Unterstützung von Familien mit besonderen Kindern. Das Wissen um diese fehlende gesellschaftliche Unterstützung beeinflusst ebenfalls bewusst oder unbewusst die Entscheidung der Frau für oder gegen NIPT bzw. nach einem positiven Test für oder gegen das ungeborene Kind.

Von einer selbstbestimmten Entscheidung der werdenden Eltern kann also nicht die Rede sein!

Zuerst strukturelle Änderungen umsetzen

Um das gesellschaftliche Klima zugunsten von mehr Familienfreundlichkeit im Allgemeinen und einer größeren Akzeptanz von Menschen mit Behinderung im Besonderen zu verbessern, sind strukturelle Maßnahmen dringend erforderlich. Erst dadurch wird der Rahmen geschaffen, durch den Eltern frei und ohne Druck entscheiden können.

Zu den wichtigsten Maßnahmen zählt aus unserer Sicht eine Neuausrichtung der Schwangerenvorsorge (s. u.). Zum anderen sind bessere Rahmenbedingungen für Familien mit besonderen Kindern zwingend notwendig, so wie sie in der UN-Behindertenrechtskonvention festgeschrieben sind, die Deutschland anerkannt hat. Dazu zählt unter anderem, dass staatliche Hilfen leichter zugänglich sein müssen und ein Netz aus Unterstützungsangeboten ausgebaut werden muss.

Neuausrichtung der Schwangerenvorsorge

Die Schwangerenvorsorge muss nach salutogenetischen Prinzipien ausgerichtet sein. Demnach muss Schwangerschaft zunächst als physiologischer und nicht als pathologischer Vorgang begriffen werden. Eine Schwangerschaft sollte nicht pauschal als risikoreiches und lebensbedrohliches Ereignis kommuniziert werden, wie es heute häufig getan wird. Die Salutogenese richtet sich danach aus, wie Gesundheit entstehen und erhalten werden kann. Im Gegensatz dazu steht die Pathogenese, bei der die krankhafte Entwicklung im Fokus steht.

Des Weiteren müssen die routinemäßig vorgenommenen Untersuchungen in der Schwangerenvorsorge hinsichtlich ihrer Evidenz auf den Prüfstand gestellt

werden.¹ Das gleiche gilt auch für die Kriterien zur Bestimmung einer Risikoschwangerschaft, die teilweise wissenschaftlich nicht bestätigt sind.² Letzteres ist insofern wichtig, als das mit der Bezeichnung als “Risikoschwangere” eine psychische Belastung für die Schwangere verbunden sein kann.

Jede Schwangere braucht eine auf ihre individuelle Situation passende Begleitung. Hierfür sollte grundsätzlich ein interdisziplinäres und kooperierendes Team aus Gynäkolog*innen, Hebammen und psychosozialen Berater*innen bereitstehen, sofern die Frau das wünscht.

Bei anstehender Pränataldiagnostik bzw. NIPT hat dieses begleitende Netzwerk besondere Bedeutung. Neben der medizinischen Aufklärung durch die / den Gynäkolog*in muss eine umfassende psychosoziale Beratung vor der Entscheidung für oder gegen Pränataldiagnostik / NIPT angeboten werden. Für Gynäkolog*innen muss es selbstverständlich sein, Frauen an psychosozial beratendes Fachpersonal zu überweisen. Auch die betreuende Hebamme kann eine wichtige Begleitung sein.

Die Bedürfnisse der schwangeren Frau und ihres (ungeborenen) Kindes müssen bei allen Untersuchungen im Zentrum der Betreuung stehen. Die Schwangere braucht vor allem Zuspruch und Bestärkung. Das betrifft im Übrigen insbesondere schwierige Schwangerschafts- und Geburtsverläufe.

Frauen und ihre Familien benötigen bei Fragen rund um Schwangerschaft und Geburt wertungsfreie Antworten, die wissenschaftlich begründet sind. Nur so können Frauen ihr Selbstbestimmungsrecht wahrnehmen. Notwendig ist eine unabhängige Informationsquelle für Eltern und Mediziner*innen, zum Beispiel bereitgestellt durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Auf der anderen Seite halten wir eine zuverlässige finanzielle Förderung von Organisationen und Strukturen, die ein positives Bild von Menschen mit Behinderung in die Öffentlichkeit tragen und ein gemeinsames Leben ermöglichen, für dringend erforderlich.

Bonn, 08. Mai 2019

¹ vgl. Schild, R.; Meurer, B.; Hart, N.; Goecke, T.; Feige, A. (2008): Die Schwangerenvorsorge im Normalkollektiv - was ist evidenzbasiert? In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 68 (1), S. 52–61. DOI: 10.1055/s-2007-965675.

² Schling, S.; Hillemanns, P.; Gross, M. (2009): Zur Historie des Mutterpasses und seines Aktualisierungsbedarfs. In: Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 213 (2), S. 42–48. DOI: 10.1055/s-0029-1202786.

Stellungnahme zur Einführung nichtinvasiver Pränataltest (NIPT) als Kassenleistung

**Deutscher
Hebammenverbände.V.**

Büro Berlin
AltMoabit92
10559 Berlin

T. 030-39406770

F. 030-3940 677 49

info@hebammenverband.de

Vorbemerkung

Der DHV steht für eine inklusive, nicht-diskriminierende Gesellschaft. Unser Ziel ist es unter anderem, Frauen darin zu unterstützen, selbstbestimmte Entscheidungen in Bezug auf Reproduktionsmöglichkeiten, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbettzeit zu treffen.

Wir nehmen ausdrücklich nicht zur ethischen Frage von Pränataldiagnostik (PND) Stellung, da es nicht die Aufgabe des Deutschen Hebammenverbandes ist, ethische Standpunkte und Entscheidungen zu bewerten. Nichtsdestotrotz sind wir der Meinung, dass ein gesellschaftlicher Diskurs zu diesem Thema dringend notwendig ist, denn die Anwendung und Ausweitung von PND ist eine gesellschaftliche und soziale Frage.

Hebammen sind grundsätzlich nicht formal in die PND Beratung eingebunden. Dies ist eine ärztlich vorbehaltene Tätigkeit. Dennoch sind Hebammen im Rahmen der Schwangerenbetreuung und Beratung oft in den Entscheidungsprozess involviert.

Wir möchten aber zu den Auswirkungen Stellung beziehen, die eine Aufnahme von NIPT für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien auf die Schwangeren und deren Betreuung hat.

Risikofokussierung in der Schwangerschaft wird weiter ausgeweitet

Wir sehen die Gefahr, dass durch die Einführung des NIPT der Fokus der Schwangerenvorsorge vermehrt auf die Suche nach Risiken gelegt und der Risikokatalog weiter ausgeweitet wird. Als Hebammenverband steht für uns die Physiologie und die Betrachtung der Schwangerschaft als normales Lebensereignis einer Frau im Vordergrund. Der salutogenetische Ansatz nach Antonowski und die individuelle ressourcenorientierte Schwangerenvorsorge und -beratung steht im Zentrum unserer Betreuung. Die Betrachtung von Schwangerschaft als normales Lebensereignis (Wiederholung) sehen wir durch die Erweiterung des Risikokatalogs und die Einführung des NIPT nicht abgebildet.

Auch wenn die Tests nur Frauen als Teil der Schwangerenvorsorge angeboten werden sollen, die als Risikoschwangere klassifiziert werden, so betrifft dies mittlerweile viele Frauen. Das Risikokollektiv der Schwangeren ist bereits größer als das Normkollektiv.

Pränatale Untersuchungen sind in der Vergangenheit immer erst für bestimmte Gruppen eingeführt worden - der Kreis der Angesprochenen hat sich dann sukzessive erweitert. Die Kriterien, die das Risikokollektiv mit Zugang zum NIPT festlegt, sind unserer Meinung nach nicht geeignet, um eine weitere Ausdehnung des Risikobegriffs in der Schwangerschaft zu vermindern. Im Gegenteil hat die Erfahrung gezeigt, dass sich das Risikokollektiv vermutlich stark erweitert, je nach Art der individuellen Beratung. Wir fordern, dass evidenzbasierte, überprüfbare Parameter zur individuellen Risikobewertung eingesetzt werden, mit dem ausdrücklichen Ziel, das Risikokollektiv in der Schwangerschaft zu verkleinern. Die Stärkung der physiologischen Perspektive auf Schwangerschaft und Geburt sollte ausdrücklich bei der Erweiterung der Mutterschafts-Richtlinien im Vordergrund stehen.

Die Schwangerenvorsorge soll dem Erkennen von Erkrankungen sowie deren Therapie dienen.

Auszug aus den Mutterschaftsrichtlinien, Abschnitt 1, allgemein: *„Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden.“*

Die Einführung der NIPT als Regelleistung gesetzlicher Krankenkassen erweitert derzeit nicht die Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft.

Als Hebammenverband fordern wir die Ausweitung von Beratungs- und Aufklärungsangeboten in der Schwangerschaft ein. Ebenso unterstützen wir die evidenzbasierte Anwendung von Therapien, die die Stärkung der physiologischen Perspektive auf Schwangerschaft und Geburt und das Vertrauen der Schwangeren in ihre individuellen Fähigkeiten stützen. Die Aufnahme von NIPT als Regelleistung der Krankenkasse fällt unter keine der genannten Kategorien zur Verbesserung und Erhaltung der Gesundheit von Mutter und Kind.

Ohne eine informierte Entscheidung ist kein Einsatz von NIPT möglich.

Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sind physiologische, natürliche Lebensereignisse im Leben einer Frau. Hebammen begleiten Frauen durch diese Lebensphase. In unserem Verständnis ist Schwangerschaft ein zutiefst normaler Vorgang und die individuellen Ressourcen von Mutter und Kind stehen in unserer Betrachtung im Mittelpunkt. Die informierte Entscheidung der Frau über therapeutische und diagnostische Maßnahmen ihre Schwangerschaft betreffend, stellen den zentralen Ausgangspunkt unsere Betreuungsperspektive dar. Die informierte Entscheidung für oder gegen eine Therapiemaßnahme erfordert zwingend einen breit gefächerten Zugang zu Informationen und Beratungsangeboten. Diese müssen niedrigschwellig erreichbar und individuell verständlich zugänglich sein. All dies findet sich nicht in der gängigen Praxis der PND-Aufklärung im Rahmen der Schwangerenvorsorge. Unserer Meinung nach ist so eine informierte Entscheidung von Seiten der Schwangeren unmöglich. Der Einsatz von NIPT in der Schwangerschaft setzt ein umfassendes Wissen über die Konsequenzen des Testergebnisses seitens jeder Schwangeren voraus. Es muss genügend Gelegenheit geboten werden, sich dieses Wissen anzueignen und zu reflektieren.

Vor Anwendung von Pränataltests sollte der Zugang zu umfänglicher Beratung ausdrücklich ermöglicht werden.

Bevor die Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft weiter ausgeweitet wird, fordern wir die Entwicklung eines tragfähigen Beratungskonzepts für Frauen in der Schwangerschaft. Dieses existiert momentan nicht, ist jedoch unserer Ansicht nach zwingend notwendig, um Frauen eine informierte, selbstbestimmte Entscheidung zu diagnostischen Methoden in der Schwangerschaft zu ermöglichen.

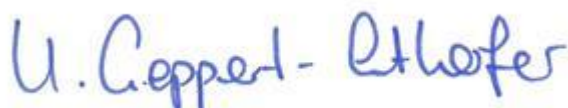
Das Recht auf Nichtwissen sollte hervorgehoben werden.

Beratung und das Recht auf Nichtwissen als Beratungsinhalt ist aus unserer Sicht zwingend notwendig, bevor PND angeboten werden kann. Die Beratungsangebote sollten ausdrücklich **vor** der Durchführung von Pränataldiagnostik umfänglich zugänglich sein und von verschiedenen Gesellschaftsgruppen gestaltet werden, wie z.B. von Elternvertreter*innen und Behindertenverbänden. Das Recht auf Nichtwissen sollte explizit beraten werden.

Das Testangebot wird die konflikthafte Auseinandersetzung mit der Schwangerschaft vermutlich verstärken.

Das Testangebot wird konflikthafte Auseinandersetzung mit der Schwangerschaft vermutlich verstärken und unterstützt nicht die positive Bindung und das Vertrauen der Frau in ihre Fähigkeit schwanger zu sein und zu gebären.

Berlin, den 20.06.2019



Ulrike Geppert-Orthofer
Präsidentin

Der Deutsche Hebammenverband e. V. (DHV) ist ein Bundesverband und setzt sich aus 16 Landesverbänden zusammen. Mit mehr als 20.000 Mitgliedern ist der DHV der größte Hebammenberufsverband in Deutschland und vertritt die Interessen aller Hebammen. In ihm sind angestellte und freiberufliche Hebammen, Lehrerinnen für Hebammenwesen, Hebammenwissenschaftlerinnen, Hebammen in den Frühen Hilfen, hebammengeleitete Einrichtungen sowie Hebammenschülerinnen und Studierende vertreten. Über die berufliche Interessenvertretung hinaus ist eine gute medizinische und soziale Betreuung der Frauen und ihrer Kinder vom Beginn der Schwangerschaft bis zum Ende der Stillzeit das zentrale Anliegen des Deutschen Hebammenverbandes. Als Mitglied in der European Midwives Association (EMA), im Network of European Midwifery Regulators (NEMIR) und in der International Confederation of Midwives (ICM) setzt sich der Verband auch auf europäischer und internationaler Ebene für die Stärkung der Hebammenarbeit sowie die Gesundheit von Frauen und ihren Familien ein.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL):

- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Deutscher Hebammenverband e.V.	
20.06.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Vorbemerkung	<p>Der DHV steht für eine inklusive, nicht-diskriminierende Gesellschaft. Unser Ziel ist es unter anderem, Frauen darin zu unterstützen, selbstbestimmte Entscheidungen in Bezug auf Reproduktionsmöglichkeiten, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbettzeit zu treffen.</p> <p>Wir nehmen ausdrücklich nicht zur ethischen Frage von Pränataldiagnostik (PND) Stellung, da es nicht die Aufgabe des Deutschen Hebammenverbandes ist, ethische Standpunkte und Entscheidungen zu bewerten. Nichtsdestotrotz sind wir der Meinung, dass ein gesellschaftlicher Diskurs zu diesem Thema dringend notwendig ist, denn die Anwendung und Ausweitung von PND ist eine gesellschaftliche und soziale Frage.</p> <p>Hebammen sind grundsätzlich nicht formal in die PND Beratung eingebunden. Dies ist eine ärztlich vorbehaltene Tätigkeit. Dennoch sind Hebammen im Rahmen der Schwangerenbetreuung und Beratung oft in den Entscheidungsprozess involviert.</p> <p>Wir möchten aber zu den Auswirkungen Stellung beziehen, die eine Aufnahme von NIPT für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien auf die Schwangeren und deren Betreuung hat.</p>

20.06.2019

Risikofokussierung in der Schwangerschaft wird weiter ausgeweitet

Wir sehen die Gefahr, dass durch die Einführung des NIPT der Fokus der Schwangerenvorsorge vermehrt auf die Suche nach Risiken gelegt und der Risikokatalog weiter ausgeweitet wird. Als Hebammenverband steht für uns die Physiologie und die Betrachtung der Schwangerschaft als normales Lebensereignis einer Frau im Vordergrund. Der salutogenetische Ansatz nach Antonowski und die individuelle ressourcenorientierte Schwangerenvorsorge und -beratung steht im Zentrum unserer Betreuung. Die Betrachtung von Schwangerschaft als normales Lebensereignis (Wiederholung) sehen wir durch die Erweiterung des Risikokatalogs und die Einführung des NIPT nicht abgebildet.

Auch wenn die Tests nur Frauen als Teil der Schwangerenvorsorge angeboten werden sollen, die als Risikoschwangere klassifiziert werden, so betrifft dies mittlerweile viele Frauen. Das Risikokollektiv der Schwangeren ist bereits größer als das Normkollektiv.

Pränatale Untersuchungen sind in der Vergangenheit immer erst für bestimmte Gruppen eingeführt worden - der Kreis der Angesprochenen hat sich dann sukzessive erweitert. Die Kriterien, die das Risikokollektiv mit Zugang zum NIPT festlegt, sind unserer Meinung nach nicht geeignet, um eine weitere Ausdehnung des Risikobegriffs in der Schwangerschaft zu vermindern. Im Gegenteil hat die Erfahrung gezeigt, dass sich das Risikokollektiv vermutlich stark erweitert, je nach Art der individuellen Beratung. Wir fordern, dass evidenzbasierte, überprüfbare Parameter zur individuellen Risikobewertung eingesetzt werden, mit dem ausdrücklichen Ziel, das Risikokollektiv in der Schwangerschaft zu verkleinern. Die Stärkung der physiologischen Perspektive auf Schwangerschaft und Geburt sollte ausdrücklich bei der Erweiterung der Mutterschafts-Richtlinien im Vordergrund stehen.

Die Schwangerenvorsorge soll dem Erkennen von Erkrankungen sowie deren Therapie dienen.

Auszug aus den Mutterschaftsrichtlinien, Abschnitt 1, allgemein:
„Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden.“

Die Einführung der NIPT als Regelleistung gesetzlicher Krankenkassen erweitert derzeit nicht die Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft.

Als Hebammenverband fordern wir die Ausweitung von Beratungs- und Aufklärungsangeboten in der Schwangerschaft ein. Ebenso unterstützen wir die evidenzbasierte Anwendung von Therapien, die die Stärkung der physiologischen Perspektive auf Schwangerschaft und Geburt und das Vertrauen der Schwangeren in ihre individuellen Fähigkeiten stützen. Die Aufnahme von NIPT als Regelleistung der Krankenkasse fällt unter keine der genannten Kategorien zur Verbesserung und Erhaltung der Gesundheit von Mutter und Kind.

20.06.2019

<p>Ohne eine informierte Entscheidung ist kein Einsatz von NIPT möglich.</p>	<p>Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sind physiologische, natürliche Lebensereignisse im Leben einer Frau. Hebammen begleiten Frauen durch diese Lebensphase. In unserem Verständnis ist Schwangerschaft ein zutiefst normaler Vorgang und die individuellen Ressourcen von Mutter und Kind stehen in unserer Betrachtung im Mittelpunkt. Die informierte Entscheidung der Frau über therapeutische und diagnostische Maßnahmen ihre Schwangerschaft betreffend, stellen den zentralen Ausgangspunkt unsere Betreuungsperspektive dar. Die informierte Entscheidung für oder gegen eine Therapiemaßnahme erfordert zwingend einen breit gefächerten Zugang zu Informationen und Beratungsangeboten. Diese müssen niedrigschwellig erreichbar und individuell verständlich zugänglich sein. All dies findet sich nicht in der gängigen Praxis der PND-Aufklärung im Rahmen der Schwangerenvorsorge. Unserer Meinung nach ist so eine informierte Entscheidung von Seiten der Schwangeren unmöglich. Der Einsatz von NIPT in der Schwangerschaft setzt ein umfassendes Wissen über die Konsequenzen des Testergebnisses seitens jeder Schwangeren voraus. Es muss genügend Gelegenheit geboten werden, sich dieses Wissen anzueignen und zu reflektieren.</p>
<p>Vor Anwendung von Pränataltests sollte der Zugang zu umfänglicher Beratung ausdrücklich ermöglicht werden.</p>	<p>Bevor die Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft weiter ausgeweitet wird, fordern wir die Entwicklung eines tragfähigen Beratungskonzepts für Frauen in der Schwangerschaft. Dieses existiert momentan nicht, ist jedoch unserer Ansicht nach zwingend notwendig, um Frauen eine informierte, selbstbestimmte Entscheidung zu diagnostischen Methoden in der Schwangerschaft zu ermöglichen.</p>
<p>Das Recht auf Nichtwissen sollte hervorgehoben werden.</p>	<p>Beratung und das Recht auf Nichtwissen als Beratungsinhalt ist aus unserer Sicht zwingend notwendig, bevor PND angeboten werden kann. Die Beratungsangebote sollten ausdrücklich vor der Durchführung von Pränataldiagnostik umfänglich zugänglich sein und von verschiedenen Gesellschaftsgruppen gestaltet werden, wie z.B.. von Elternvertreter*innen und Behindertenverbänden. Das Recht auf Nichtwissen sollte explizit beraten werden.</p>
<p>Das Testangebot wird die konflikthafte Auseinandersetzung mit der Schwangerschaft vermutlich verstärken.</p>	<p>Das Testangebot wird konflikthafte Auseinandersetzung mit der Schwangerschaft vermutlich verstärken und unterstützt nicht die positive Bindung und das Vertrauen der Frau in ihre Fähigkeit schwanger zu sein und zu gebären.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 27. Juni 2019

Deutscher Hebammenverband e.V.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Wortprotokoll



**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Mutterschafts-Richtli-
nien (Mu-RL):**

**Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestim-
mung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18
und 21 mittels eines molekulargenetischen
Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risiko-
schwangerschaften**

Vom 27. Juni 2019

Vorsitzende	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	12:28 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**:

Prof. Dr. med. Peter Kozlowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **LifeCodexx AG**:

Dr. Michael Lutz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)**:

Dr. Ute Germer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PerkinElmer**:

Dr. Thomas Hartmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Diagnostics Deutschland GmbH**:

Dr. Tanja Huether

Angemeldete Teilnehmer der **Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)**:

Dr. Julia Inthorn

Ruth Denkhaus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Illumina Deutschland GmbH**:

Dr. Sven Schaffer

Prof. Bernd Eiben

Angemeldete Teilnehmer der Firma **NIPT Genetics Limited**:

Hari Radhakrishnan

Dr. Markus Stumm

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)**:

Kerstin Böhm

Annekatriin Skeide

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V. (AGD)**:

Dr. Joachim Bürger

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**:

Prof. Elke Holinski-Feder

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes der Diagnostica-Industrie (VDGH)**:

Dr. Carolin Schächterle

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich darf Sie im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses respektive des Unterausschusses Methodenbewertung ganz herzlich zu unserer Anhörung zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekular-genetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften begrüßen.

Kurz ein paar Vorbemerkungen zu dem Ablauf von Anhörungen hier im Gemeinsamen Bundesausschuss.

Wir erstellen von der mündlichen Anhörung ein Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Sonst haben Sie jetzt die Chance zu widersprechen. Die Konsequenz aus der Erstellung des Wortprotokolls ist, dass ich Sie um eine konsequente Namensnennung vor Beginn Ihres jeweiligen Wortbeitrages bitte, damit unsere Stenografin eine Chance hat, das Protokoll zu führen - insbesondere, wenn so viele Stellungnehmer da sind. Ich werde zwischenzeitlich immer wieder einmal daran erinnern.

Die nächste Vorbemerkung: Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, die wir umfassend gewürdigt und ausgewertet haben. Das meine ich ernst. Das heißt, alle hier Anwesenden kennen diese Stellungnahmen, sodass es jetzt nicht erforderlich ist, hier in dieser Anhörung den Wortlaut Ihrer schriftlichen Stellungnahme wiederzugeben.

Von der Zeit her haben wir gedacht, wir wollen versuchen, diese Anhörung vor der Mittagspause zu beenden. Das heißt, dass wir dafür zunächst einmal maximal zwei Stunden vorgesehen haben.

Wir machen jetzt die namentliche Begrüßung und nennen die Organisation, die Sie vertreten. Ich begrüße für die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Herrn Professor Kozlowski, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Frau Dr. Germer, für die Arbeitsgemeinschaft Ethik in der Medizin Frau Dr. Inthorn und Frau Denkhau, für die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft Frau Böhm und Frau Skeide, für die Arbeitsgemeinschaft Gendiagnostik Herrn Dr. Bürger, für die Gesellschaft für Humangenetik Frau Professor Holinski-Feder und für den Verband der Diagnostica-Industrie Frau Dr. Schächterle. - Herzlich willkommen! Es geht weiter mit der Firma LifeCodexx, Herrn Dr. Lutz. Zwei Plätze sind leer, weil die Firma Cryo-Save nicht teilnimmt. Ich begrüße für die Firma PerkinElmer Herrn Dr. Hartmann, von Roche Diagnostics Frau Dr. Huether, von Illumina Herrn Dr. Schaffer und Herrn Professor Eiben, von NIPT Genetics Herrn Radhakrishnan und Herrn Dr. Stumm. - Herzlich willkommen!

Die Stellungnahmen lassen sich grob in inhaltliche Punkte untergliedern. Bei den eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen der Stellungnahmeberechtigten, die wir eingeladen haben, hat keine Organisation der Einführung von NIPT grundsätzlich widersprochen, sodass ich den Vorschlag mache, dass wir die grundsätzliche Diskussion - ja, nein - jetzt hier im Unterausschuss gar nicht führen und uns auf die inhaltlichen Punkte konzentrieren können - wenn Sie damit einverstanden sind.

Hinzu kommt, dass wir die Aufgabenteilung haben, dass die mehr grundsätzlichen und politischen Statements eher im Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses, welches den Beschluss fassen muss, verortet sind und wir hier eher auf der fachlichen Ebene diskutieren. Ich

mache diesen Vorschlag, um die Zeit möglichst effektiv nutzen zu können. Gibt es Widerspruch gegen diesen Vorschlag? - Wunderbar.

Da das nicht der Fall ist, haben wir - grob strukturiert - folgende inhaltlichen Punkte und schlagen folgende Gliederung vor: erstens der große Bereich Indikationsstellung, spezifische Voraussetzung, zweitens der Bereich Testgüte - hier geht es um die Punktschätzer, unteres Ende Konfidenzintervall und insbesondere um die Diskussion um die fetal fraction insbesondere bei Frauen mit Übergewicht - und drittens die Einbettung in die Beratungslandschaft. Dann haben wir für die Diskussion und Anhörung einen roten Faden.

Wenn alle einverstanden sind, beginnen wir, und zwar mit dem Themenkomplex Indikationsstellung, spezifische Voraussetzungen.

Ich frage, wer die Runde mit einem Statement eröffnen möchte. - Herr Professor Kozlowski für die DEGUM.

Herr Prof. Kozlowski (DEGUM): Danke. - Vonseiten der Pränatalmediziner und der Gynäkologen, die mehrheitlich in die Betreuung der Schwangeren eingebunden sind, wünschen wir uns eine klare Beratung, die vor der Indikationsstellung zu einem NIPT erfolgt. Dies vermischen bis jetzt in den Tragenden Gründen, alldieweil eine Risikostratifizierung auf der einen Seite nicht stattfinden soll, auf der anderen Seite aber auch ein Screening nicht gewünscht ist.

Wenn man keine Indikationsstellung, keine Abwägung voranstellt, würde man ungefähr 5 % der Schwangeren mit dem grundsätzlich für viele Frauen ja begrüßenswerten NIPT auf Trisomie 21, 18, 13 unterversorgen, weil der Fetus eine Auffälligkeit aufweist, die weitere Maßnahmen erforderlich machen würde. Uns fehlt der Ansatz der Koppelung an einen nahe an diesem NIPT liegenden Ultraschall und der auf dem Ultraschall fußenden Beratung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Positionierung. - Wer möchte? - Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Ich spreche für die Humangenetik. - Es ist ja so, dass in den geänderten Mutterschafts-Richtlinien eigentlich eine neue Risikogruppe definiert wird. Es soll kein Screening, sondern die Abklärung eines Risikos sein, und zwar nicht eines Risikos aufgrund von medizinisch greifbaren Befunden, sondern aufgrund eines antizipierten oder vorliegenden Konflikts oder einer Sorge der Schwangeren, der oder die eine bestimmte Opfergrenze überschreitet. Das ist eine natürlich vorhandene und auch wichtige Gruppe, die aber hier völlig neu definiert wird, mit der wir erst einmal umzugehen lernen müssen. Das gilt letztlich auch für Risikopersonen in der Genetik.

Das ist grundsätzlich begrüßenswert. Wir haben aber das Problem, dass selbst in der Risikogruppe mit greifbaren, bildgebenden Befunden zur Abklärung eines genetischen Risikos im Augenblick bei Weitem nicht für alles die Kosten übernommen werden. Deutschland ist da wirklich weit hinterher. Es werden keine hochauflösenden Chromosomenanalysen bezahlt. Bei einem Kind, das eine neu aufgetretene Translokation hat, wird die Chromosomenanalyse der Mutter nicht bezahlt. In dem Augenblick, in dem die Mutter sie auch hat, würden wir sagen: Das macht nichts. - Solange wir nicht wissen, ob die Eltern sie auch haben, müssen wir das mit einem ganz erheblichen Risiko versehen. Das ist für diese Frauen einfach ein nicht zu akzeptierender Wertungswiderspruch ihres medizinischen Problems.

In einem Fall soll die Sorge vor einem möglichen Problem von mir aus im Sinne eine Trisomie 21 abgedeckt werden. In dem anderen Fall soll die greifbare wirkliche Hochrisikosituation nicht entsprechend gewürdigt werden. Da gibt es Nachbesserungsbedarf.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Frau Dr. Germer für die DGGG.

Frau Dr. Germer (DGGG): Danke schön. - Ich denke, ein Ziel der Einführung des NIPT ist doch die Vermeidung einer Amniozentese, also der NIPT als „Alternative“ unter Beachtung aller Grenzen. Man möchte die abortbehaftete Amniozentese vermeiden, weil man der Patientin eine Alternative anbieten kann, nämlich den NIPT-Test, der mit hoher Wahrscheinlichkeit, mit hoher Zuverlässigkeit die Trisomie herausfinden kann. Damit ist schon klar, dass er nur anwendbar ist, wenn es sich um ein spezifisches Risiko für eine Trisomie handelt und nicht um irgendein Risiko für eine andere Erkrankung.

Klassischerweise - das zur Indikation - gilt ganz „banal“ immer noch das mütterliche Alter als Hauptrisikofaktor für die Trisomie. Er steigt eben mit dem mütterlichen Alter an und liegt bei 40-Jährigen bei ungefähr 1 %, bei 35-Jährigen bei 0,5 %. Normalerweise, klassischerweise gilt das halbe Prozent als Pi-mal-Daumen-Regel als Indikation für die Amniozentese.

Ich argumentiere jetzt ganz konservativ. Ich weiß auch, dass es in allen möglichen europäischen Nachbarländern ganz anders gehandhabt wird, weil es - das ist das, was Herr Kozlowski, was die Kollegin gerade ansprachen - in anderen Ländern ein etabliertes Erstsemesterscreening zur Risikostratifizierung aufgrund von Ultraschallhinweisen und aufgrund biochemischer Marker gibt. Das gibt es in Deutschland nur als IGeL-Leistung, als Selbstzahlerleistung. Man muss vielleicht einen gewissen Ermessensspielraum lassen. Ich plädiere dafür, dass man sagt: Man bietet es den Risikopatienten zur Vermeidung einer Amniozentese an. Wo die Risikoschwelle liegt, muss man vielleicht im ärztlichen Beratungsgespräch individuell abstimmen. Da kommt der Punkt hinzu, dass die Patientin aufgrund ihrer geänderten Lebenssituation ein Risiko vielleicht anders bewertet als vorher. Es macht wenig Sinn, irgendeine Schwelle festzulegen. Das ist der Ermessensspielraum, den Ärzte brauchen. Das ist meine Meinung, die ich hier im Namen der DGGG vertrete. - Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Stellungnahme. - Wer möchte erwidern? Ergänzen? - Erwidern.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Erwidern und Ergänzung. - Das kann ich alles grundsätzlich unterstützen. Das unterstreicht auch die Aussage von Herrn Kozlowski: Eine individuelle Risikobewertung ist dann nur im Rahmen einer fundierten und wirklich guten genetischen oder auch klinischen Beratung vonseiten der Gynäkologen möglich. Es muss dann auch in die neuen Mutterschafts-Richtlinien einfließen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das berührt den Punkt Einbettung in die Beratung.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Genau.

Frau Dr. Germer (DGGG): Ich denke, wir haben bereits eine Einbettung. Wir haben das Genodiagnostikgesetz. Es ist ganz offensichtlich, dass die schwangere Patientin vor Durchführung des NIPT-Tests entsprechend beraten werden muss. Da gibt es genügend vorhandene Be-

stimmungen. Da brauchen wir keine neuen Bestimmungen. Das gibt das Gendiagnostikgesetz längst her.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Wer möchte ergänzen? - Frau Skeide für die Hebammenwissenschaften.

Frau Skeide (DGHWi): Zum einen ist die Frage, wenn es sich dabei um einen Schwangerschaftskonflikt handelt - da stimme ich Frau Professor Holinski-Feder zu -, ob diesem Konflikt mit einem NIPT begegnet werden kann. Da reicht unserer Ansicht nach eine gendiagnostische Beratung keineswegs. Vielmehr ist eine frühzeitige psychosoziale Beratung notwendig, um sich damit auseinanderzusetzen, woher eigentlich die Ängste und die Schwierigkeiten und die Herausforderungen für die Frauen und Familien liegen. Diese Beratung müsste stattfinden, bevor es zu irgendeiner Diagnostik kommt. Da pränatale Untersuchungen sowieso für jede Frau und für jede Familie in der Schwangerschaft eine Rolle spielen, halten wir das für unerlässlich.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. - Ich mache nur darauf aufmerksam, dass wir uns jetzt schon dem Thema Beratung zuwenden. Wir können das machen. - Frau Dr. Germer, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Germer (DGGG): Auch da kann ich darauf hinweisen, dass es in den Mutterschafts-Richtlinien schon die Verpflichtung gibt, die Patienten auf ihren Anspruch auf psychosoziale Beratung hinzuweisen. Dieser Punkt ist in den Mutterschafts-Richtlinien bereits verankert.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Dann hatte sich Frau Dr. Inthorn für die Arbeitsgemeinschaft Ethik in der Medizin gemeldet.

Frau Dr. Inthorn (AEM): Bei der Bewertung des Risikos und damit des Indikationsbegriffs ist durchaus wichtig, dass das, was im Moment noch an sehr unterschiedlichen Stellen dargestellt wird, nämlich die Frage nach dem subjektiven und dem objektiven Risikobegriff, systematisch aufeinander bezogen wird. Die Frage, inwieweit die Schwangere selbst aufgrund ihrer veränderten Situation ein Risiko wahrnimmt, ist eben etwas ganz anderes als die objektiv messbaren Kriterien, bei denen das Alter das klassische ist. Da wäre es für eine stringente Beratungspraxis und für eine Transparenz nach außen, was mit diesem Verfahren intendiert ist, wichtig, Klarheit zu schaffen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich habe das jetzt noch nicht richtig verstanden, aber vielleicht die anderen. - Frau Skeide.

Frau Skeide (DGHWi): Unserer Ansicht nach ist auch die Frage, ob es konstruktiv und förderlich ist, in diesem Zusammenhang den Risikobegriff aufrechtzuerhalten und zu fördern. Es geht um statistische Wahrscheinlichkeiten. Das wird in der Regel in der humangenetischen Beratung auch so vermittelt. In der Öffentlichkeit allerdings scheint sich jetzt der Eindruck durchzusetzen, dass es ein Risiko darstellt, ein Kind mit Down-Syndrom zu erwarten. Das ist sicherlich nicht das, worauf es hinauslaufen sollte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Frau Denkhaus.

Frau Denkhaus (AEM): Ich will das, was Frau Inthorn gesagt hat, erläutern. Wir haben innerhalb der Akademie für Ethik in der Medizin und konkret innerhalb der Gruppe, die sich mit diesem Thema befasst hat, lange über die Interpretation des Passus im Beschlusstext, in dem es um die Voraussetzungen für die Durchführung der NIPT geht, diskutiert und hatten Schwierigkeiten, Einigkeit darüber zu erzielen, wie das zu lesen ist. Liest man es vor dem Hintergrund der Tragenden Gründe des Beschlusstextes, kommt man zu einer Interpretation wie derjenigen, die Frau Holinski-Feder vorgetragen hat. Liest man es ohne diesen Hintergrund und im Kontext des Vorangegangenen, wo eine Liste von objektiven medizinischen Indikationen aufgelistet ist, würde man eher sagen: Na ja, ein statistisch erhöhtes Risiko allein reicht nicht aus - so steht es da -, aber irgendetwas Medizinisches muss vorliegen, wie auch immer es aussehen soll. Es kann eigentlich nichts anderes als ein statistisch erhöhtes Risiko sein.

Wir wünschen uns an dieser Stelle eine Präzisierung: Was genau sind die Voraussetzungen für die Durchführung der NIPT? Ist es tatsächlich so gemeint, dass im Falle einer subjektiven Besorgnis oder des Wunsches der Frau, sich mit ihrem individuellen Risiko mit einer Trisomie auseinandersetzen zu können, die Kosten für die NIPT übernommen werden, oder muss etwas Zusätzliches hinzukommen?

Wir hatten den Eindruck, das kann man vor allen Dingen, wenn man die Tragenden Gründe zum Beschlusstext im Hintergrund hat, unterschiedlich lesen. Es wäre nicht wünschenswert, dass am Ende Unklarheit darüber entsteht, wann ein Anspruch auf Erstattung der Kosten besteht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Erläuterung. - Herr Professor Kozlowski.

Herr Prof. Kozlowski (DEGUM): Bei den Indikationsstellungen geht es nicht nur um die Fragen des Was und des Wie, sondern auch des Wann. Wir erleben in der täglichen Praxis, dass die Screening-Tests durchaus mit der Möglichkeit, sie bei 9+0 Wochen oder 10+0 Wochen durchzuführen, beworben werden. Wir wissen, dass gerade in diesem Zeitraum die Rate der Testversager, der kontrollbedürftigen Befunde, auch der unklaren Befunde etwas größer ist. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass gerade in Zukunft auf das Trisomie-Screening diverse andere Zusatzuntersuchungen aufgesattelt werden. Es sind ja schon mehrere Tests auf dem Markt, die sagen: Wir können noch viel mehr. - Diese zusätzlichen Untersuchungen sind dann mit noch größeren Unsicherheiten behaftet.

Deswegen der Wunsch von unserer Seite zu sagen: nicht vor abgeschlossenen 11 Wochen, also ab der 12. Woche. Dann haben wir zum einen die Möglichkeit, bei der Frau, die dies in Anspruch nehmen will und der wir das empfehlen, eine adäquate Ultraschalluntersuchung, Beurteilung des Kindes durchzuführen. Zum anderen würde es vielleicht die Zahl der Fälle verringern, in denen Frauen mit unklaren Befunden aus Angst, irgendetwas wird schon dran sein, auch noch die Fristenlösung in Anspruch nehmen. - Das ist kein Einzelfall.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Jetzt hoffe ich, ehrlich gesagt, auf eine Diskussion zu diesem Punkt. - Frau Dr. Inthorn.

Frau Dr. Inthorn (AEM): Wir haben diesen Punkt sehr lange diskutiert, weil es ein entscheidender ist. Die Einführung der Finanzierung von NIPT darf natürlich nicht dazu führen, dass einfach sozusagen unkontrolliert die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche in die Höhe geht, ohne dass eine substantielle Information im Hintergrund steht. Die Frage ist: Wie bekommt

man dieses Problem in den Griff? - Eine Möglichkeit wäre zu sagen: Wir machen es einfach über eine zeitliche Grenze.

Unserer Ansicht nach wäre es sozusagen ein Eingeständnis dessen, dass die Beratung an dieser Stelle nicht funktioniert hat. Eigentlich wäre doch zu wünschen, dass die Frauen eine freie Entscheidung treffen können darüber, wie sie mit einer Information umgehen, und die Beratung entsprechend gut ist, an dieser Stelle zu sagen: Halt, das Ergebnis ist nicht valide genug, um darauf eine Entscheidung über einen Abbruch zu stützen.

Vor diesem Hintergrund ist unser Vorschlag, das herauszunehmen in der Hoffnung darauf, dass die Beratung entsprechend gut ist. Schauen wir uns die aktuelle Situation in der Beratungslandschaft an, müssen wir selbstverständlich eingestehen, dass wir keine 100 % erreichen. Ich denke aber, dass die Formulierung des Textes nicht von einer Negativbeschreibung der Situation ausgehen sollte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Weitere Kommentare zum Zeitpunkt der Durchführung? - Frau Dr. Germer.

Frau Dr. Germer (DGGG): Ich denke, ein unnützes Hinauszögern der Diagnostik ist dem Patienten, den Schwangeren gegenüber nicht vermittelbar. Sie wollen eine Diagnostik in der Regel so früh wie möglich und nicht erst verspätet.

Was Herr Kozlowski gesagt hat, 11+0 post menstruationem, ist eine gute Grenze, weil heutzutage jenseits dieser Grenze auch die anderen invasiven Maßnahmen durchgeführt werden können.

Nur zum Verständnis: Die einen reden von vollendeten Schwangerschaftswochen, 11+0, und die anderen sagen, es ist die 12. Schwangerschaftswoche. Alle meinen dasselbe, aber es klingt im Text immer so unterschiedlich.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. Das ist ein wichtiger Hinweis. - Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Das ist eigentlich ein gelöstes Problem. Ich halte, wie meine ärztlichen Kollegen, die frühere Indikation für sinnvoll, weil man einfach den Handlungsspielraum hat und weil es nicht viel Sinn macht, pathologische Befunde herauszuziehen. Man kann das - so ist es jetzt auch geregelt - über den Zeitpunkt der Geschlechtsmitteilung regeln. Da wird das eben vor der vollendeten soundso vielten Schwangerschaftswoche nicht mitgeteilt. Wie auch immer man sich einigt. Ich würde es da lassen, wo es jetzt ist, die Indikation aber nach vorne ziehen - grundsätzlich aber nur eingebettet in ein sehr komplexes Beratungskonzept unter Einschluss der Schwangerenkonfliktberatung und der klaren Definition dieser neuen Gruppe, die wir hier in den Mutterschafts-Richtlinien aufmachen. Die gibt es bisher nicht. Das ist einfach nicht sauber definiert. Deswegen sitzen wir hier und diskutieren es. Wir versuchen, ein Screening unter den Risikomantel zu ziehen und dafür eine wachsweiße Indikation zu stellen, um es einmal ganz trocken zusammenzufassen. - Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Auch wir haben uns viele Gedanken gemacht, kann ich dazu nur sagen. - Frau Skeide.

Frau Skeide (DGHWi): Ich möchte ergänzend hinzufügen, dass die Diskussion um den Zeitpunkt der Indikationsstellung natürlich - wie bereits gesagt - auch davon abhängt, wie eigentlich die bisher schwammig formulierten besonderen Risiken medizinisch verstanden definiert sind. Also: Welche sind das? Woraus bestehen sie? Das hängt sehr damit zusammen, wie die Schwangerschaftswoche festgelegt wird, ab der dieser Test möglich ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Gibt es weitere Kommentare, Anmerkungen zu diesem Bereich? - Wollen Sie jetzt Fragen dazu stellen, oder sollen wir erst die anderen Stellungnahmen abwarten?

(Zuruf: Abwarten!)

- Abwarten! Okay.

Dann kommen wir zum nächsten Bereich. Da geht im Wesentlichen um die Diskussion über die Testgüte. Ich hatte es vorhin schon erwähnt. Es gibt verschiedene Diskussionen darüber, welcher Test hinsichtlich der ausreichenden Testgüte geeignet ist. Es gibt die Diskussion um die sogenannte fetal fraction.

Dazu eröffne ich jetzt. Wer möchte Stellung nehmen? - Niemand? - Das ist jetzt überraschend.
- Doch. Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Ich möchte hier jetzt nicht dauernd reden, möchte aber sagen: Ich würde den Blick nicht so sehr nach hinten richten und schauen, was die Testsysteme jetzt schon können und wie gut sie sind, sondern eher nach vorne. Das sind NGS-basierte Testsysteme. Da werden gigantische Datenmengen generiert, die noch ganz andere Aussagen über ein Individuum zulassen als die Aussage zu einer Trisomie 21. Es ist an keiner Stelle geregelt, wie der Datenschutz durchgeführt werden soll, wer diese Daten bekommt, ob die ganzen Daten in der Hand irgendwelcher Firmen sind und so weiter. Das kann man so nicht einfach vor sich hinlaufen lassen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das kann alles sein. Aber wir reden jetzt tatsächlich nur über diesen Test.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Mein Ansinnen ist: Wir können gern über diesen Test reden.
- Das will offensichtlich niemand. Deswegen sage ich: Bitte ergänzen Sie die Tagesordnung um den Punkt, nach vorne zu schauen, und schauen Sie nicht nur nach hinten und das, was die Tests jetzt können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das nehmen wir zur Kenntnis. Das ist für uns immer ganz schwierig. - Frau Dr. Germer.

Frau Dr. Germer (DGGG): Zu dem Thema Testgüte kann man vielleicht einfordern, dass die fetale Fraktion in dem Test genannt werden muss. Damit kann man bewerten, wie zuverlässig dieser Test ist.

Das Zweite ist, dass bei der Auswertung der Testgüte oft nicht ins Bewusstsein gerät, dass bei 3 % bis 5 % aller Schwangeren der Test überhaupt nicht funktioniert, weil die fetale Fraktion nicht groß genug ist. Genau dieses Kollektiv ist ein Risikokollektiv für Chromosomenstörungen. Wir haben ein zehnfach erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen, wenn der Test nicht funktioniert. Ein anderer Grund, aus dem er häufiger nicht funktioniert, ist Übergewicht.

Aber das spielt - muss man sagen - eine zunehmend untergeordnete Rolle. Genau wie bei den Mehrlingen funktionieren die meisten Tests relativ gut.

Es wäre ein Ansatz, die Testgüte zu verbessern, dass man sagt, man muss auf dieses Kollektiv, bei dem der Test nicht funktioniert, ein besonderes Augenmerk haben. Mein Vorschlag ist, zum Beispiel in die Patientenbroschüre eine Bemerkung aufzunehmen. Es soll ja eine Patientenbroschüre erstellt werden. Man könnte ganz konkret sagen: „Patientin darauf hinweisen, wenn der Test nicht funktioniert, sind weitere Maßnahmen erforderlich“, oder dass der Test eine etwas eingeschränkte Zuverlässigkeit bei Mehrlingen und bei schwerem Übergewicht hat. Das kriegt man über die Aufklärung hinein.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank dafür. In der Tat haben wir ja eine Patienten- und Elterninformation in Auftrag gegeben, die vom IQWiQ erstellt wird. - Dann hat sich Herr Dr. Lutz gemeldet.

Herr Dr. Lutz (LifeCodexx AG): Ich möchte eigentlich nur zwei Punkte ergänzen, ohne meinen Kollegen aus der hinteren Reihe vorzugreifen. Wir sitzen bezüglich der Testgüte im selben Boot. Als derjenige, der als Erster so einen Test in Deutschland auf den Markt gebracht hat, in der Zwischenzeit über als 50 000 Datenpunkte generiert hat, kann ich sagen: Wir sehen in der Zwischenzeit keinerlei Unterschiede mehr zwischen Testresultaten, die in der Woche 9 oder in der Woche 12 oder später durchgeführt werden. - Das ist die eine Bemerkung, die ich machen möchte.

Die zweite Bemerkung ist, dass dieser fetale DNA-Gehalt am Anfang ein wichtiger Gradmesser bezüglich der Testeinführung und der Testentwicklung war, dass in der Zwischenzeit aber die sklavisch vertretenen 4 %, die durch die Literatur ziemlich zementiert sind, in der Zwischenzeit begonnen haben, sich aufzuweichen. Zumindest wir können für unseren Teil verlässliche Ergebnisse ab 1 % fetale DNA berichten. Wir wissen aus den Rückmeldungen, die wir von den Ärzten haben, dass die Ergebnisse stimmen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Bitte.

Herr Dr. Schaffer (Illumina Deutschland GmbH): Zur Qualität der Essays möchten wir sagen, dass wir zunächst einmal glauben, dass die Sensibilitäten und Spezifitäten, die in den Tragenden Gründen genannt wurden, also die nach sozusagen unten abgewerteten Werte sicherlich die sind, die angemessen wären, und nicht die Werte, die aus dem IQWiQ-Report übernommen wurden und in der derzeitigen Version der Mutterschafts-Richtlinien auftauchen. Wir gehen davon aus, dass die Werte einfach vertauscht wurden.

Was die Studienqualität zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von NIPT-Testungen angeht: Zurzeit wird von prospektiven Studien gesprochen. - Wir denken, dass das nicht der Verfahrensordnung des G-BA entspricht. In § 11 Absatz 2 wird von Querschnitts- und Kohortenstudien gesprochen. Prospektive Studien tauchen da überhaupt nicht auf. Wir denken, dass es keine sachlichen Gründe gibt, prospektive Studien zu fordern.

Was die Qualitätssicherung angeht: Sicherlich stimmen wir alle überein, dass ein NIPT-Ergebnis nie alleinstehen darf und auffällige Befunde natürlich durch invasive Diagnostik verifiziert werden müssen. Dementsprechend ist es wichtig, zusätzliche Daten und Informationen über das entsprechende Testsystem zu liefern. Die fetale Fraktion ist eine Sache. Die Sensitivitäten

und Spezifitäten in Populationen müssen auch Mosaik berücksichtigen. Auch die zu erwartenden Fehlerraten sind wichtige Punkte für den Labormediziner und den Gynäkologen, um der schwangeren Frau klarzumachen, wo die Grenzen dieses Testverfahrens liegen, und klarzumachen, dass man aufgrund eines NIPT-Ergebnisses eben keine Entscheidung über eine Nichtfortsetzung einer Schwangerschaft treffen kann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für dieses Grundsatzstatement. - Wer möchte ergänzen? - Herr Dr. Hartmann.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Zu den Grenzen, die für die Detektionsraten definiert werden: Wie Herr Schaffer schon gesagt hat, gab es Differenzen zwischen den Tragenden Gründen und dem Entwurf. Wir sind auch davon ausgegangen, dass die Tragenden Gründe eher die anzunehmenden Detektionsraten widerspiegeln.

Zu der fetalen Fraktion und dem, was von Herrn Dr. Lutz angesprochen wurde: Die 4%-Grenze ist inzwischen eigentlich für keinen Test mehr die Grenze, die real ist. Die meisten Tests können unter diese Grenze. Diese Abgrenzung durch die fetale Fraktion ist eigentlich nicht mehr unbedingt gegeben. Die Detektionsraten sind, glaube ich, eher das wichtige.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diesen Hinweis. - Gibt es dazu Ergänzungen? - Frau Skeide.

Frau Skeide (DGHWi): In dem Beschlussentwurf wird unter B.4. e) von einer Vermeidung von invasiven Maßnahmen gesprochen. Wir halten das für irreführend. Wenn, dann handelt es sich bestenfalls um eine Verringerung. Hier wird nicht deutlich, dass invasive Maßnahmen notwendig sind, um das Testergebnis zu bestätigen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, gut. Das ist jetzt insbesondere ein wichtiger Hinweis für die Eltern- beziehungsweise Patientinnen- oder Fraueninformation. Nehmen wir auf. - Weitere Anmerkungen? - Herr Professor Eiben.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Bei dieser Sache ist es so, dass wir mit dem NIPT nicht die Zellen oder die DNA des Fetus analysieren, sondern die der Plazenta. Wir kennen aus andern diagnostischen Maßnahmen wie der Chorionzottenbiopsie beispielsweise, dass man eben beide, sowohl die Plazenta als auch den Fetoplasten, untersuchen muss. Hieraus ergeben sich bei der NIPT-Untersuchung quasi die Zellen der Plazenta. Hier können in Ausnahmefällen Diskrepanzen auftauchen. Aus diesem Grund ist es einfach wichtig, dass man im Falle eines auffälligen NIPT-Ergebnisses dasselbe über fetale Zellen, über ein invasives Verfahren, überprüft.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Aber ich bin jetzt doch überrascht. Das stellen wir doch in keiner Weise infrage.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Das war ein kleiner Einwurf zu meiner Vordrönerin.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Alles klar. Gut. - Frau Skeide.

Frau Skeide (DGHWi): Ich halte es aber durchaus für relevant, wie das in den Mutterschafts-Richtlinien formuliert wird. Das ist nicht nur wichtig für die Elterninformation.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Botschaft angekommen. - Dann Herr Lutz.

Herr Dr. Lutz (LifeCodexx AG): Ich will zu dem Statement des Kollegen von Illumina bezüglich der prospektiven Studien ergänzen, dass ich zumindest keine einzige Silbe darüber gelesen habe, dass diese Testverfahren CE-IVD-markiert sein müssen, was eine der Grundvoraussetzungen ist, um die Tests teilweise überhaupt anbieten zu können, in Verkehr zu bringen. - Das wollte ich noch ergänzen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Grundsatzposition. - Dann Herr Dr. Stumm.

Herr Dr. Stumm (NIPT Genetics Limited): Noch eine Anmerkung. Was meines Erachtens nicht klar geregelt ist: Es gibt nicht nur die Diagnostikanbieter, sondern auch die ausführenden Laboratorien. Es ist durchaus gang und gäbe, dass Tests von spezifischen Anbietern in unterschiedlichen genetischen Laboratorien durchgeführt werden. Auch dafür sollte es ein gewisses Maß an Qualitätsregelung geben - außer man setzt automatisch voraus, dass diese Tests durch das Gendiagnostikgesetz geregelt sind. Dann wären diese Rahmenbedingungen gegeben, und dann wären sie sozusagen über die Rili-BÄK qualitätsabgesichert. Da fehlt ein spezifischer Qualitätsparameter, wie es sie für die anderen genetischen Untersuchungen gibt, die in der Rili-BÄK hinterlegt sind. Die Frage ist dann: Welchen Qualitätsparameter hinterlegt man in der Rili-BÄK?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Vielen Dank für den Hinweis. - Wir gehen übrigens davon aus. - Wer möchte weiter ergänzen? - Wenn das nicht der Fall ist und jetzt erst einmal keine Fragen sind, können wir zum nächsten Punkt übergehen. Das ist die Einbettung - so haben wir es erst einmal genannt - in die bereits existierende oder neu zu schaffende Beratungslandschaft. Das ist eben schon an einigen Punkten angeklungen. Wer möchte sich dazu positionieren? - Frau Dr. Germer.

Frau Dr. Germer (DGGG): Ich möchte nur darauf hinweisen, dass in den derzeitigen Mutterchafts-Richtlinien ja schon ein Punkt verankert ist, dass eine Risikoauflklärung passieren muss. Dazu gehört sicher auch, dass 80 % der angeborenen Erkrankungen andere sind als eine Trisomie 21. Das macht natürlich eine umfassende Aufklärung erforderlich. Ich denke, das NIPT-Testverfahren ist ein weiteres Verfahren im Spektrum der Diagnostik. Das dürfte heutzutage von jedem Frauenarzt eigentlich schon aufgeklärt werden. Die Bedingungen und die Regelungen über die Aufklärung existieren meines Erachtens alle schon. Da braucht man keine neuen zu erfinden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wunderbar. Vielen Dank. - Weitere Positionen dazu? - Frau Skeide.

Frau Skeide (DGHWi): Das sehen wir anders. Die Einführung des NIPT-Verfahrens muss damit verbunden sein, dass die Beratung radikal anders gedacht und gehandhabt wird. Es ist nicht zu vermeiden, sie interdisziplinär aufzubauen und anzubahnen. Weiterhin - ich habe das vorhin schon einmal angesprochen - sind wir davon überzeugt, dass das sehr früh in der Schwangerschaft, noch bevor es zu pränataldiagnostischen Maßnahmen kommt, erfolgen muss, damit die Frauen und Familien die Möglichkeit haben, sich in Ruhe und ausführlich mit diesen Fragen und ihrer Position in Bezug darauf auseinanderzusetzen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Wir sind eines dieser Labore, die diesen Test anbieten. Wir kriegen schon relativ viel Zuweisungen von Gynäkologen, die nicht die entsprechende Weiterbildung haben, die sie haben sollten, um einen genetischen Test zu veranlassen. Das ist im Gendiagnostikgesetz ganz klar geregelt. Das muss dann auch wirklich umgesetzt werden - auch, wenn es ein Test und keine Diagnostik ist.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Ich habe jetzt Herrn Professor Kozlowski und dann Herrn Professor Eiben.

Herr Prof. Kozlowski (DEGUM): Ich muss Frau Dr. Germer etwas widersprechen und das unterstützen, was Frau Holinski-Feder und ihre Vorrednerin gesagt haben. Wir müssen davon ausgehen, dass hier schon eine auch qualitativ neue Situation geschaffen wird. Es wird ja nicht nur die DNA der Plazenta, sondern es wird auch die DNA der Mutter untersucht. Das ist eine sehr komplexe Angelegenheit, was zum Teil eben zu irritierenden und sehr abklärungsbedürftigen Befunden führen kann. Die Realität zeigt, dass die Beratungskompetenz nicht immer in der Weise vorhanden ist, wie es wünschenswert wäre, und hier sicherlich eine Nachbesserung und das Höherlegen der Latte erforderlich wäre.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Momentan ist es so, dass wir im individuellen Gesundheitsmarkt auch das sogenannte Erstsemester-Screening haben. Hier muss nach Gendiagnostikgesetz die sogenannte pränatale Weiterbildung erfolgen. Das ist dieser sogenannte kleine Schein, den man nach Gendiagnostikgesetz insgesamt machen muss.

Für das NIPT ist allerdings dieser kleine Schein nach den Ausführungen der Gendiagnostik-Kommission nicht ausreichend, welcher quasi das weiter ausführt, was im Gendiagnostikgesetz gefordert wird. Hierzu ist der sogenannte große Schein erforderlich. Das stellt eine weitere, höhere Qualifikation der beratenden ärztlichen Kolleginnen und Kollegen dar. Hier kann man letztlich auch sehen, dass die Gendiagnostik-Kommission dieser verstärkten Qualifikationsmaßnahme durchaus Rechnung trägt.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Weitere Kommentare zum Bereich Beratung, Anforderungen? - Wenn das nicht der Fall ist - - Doch. Frau Denkhaus.

Frau Denkhaus (AEM): Die AEM hat sich zu der Frage, welche Profession die Beratung durchführen soll, bewusst nicht positioniert. Wir denken aber, dass es wichtig ist, in die Mutterschafts-Richtlinien auch über das Gendiagnostikgesetz hinausgehende inhaltliche Vorgaben zur Beratung aufzunehmen, die speziell auf die Situation vorgeburtlicher Untersuchungen zugeschnitten sind. Insbesondere denken wir, dass es wichtig ist, ab der ersten Beratung zur pränataldiagnostischen Untersuchung - das betrifft nicht nur die NIPT, sondern pränataldiagnostische Untersuchungen insgesamt - mit den Patientinnen die Grundsatzfrage: „Was wollen Sie über Ihr zukünftiges Kind überhaupt wissen?“, aufzuwerfen und mit allen Implikationen, die das hat, auch mit Entscheidungen, die auf die Patienten zukommen, zu besprechen.

Das ist ein Unterschied zu einer genetischen Diagnostik bei einem erwachsenen Menschen. Sie hat - egal, wie das Ergebnis ausfällt - nicht zur Folge, dass gegebenenfalls über das Leben eines ungeborenen Kindes entschieden werden muss.

Erfahrungsberichte zeigen immer wieder, dass Patientinnen das doch nicht so klar war - vielleicht auch, weil sie es nicht hören wollten. Wir sind der Auffassung, dass es gut wäre, das ausdrücklich festzuhalten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Der G-BA ist immer ein bisschen überrascht, wenn wir vorgeschlagen bekommen, wir sollen alles ganz streng und detailliert regeln. Das muss man immer gut überlegen. - Herr Professor Eiben und Frau Dr. Germer.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Es ist grundsätzlich so, dass dieses Vorgehen momentan schon im Gendiagnostikgesetz geregelt ist. Es gibt im Gendiagnostikgesetz mehrere Stufen, wie eine Diagnostik begonnen wird, wie man mit der Patientin, mit der Schwangeren beratend tätig sein muss. Es gibt das Recht auf Nichtwissen. Hier ist schon ganz viel gemacht und vom Prozedere her festgeschrieben worden. Insofern würde das Ganze es noch verkomplizieren. Ich habe Zweifel, ob das in der Praxis gut ankommen würde, ob das umsetzbar ist. Das jetzige Verfahren wird von vielen Patientinnen, von vielen Schwangeren schon für sehr kompliziert gehalten.

Frau Dr. Germer (DGGG): Ich möchte mich dem, was Herr Eiben gerade gesagt hat, anschließen, und an das erinnern, was ich vorhin gesagt habe. Meines Erachtens sind diese ganzen Beratungsregeln schon hinreichend festgelegt. Ich kann Ihr Erstaunen nur teilen, dass wir von ärztlicher Seite nur darauf warten, dass wir mehr Regeln bekommen. Ich denke, wir haben schon genug Regeln. Im Alltag ist es de facto schon kaum noch umsetzbar.

Stellen Sie sich vor: Da kommt eine Schwangere. Sie freut sich darüber, dass sie schwanger ist. In der Regel sind es dank der zahlreichen Verhütungsmethoden, die wir haben, heutzutage erwünschte Kinder. Es gibt also meistens erwünschte Schwangerschaften. Dann kommen Sie und sagen in der 6. Schwangerschaftswoche: Jetzt reden wir einmal über die ganzen Krankheiten, die Ihr Kind alle haben könnte, wie wir das alles rausfinden können.

Wer soll diese Beratung machen? Der Frauenarzt sieht eine Schwangere in der Schwangerschaft 15-mal. Er hat ein umfangreiches Beratungspaket, das von Diabetes bis Lebensführung und allem Möglichen reicht. Jetzt soll er diesen einen Punkt, der vielleicht 2 % bis 3 % der Schwangeren betrifft, dass dieses Kind krank sein könnte, so in den Vordergrund stellen. - Davon rate ich dringend ab! Da machen wir uns allmählich lächerlich.

Ich rufe noch einmal dazu auf, das Vorhandene umzusetzen - das ist, denke ich, eine vernünftige Maßnahme -, aber keine weiteren Regeln aufzustellen.

Auch die Beratung über potenzielle Erkrankungen ist ein bisschen schwierig, wenn man gar nicht weiß, um welche Krankheit es geht. Eine Beratung vor einer diagnostischen Maßnahme zu machen, die ganz verschiedene Erkrankungen aufdecken kann, ist ohnehin schon schwierig genug.

Den Hinweis auf den Anspruch zur psychosozialen Beratung soll jede Schwangere bekommen. Das ist jetzt schon festgelegt. Aber man muss ja erst einmal wissen, wenn man die Patientin in eine Gruppe schickt, um welche Krankheit es überhaupt geht. Ich kann ja eine Patientin nicht in eine Gruppe für Trisomie-21-Betroffene vermitteln, wenn es sich in Wahrheit um eine Trisomie 18 mit einer völlig anderen Prognose handelt. Das ist ja widersinnig. Man kann Patienten in vielen Fällen nicht beraten, ohne eine Diagnose zu haben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Ich sehe Widerspruch sowohl von Frau Skeide als auch von Frau Professor Holinski-Feder als auch Kommentar von Frau Inthorn. In dieser Reihenfolge.

Frau Skeide (DGHWi): Wir sprechen uns dafür aus, dass die psychosoziale Beratung in einen frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft systematisch integriert wird. Das ist im Momentan de facto nicht der Fall. Es geht eben nicht nur darum, genetische Details verständlich zu machen. Das halten wir für absolut relevant und unverzichtbar. Es geht auch nicht nur darum, medizinische Details zu erläutern, sondern es geht darum, umfassend darüber zu sprechen: Was bedeutet diese Schwangerschaft für mich? Was bedeuten pränataldiagnostische Verfahren in diesem Zusammenhang? Welche Ängste erlebe ich? Welche Ängste haben mit diesen Verfahren zu tun? - Das ist, denke ich, um einiges umfassender, als es jetzt dargestellt wurde.

Im Moment wird formuliert: Das Beratungsgespräch sollte zielgerichtet und umfassend sein. - Ich stimme Frau Denkhaus zu: Das ist zu vage. - Es muss klar sein: Welche Ziele hat so ein Beratungsgespräch? In welche Richtung soll es gehen? - Danke.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herr Eiben, mir ist gesagt worden, ich hätte Sie übersehen. Sie kommen im Anschluss daran, dann Herr Dr. Stumm. - Es geht weiter mit Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Wir sind jetzt im Stadium der Diskussion. Ich als Arzt rufe nicht nach mehr Regelungen. Wir haben alle Regelungen. Ich habe vorhin darauf hingewiesen. Wir haben ein Gendiagnostikgesetz. Darin ist eigentlich alles geregelt. Nur, der Alltag ist irgendwie anders.

Wir Ärzte haben eine Aufklärungsverpflichtung, die Patienten über ihre Risiken aufzuklären, auch wenn das in der Schwangerschaft nicht schön ist, weil man eigentlich etwas ganz anderes will. Aber das gehört dazu. Dieses Gespräch muss sachlich geführt werden und soll keine Ängste schüren. Wer professionell genug ist, kann das auch.

Der zweite Beratungsinhalt ist, über die Leistungsfähigkeit dieser verschiedenen Teste aufzuklären: „Was können sie?“, aber bitte auch zu sagen, was sie nicht können. Der Alltag zeigt immer wieder, dass Frauen mit auffälligem Ultraschall oder sonst irgendwelchen Schwangerschaftsauffälligkeiten vor uns sitzen mit der klaren Botschaft: Genetisch ist doch alles in Ordnung, ich habe doch diesen Test gemacht.

Das ist genau die Botschaft, mit der die Frauen aus den Beratungsgesprächen nach der Durchführung eines Tests nicht versehen werden sollten. Sie haben es nicht verstanden und ziehen die falschen Schlüsse. - Folglich müssen wir einen Weg finden, die Beratungssituation, wie sie jetzt ist, auch wenn sie geregelt ist - offensichtlich nicht gut genug -, nachzubessern.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Dann übergebe ich an Frau Inthorn.

Frau Dr. Inthorn (AEM): Es geht nicht darum, kleinteilig viele Regelungen aufzustellen, sondern - wie meine Vorrednerin es schon gesagt hat - darauf zu reagieren, wie die aktuelle Praxis ist, was Schwangere brauchen, und noch einmal deutlich zu machen, dass es eben nicht nur immer um den einzelnen Test und die Aufregung um den einzelnen Test geht, sondern dass es eine ganze Kaskade ist, die in komplizierter Art und Weise zusammenhängt, wo Entscheidungen aufeinander aufbauen, ein Testergebnis zu neuen Schritten und neuen Entscheidungen führt. Das muss von Anfang an klar sein, damit ein ganzes Bild entsteht, in dem die Fehlwahrnehmungen reduziert werden können - das ist das Ziel - und damit von der Schwangeren valide Entscheidungen getroffen werden können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Klarstellung. - Herr Eiben, haben Sie sich gemeldet? - Anderenfalls übergebe ich an Herrn Dr. Stumm.

Herr Dr. Stumm (NIPT Genetics Limited): Eines der Basisprobleme in diesem Beratungsspektrum ist natürlich nicht die Regelung der Beratung. Ich bin der gleichen Meinung, dass das alles ausgiebig geregelt ist. Es ist vielleicht mehr die Qualität der Beratung. Sie leidet vielleicht ein bisschen darunter, weil die Beratung einfach nicht adäquat vergütet wird. Es wäre ein ganz wichtiger Ansatz, dass man gerade die Leistung der genetischen Beratung besser vergütet, damit sich die Ärzte die Zeit nehmen, diese Beratungen qualitativ hochwertig durchzuführen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diesen Kommentar. - Gibt es weitere Stellungnahmen zum Thema Beratung? - Wenn das nicht der Fall ist, eröffne ich jetzt die Frageunde.

PatV: Wir haben eine Frage. Sie haben gerade intensiv über die Art der Beratung gesprochen. Keiner von Ihnen hat so richtig den Vorschlag der Patientenvertretung kommentiert. Das ist eine andere Form der Beratung, die aus unserer Perspektive eher die bessere ist, weil sie abseits vom Psychosozialrecht eventuell genau die Lebensperspektive wiedergibt. Wir verstehen unseren Vorschlag auch eher als Vorher- und Nachherberatung. Können Sie etwas dazu sagen? Wie finden Sie die Idee?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Konkrete Frage. - Wer mag dazu Stellung nehmen? - Frau Denkhaus.

Frau Denkhaus (AEM): Wir haben über diesen Punkt gesprochen. Sie haben dazu geschrieben: Zu dieser Beratung gehören auch umfassende Informationen über das Leben mit Trisomien. Die ärztliche Aufklärung muss zusätzlich über Angebote der Beratung durch Peers und andere Selbsthilfeorganisationen informieren und den Kontakt zu diesen herstellen.

Wir haben das an der Stelle, an der es stand, als Forderung an die Beratung vor Durchführung der Tests verstanden und waren der Auffassung, dass es an der Stelle vielleicht ein bisschen verfrüht ist für umfassende Informationen über das Leben mit Trisomien und die Herstellung zu Kontakten zu Selbsthilfegruppen. Deswegen haben wir diesen Punkt aufgegriffen als Aspekt für die Beratung nach der Diagnostik und die allgemeine Beratung im Zusammenhang mit Pränataldiagnostik.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Weitere Stellungnahmen zum Vorschlag der Patientenvertretung? - Frau Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Ganz klar: Schritt eins vor Schritt zwei. - Kontakt zu betroffenen Familien und Selbsthilfegruppen vermitteln wir erst, wenn eine Diagnose gesichert ist, nicht präventiv und im Vorfeld.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. - Frage beantwortet, Patientenvertretung?

PatV: Klar. - Wir gehen natürlich davon aus, dass nur spezifisch beraten werden kann mit eindeutiger Diagnose. - Aber Sie würden das schon befürworten?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Dr. Germer.

Frau Dr. Germer (DGGG): Wir befürworten damit, dass wir nach Diagnosestellung eine Vermittlung an die entsprechende Patientenvertretung geben und nicht vor Durchführung des Tests.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Danke für die Klarstellung. - Weitere Fragen aus Ihren Reihen? - KBV.

KBV: Ich habe eine Frage an die Hersteller der Tests. Zurück zu dem Thema fetale Fraktion, Messung der fetalen Fraktion. Meine erste Frage ist: Sind Ihnen Tests bekannt, die für Frauen hierzulande zugänglich sind, wo die fetale Fraktion gar nicht mitgemessen wird?

Zweitens die Bitte zu erläutern, inwieweit die Testmethodik Einfluss auf die fetale Fraktion, die als unteres Limit festzulegen ist, hat.

Die dritte Frage geht an Frau Dr. Germer. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie fordern, dass auf dem Befund, die an den einsenden Arzt geht, der Befund der fetalen Fraktion vermerkt sein sollte. Halten Sie es für möglich, dass die einsendenden Ärzte auf Basis dieser Information ein Urteil darüber fällen können, ob der Befund robust genug ist?

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich möchte mit den ersten beiden Fragen beginnen. Dazu haben sich gemeldet Herr Dr. Hartmann und Herr Dr. Lutz. In dieser Reihenfolge.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Wir messen die fetale Fraktion in unserem Test nicht. Damit einhergehend zu der zweiten Frage: Die Grenze der fetalen Fraktion legt ja den Anteil der fetalen DNA in der Probe fest. Im Prinzip ist es so: Je mehr Datenpunkte man ermittelt, desto mehr Datenpunkte erhält man auch in geringen fetalen Fraktionen. Das ist im Prinzip der Zusammenhang - unabhängig von der Technologie. Je höher die Anzahl der Datenpunkte ist, die man ermittelt, desto besser kann man auch bei geringeren fetalen Fraktionen eine Aussage treffen.

Herr Lutz hat gesagt, dass die fetale Fraktion nicht mehr so in die Detektion hineinspielt. Die Technologien sind inzwischen so weit, dass das nicht mehr als Ausschlusskriterium gilt.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Okay. - Herr Dr. Lutz dazu.

Herr Dr. Lutz (LifeCodexx AG): Ich hätte die erste Frage bezüglich der Verfügbarkeit der Technologien und was die fetale Fraktion betrifft, ein bisschen anders beantwortet. Zumindest die drei in Deutschland gängigsten eingesetzten Methoden detektieren alle die fetal fraction, berichten sie auch. PerkinElmer macht das anders, ist aber, soweit ich weiß, auf dem deutschen Markt noch nicht vertreten. Das ist das eine.

Das andere bezüglich der fetal fraction und der Aussagen dazu: Es gibt Verfahren, die das sehr verlässlich bestimmen. Man kann dazu auch Korrelationen insbesondere, wenn es darum geht: „Ist es ein Trisomie-Kind oder nicht?“, darstellen zum Ergebnis und sieht, ob die Daten korrelieren. Damit kann man bei solchen Sonderfällen, die schon angesprochen worden sind, wie Mosaik, zumindest den Finger heben und den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin entsprechend darauf hinweisen, dass vielleicht weitere Aufklärungsschritte notwendig sind.

Von der Technologie, wie diese fetal fraction gemessen werden kann, gibt es verschiedene Methoden. Die sind eigentlich alle soweit validiert und verlässlich, insbesondere - mein ursprünglicher Kommentar - wenn das Ganze in eine CE-IVD-markierte Methode nach dem Medizinproduktegesetz eingebettet ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Stellungnahme. - Wir arbeiten diesen ersten Bereich ab, dann kommen wir zu den anderen. Ich vergesse es nicht. - Herr Dr. Schaffer.

Herr Dr. Schaffer (Illumina Deutschland GmbH): Wir halten die fetale Fraktion für wichtig. Es ist ein wichtiges Qualitätskriterium. Es kann allerdings nicht alleinstehen. Da gebe ich Herrn Hartmann von PerkinElmer recht. Entscheidend ist natürlich die Anzahl der Datenpunkte. Die muss man in Zusammenhang setzen. Das heißt: Je mehr Datenpunkte ich sammle, desto niedriger kann die fetale Fraktion sein. Dementsprechend glauben wir nicht, dass es Sinn macht, einen festen Cutoff einzusetzen. Wir benutzen einen dynamischen Cutoff, der diese verschiedenen Qualitätsfaktoren in Zusammenhang setzt, um ein zuverlässiges Ergebnis zu generieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Aber Sie geben sie an?

Herr Dr. Schaffer (Illumina Deutschland GmbH): Wir geben die fetale Fraktion an. Es ist Teil des Ergebnisreports. Das finden wir auch sinnvoll.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Dr. Hartmann noch einmal dazu.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Genau. Die eine Sache ist die Anzahl der Datenpunkte, durch die die Grenze, wo man detektieren kann, sinkt, weswegen wir sagen: Wir ermitteln eine sehr hohe Datenmenge, nehmen die fetale Fraktion nicht mehr als Cutoff. Klassischerweise hat man sie mit 4 % genommen, um zu sagen: Darunter führen wir den Test nicht mehr durch, weil die Wahrscheinlichkeit, dass der Test nicht mehr durchführbar ist, sehr hoch ist.

Herr Lutz hat gerade erwähnt, dass gerade in der geringen fetalen Fraktionsfraktion die Zahl an Trisomien erhöht ist. Deswegen verfolgen wir den Ansatz, diese Tests nicht auszuschließen. Gerade in dem Bereich, in dem die Fetalfraktion gering ist, muss man die Detektion ermöglichen und ein Ergebnis liefern.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Eiben.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Ich halte die Angabe zur fetalen Fraktion für essentiell. Unsere Leitlinien, die 2018, 2019 und 2015 geschrieben worden sind, geben an, dass man das mitteilen sollte.

Es gibt ein Negativbeispiel aus der Publikation. In den USA sind vier Serien von Nichtschwangeren versandt worden. Die Firmen, die das dort in den USA untersucht haben, haben diesen Nichtschwangeren mitgeteilt - das ist auch publiziert worden -: Herzlichen Glückwunsch, Sie bekommen ein Mädchen.

Was ist passiert? Sie haben keine fetale Fraktion gemessen, ein XX festgestellt und gesagt: Wird alles okay sein.

Das ist ein schönes Beispiel dafür, weswegen es wichtig ist, die fetale Fraktion zu messen und mitzuteilen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Genau. Das eine ist das Mitteilen, das andere ist dann die Interpretation der Befunde.

Sind Ihre ersten beiden Fragen beantwortet? Dann komme ich zu Ihrer dritten Frage. Frau Dr. Germer wartet sozusagen noch, um sie zu beantworten.

KBV: Noch eine Rückfrage an Herrn Hartmann. - Sie messen nicht die fetale Fraktion jeder Probe.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Nein, wir messen keine fetale Fraktion, da wir einen Ausschluss aufgrund der fetalen Fraktion nicht machen. Wir sagen: Wir können auch im niedrigen Bereich sicher messen und brauchen die Messungen der fetalen Fraktion daher nicht durchführen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. - Ihre dritte Frage bezog sich auf die Befundmitteilung für die einsendende Ärztin, den einsendenden Arzt. - Dazu Frau Dr. Germer.

Frau Dr. Germer (DGGG): Ich wollte die Frage nur beantworten. Ich hatte nicht einen Cutoff gefordert, sondern nur die Nennung der fetalen Fraktion. Das haben Sie richtig verstanden.

Nach der vorangegangenen Diskussion habe ich eine Frage an die Vertreter der Industrie: Gibt es einen Parameter, den Sie nennen können, die Anzahl der Datenpunkte, die Sie gemessen haben, dem Einsender verständlich mitzuteilen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Hartmann.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Ich kann nur für unser Verfahren sprechen. Wir können theoretisch auf dem Befund ausgeben, wie viele Datenpunkte für jedes Chromosom gemessen wurden. Das ist bei uns ein Qualitätsmerkmal, das festlegt, ob die Probe als Ergebnis ausgegeben werden darf.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage beantwortet? - Ja. - Herr Dr. Lutz.

Herr Dr. Lutz (LifeCodexx AG): Theoretisch ja, praktisch wird es für keinen Arzt wirklich verständlich sein. Vor allen Dingen differiert es von Methode zu Methode. Es gibt in der Zwischenzeit fünf, sechs verschiedene Methoden. Das heißt, man müsste jeden Arzt darüber aufklären, welche Methode welche Datenqualität liefert, und das Ganze in Bezug setzen. Das kann man machen. Ob das für den Arzt und die Patientin verständlicher wird, weiß ich nicht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dann habe ich jetzt Herrn Professor Eiben und dann Herrn Dr. Stumm.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Wir haben diese Daten. Wir könnten diese Daten ohne Weiteres mitteilen. Aber ich fürchte, dass das insgesamt sehr verwirrend wird. Insofern gehört so eine Aussage in den klaren Text, in den Report, den man dem behandelnden Gynäkologen, der behandelnden Gynäkologin und der verantwortlichen ärztlichen Person mitteilt.

Herr Dr. Stumm (NIPT Genetics Limited): Ich denke auch, dass die Aussage zu komplex wird, weil auch die Algorithmen immer ausführlicher und komplexer werden. In unserem Algorithmus wird zum Beispiel zu den Datenpunkten und der fetalen Fraktion auch noch die Fragmentlänge der DNA berücksichtigt. Das heißt, so einen Zusammenhang aus der Kalkulation kann man schlecht im Zahlenwerk darstellen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Ich glaube, das waren klare Antworten. - KBV? - Gibt es weitere Fragen? - Ich habe noch eine Frage.

Ich würde gern auf den datenschutzrechtlichen Aspekt zurückkommen, den Sie vorhin angesprochen haben. Könnten Sie das noch einmal ausführen? Geht es um diesen Test? Oder geht es um alle anderen mit erhobenen Befunde?

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Es geht nicht um diesen Test. Wenn Sie NGS-basiert eine Trisomie 21 analysieren, sequenzieren Sie random das gesamte Genom und können am Schluss über die Anzahl der Reads eine Aussage über eine Trisomie 21 oder eine andere Trisomie treffen. Im Klartext heißt das: Sie haben Informationen über das gesamte Genom.

Diese Daten werden im Augenblick nicht ausgewertet. Aber grundsätzlich ist diese Auswertung möglich, und grundsätzlich ist das ein sehr wertvoller Datenschatz, den man dann über viele Tausend Menschen hat, mit denen man alle möglichen Studien generieren kann. Da gibt es im Augenblick keine Regelung: Was dürfen die Firmen mit den Daten? - Die Patienten werden nicht darüber aufgeklärt, dass das grundsätzlich alles möglich ist. Das ist eine völlig offene Flanke in Sachen Datenschutz.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Jetzt sehe ich drei Meldungen. Herr Professor Eiben, Herr Hartmann und Herr Dr. Lutz.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Es ist momentan so, dass wir eine Regelung im Gendiagnostikgesetz haben. Laut Gendiagnostikgesetz dürfen wir nur solche genetischen Analysen durchführen, für die wir beauftragt worden sind und wofür die Patientin eingewilligt hat. Insofern können und dürfen wir aus diesen Daten rein rechtlich in der jetzigen Situation keine anderen Diagnosen durchführen. Wenn wir für 13-, 18-, 21-Trisomie-Risiko beauftragt worden sind, machen wir diese Analysen. Aber wir können nicht über andere Dinge befunden.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Herr Hartmann.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Ich hatte mich nicht gemeldet; ich glaube, das war der Kollege.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Ich will in Bezug auf Next-Generation-Sequencing-Verfahren klarstellen, dass die Daten von unserem Testsystem auf den Server des Labors bleiben und wir keinerlei Zugriff haben. Die werden nirgendwo zugesendet. Damit ist der Datenschutz unserer Meinung nach gewährleistet. Sollte es grundsätzlich Bedenken geben, kann man in dem G-BA-Beschluss ganz klar festhalten, dass die Ergebnismitteilung auf die Chromosomen 13, 18 und 21 beschränkt werden muss, dass man die anderen Chromosomen herauslässt und klare Vorgaben macht. Das wäre sicherlich möglich.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Dann Herr Dr. Lutz.

Herr Dr. Lutz (LifeCodexx AG): Herr Eiben hat meine Antwort zum größten Teil vorweggenommen. Vor allen Dingen gibt es die Regelung aus dem DSGVO, die im Prinzip die ganze Sache auch auf europäischer Ebene berühren. Von daher ist der Punkt aus unserer Sicht eigentlich klar abgedeckt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dann übergebe ich jetzt noch einmal an Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Ich weiß, dass das geregelt ist. Aber es muss in dem Beschlussentwurf klar stehen, welche Datenschutzregelungen hier greifen, welchen Regelungen hier zu folgen ist. In der Einverständniserklärung für die Patientin muss auch stehen, dass weit über die Fragestellung hinaus analysiert wird. Grundsätzlich - das ist einfach nicht ausgeschlossen - kann alles, was genutzt werden kann, auch missnutzt werden. Dieser Missbrauch von Daten ist nie hundertprozentig auszuschließen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das ist sicher richtig. Wir nehmen die Hinweise auf. Aber wir können natürlich den Missbrauch nicht ausschließen. - Frau Dr. Germer.

Frau Dr. Germer (DGGG): Ich wollte gerade einhaken. Hier wurde eben die Befundmitteilung über die Geschlechtschromosomen angesprochen. Das halte ich für einen wichtigen Punkt. Die Rate der Mosaik in der Plazenta, was die Geschlechtschromosomen angeht, ist relativ hoch. Wir wollen uns eigentlich auf die Trisomie-Diagnostik konzentrieren. Die Geschlechtsmitteilung ist ja ein Nebenprodukt. Ich denke, dass man ausdrücklich die Feststellung des Geschlechtes im Rahmen dieser kostenertatteteten NIPTs herausnehmen sollte, also dass man dabei keine Geschlechtsbestimmung machen sollte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das ist alles ein bisschen virtuell. - Herr Dr. Stumm und dann Herr Professor Eiben.

Herr Dr. Stumm (NIPT Genetics Limited): Ein Kommentar. Die Geschlechtsbestimmung läuft in der Regel unabhängig von der Messung der Aneuploidien. Das sind unterschiedliche Verfahren. Das eine ist ein qualitatives, das andere ein quantitatives Verfahren. Von daher hat es nichts mit den Mosaiken zu tun.

Die andere Sache ist: Bei Targeted-Analysen fällt der Ansatz, den Frau Holinski-Feder genannt hat, weg, dass man da mehr herauslesen kann, als man eigentlich möchte. Von daher sind wir davon nicht betroffen. Nach meiner Information ist es aber auch so, dass selbst bei einem gesamtgenomischen Ansatz bei dieser Sequenziertiefe, die mit diesem Ansatz erreicht wird, keine Rekonstruktion des normalen Genoms möglich ist. Von daher sind die Daten, die man daraus generieren könnte, sehr unzuverlässig, was die Aussagekraft angeht. Das hängt von der Sequenziertiefe der einzelnen Verfahren ab.

Es gibt natürlich auch Tests, die nach wie vor im Ausland durchgeführt werden. BGI und Panorama, also NIFTY und Panorama sind da Möglichkeiten. Da ist es natürlich fraglich, wie es mit der Datenschutzregelung aussieht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich habe jetzt Herrn Professor Eiben, Frau Dr. Huether und Herrn Hartman.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Die Sequenziertiefe - das wurde schon gesagt - ist wirklich ein entscheidender Punkt. Wir sprechen immer schnell über Whole-Genome-, Whole-Exome-Ansätze. Man muss festhalten, dass die Sequenziertiefe, die bei den gängigen Next-Generation-Sequencing-Verfahren benutzt werden, gerade ausreicht, um zu zählen. Wir zählen die Chromosomen. Wir zählen auch andere Chromosomen. Das müssen wir, um die Ergebnisse entsprechend für 13, 18 und 21 zu normalisieren. Dieses Verfahren erlaubt uns aber nicht, eine tiefe Gendiagnostik zu machen und die Gensequenz von bestimmten Genen zu bestimmen.

Der andere Punkt betrifft die Kostenerstattung. Wir sprechen hier über die drei Trisomien 13, 18 und 21. Alles darüber hinausgehende kann unserer Meinung nach nicht abgerechnet werden und ist nicht Teil des GKV-Pakets aus der gleichen Probe.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Wenn es noch Punkte zu ergänzen gibt, habe ich noch Herrn Professor Eiben. - Nein? - Wunderbar. - Herr Hartmann.

Herr Dr. Hartmann (PerkinElmer): Was man wirklich noch festhalten sollte, ist, was Herr Dr. Stumm gerade angesprochen hat, dass es je nach Verfahren Unterschiede gibt. Diese Problematik tritt wirklich nur beim Whole-Genome-Sequencing auf, bei diesem Verfahren. Beim Targeted-Sequencing erhält man sowieso nur Informationen über Trisomie 21. Unser Verfahren ist komplett sequenzierfrei. Unser Verfahren basiert auf einer anderen Technologie. Das heißt, diese Informationen würden gar nicht vorliegen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Gut. Ich denke, die grundsätzliche Sorge ist absolut berechtigt und angekommen. - Vielen Dank für die Diskussion. - Ich übergebe jetzt an die Patientenvertretung.

PatV: Eine Frage an Herrn Professor Kozlowski. Sie haben sich relativ kurz zu dem Zeitpunkt von Beratung und Testung geäußert. Ich bitte Sie, das noch einmal zu erläutern. Mir ist nicht ganz klargeworden, was Sie da ausgeführt haben.

Eine Frage an Frau Skeide. Sie haben sich zur Beratungssituation geäußert, was bei Ihnen sicherlich berufsbezogen ein Schwerpunkt der Arbeit sein wird. Ich wäre Ihnen dankbar, wenn Sie uns noch etwas zur Verständlichkeit der Beratung sagen würden, wie sie zurzeit läuft, und zu Ihren Erfahrungen, was die Forderung nach Interdisziplinarität angeht, wen Sie da insgesamt ins Boot holen wollen. Vielleicht können Sie in dem Zusammenhang noch etwas über die Beratung vor und nach der Testung ausführen.

Allgemein habe ich eine Frage zum Datenschutz. Welche Regelungen halten Sie, Frau Professor Holinski-Feder, für erforderlich, und welche Chancen sehen Sie, die Geltungsdauer auf die hier zur Debatte stehenden T 13, 18 und 21 zu beschränken und nicht die sicherlich mittlerweile weit über 400 weiteren monogenetischen Auffälligkeiten zu thematisieren?

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich schlage vor, wir beginnen mit dem Punkt Beratung, wenn Sie einverstanden sind. Da gingen die Fragen insbesondere an Herrn Professor Kozlowski und an Frau Skeide.

Herr Prof. Kozlowski (DEGUM): Der frühe Zeitpunkt, zu dem grundsätzlich NIPT-Tests möglich sind, 9+0, 10+0, ist einer, an dem die sehr wünschenswerte, möglichst differenzierte Betrachtung des Ungeborenen sehr erschwert bis unmöglich ist. Das heißt letztlich, diejenigen

über den Ultraschall herauszufinden, bei denen ein NIPT-Test eindeutig zu wenig wäre oder man sich möglicherweise in dem Bereich bewegt, in dem der eine oder andere Spätabort noch möglich ist, für den oft andere genetische Störungen wie Trisomien seltener Chromosomen, die im Zeitraum ab Ende des dritten Monats so gut wie nicht mehr vorkommen, verantwortlich sind. Also ein - so nenne ich es einmal - letztlich sanfter Druck auf die Nutzung des Ultraschalls als Hilfe bei der Entscheidung.

Wir sehen aber auch - das mag ein Düsseldorfer Einzelfall sein; ich kann es nicht beurteilen -, dass letztlich von wenigen ausführenden Labors ein gewisser Druck aufgebaut wird, wenn unklare Befunde oder Befundversager herauskommen, die je nach Verfahren 2 %, 3 %, auch 4 % ausmachen können: Natürlich kann man das jetzt noch abklären, aber bedenkt bitte, dass die Fristenlösung bei 14+0 in der gynäkologischen Woche endet. - Um derlei Missbräuchen, die sicherlich Einzelfälle, aber nicht gänzlich unmöglich sind, vorzubeugen, halten wir einen etwas späteren Zeitpunkt des Einsatzes des NIPT für wünschenswert.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Frau Skeide.

Frau Skeide (DGHWi): Ich hatte die Wichtigkeit der interdisziplinären Beratung angesprochen. Derzeit findet die Begleitung der Schwangerschaft überwiegend in gynäkologisch-geburtshilflichen Praxen statt. Die Beratung ist dort sicherlich relativ gut, beschränkt sich aber eben häufig - sagen wir mal - auf die medizinisch relevanten Aspekte in der Schwangerschaft. Was zu kurz kommt - das wird in Zusammenhang mit diesem pränataldiagnostischen Verfahren besonders virulent -, ist die spezifische Beratung, das Ereignis der Schwangerschaft vor dem Hintergrund der spezifischen Lebenssituation, der Ressourcen, aber auch der Unmöglichkeiten, in denen sich Frauen und Familien befinden, zu eruieren. Das muss weiter ausgebaut werden. Meine Position ist nicht so sehr: Hebammen sind diejenigen, die das am besten können. Ich denke, Hebammen müssten genauso wie die Kollegen und Kolleginnen spezifisch ausgebildet werden und sein, um solche Gespräche zu führen und das Wissen um das Testverfahren, seine Möglichkeiten und Unmöglichkeiten zu vertiefen. Das ist sicherlich notwendig. Das war mein Punkt.

Sie fragten nach der Beratung vor der Testung und danach. Da denke ich, dass entgegen der vertretenen Annahme, dass das Eintreten der Schwangerschaft, bei der vor allem das Glück und die Zuversicht herrschen, schon immer mit einer gewissen Unsicherheit in Bezug auf diese völlig neue Lebensphase und Lebenssituation verbunden ist. Es macht Sinn, das aufzufangen und ganz deutlich zu machen, dass bestimmte Testverfahren Unsicherheiten beinhalten, die wahrscheinlich weit darüber hinausgehen, ob das Kind nun eventuell ein Down-Syndrom hat. Es sollte ausführlich besprochen und ganz klar geschaut werden: „Wo liegen die Ressourcen?“, und man sollte einen Blick darauf haben: „Welche staatlichen Unterstützungen gibt es? Wie sind die Zugänge? Wie können Frauen und Familien unterstützt werden?“

Das Problem ist: Es gibt sehr viele Möglichkeiten, Unterstützungsmöglichkeiten, aber die Erfahrungen von Frauen und Familien, die mit Kindern mit besonderen Bedarfen leben, zeigen häufig, dass es sehr zeit- und kraftaufwendig ist, diese Wege zu gehen, dass alles sehr lang dauert. Sie fühlen sich häufig alleingelassen. Es geht nicht nur um eine Beratung vor der Testung und nach der Testung, sondern auch um eine fortlaufende Begleitung in solchen Lebenssituationen. Das ist mein Punkt.

Habe ich Ihre Frage beantwortet?

(PatV: Ja!)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Es gab einen dritten Teil der Frage zum Datenschutz. Er richtete sich, glaube ich, insbesondere an Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Man muss unterscheiden zwischen Nebenbefunden, über die man in so einer Analyse einfach stolpert. Die haben wir schon. Wir suchen nach Trisomien 13, 18 und 21, und wir kriegen die Nebenbefunde: chromosomale Aneuploidien. Das ist eigentlich schon ein Nebenbefund. Wir sind da im hier und jetzt schon angekommen.

Es sind die ersten Anbieter auf dem Markt, die aus diesen Daten auch monogene Erkrankungen nachweisen. Da geht die Reise hin. Mit dieser Reise habe ich überhaupt kein Problem. Sie ist völlig in Ordnung. Sie muss aber geregelt werden. Das, was wir heute hier machen, soll nicht die aktuelle Leistungsfähigkeit dieser Tests in einen Rahmen bringen, sondern auch die Zukunft. Es soll alles ein paar Jahre tauglich sein. Deswegen muss der Datenschutzaspekt besser gewürdigt werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ist die Frage ausreichend präzise beantwortet?

(Frau Prof. Holinski-Feder [GfH]: Ich habe auch keine Antwort!)

- Das ist das Problem, das wir teilen. - Herr Dr. Stumm.

Herr Dr. Stumm (NIPT Genetics Limited): Eine kurze Anmerkung zu der Beratungssituation. Der Deutsche Ärztetag hat vor Kurzem beschlossen, dass die genetische Beratung in der Hand der Ärzte bleiben soll und Genetic Counselor, wie sie in anderen Ländern als Modell dienen, für den deutschen Gesundheitsmarkt nicht angedacht sind. Das war eine Idee, die eine Zeitlang in den Ärztetag getragen wurde. Von daher wird diese Form der Beratung in den Händen der Ärzte bleiben, und weder Fachhumangenetiker noch Hebammen werden diese Beratung durchführen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wobei ich jetzt einschränkend sagen muss: Ein Beschluss des Deutschen Ärztetages ist natürlich ein Beschluss des Deutschen Ärztetages, aber eben auch nur ein Beschluss des Deutschen Ärztetages. Das Gesundheitswesen setzt sich aus vielen Playern zusammen. - Das war jetzt eine Steilvorlage; das konnte ich mir jetzt nicht verkneifen.

Gibt es weitere Fragen und Kommentare? - Patientenvertretung.

PatV: Wir reden jetzt hier die ganze Zeit über Trisomie 13, 18 und 21 sozusagen in einem Satz. Sie alle kennen den IQWiG-Bericht. Die Güte der Tests zum Thema 13 und 18 entspricht längst nicht der angeblichen Güte zu Trisomie 21. Was sagen Sie denn dazu, insbesondere die Genetiker?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gemeldet hat sich Herr Professor Kozlowski.

Herr Prof. Kozlowski (DEGUM): Kurze Anmerkung: ein gewichtiges Argument zugunsten des Ultraschalls, denn ein Großteil, nahezu alle Ungeborenen mit einer Trisomie 13, ist dem Ultraschall zugänglich, sei es über Wachstumsdiskrepanzen, sei es über körperliche Auffälligkeiten. Ansonsten ist es, denke ich, systemimmanent aufgrund der Besonderheiten der Plazenta dieser Kinder. Da ist sicherlich Frau Holinski-Feders Expertise gefragt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Sie sind gefragt.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Ich gebe Ihnen zu 100 % recht. In dem Augenblick, in dem wir einen so auffälligen Ultraschall haben, den ein Kind mit einer Trisomie 13 oder 18 tatsächlich präsentiert, sind wir aus dem Screening sowieso raus. Das ist Diagnostik. Da ist die NIPT auch nicht mehr die richtige Form der Untersuchung. Insofern verbalisieren wir das gar nicht so in dem Ausmaß.

Was wir bei Trisomie 13 und 18 gelegentlich sehen, sind tatsächlich Plazenta-Mosaik. Die Anomalie liegt nur in der Plazenta vor. Wir sehen sie im Blut, weil das die Zellen sind, die wir analysieren. Es sind tatsächlich die Zellen, die am weitesten von dem Kind weg sind. Solche Befunde müssen dann bestätigt werden. Wenn solche Befunde einen völlig unauffälligen Ultraschall zeigen, sind sie in der Regel dann auch meistens unauffällig. Aber das sind seltene Fälle. Das ist nicht das, was die invasiven Diagnostiken aufbläst und mehr Abklärungsbedarf hat. Das ist selten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die klare Stellungnahme. - Herr Professor Eiben, bitte.

Herr Prof. Eiben (Illumina Deutschland GmbH): Wir kennen diese ganze Problematik Trisomie 13, 18 im Mosaik schon aus unseren umfangreichen Forschungen zur Chorionzottenbiopsie. Da ist es immer wieder aufgetreten. Letztlich ist das die gleiche Problematik. Das kann man fast eins zu eins auf das NIPT übertragen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. - Frage beantwortet, Patientenvertretung?
(PatV: Ja!)

Gibt es weitere Fragen? Kommentare? - Wenn das nicht der Fall ist, bleibt mir nur, mich bei Ihnen allen herzlich zu bedanken für die präzise, gute - - Frau Professor Holinski-Feder.

Frau Prof. Holinski-Feder (GfH): Ich hatte ein bisschen gehofft, dass Sie vielleicht fragen, ob jemand zum Abschluss noch etwas sagen will.

(Heiterkeit)

Ich tue das jetzt einfach einmal. - Ich bin jetzt seit vielen Jahren in der Genetik tätig. Ich habe unglaublich viele genetische Beratungen hinter mich gebracht, auch in der pränatalen Situation. Wir fragen uns, ob wir Geld der Solidargemeinschaft ausgeben wollen für die NIPT, wie wir sie hier diskutiert haben. Ich richte an alle den Appell, dass wir als Ärzte den Auftrag haben, Krankheit zu vermeiden, und nicht, Gesundheit zu bestätigen.

Wir haben oft Frauen mit einem mit ganz hoher Wahrscheinlichkeit kranken Kind vor uns sitzen, weil es alle möglichen Auffälligkeiten zeigt, und uns sind die Hände gebunden, eine vernünftige Diagnostik anzubieten, weil sie von den Krankenkassen nicht bezahlt wird. Ich bitte sehr darum, dass wir unsere finanziellen Mittel erst einmal für diesen Versorgungsauftrag verwenden und den wirklich Kranken mit handfesten Befunden eine vernünftige Diagnostik anbieten, die von den Krankenkassen übernommen wird, bevor wir anfangen - ich sage das jetzt einmal in aller Schärfe -, ein antizipiertes Problem mit Geld aus der Solidargemeinschaft zu lösen. - Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Klares Statement. - Ich versuche trotzdem noch einmal, mich ganz herzlich bei Ihnen zu bedanken für Ihre präzise und gute Diskussion. Ich wünsche Ihnen eine gute Heimreise. - Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr

Inhalt

1.	Überblick eingegangene schriftliche Stellungnahmen	2
2.	Stellungnahmeberechtigte Organisationen	4
2.1	Allgemeine Positionierungen und Hinweise	4
2.2	BE: Hinweise zur Indikationsstellung.....	14
2.3	BE: Hinweise zur Qualitätssicherung	32
2.3.1	Beratung und fachliche ärztliche Qualifikation.....	32
2.3.2	Technische Aspekte (u.a. Testgüte, Evaluation, Fetale Fraktion, Befundsicherung, CE-Zertifizierung, Nebenbefunde, Facharztvorbehalt).....	40
2.4	Hinweise zu den Tragenden Gründen	67
2.5	Zusätzliche Informationen.....	73
2.6	Quellen	76
3.	Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen.....	84
3.1	Allgemeine Positionierungen und Hinweise	84
3.2	BE: Hinweise zur Indikationsstellung.....	125
3.3	BE: Hinweise zur Qualitätssicherung	131
3.3.1	Beratung und fachliche ärztliche Qualifikation.....	131
3.3.2	Technische Aspekte (u.a. Testgüte, Evaluation, Fetale Fraktion, Befundsicherung, CE-Zertifizierung, Nebenbefunde, Facharztvorbehalt)...	133
3.4	Hinweise zu den Tragenden Gründen	136
3.5	Zusätzliche Informationen.....	136
3.6	Quellen	136

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

1. Überblick | eingegangene schriftliche Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang SN	Bemerkungen
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V		
Bundesärztekammer (BÄK)	03.05.2019	
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91a Absatz 5 SGB V		
Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI)	26.04.2019	keine SN
Stellungnahmeberechtigte gemäß § 92 Absatz 1b SGB V		
Deutscher Hebammen Verband e.V. (DHV)	20.06.2019	verfristet eingegangen
Stellungnahmeberechtigte im Einzelfall gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 lit. a) VerfO		
Gendiagnostik-Kommission (GEKO)	03.05.2019	
Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V		
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)	24.04.2019	
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	26.04.2019	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	30.04.2019	
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ)	02.05.2019	
Akademie für Ethik in der Medizin e. V. (AEM)	03.05.2019	
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e. V. (DGHWi)	03.05.2019	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	06.05.2019	
Zusätzlich von der AWMF ausgewählte Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.	02.05.2019	
Jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V		
Arbeitsgemeinschaft für Gendiagnostik (AGD)	03.05.2019	
Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V		
Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH)	03.05.2019	
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V		
LifeCodexx	26.04.2019	
CryoSave	01.05.2019	
PerkinElmer	02.05.2019	
Roche Diagnostics	02.05.2019	
Illumina	03.05.2019	
NIPD Genetics	03.05.2019	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

Weitere eingegangene Stellungnahmen <u>nicht</u> stellungnahmeberechtigter Organisationen	Eingang SN	Bemerkungen
pro familia Bundesverband	11.04.2019	
Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP) – Runder Tisch	14.04.2019	
Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e. V. (AKF)	02.05.2019	
amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH	02.05.2019	
Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF)	03.05.2019	
Akkreditierte Labore in der Medizin e. V. (ALM)	03.05.2019	
Bundesvereinigung Lebenshilfe	03.05.2019	
Diakonie Württemberg	03.05.2019	
Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)	03.05.2019	
Mother Hood e. V.	08.05.2019	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

2. Stellungnahmeberechtigte Organisationen

2.1 Allgemeine Positionierungen und Hinweise

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
1.	DGPFG (24.04.2019)	Stellungnahme NIPT 2018 Die Übernahme der NIPD in die Mutterschaftsrichtlinien wird in der DGPFG kritisch diskutiert. Nach Ansicht der DGPFG dient das Wissen, das durch die NIPD gewonnen wird, nicht oder nur bedingt dem Wohl des einzelnen Ungeborenen und dem Wohl der werdenden Mutter. Frauenärzten und Frauenärztinnen kommt bei der Beratung zu Pränataldiagnostik eine besondere Aufgabe zu: Sie sollen bei spürbar vorhandenem gesellschaftlichen Druck Frauen darin unterstützen, selbstbestimmt Entscheidungen zu treffen. Das erscheint kaum möglich. Es besteht ein Dilemma zwischen gesellschaftlicher Erwartung und individuell erlebter Realität. Das kann verstärkt werden durch eine Kostenübernahme der Krankenkassen, die aus Gründen der Gerechtigkeit und der Selbstbestimmung dennoch geboten scheint. Für den Umgang mit der NIPD bedarf es einer gesellschaftlichen Besinnung. <u>Das Angebot der Pränataldiagnostik im gesellschaftlichen Kontext</u> Eng verbunden mit der möglichen Anerkennung der NIPD als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen ist der gesellschaftliche Umgang mit Behinderung und Anders-Sein. Wir erleben derzeit eine Diskrepanz: Auf der einen Seite gibt es die geforderte und geförderte Inklusion von Menschen mit Behinderung, auf der anderen Seite das Angebot der Medizin, durch immer speziellere Angebote der Pränataldiagnostik eine (chromosomal bedingte) „Abweichung“ möglichst früh in der Schwangerschaft zu erkennen. Die NIPD ist nur der Endpunkt einer langjährigen Entwicklung. Dieses Angebot ist unausgesprochen verbunden mit der Perspektive, die Geburt der Betroffenen zu verhindern: Mehr als 90% der Schwangeren, die erfahren, dass ihr ungeborenes Kind eine Trisomie 21 hat, entscheiden sich für einen Abbruch der Schwangerschaft. Der	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Widerspruch zwischen öffentlich propagierter Inklusion und individuell möglicher Selektion wird nicht benannt, im Gegenteil: Er wird weitgehend verschleiert. Was als Angebot der Selbstbestimmung deklariert wird, erleben viele Schwangere als gesellschaftlichen Druck. Die individuelle Lösung der mit dieser doppelten Botschaft verbundenen Problematik während der Schwangerschaft kann eine Überforderung von Frauen und ihren beratenden Ärzten/Ärztinnen darstellen.</p> <p>Die DGPFG begrüßt, dass die Diskussion um die Frage der Kostenübernahme der NIPD auch im parlamentarischen Rahmen erörtert wird. Denn es geht um mehr als um eine medizinische Methoden-Diskussion, es geht um grundsätzliche ethische Problemstellungen. Dazu gehören die Selbstbestimmung der Schwangeren, der Schutz des Ungeborenen, der gesellschaftliche Umgang mit dem „Anders-Sein“ und ein gerechter Zugang zur gesundheitlichen Versorgung. Dabei geht es nicht um richtig oder falsch, sondern letztlich um ein Abwägen von moralischen Werten.</p> <p><u>Die Aufgabe von Frauenärzten und Frauenärztinnen im Kontext von Pränataldiagnostik</u></p> <p>Frauenärztinnen und Frauenärzten fällt beim Thema Pränataldiagnostik eine besondere Rolle zu. Die gynäkologische Praxis ist für die Schwangeren/ die werdenden Eltern meist die erste und für viele auch die wichtigste Anlaufstelle. Hier erwarten sie Information und zusätzlich Unterstützung bei der Entscheidungsfindung. Das ist sehr umfassend: Das Spektrum der möglichen vorgeburtlichen Diagnosen reicht von unterschiedlich ausgeprägten körperlichen Entwicklungsstörungen und Erkrankungen bis zu irreversiblen genetisch festgelegten Besonderheiten, das Spektrum der möglichen Konsequenzen reicht von Besserung bzw. Heilung bis hin zu der Entscheidung, eine Schwangerschaft abzuberechnen. Eine wirklich umfassende Beratung mit allen möglichen Konsequenzen ist nicht nur sehr zeitaufwändig, sondern auch belastend, für alle Beteiligten. Sie reißt die Schwangere notgedrungen aus der „Zeit der guten Hoffnung“. Eine wirklich autonome Entscheidung, noch dazu unter Zeitdruck und im oben geschilderten gesellschaftlichen Kontext, ist oft kaum zu erreichen.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Pränataldiagnostik ist immer mit Sorge, zum Glück häufig mit Entlastung, nicht selten aber auch mit Belastung verbunden. Die Beratung verlangt neben dem medizinischen Wissen eine besonders hohe Kompetenz in Kommunikation. Ziel ist die selbstverantwortliche Entscheidung der Frau auf der Basis von gemeinsamen Überlegungen, ein sogenanntes Shared Decision Making (SDH).</p> <p>Die DGPFG versammelt als weltweit größter Fachverband der psychosomatischen Frauenheilkunde mehr als 700 Frauenärzte und –ärztinnen, die sich einer im besten Sinne ganzheitlichen, d.h. körperlichen wie seelischen Betreuung besonders verpflichtet fühlen. Die DGPFG hat von Beginn an die Einführung der NIPD kritisch begleitet und auf die möglichen Konsequenzen hingewiesen (s. Stellungnahme zu NIPD/ Dez. 2013).</p> <p><u>Aspekte der NIPD</u></p> <p>Die medizinischen Grundlagen und Aussagemöglichkeiten der NIPD setzen wir als bekannt voraus.</p> <p>Weithin unbestritten ist, dass mit Hilfe dieser Methode höchstwahrscheinlich eine Anzahl von bislang iatrogen (ärztlich) verursachten Fehlgeburten verhindert werden kann, die der derzeit üblichen Fruchtwasserentnahme anzulasten sind. Aus diesem Blickwinkel hat die NIPD medizinische Vorteile, und Frauen müssen über die neue Methode informiert werden. Sie sollten selbst entscheiden können, ob sie die NIPD in Anspruch nehmen wollen um etwas über die genetische Ausstattung ihres Ungeborenen zu erfahren. Diese Entscheidung sollte nicht an die persönlichen finanziellen Möglichkeiten gebunden sein. Alles zusammen sind das klare Argumente für die Übernahme der Kosten durch die gesetzlichen Krankenkassen.</p> <p>Allerdings ist dabei zu bedenken: Die NIPD ist keine übliche Methode der Früherkennung. Sie dient nicht dem Wohl des individuellen Ungeborenen und nur sehr bedingt dem Wohl der werdenden Mutter. Damit ist gemeint: Die Information über einen „normalen“ Chromosomensatz kann zwar manche Schwangere entlasten, aber die Information „Trisomie“ führt zu enormer Belastung. Fast alle Schwangeren entscheiden sich für einen Abbruch der Schwangerschaft, aus Angst vor der erwarteten und gefürchteten Belastung. Das ist nicht der einzelnen Frau oder der frauenärztlichen Beratung anzulasten, sondern</p>	<p>Die Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) in ihrer Gesamtheit sind nicht alleine auf Früherkennung, sondern auf die Begleitung der Schwangerschaft ausgerichtet.</p> <p>Die Besonderheit des diagnostischen Einsatzes der NIPT wird in der Beschlussformulierung berücksichtigt</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>hat vor allem mit dem gesellschaftlichen Umfeld zu tun. Solange Sätze üblich sind wie: „Willst Du Dir das wirklich antun?“ ist es enorm schwierig, eine Entscheidung für ein Kind mit einer Chromosomenauffälligkeit zu treffen. Die Entscheidung gegen das Kind ist ein Tabu: Der Abbruch wegen Trisomie wird von den meisten Familien geheim gehalten, was zu einer weiteren Belastung führt.</p>		
2.	<p>DGPFG (24.04.2019)</p>	<p>NIPD als Kassenleistung – was ist zu fordern?</p> <p>Es ist nach Mitteilungen aus dem GKV-Spitzenverband damit zu rechnen, dass die NIPD demnächst als Kassenleistung aufgenommen wird, zumindest bei Risikoschwangeren. Die DGPFG akzeptiert das, warnt aber vor einer umstandslosen Aufnahme der NIPD in den Leistungskatalog der Mutterschaftsrichtlinien.</p> <ul style="list-style-type: none"> eine professionelle umfassende und offene Beratung, für die es der Kompetenz, der Zeit und der Honorierung bedarf. Jede Schwangere sollte vor jeder Form der Pränataldiagnostik, speziell aber vor der NIPD gefragt werden: „Was wollen Sie von Ihrem Kind wissen?“ Zusammen mit dem Angebot der NIPD muss in der Beratung eindeutig darauf hingewiesen werden, dass die Diagnose einer Chromosomenveränderung nicht mit der Möglichkeit einer Therapie verbunden ist. Die Schwangere sollte wissen, dass sie eventuell vor schwerwiegende Entscheidungen gestellt wird bis hin zu einem Abbruch der Schwangerschaft. Sie sollte erfahren, dass jede ihrer Entscheidungen – für oder gegen NIPD, für Austragen oder Abbruch einer Schwangerschaft – akzeptiert und sie in jedem Fall bestmöglich unterstützt wird. 	<p>Zur Beratung: Beschlussentwurf wurde im Bereich entsprechend angepasst:</p> <p>Mu-RL B.3. (neu) e) unter „Aufklärung und Beratung: „Die Beratung hat ergebnisoffen stattzufinden und dient dem Ziel einer eigenständigen informierten Entscheidung der Schwangeren. Die Bedeutung der gesuchten Zielerkrankungen ist in verständlicher Form zu erläutern. Die möglichen Folgen einer Entscheidung für diesen Test sind in die Beratung einzubeziehen. Insbesondere ist das jederzeitige Recht auf Nichtwissen, auch für Teilergebnisse des NIPT, zu betonen.</p> <p>Das Recht auf Nichtwissen bedeutet auch das Recht Revision des zunächst die Diagnostik auslösenden Erkenntnisbedarfes.</p> <p>Die PatV trägt diesen Beratungsinhalt nicht mit.</p>	ja
3.	<p>DGPFG (24.04.2019)</p>	<p>Die DGPFG fordert:</p>	<p>Die gesellschaftliche Wertedebatte kann nicht im G-BA entschieden werden.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<ul style="list-style-type: none"> eine fortwährende gesellschaftliche Wertedebatte, eine Diskussion um die Bedeutung von Behinderung und den Umgang damit, unter Einbeziehung aller. So betonen zum Beispiel Eltern von Kindern mit Trisomie zu Recht: „Mein Kind leidet nicht an einer Trisomie – es hat eine Trisomie.“ Sie berichten von einem ganz speziellen, oft nicht einfachen und dennoch sehr guten Leben. Werdende Eltern müssen darauf vertrauen können, dass sie eine besondere Unterstützung erfahren und ihnen zur Geburt ihres besonderen Kindes gratuliert wird, statt hören zu müssen: „Hat man das denn nicht vorhersehen können?!“ - eine Frage, die die Problemlösung fälschlich auf die frauenärztliche Praxis und die einzelne Frau fixiert. Das darf nicht sein! 		
4.	BfDI (26.04.2019)	Zu diesem Beschlussentwurf gebe ich keine Stellungnahme ab.		nein
5.	DGGG (30.04.2019)	<p>Stellungnahme: Änderung der Überschrift: des Beschlusses: Nichtinvasiver Pränataltest zur...</p> <p>Begründung: Im Text wird das Verfahren überwiegend und korrekterweise als NIPT bezeichnet, was die Abgrenzung zu den diagnostischen Verfahren betont.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
6.	CryoSave (01.05.2019)	<p>Stellungnahme: Der Zeit keine Änderung des Bedarfs bekannt</p> <p>Begründung: Diese werden Vorort ggf. vorgetragen.</p>		nein
7.	DGSPJ (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: Die DGSPJ begrüßt den Beschlussentwurf des G-BA zur NIPD.</p> <p>Begründung: Nicht-invasive Pränataltests führen einerseits zu einer Senkung der Zahl invasiver Untersuchungen und damit Reduktion der untersuchungsbedingten Fehlgeburten und andererseits auch zu einer Entlastung vieler schwangerer Frauen mit „auffälligem“ Ersttrimester-Screening. Neben dieser Laborleistung des Gesundheitswesens müssen jedoch immer auch andere An-</p>	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		gebote gemacht werden im Sinne eines niedrigschwelligen Beratungsangebotes und psychosozialer Unterstützungsangebote, sowohl im Rahmen des Gesundheitswesens als auch durch Selbsthilfeorganisationen. Jede einzelne Schwangere bzw. jedes einzelne Paar muss nach eingehender Beratung und Information individuell entscheiden, ob sie/es einen nicht invasiven Pränataltest in Anspruch nehmen möchte. Eine kompetente umfassende Beratung dazu ist u. E. nicht immer sichergestellt.		
8.	VDGH (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Wir begrüßen, dass der Beschlussentwurf zur Ergänzung der Mu-RL die Erstattung der cfDNAbasierten Pränataltestung für Risikogruppen unter Einbeziehung objektiver Qualitätskriterien und im Kontext einer Beratung nach GenD ermöglicht.</p> <p>Begründung: Das Ziel ist es durch NIPT die Anzahl der zu Lasten der GKV erbrachten risikoreicheren invasiven Pränataldiagnostik zu reduzieren und so die Schwangere und das ungeborene Leben vor den damit verbundenen Gefahren, die bis hin zu einer Fehlgeburt reichen können, zu schützen.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
9.	AEM (03.05.2019)	<p>Allgemeine Anmerkungen</p> <p>1.) Die Praxis der GKV-finanzierten NIPT sollte durch Forschung systematisch evaluiert werden.</p> <p>Zu untersuchen sind u.a. folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. die Inanspruchnahme von NIPT, invasiver Diagnostik (zur Abklärung) und die Entscheidungen der Schwangeren bei positivem Befund ii. die Praxis der Beratung und Entscheidungsfindung mit dem Ziel, förderliche und hinderliche Faktoren und Rahmenbedingungen zu identifizieren iii. die Situation von Schwangeren nach positivem Befund, die sich für bzw. gegen einen Abbruch entschieden haben im Vergleich iv. mögliche Veränderungen der Erwartung an Schwangere, was die Entscheidung für oder gegen ein Kind mit Trisomien angeht v. mögliche Veränderungen der Lebensbedingungen und der gesellschaftlichen Wahrnehmung von Menschen mit Trisomien 	Eine solche Evaluation ist zwar wünschenswert um den gesellschaftlichen Umgang mit diesen NIPT zu beobachten. Konkrete, durch den G-BA herbeizuführende Konsequenzen für die mit dem Beschlussentwurf geplante Einführung der Tests sind jedoch nicht zu erwarten.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>vi. Aufbauend auf i.-v.: Analyse, ob die Regelung mit dem Ziel einer verantwortlichen Indikationspraxis unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalls eine medizinisch und ethisch angemessene Inanspruchnahme von NIPT gewährleistet.</p> <p>Darüber hinaus ist die Datenlage zu vorgeburtlichen Untersuchungen, zum Schwangerschaftsausgang nach positivem Befund und zum Leben mit Down-Syndrom und anderen Behinderungen oder Einschränkungen grundsätzlich zu verbessern.</p>		
10.	<p>AEM (03.05.2019)</p>	<p>2.) Die Rahmenbedingungen für die Inklusion von Menschen mit genetisch bedingten Erkrankungen oder Besonderheiten sind in Zusammenarbeit mit den Betroffenen weiter zu verbessern.</p> <p>Die erweiterten Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik mittels NIPT sollten mit Bemühungen verbunden werden, die Inklusion von Menschen mit genetisch bedingten Erkrankungen oder Besonderheiten weiter zu verbessern. Mögliche konkrete Schritte wären z.B. die Finanzierung von Lotsen für Eltern von Kindern mit besonderem Unterstützungsbedarf und die Schaffung von Ansprechpartnern bei Schwierigkeiten mit den Krankenkassen.</p>	<p>Die Rahmenbedingungen für die Inklusion von Menschen mit genetisch bedingten Erkrankungen oder Besonderheiten können vom G-BA nicht beeinflusst werden.</p>	nein
11.	<p>GEKO (03.05.2019)</p>	<p>Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) teilt die Auffassung des G-BA, dass es sich bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften, dargestellt im Beschlussentwurf zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), nicht um eine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt. Vielmehr handelt es sich um eine individuell indizierte vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung im Sinne des GenDG (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a GenDG). Daher gelten für diese genetischen Untersuchungen die Regelungen des GenDG sowie die entsprechenden Richtlinien der GEKO vollumfänglich. Diese umfassen die Bereiche Aufklärung (1) und genetische Beratung (2) bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (3) sowie die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG (4).</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss- entwurf ja/nein
12.	Illumina (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Illumina begrüßt, dass der Beschlussentwurf die Erstattung der NIPT in einem eng definierten Anwendungsbereich, unter Qualitätsauflagen und im Kontext mit den Beratungsangeboten des Schwangerschaftskonfliktgesetzes ermöglichen will.</p> <p>Begründung: Somit handelt es sich nicht um eine genetische Reihenuntersuchung. Vielmehr soll NIPT die Anzahl der zu Lasten der GKV erbrachten risikoreicheren invasiven Pränataldiagnostik reduzieren und so die Schwangere und das ungeborene Leben vor den Gefahren, die von Angst der Schwangeren über das vorzeitige Abfließen von Fruchtwasser, Infektionen oder Verletzungen des Gebärmuttergewebes bzw. des Fötus bis hin zu einer möglicherweise drohenden Fehlgeburt reichen, zu schützen. Wir halten dies auch vor dem Hintergrund der ethischen Problematik für richtig, die von etlichen Rednerinnen und Rednern bei der Orientierungsdebatte im Deutschen Bundestag hervorgehoben wurde, schwangere GKV-Versicherte allein auf die seit vielen Jahren erstattete, risikobehaftete invasive Diagnostik zu verweisen und die Inanspruchnahme einer Fehlgeburtsrisiko-freien Methode von der finanziellen Situation der Schwangeren abhängig zu machen.</p> <p>Stellungnahme: Wir unterstützen es ausdrücklich, dass der G-BA im Beschlussentwurf den Begriff „Nicht-invasive Pränataltestung“ (NIPT) und nicht allein „NIPD - Nicht-invasive Pränataldiagnostik“ für die beratungsgegenständliche Methode verwendet.</p> <p>Begründung: Der Beschlussentwurf sieht keine breite, unselektive Reihenuntersuchung vor, sondern beschränkt die Anwendung der NIPT auf Schwangere mit besonderen Risiken bzw. auf die Abklärung von auffälligen Befunden. Im Beschlussentwurf wird hervorgehoben, dass ein „statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein“ für die Anwendung der NIPT nicht ausreicht. Damit fasst der Beschlussentwurf den Begriff des „besonderen Risikos“ enger als den der „Risikoschwangerschaft“ im Sinne der Mutterschaftsrichtlinie.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
13.	BÄK (03.05.2019)	Der Vorstand der Bundesärztekammer hat sich im Februar 2019 mit der NIPD befasst und folgendes Statement verabschiedet:	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>„Mit der Nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) verbinden sich fundamentale ethische Fragen. Eine Verkürzung der Debatte um die Einführung der NIPD auf die Frage der Erstattung durch die GKV reicht nicht aus.</p> <p>Seit der Entwicklung der NIPD lässt sich das Risiko einer autosomalen Trisomie (derzeit Trisomie 13, 18 und 21) durch die Analyse zellfreien fetalen Erbguts im Blut der Schwangeren bestimmen. Die NIPD kann – sofern sie zu einer Reduktion der durch die invasive Pränataldiagnostik bedingten Risiken, insbesondere Fehlgeburten, beiträgt – eine sinnvolle Ergänzung der vorgeburtlichen Risikoabklärung darstellen. Deshalb muss der Zugang für alle Versicherten gleichberechtigt möglich sein.</p> <p>Den Anwendungsbereich für die NIPD einschließlich ihrer Voraussetzungen und Grenzen zu definieren, bleibt Aufgabe des Gesetzgebers. Dies erfordert eine breite gesellschaftspolitische Diskussion, wie die Gesellschaft mit Krankheit und Behinderung umgeht. Die Lebensbedingungen von Menschen mit Behinderung müssen verbessert, bestehende Barrieren abgebaut und eine gleichberechtigte Teilhabe im beruflichen wie im sozialen Bereich muss durch entsprechende Förder- und Betreuungsangebote sichergestellt werden. Dazu gehört auch ein klares Bekenntnis zur Unterstützung von Menschen mit Behinderung und deren Familien.</p> <p>Die Ärzteschaft wird sich auch weiterhin für die Belange von Menschen mit Behinderung und deren Integration einsetzen. Es darf durch pränatale Untersuchungen niemals zu einer Diskriminierung von Eltern kommen, die sich für ein Kind mit Behinderung bzw. einer angeborenen Erkrankung entscheiden. Vielmehr verdienen sie und die Kinder die bestmögliche Solidarität der Gesellschaft.</p>		
14.	BÄK	<p>Mit Blick auf die Konfliktsituation kann nur eine umfassende Information und Aufklärung sowie eine kompetente Beratung die Schwangere unterstützen, eine verantwortungsbewusste und selbstbestimmte Entscheidung zu treffen.</p> <p>Die Ärzteschaft fordert den Gesetzgeber daher auf, dafür Sorge zu tragen, dass Schwangere vor der Durchführung einer NIPD umfassend und ergebnisoffen von einem entsprechend qualifizierten Arzt über mögliche Konsequen-</p>	Zur Beratung: siehe Zeile 2	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>zen dieser vorgeburtlichen genetischen Untersuchung beraten werden müssen. Diese Beratung darf nicht an Kapazitätsproblemen oder ungenügender Finanzierung scheitern.“</p> <p>Die vorgesehen inhaltlichen Änderungen der Mu-RL bilden dies vom Vorstand der Bundesärztekammer formulierten Rahmenbedingungen im Wesentlichen ab. Insbesondere der Hinzuziehung von Ärztinnen und Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben (vgl. Teil B. „Aufklärung und Beratung gemäß §2a Abs. 1 SchKG“), wird wesentlich Bedeutung für die verantwortungsbewusste und selbstbestimmte Entscheidung der Schwangeren zugemessen. Wir weisen darauf hin, dass die Freistellung der Ärztinnen und Ärzte für diese Beratungsleistung und die angemessene Finanzierung verbindlich geregelt werden muss.</p>		
15.	BÄK	<p>Aus unserer Sicht erscheint es mit Blick darauf, dass die Definition des Anwendungsbereiches der NIPD einschließlich ihrer Voraussetzungen und Grenzen Aufgabe des Gesetzgebers ist, sinnvoll, die politische Grundsatzdebatte zur NIPD im Deutschen Bundestag abzuwarten, bevor einzelne sozialrechtliche Fragen einer endgültigen Regelung zugeführt werden.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
16.	DHV (20.06.2019)	<p>Vorbemerkung</p> <p>Der DHV steht für eine inklusive, nicht-diskriminierende Gesellschaft. Unser Ziel ist es unter anderem, Frauen darin zu unterstützen, selbstbestimmte Entscheidungen in Bezug auf Reproduktionsmöglichkeiten, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbettzeit zu treffen.</p> <p>Wir nehmen ausdrücklich nicht zur ethischen Frage von Pränataldiagnostik (PND) Stellung, da es nicht die Aufgabe des Deutschen Hebammenverbandes ist, ethische Standpunkte und Entscheidungen zu bewerten. Nichtsdestotrotz sind wir der Meinung, dass ein gesellschaftlicher Diskurs zu diesem Thema dringend notwendig ist, denn die Anwendung und Ausweitung von PND ist eine gesellschaftliche und soziale Frage.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Hebammen sind grundsätzlich nicht formal in die PND Beratung eingebunden. Dies ist eine ärztlich vorbehaltene Tätigkeit. Dennoch sind Hebammen im Rahmen der Schwangerenbetreuung und Beratung oft in den Entscheidungsprozess involviert.</p> <p>Wir möchten aber zu den Auswirkungen Stellung beziehen, die eine Aufnahme von NIPT für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien auf die Schwangeren und deren Betreuung hat.</p> <p>Das Testangebot wird die konflikthafte Auseinandersetzung mit der Schwangerschaft vermutlich verstärken.</p> <p>Das Testangebot wird konflikthafte Auseinandersetzung mit der Schwangerschaft vermutlich verstärken und unterstützt nicht die positive Bindung und das Vertrauen der Frau in ihre Fähigkeit schwanger zu sein und zu gebären.</p>		

2.2 BE: Hinweise zur Indikationsstellung

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
17.	DGPFG (24.04.2019)	<p><u>Zustimmung:</u> Kostenübernahme für NIPT mit Begrenzung auf individuelle Situationen „mit dem Ziel der Vermeidung der unter den Buchstaben f) und g) geregelten invasiven Maßnahmen, sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“</p> <p>Begründung: NIPT sind als Untersuchungsmöglichkeiten vorhanden, bislang aber nur als IGeL erhältlich. Bei aller prinzipiellen Skepsis gegenüber der Kostenübernahme (s. Anhang: Stellungnahme der DGPFG 2019) stimmt die DGPFG der vom G-BA vorgeschlagenen Lösung zu. Danach ist die Durchfüh-</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>rung von NIPT als Kassenleistung begrenzt auf individuell mit der Frau zu erörternde Situationen, zur Vermeidung invasiver Maßnahmen. Das ist sehr vage formuliert und birgt Vor- und Nachteile. Positiv zu beurteilen ist aus unserer Sicht, dass so eine individuelle Entscheidungsfindung in ärztlicher Begleitung möglich ist, dass die NIPT nicht zur Routine gehören (z.B. bei statistisch erhöhtem Risiko). Damit spielen die sehr persönlichen Anliegen der Schwangeren eine Rolle, unabhängig von Wahrscheinlichkeiten. Negativ ist die damit verbundene mögliche Ausweitung der Testanwendung auf einen breiten Kreis.</p> <p>Die DGPFPG sieht diese Problematik, weiß aber auch keinen besseren Vorschlag. Es wird sehr auf die individuelle Information und Beratung ankommen, und vor allem auf die Meinungsbildung von Menschen vor einer „eigenen“ Schwangerschaft.</p>		
18.	DGPFG (24.04.2019)	Zentral bleiben die Forderungen für Inklusion und vor allem für die Unterstützung von (werdenden) Eltern	Zur Inklusion siehe Zeile 10	nein
19.	DGPFG (24.04.2019)	Wichtig und zu fordern ist für die Zukunft eine Begleitforschung.	Zur Evaluation siehe Zeile 9	nein
20.	DGPFG (24.04.2019)	<p>Ablehnung: Begrenzung auf Testdurchführung > 12.SSW:</p> <p>Begründung: Die Pat.Vertretung fordert die Testdurchführung erst > 12.SSW. Diese Begrenzung findet die DGPFPG nicht sinnvoll: Die NIPT ergeben schon < 12.SSW valide Ergebnisse, es sollte der Schwangeren nach entsprechender Beratung möglich sein selbst zu entscheiden, wann sie den Test machen lässt. Ein früher negativer Befund kann unnötige Ängste reduzieren; ein positiver Befund ermöglicht eine frühe Auseinandersetzung mit der Situation.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
21.	DEGUM (26.04.2019)	<p>Stellungnahme: 1. Eine Definition der Gruppe von Schwangeren, für die der cfDNA-Test von den GKVn übernommen werden soll, ist im Beschlussentwurf nicht erfolgt. Eine Beschränkung auf „Schwangerschaften mit besonderen Risiken“, wie sie laut Presseerklärung des G-BA vom 22.3.2019 „ausdrücklich“ erfolgen soll, kann so nicht stattfinden. Es ist damit zu rechnen, dass alle Schwangeren, die den Test durchführen lassen wollen, ihn erhalten.</p> <p>Begründung: In dem Beschlussentwurf für die notwendige Änderung der MuRiLi steht unter 2c aa der Begriff „besondere Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten“. Eine Definition der „besonderen Risiken“ (= Wahrscheinlichkeiten) und Auffälligkeiten wird nicht gegeben. Vielmehr wird die einzig mögliche Definition einer Berechnung der Risiken, also der Wahrscheinlichkeiten, für die Trisomien 13, 18 und 21 ausgeschlossen: „Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“ (Tragende Gründe und Beschlussentwurf vom 22.3.2019). Die Wahrscheinlichkeiten könnten berechnet werden durch das kombinierte Ersttrimester-Screening (Messung der Nackentransparenz des Embryo in Kombination mit der Messung von freiem βHCG und PAPP-A im maternalen Serum). Auch der Begriff „Auffälligkeiten“ wurde weder im Beschlussentwurf noch in den Tragenden Gründen oder der Presseerklärung definiert. Aus medizinischer Sicht kann es sich hier nur um auffällige Ultraschallbefunde handeln oder anamnestische Auffälligkeiten, z. B. vorangegangene Fehlgeburt mit Trisomie 21, die das - rein statistische - Risiko einer Trisomie 21 bei einer weiteren Schwangerschaft erhöht. Da aber „ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein ... für die Anwendung dieses Tests nicht ausreicht“ (Tragende Gründe und Beschlussentwurf) können solche Auffälligkeiten nicht gemeint sein. Auch der auffällige Ultraschallbefund kann nicht gemeint sein, da unter 2d der Beschlussvorlage die cfDNA-(NIPT)-Untersuchung „nicht durchgeführt werden soll“, wenn „... zum Zeitpunkt der Blutabnahme Befunde vorliegen, deren Abklärung ein invasives Vorgehen erfordert“. Fazit: Die Entscheidung, ob eine Schwangere einen NIPT-Test erhält, obliegt der subjektiven Einschätzung des betreuenden Frauenarztes (Definition der Risikoschwangerschaft in den MuRiLi „nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall“ und „sofern ein</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe auch folgende Zeile 22	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen“ Beschlussentwurf 2c cc). Die nicht vorhandene Definition der Gruppe von Schwangeren, für die der Test durch die GKV finanziert werden soll, führt letztlich zur Inanspruchnahme durch alle Schwangeren und damit zum Gegenteil des in den Tragenden Gründen und im Beschlussentwurf 2c aa postulierten Grundsatzes „Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen“. Es könnten durch die Einführung des Tests unter den vorgeschlagenen Prämissen wesentliche Mehrkosten für die GKV entstehen. Allerdings sehen die Anbieter von cf-DNA (NIPT)-Tests selbst ihre Tests als Screening und nicht als Diagnostik an und weisen korrekt darauf hin, dass auffällige Befunde durch eine diagnostische Punktion abgeklärt werden müssen. Insoweit unterscheidet sich das Verfahren nicht vom Ersttrimester-Screening (Kozlowski, Ultraschall in Med 2018).</p>		
22.	<p>DEGUM (26.04.2019)</p>	<p>Stellungnahme: 5. Wir sprechen uns für die DEGUM dafür aus, klare Kriterien für den Zugang zu cfDNA(NIPT)-Untersuchungen zu definieren. Voraussetzung für die Anwendung des cfDNA(NIPT)-Tests sollte eine qualifizierte Sonographie mit differenzierter Beurteilung der fetalen Anatomie und Berechnung der Risiken für die Trisomien 21, 18 und 13 (Ersttrimester-Screening) sein. Die Indikation für NIPT-Tests sollte bei statistischen Risiken für Trisomie 21 im sog. Intermediärbereich zwischen 1 : 1.000 und 1:100 (bzw 1:300) im Ersttrimester-Screening gestellt werden. Solche Modelle funktionieren bereits erfolgreich in der Schweiz und Dänemark.</p> <p>Begründung: Seit 1996 wird das kombinierte Ersttrimester-Screening (kETS) weltweit als mittlerweile in vielen Ländern fest etablierte Methode zur Bestimmung der vom Alter der Schwangeren abhängigen Risiken für die Trisomien 21, 18 und 13 durchgeführt. Mit dieser zertifizierten und bezüglich ihrer diagnostischen Wertigkeit gut analysierten Untersuchungsmethode werden auch die meisten schweren Fehlbildungen eines Fetus und damit mögliche andere genetische Erkrankungen erkannt (etwa 60%) (Kaisenberg, Ultraschall in Med 2016). Die Qualitätssicherung des kETS erfolgt durch die Fetal Medicine Foundation (FMF) London und durch die FMF Deutschland durch jährlich Audits der</p>	<p>Da die Entscheidung für oder gegen den NIPT in erster Linie von der individuellen Situation der Schwangeren und die damit verbundenen Erfordernisse einer Auseinandersetzung mit der Frage des Vorliegens einer Trisomie abhängt, ist eine Begrenzung auf ein definiertes statistisches Risiko nicht zielführend.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, soll die Einführung der NIPT der Vermeidung invasiver Verfahren dienen, nicht der Entdeckung jedweder detektierbarer Anomalie. Die Durchführung einer frühen Feindiagnostik ist nicht Gegenstand der aktuellen Beratung und müsste bezüglich eines damit</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Untersucher. Die Sensitivität für Trisomie 21 liegt bei 96% (Cut-Off bei 1: 300 für Trisomie 21 (Santorum M, Ultrasound Obstet Gynecol 2017). Studien aus Dänemark mit nahezu 100% follow-up der Schwangerschaften haben bewiesen, dass bei einem Cut-Off von 1:300 für Trisomie 21 etwa 5% der Schwangeren punktiert werden (Wulff, Ultrasound Obstet Gynecol 2016; Vogel, Fetal Diagn Ther 2018). Die Erkennungsrate für Trisomie 18 beträgt 98,8, für Trisomie 13 94,6% (Santorum M, Ultrasound Obstet Gynecol 2017). Hier ist anzumerken, dass nahezu alle Feten mit Trisomie 18 oder 13 aufgrund der vorhandenen Fehlbildungen sonographisch auffällig sind. kETS ist für diese Erkrankungen der Untersuchung von cfDNA deutlich überlegen. Die negativen Vorhersage-Werte beider Methoden für die Trisomien 21, 18 und 13 betragen jeweils > 99,9%, sind also identisch für die Vorhersage, dass die gesuchten Erkrankungen nicht vorliegen. Die Sensitivität für chromosomale Aberrationen, die durch cfDNA nicht erkennbar sind, liegt zwischen 37 und 62% (Vogel, Fetal Diagn Ther 2018; Santorum M, Ultrasound Obstet Gynecol 2017). Da die Spezifität der Untersuchung von cfDNA(NIPT) auch bei kritischer epidemiologischer Auswertung der relevanten Studien deutlich über der des kETS liegt, scheint die sequentielle Kombination beider Verfahren sinnvoll, wenn man die Rate der zu punktierenden Schwangeren klein halten will: Eine weitere Studie aus Dänemark zeigt, dass bei Kombination beider Verfahren nur noch 1,2% der Schwangeren punktiert würden (Milstoft, Ultrasound Obstet Gynecol 2018). Allerdings bedeutet die Indikationsstellung anhand des Risikos für Trisomie 21, dass ein Großteil der Feten mit anderen genetischen Erkrankungen nicht erkannt würde. Da das kETS zwischen 11+0 und 14+0 Wochen vorgenommen wird, unterstützen wir die Vorstellung der Patientenvertretung in der Beschlussvorlage 2c cc, die Untersuchung von cfDNA erst nach der vollendeten 12. Woche anzubieten. Es muss allerdings im Beschlusstext festgelegt werden, dass es sich analog zu GenDG und StGB §218 um die 12. Woche post conceptionem handelt. Die in den Tragenden Gründen von der Patientenvertretung vorgebrachten Argumente (Zeitpunkt der diagnostischen Punktion, Abbrüche von Schwangerschaften nach cfDNA(NIPT) ohne bestätigende Punktion, Konzentration plazentarer DNA in maternalem Serum usw) stimmen wir inhaltlich voll zu. Darüber hinaus schlagen wir vor, dass zur wissenschaftlichen Begleitung ein zentrales Register geschaffen wird, das ein lückenloses Follow-</p>	<p>ggf. verbundenen Nutzens erst durch entsprechende Studien belegt werden.</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Up der Schwangerschaften garantiert, die im Rahmen des vorgestellten kombinierten Verfahrens untersucht werden, also sowohl kETS als auch eine cfDNA(NIPT)-Diagnostik erhalten haben. Dies würde den primär vom G-BA aus guten Gründen ursprünglich formulierten Gedanken einer Erprobung des Verfahrens aufgreifen und gleichzeitig eine sichere Datenbasis für die Beurteilung des Effekts der pränatalen Diagnostik im ersten Trimenon darstellen (vgl dazu auch die Feststellung im IQWiG-Abschlussbericht: „Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines ETS, sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.“)</p>		
23.	LifeCodexx (29.04.2019)	<p>Stellungnahme: Anwendbare NIPT-Verfahren: Gemäß der vorgeschlagenen Änderungen der Mu-RL Teil B Nr. 4 neu e sollen gemäß der PatV NIPT-Verfahren nur ab der 12. Schwangerschaftswoche zur Anwendung kommen, da gemäß der weiteren Ausführungen in den Tragenden Gründen „die Quote der nicht interpretierbaren Testergebnissen hoch sei“. Diese Aussage deckt sich nicht mit unseren langjährigen Erfahrungen und ist auch nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft so nicht mehr zutreffend.</p> <p>Begründung: Sicherlich nimmt der cffDNA-Anteil im Blut der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft zu. Die gängigen NIPT-Verfahren sind aber in der Lage verlässlich ab SSW 9+0 entsprechende Analysen durchzuführen ohne eine deutlich erhöhte Quote nicht interpretierbarer Testergebnisse. Auch zeigen sich in der täglichen Routine keine Unterscheide bzgl. der Testgenauigkeit vor bzw. nach SSW 12+0, wie LifeCodexx an seinen rund 150.000 Patientenproben in den letzten Jahren ermittelt hat. Wir sind gerne bereit bei entsprechendem Interesse vertrauliche Daten zur Verfügung zu stellen.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
24.	LifeCodexx (29.04.2019)	<p>Stellungnahme: Voraussetzung für NIPT-Untersuchung: Gemäß der vorgeschlagenen Änderungen der Mu-RL Teil B Nr. 4 neu_g sollen NIPT Untersuchungen nur bei sonographischen Auffälligkeiten des Fet durchgeführt werden, wobei bei einer hohen Wahrscheinlichkeit gleich eine invasive Abklärung indiziert wird. Gemäß der Position der PatV im Dokument „Tragende Gründe“</p>	Nicht nur Auffälligkeiten, sondern auch besondere individuelle Risiken sind in der Überschrift genannt. Inwiefern Schwangere die Frage einer Trisomie	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>sollen dabei noch Schwangere mit Übergewicht, Mehrlingsschwangerschaften, vorangegangenen Stammzelltransplantationen etc. ausgeschlossen werden, obwohl diese Patientinnengruppen gemäß der neuen geänderten Mu-RL weiterhin als Risikoschwangere gelten. Diese Punkte müssen aus unserer Sicht revidiert bzw. weitergefasst werden. Beide Punkte sind aus unserer Sicht falsch und sind konträr der aktuellen medizinischen Praxis.</p> <p>Begründung: Wie bekannt, bietet LifeCodexx seit August 2012 den Praena-Test als ersten NIPT in Deutschland und Europa an und hat in dieser Zeit eine umfassende Datenbank bzgl. Gründen für die NIPT-Testdurchführung isb. „Spezialfällen“ generiert. Die Datensammlung bzgl. rund 75.000 deutschen Patientinnen zeigt klar, dass die Patientinnengruppe mit sonographischen Auffälligkeiten nur einen kleinen Anteil von 10-15% an den durchgeführten Tests darstellt. Weitaus größere Nachfrage erfährt NIPT bei Patientinnen, die ein auffälliges ETS-Ergebnis erhalten, wobei oft keinerlei sonografische Auffälligkeiten festzustellen waren. Die größte Patientinnengruppe stellen aktuell die über 35-Jährigen dar aufgrund des inherenten erhöhten statistischen Risikos. Dieser Patientengruppe soll gemäß der neuen Mu-RL das Recht auf einen NIPT vorenthalten werden, wobei weiterhin die Möglichkeit einer direkten invasiven Abklärung zu Lasten der GKV verbunden mit einem entsprechenden Schadenspotential möglich ist. Dieses Vorgehen widerspricht sich aus unserer Sicht.</p> <p>Auch spricht die derzeitige praktische Erfahrung klar für den Einsatz von NIPT bei Risikoschwangeren mit Übergewicht, Mehrlingsschwangerschaften oder vorangegangenen Stammzelltransplantationen etc. isb. bei Mehrlingsschwangerschaften testiert das IQWiG-Gutachten vom April 2018 der NIPT eine vergleichbare Sensitivität bzw. Spezifität bei Zwillingsschwangerschaften gegenüber Einlingsschwangerschaften.</p>	<p>für ihre individuelle Situation als zu klärendes Risiko betrachten ist im Einzelfall zu entscheiden.</p> <p>Der Begriff Screening (i.S. von Reihenuntersuchung) wird in der Mu-RL in Abgrenzung zu indikationsbezogenen Untersuchungen verwendet</p> <p>S. a. Anmerkung zu 1</p>	
25.	<p>DGGG (30.04.2019)</p>	<p>Zu Beschlussentwurf I. 2. c) cc) „[...] Teil B Nummer 4 e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT) [...]“.</p>	<p>Gegenstand des Beratungsverfahrens sind ausschließlich die Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT).</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Entscheidet sich die Schwangere zur Testung Trisomie 13, 18 und 21 und zeitgleich zur zusätzlichen Durchführung der gonosomalen Beurteilung und Detektion von Microdeletionssyndromen, so ist dies auf Laborseite wohl als individuelle Gesundheitsleistung zu werten. Folglich muss die ärztliche Aufklärung und Beratung zur Option gonosomaler Beurteilung, Detektion von Microdeletionssyndromen und zukünftig weiterer Gentests, ausdrücklich als individuelle Gesundheitsleistung durch die Frauenärztinnen und Frauenärzte abgrenzbar sein. Die Mu-RL muss den Leistungsumfang des NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 abschließend katalogisieren.</p> <p>Dass die NIPT-Untersuchung nicht vor der 12. SSW eingesetzt werden soll, ist in den tragenden Gründen vonseiten der PatV nachvollziehbar aufgeführt. Um möglichen Unklarheiten in der Definition der Schwangerschaftswoche vorzubeugen, wäre es sinnvoller, die Grenze als 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.</p> <p>Stellungnahme: 2. c) cc) = MuRL B4e: Anlaß für den NIPT</p> <p>Bei Risiko für geschlechtsgebundene Erkrankungen sollte als Ausnahme die Bestimmung des fetalen Geschlechtes zu Lasten der der Kostenträger erfolgen.</p> <p>Begründung: Die DGGG begrüßt die Aufnahme des NIPT für Trisomien mit dem Ziel die Anzahl der invasiven Diagnostik weiter zu vermindern. Gleichzeitig müssen die diagnostischen Grenzen des Tests betont werden, der nur ein 5tel aller fetalen Erkrankungen erfasst. In der Mutterschaftsvorsorge und im Kontext aller Schwangerschaftserkrankungen ist deshalb eine adäquate Verteilung der personellen und finanziellen Ressourcen zu fordern, die auch den Umfang und Inhalte der Schwangerenberatung betreffen.</p> <p>Bei geschlechtsgebundene Erkrankungen kann durch den NIPT die Anzahl der invasiven Diagnostik mit dem Ziel einer molekulargenetischen Untersuchung auf die Hälfte reduziert werden.</p> <p>Im Regenfall sollte beim NIPT im Rahmen der MU-RL keine Option für die Bestimmung der Geschlechtschromosomen bestehen. Die hohe Rate plazentarer Mosaik bei den Geschlechtschromosomen würde eine höhere Rate an invasiver Diagnostik zur Folge haben, deren Vermeidung Ziel des NIPT ist.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
26.	DGGG (30.04.2019)	<p>Stellungnahme: 2. c) cc) = MuRL B4e: Gestationsalter bei Durchführung des NIPT ab 11+0 post menstruationem</p> <p>Begründung: NIPT sollte nicht vor 11+0 SSW post menstruationem wegen hoher Prävalenz anderer Aneuploidien, die der Test nicht erfasst, und der hohen Spontanabortrate erfolgen. Deshalb sollte auch der Nachweis der Vitalität des Feten vor Blutentnahme erfolgen.</p> <p>Invasive diagnostische Maßnahmen (CVS) erfolgen auch ab 11+0 SSW p.m. Schwangerschaftsabbrüche auf der Basis der Fristenlösung nach positivem NIPT ohne weitere Abklärungsmaßnahmen müssen unbedingt vermieden werden. Als geeignete Maßnahmen können der Arztvorbehalt im GenDG, die unter Punkt 5 im Kapitel B der Mu-RL verankerte Betreuung durch Frauenärzte mit besonderer Qualifikation nach Erkennen eines Risikomerkmals, die vertiefende psychosozialen Beratung als auch die geplante Patienteninformationsbroschüre betrachtet werden.</p> <p>Ein verpflichtendes und fortgeschrittenes Gestationsalter als 11+0 post menstruationem bei Veranlassung des NIPT nach Mu-RL ist den seelisch belasteten Schwangeren nicht zumutbar.</p>	Eine eindeutige Erwartung auf Änderung der Richtlinie lässt sich aus den widersprüchlichen Aussagen nicht ableiten.	nein
27.	Roche Diagnostics (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: Stellungnahme zur Anlage 1 „Beschlussentwurf“, Punkt I.2Bc) Punkt cc): Roche begrüßt, dass der GBA angesichts der Risiken invasiver Untersuchungen sowie der belegten hohen Testgüte der geprüften NIPT-Verfahren die Anerkennung von zellfreien DNA-Tests als im Einzelfall mögliche Leistung im Rahmen der Schwangerenbetreuung als medizinisch begründet ansieht. Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam machen, dass in anderen europäischen Ländern wie Belgien oder den Niederlanden (im Rahmen einer Studie) NIPT als Versicherungsleistung für alle schwangeren Frauen zur Verfügung steht. In diesen Ländern ist man zu der Erkenntnis gekommen, dass NIPT nicht nur einer bestimmten Gruppe an Schwangeren als Versicherungsleistung vorbehalten sein sollte.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
28.	VDGH (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Zu I 2. d) des Beschlussentwurfes „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 zu Untersuchungen an fetaler</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>DNA gem. B.4e): Wir unterstützen den Vorschlag von DKG, GKVSpibu und KBV.</p> <p>Begründung: Die strikte Festlegung des frühesten Zeitpunktes für die NIPT ab der 12. Schwangerschaftswoche ist nicht zweckmäßig, denn der ideale Zeitpunkt hängt vielmehr vom Einzelfall ab und kann aus klinischer Sicht auch schon früher sinnvoll sein. Die in Deutschland auf dem Markt befindlichen NIPT-Testverfahren können spätestens mit der 10. Schwangerschaftswoche sicher angewendet werden. Für eine individuelle Anwendung des Tests bei Schwangeren mit einem besonderen Risiko spricht zudem, dass die Untersuchung im zeitlichen Zusammenhang mit den Ultraschalluntersuchungen nach Anlage 1 der Mu-RL durchgeführt werden kann. Zudem können der ganz überwiegenden Mehrheit der Schwangeren bereits zu einem früheren Zeitpunkt mögliche Sorgen genommen werden (>95 % erhalten ein negatives Testergebnis). Für eine optimale, aufgeklärte und selbstbestimmte individuelle Entscheidungsfindung ohne Zeitdruck kann daher das methodisch mögliche und sichere diagnostische Zeitfenster ab der 10. Schwangerschaftswoche genutzt werden.</p>		
29.	<p>AEM (03.05.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Tabellenzeile 1 B Einheitliche Begriffsverwendung</p> <p>Begründung: Die auf das erhöhte Risiko bezogenen Begriffe („Risikoschwangerschaft“, „Schwangerschaft mit besonderem Überwachungsbedarf“, „Risikogeburt“, „besondere Risiken“, „Risikomerkmal“) sollten konsistent verwendet werden (Beispiel: Überschrift zu B und erster Satz B.1).</p>	<p>Die Begrifflichkeiten wurden in den Überschriften von B, B.1 und B.2 angepasst.</p>	<p>ja</p>
30.	<p>AEM (03.05.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Tabellenzeile 2 B.4.e, Tabelle Vorschlag der PatV</p> <p>Begründung: Gegen den Vorschlag der PatV spricht:</p> <p>Die Befürchtung, dass Schwangerschaftsabbrüche aufgrund eines positiven Befundes ohne gesicherte Diagnose durchgeführt werden, ist kein hinreichender Grund, um Schwangeren Informationen über die genetische Konstitution ihres Kindes vorzuenthalten. Bei der Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt die</p>	<p>Zur Beratung siehe Zeile 2</p>	<p>ja</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss- entwurf ja/nein
		<p>NIPT im Einzelfall durchgeführt werden soll, sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen (Verlässlichkeit des Testergebnisses in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, positiver prädiktiver Wert in Abhängigkeit vom Alter der Frau bzw. vom Ausgangsrisiko, Wartezeit bis zur invasiven Diagnostik im Fall eines auffälligen Befundes, Wunsch der Schwangeren nach einem möglichst frühen Abbruch im Verhältnis zu dem Anliegen, eine gesicherte Diagnose zu erhalten). Die Entscheidung, wann die NIPT durchgeführt wird, muss Gegenstand des Beratungsgesprächs und des shared decision making von Arzt und Schwangerer sein → vgl. Tabellenzeile 13 zur Ausgestaltung der Beratung.</p> <p>Die Befürchtung der PatV, dass Schwangere unter Zeitdruck bei positivem Befund in den ersten zwölf Wochen einen Abbruch machen, ohne die empfohlene invasive Diagnostik in Anspruch zu nehmen, weil sie von der vermeintlich hohen Sicherheit des Testergebnisses ausgehen, ist ernst zu nehmen, sollte aber empirisch überprüft werden → vgl. Allgemeine Anmerkungen, Punkt 1, zur Begleitforschung.</p> <p>Missverständnisse hinsichtlich der Sicherheit des Testergebnisses sind durch eine qualifizierte Beratung auszuschließen → vgl. Tabellenzeile 6 zur Ausgestaltung der Beratung</p>		
31.	GEKO (03.05.2019)	<p>Aus Sicht der GEKO bleibt die Bedeutung einiger verwendeter Begriffe des vorliegenden Beschlussentwurfs für den Anwender unklar. Hier sind insbesondere die Umschreibungen „Schwangerschaften mit besonderem Überwachungsbedarf“ (B), „Risikoschwangerschaften“ (B 1.) und „bei besonderen Risiken“ (B 4.) zu nennen. Die Bedeutung der verwendeten Umschreibungen sowie deren Bezug zueinander und zum Regelungskontext der Mu-RL sollte nachvollziehbar definiert werden und im Kontext verständlich sein.</p>	Zur Anpassung der Begrifflichkeiten siehe Zeile 29	ja
32.	illumina (03.05.2019)	<p>Begründung: Die NIPT auf Trisomie 13, 18 und 21 hilft, unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden. Die NIPT ersetzt jedoch nicht die invasive Diagnostik im Falle eines auffälligen Befundes. Nur die invasive Diagnostik kann abschließend eine gesicherte Informationsgrundlage für die schwangere Frau mit einem auffälligen NIPT-Befund liefern.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Stellungnahme: Ad B.4.e) Wir halten es für folgerichtig, dass für die deutsche GKV, anders als in vielen anderen Ländern mit Ersttrimester-Screening, keine willkürliche statistische Risikoschwelle für die Erstattung festgelegt werden kann, sondern dies individuell anhand der persönlichen Situation der Frau beurteilt werden muss.</p>		
33.	<p>illumina (03.05.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Ad B.4.e) Aus unserer Sicht sollte das gesamte zeitliche Fenster einer sicheren Testanwendung genutzt werden und die Anwendung nicht auf ≥ 12 Schwangerschaftswoche, wie die Patientenvertretung unter Punkt B4.e vorschlägt, limitiert werden.</p> <p>Begründung: Illumina begrüßt den Fokus auf die Stärkung der Beratung der Schwangeren und der Familie und möchte hervorheben, dass die Bedenkzeit für eine informierte Entscheidungsfindung sowohl zur Nutzung einer genetischen Untersuchung des ungeborenen Lebens als auch in Bezug auf das Schwangerschaftskonfliktgesetz maximal genutzt werden sollte.</p> <p>Deshalb, bzw. um den optimalen Zugang zu allen Beratungsmöglichkeiten ohne zeitlichen Druck sicherzustellen, sollte das gesamte zeitliche Fenster einer sicheren Testanwendung genutzt werden und die Anwendung nicht auf ≥ 12 Schwangerschaftswoche, wie die Patientenvertretung unter Punkt B4.e vorschlägt, limitiert werden. Zudem spricht für eine frühe Anwendung des Tests bei Schwangeren mit einem besonderen Risiko, dass allen negativ getesteten Schwangeren frühzeitig Sorgen genommen werden – was die weit überwiegende Zahl der Schwangeren betrifft (>95 %). Sie profitieren somit unmittelbar von der nicht-invasiven Pränataltestung.</p> <p>Illumina's Test (VeriSeq NIPT Solution) ist für die Anwendung ab der 10. Schwangerschaftswoche zugelassen und kann ab diesem Zeitpunkt valide Ergebnisse liefern.</p> <p>Der maximalen Ausnutzung des Zeitfensters zur Aufklärung gemäß Gendiagnostikgesetz, zur Durchführung der NIPT, eventuell zur Durchführung human-genetischer Beratung nach Gendiagnostikgesetz und weiterer notwendiger in-</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>vasiven Diagnostik sowie weiterer Beratung hinsichtlich Leben mit Behinderung und Schwangerschaftskonfliktgesetz, liegt folgende Reflektion der Versorgungsrealität zugrunde:</p> <p>Es ist vorgesehen, dass schwangere Frauen gemäß Mutterschaftsrichtlinie zu ihrer ersten regulären Screening-Untersuchung zwischen der 8 + 0 und der 11 + 6 Schwangerschaftswoche (1. Screening) Zugang haben.</p> <p>Im Rahmen dieser ersten Screening-Untersuchung, die unter anderem die Ultraschalluntersuchung beinhaltet, wird es möglich, mit dem behandelnden Arzt mögliche Risiken zu evaluieren und die individuelle Situation zu besprechen, um eine initiale Stratifizierung für die eventuelle Entscheidung zu einer erweiterten Diagnostik und damit auch zur NIPT zu erörtern.</p> <p>Erst anschließend kann und muss ein Gynäkologe mit entsprechender Zulassung eine Patientenaufklärung gemäß §9 GenDG vornehmen. Hieran schließt sich gemäß gesetzlicher Maßgabe nun eine „angemessene Bedenkzeit“ vor Anwendung der NIPT an.</p> <p>Erst bei vorliegender Einverständniserklärung kann in einem eventuell erneuten Termin eine Blutprobe entnommen werden, welche eventuell für die NIPT genutzt werden kann. Gängige Methoden, wie die von Illumina bereitgestellte Methode mittels Next Generation Sequencing (NGS) im VeriSeq NIPT Solution Kit haben hierbei eine mittlere Durchlaufzeit, also die Zeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse im Labor, von mindestens 24 Stunden.</p> <p>Nach Übermittlung dieser Laborergebnisse an den behandelnden Arzt muss es zu einer Besprechung der Testresultate zwischen Arzt und der Schwangeren bzw. der Familie kommen. Bei Vorliegen eines auffälligen Befundes für Trisomie 13, 18, oder 21 mittels NIPT muss sich hieran nicht nur das Angebot für eine ergebnisoffene humangenetische Beratung gemäß § 10 GenDG anschließen, sondern auch die Aufklärung und Beratung zur Durchführung einer abschließenden Diagnostik durch invasive Methoden (Fruchtwasseruntersuchungen durch Amniozentese oder transzervikale Gewinnung von Chorionzotengewebe oder transabdominale Gewinnung von Plazentagewebe). Für diese muss sich die werdende Mutter ggf. wiederum entscheiden, was einen weiteren Termin nach sich zieht.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		Demnach kann für eine optimale, aufgeklärte und selbstbestimmte individuelle Entscheidungsfindung ohne Zeitdruck das methodisch mögliche und sichere diagnostische Zeitfenster ab Schwangerschaftswoche 10 genutzt werden.		
34.	NIPD Genetics (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Anlage 3, B4: „Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen.“ Diese Aussage ist irreführend oder widersprüchlich.</p> <p>Begründung: NIPT wird derzeit nicht allen Schwangeren als primärer Screeningtest angeboten, sondern ist nur für Hochrisiko-Schwangerschaften indiziert. Des Weiteren müssen positive NIPT-Befunde durch eine invasive Pränataldiagnostik bestätigt werden.</p>	<p>DKG/GKV-SV/KBV: Der Begriff Screeninguntersuchung in der Präambel zu B.3 (neu) dient der Klarstellung, dass die nachfolgend genannten Untersuchungen lediglich bei definierten Indikationen durchgeführt werden. Der Satz stellt klar, dass es sich nicht um einen anlasslose Suchtest im Sinne einer Reihenuntersuchung handelt.</p> <p>PatV: Kenntnisnahme</p>	nein
35.	DGHWi (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: B.4 e) (Streichung letzte Satz) Bei besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten können im Einzelfall neben den üblichen Untersuchungen noch folgende Untersuchungen in Frage kommen. Dabei handelt es sich nicht um Screening-Untersuchungen. e) B.4 e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT) ab der 12. Schwangerschaftswoche mit dem Ziel der Vermeidung der unter den Buchstaben f) und g) geregelten invasiven Maßnahmen, sofern ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.</p> <p>Begründung: Die vom G-BA vorgeschlagene Lösung, die Kostenübernahme durch die Krankenkassen ausschließlich für sogenannte Risikoschwangere zu übernehmen, erscheint unbefriedigend, da das Kriterium des Risikos in hohem Maße vieldeutig und unzuverlässig ist. Darüber hinaus schließt dieses Vorgehen nicht aus, dass Frauen und Familien, denen kein Risiko attestiert wird,</p>	<p>DKG/GKV-SV/KBV: Wie in den Tragenden Gründen erläutert, stellt der Satz klar, dass die NIPT - nicht wie eine Reihenuntersuchung - allein aufgrund eines statistisch erhöhten Risikos für eine Trisomie 13, 18 oder 21 durchgeführt werden kann. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensivierte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen eine für die</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		weiterhin von der Möglichkeit Gebrauch machen, den Test selbst zu finanzieren. Es muss vermieden werden, dass allen Frauen, die dies wünschen, sowohl die Anwendung des Verfahrens als auch das Tragen möglicher Konsequenzen der Testergebnisse allein überlassen wird. Da der Test allgemein auf Wunsch jeder schwangeren Frau durchgeführt werden kann, kann der letzte Satz des nebenstehenden Abschnittes gestrichen werden.	Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. PatV: Kenntnisnahme und Ablehnung	
36.	DGHWi (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Zusätzlich einfügen: Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß der allgemeinen Bestimmungen A und B.4 e) B.4 g) ... (am Ende): Die Einführung von NIPTs in die Mutterschaftsrichtlinien wird wissenschaftlich begleitet.</p> <p>Begründung: In roten Buchstaben eine redaktionelle Anpassung, die sich auf die Einfügung des zusätzlichen Absatzes in A bezieht. Im folgenden Text zu den Empfehlungen von B.4 g) soll sowohl der Text der Patientenvertreter/innen als auch der gemeinsame Text von DGK, GKV-SV und KBV aufgenommen werden. Die zu erstellende Versicherteninformationen benötigt eine gesonderte Zustimmung.</p> <p>Die DGHWi empfiehlt die Kassenzulassung von NIPTs umfänglich sozialwissenschaftlich zu begleiten, um Verständnisse für diese Technologie und ihre ethischen, politischen und sozialen Effekte entwickeln zu können.</p>	Zur Evaluation siehe Zeile 9	nein
37.	AGD (05.05.2019)	<p>Stellungnahme: 1) NIPT soll nicht nur bei auffälligen Befunden von der Krankenkasse bezahlt werden, sondern auch als Screening.</p> <p>Begründung: Im vorliegenden Beschlussentwurf soll NIPT nur bei Vorliegen von auffälligen Befunden indiziert sein, als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.</p>	DKG/GKV-SV/KBV: Zur Indikationsstellung siehe Zeile 24 Zum Begriff Screeninguntersuchung siehe Zeile 34 und Anmerkung zu Zeile 1	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>NIPT wurde als Screeningverfahren für die Trisomien 13, 18 und 21 entwickelt. NIPT wird daher weltweit seit vielen Jahren in erster Linie als Screeningverfahren eingesetzt. Aufgrund seiner Testeigenschaften (sehr hoher negativer prädiktiver Wert) ist es dafür sehr gut geeignet. Es liefert wesentlich zuverlässigere Aussagen als das Erst-Trimester-Screening (Ultraschall und Serumparameter). Darüber hinaus liegt das Ergebnis von NIPT ca. zwei bis drei Wochen früher als das des Erst-Trimester-Screenings vor.</p> <p>Es wäre daher naheliegend, NIPT als Screeningverfahren für die Trisomien 13, 18 und 21 in die Mutterschaftsrichtlinien aufzunehmen und die Kosten bei gesetzlich versicherten Schwangeren zu erstatten.</p> <p>Stellungnahme: 2) Wenn unser Änderungsvorschlag 1 nicht angenommen wird:</p> <p>NIPT soll nicht nur bei sonografisch auffälligen Befunden von der Krankenkasse übernommen werden, sondern auch bei statistischer Risikoerhöhung (Alter, Sonografie, Serum (fßHCG, PAPP-A)).</p> <p>Begründung: Im vorliegenden Beschlussentwurf soll NIPT nur bei Vorliegen von auffälligen Befunden indiziert sein, als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.</p> <p>Als nicht ausreichend wird eine statistische Risikoerhöhung für eine Trisomie angesehen. Das kann zu einer Diskriminierung von älteren Schwangeren führen: eine vierzigjährige Schwangere mit einem Trisomie-21-Risiko von 1 in 85 erhielte keine NIPT, während eine junge Schwangere mit einer leicht erhöhten fetalen Nackendicke und einem Risiko von 1 in 200 eine NIPT erhalten würde.</p> <p>Wenn es um die Diagnostik von Trisomie geht, muss die Indikation vom Vor-Test-Risiko abhängen, nicht von willkürlich festgelegten Auffälligkeiten.</p> <p>Stellungnahme: 3) Die Forderung, NIPT grundsätzlich erst ab der SSW12 zu ermöglichen, ist nicht medizinisch begründet und daher abzulehnen.</p> <p>Begründung: NIPT ist, je nach Leistungserbringer, ab SSW9+1 oder 10+1 möglich. Wenn zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt die internen Qualitätskriterien des Tests erfüllt sind, sind die Aussagen der NIPT auch zuverlässig</p>	<p>PatV: lehnt Position der AGD ab</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
38.	GfH (06.05.2019)	<p>Stellungnahme: 2. Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</p> <p>Dabei kommt es weder auf das quantifizierte Risiko an, das grundsätzlich mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, noch lässt sich eine Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensivierte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen eine für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Obergrenze übersteigt.</p> <p>Begründung: 2. Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</p> <p>Die NIPT soll auf Risikoschwangerschaften beschränkt werden. Definition von Risikoschwangerschaften entsprechend der Mutterschafts-Richtlinien:</p> <p>Einleitend wird erwähnt, dass Risikoschwangerschaften als solche zu bezeichnen sind, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall mit einem erhöhten Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind zu rechnen ist. Hierzu gehören neben schweren Allgemeinerkrankungen der Mutter der Zustand nach Totgeburt oder ähnlich schwerwiegenden Ereignissen. Mit der aktuellen Änderung der Mutterschaftsrichtlinie werden auch „anamnestische Besonderheiten“ als Indikation aufgenommen. Zu anamnestischen Besonderheiten gehören Situationen, bei denen die Schwangere im Rahmen der Auseinandersetzung mit der individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer möglichen Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung eine erhöhte Belastung erfährt. Es kann also die Klärung der Frage geboten sein, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese Belastung kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Obergrenze übersteigt.</p>	<p>Zur Indikationsstellung siehe Zeile 24 und 35</p> <p>Zum Begriff „Risikoschwangerschaft“ s. a. Zeile. 29</p>	<p>nein</p> <p>ja</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Mit diesen Änderungen der Mutterschaftsrichtlinie und den in der Begründung angegebenen tragenden Gründen wird eine mögliche antizipierte Trisomie 21, 13 oder 18 als Begründung für eine Risikoschwangerschaft herangezogen. Es handelt sich somit definitiv um eine antizipierte psychische Problematik, da ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass bei auffälligen Befunden eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich ist und die statistische Risikoerhöhung für eine Trisomie allein als Indikation für den NIPT nicht ausreicht.</p> <p>Mit diesem doch sehr vagen und weit gefassten Anwendungsbereich wird der auf Kosten der Solidargemeinschaft finanzierte NIPT definitiv zu „einer individualisierten Reihenuntersuchungen“. Auch wenn es sich nicht um eine Screening-Untersuchung handeln soll ergibt sich doch hier ein sehr breiter wenn nicht für grundsätzlich alle Schwangeren möglicher Anwendungsbereich.</p>		
39.	<p>DHV (20.06.2019)</p>	<p>Risikofokussierung in der Schwangerschaft wird weiter ausgeweitet</p> <p>Wir sehen die Gefahr, dass durch die Einführung des NIPT der Fokus der Schwangerenvorsorge vermehrt auf die Suche nach Risiken gelegt und der Risikokatalog weiter ausgeweitet wird. Als Hebammenverband steht für uns die Physiologie und die Betrachtung der Schwangerschaft als normales Lebensereignis einer Frau im Vordergrund. Der salutogenetische Ansatz nach Antonowski und die individuelle ressourcenorientierte Schwangerenvorsorge und -beratung steht im Zentrum unserer Betreuung. Die Betrachtung von Schwangerschaft als normales Lebensereignis (Wiederholung) sehen wir durch die Erweiterung des Risikokatalogs und die Einführung des NIPT nicht abgebildet.</p> <p>Auch wenn die Tests nur Frauen als Teil der Schwangerenvorsorge angeboten werden sollen, die als Risikoschwangere klassifiziert werden, so betrifft dies mittlerweile viele Frauen. Das Risikokollektiv der Schwangeren ist bereits größer als das Normkollektiv.</p> <p>Pränatale Untersuchungen sind in der Vergangenheit immer erst für bestimmte Gruppen eingeführt worden - der Kreis der Angesprochenen hat sich dann sukzessive erweitert. Die Kriterien, die das Risikokollektiv mit Zugang zum NIPT festlegt, sind unserer Meinung nach nicht geeignet, um eine weitere Ausdehnung des Risikobegriffs in der Schwangerschaft zu vermindern. Im Gegenteil</p>	<p>Zur Indikationsstellung siehe Zeile 24 und 35</p>	<p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>hat die Erfahrung gezeigt, dass sich das Risikokollektiv vermutlich stark erweitert, je nach Art der individuellen Beratung. Wir fordern, dass evidenzbasierte, überprüfbare Parameter zur individuellen Risikobewertung eingesetzt werden, mit dem ausdrücklichen Ziel, das Risikokollektiv in der Schwangerschaft zu verkleinern. Die Stärkung der physiologischen Perspektive auf Schwangerschaft und Geburt sollte ausdrücklich bei der Erweiterung der Mutterschafts-Richtlinien im Vordergrund stehen.</p> <p>Die Schwangerenvorsorge soll dem Erkennen von Erkrankungen sowie deren Therapie dienen.</p> <p>Auszug aus den Mutterschaftsrichtlinien, Abschnitt 1, allgemein: „Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden.“</p> <p>Die Einführung der NIPT als Regelleistung gesetzlicher Krankenkassen erweitert derzeit nicht die Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft.</p>		

2.3 BE: Hinweise zur Qualitätssicherung

2.3.1 Beratung und fachliche ärztliche Qualifikation

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
40.	DGPFG (24.04.2019)	<p>Ergänzung:</p> <p>Für die notwendige ausführliche medizinische und psychosoziale Beratung wird die Aufnahme der Beratung zu PND als eigene Leistung in den Gegenstandskatalog des EBM gefordert.</p>	Die Vergütungsregelung erfolgt nicht durch den G-BA. Der Einsatz des NIPT kann als vertragsärztliche Leistung erbracht werden, nachdem der Bewertungsausschuss über die Höhe der	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Begründung: Die Weichen für oder gegen eine pränatale Diagnostik (PND) und damit für oder gegen NIPT werden sehr früh gestellt. Den niedergelassenen Frauenärzt*innen kommt dabei eine entscheidende Position zu, da Schwangere/werdende Eltern sich primär an sie wenden zur Beratung. Für eine adäquate Beratung und Information bedarf es besonderer medizinischer, genetischer und psychosozialer Kenntnisse verbunden mit professioneller Kommunikationsführung. Die Beratung verlangt einen hohen Zeitaufwand. Bislang ist die Beratung zu PND Teil der Pauschale 01770 („Betreuung einer Schwangeren“, honoriert mit ca. 118.-€/ Quartal).</p> <p>Mit Blick auf die hohen Anforderungen fordert die DGPFPG eine Aufnahme der „Beratung zur PND“ als eigene Gesprächsleistung, analog zu den Ziffern 35100 / 35110 (psychosomatische Grundversorgung), mit Honorierung außerhalb der Pauschale, einer inhaltlichen Deskription und entsprechenden Mindest-Zeitvorgaben. Die entsprechenden fachlichen Voraussetzungen müssen festgelegt werden, evtl. incl. einer Pflicht zur nachgewiesenen ständigen Weiterbildung (entsprechend der Teilnahme an DMP-Programmen). Mit der formulierten Anerkennung der PND-Beratung als qualifizierte, aufwändige und zu honorierende ärztliche Leistung ist die Erwartung verbunden, dass alle Schwangeren in der frauenärztlichen Praxis tatsächlich ausreichend zu den Chancen und Risiken der PND beraten werden.</p> <p>Unabhängig davon müssen alle Schwangere auf die Möglichkeit einer unabhängigen psychosozialen Beratung hingewiesen werden vor Inanspruchnahme von NIPT, auch wenn erfahrungsgemäß die Bereitschaft sehr gering ist, das in Anspruch zu nehmen.</p>	<p>ärztlichen Vergütung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab entschieden hat.</p>	
41.	<p>DGGG (30.04.2019)</p>	<p>Die DGGG und der BVF teilen die Auffassung des G-BA, dass es sich bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften, dargestellt im Beschlussentwurf zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), um keine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt. Vielmehr handelt es sich um eine individuell indizierte vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung im Sinne des GenDG (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a GenDG). Daher</p>	<p>Zur Beratung siehe Zeile 2</p>	<p>ja</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>gelten für diese genetischen Untersuchungen die Regelungen des GenDG sowie die entsprechenden Richtlinien der GEKO vollumfänglich. Diese umfassen die Bereiche Aufklärung (1) und genetische Beratung (2) bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (3) sowie die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG (4).</p> <p>Die DGGG und der BVF würden es begrüßen, wenn dieser Sachbezug zum GenDG klarer im Beschlussentwurf bzw. in der Mu-RL selbst dargestellt werden könnte, zumal der Aufklärung und genetischen Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (siehe B 4, e-g der Mu-RL) eine besondere Bedeutung zukommt. Das Angebot der Beratung durch Eltern von Menschen mit Trisomien und andere Selbsthilfeorganisationen und den Kontakt zu diesen herzustellen, erscheint auch aus Sicht der DGGG sinnvoll.</p>		
42.	DGGG (30.04.2019)	<p>Stellungnahme: B g) = Mu-RL B4g Aufklärung über Alternativen zum NIPT</p> <p>Begründung: Um einer Schwangeren „eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie“ zu ermöglichen, muss sie auch über andere prädiktiven Methoden für das Vorliegen einer fetalen Trisomie als den NIPT aufgeklärt werden. Auch dies sollte in der Versicherteninformation berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Versicherteninformation wird aktuell vom IQWiG erstellt. Zur Versicherteninformation wird ein eigenes Stellungnahmeverfahren durchgeführt.</p>	nein
43.	DGGG (30.04.2019)	<p>Stellungnahme: Aufklärung</p> <p>Begründung: Die vom Patientenvertreter geforderte umfassende Information über das Leben mit Trisomien und Angebote der Beratung durch Peers gehört ins Kapitel 6 „Aufklärung und Beratung“ (sofern nicht durch GenDG bereits enthalten). Da die Krankheitsbilder inhaltlich erhebliche Unterschiede aufweisen, kann die Auswahl der entsprechenden Selbsthilfegruppen erst nach Diagnosestellung erfolgen.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
44.	DGKL (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: 3. Die Limitationen von NIPT sollten der Patientin im Beratungsgespräch deutlich kommuniziert werden (u.a. Übergewicht, Heparintherapie, maternale/fetale Mosaik, vanishing twin, Tumor oder Stammzelltransplantation der Mutter).</p> <p>Begründung: Es sollte deutlich gemacht werden, dass NIPT unabhängig vom Ergebnis, aber abhängig von bestimmten gesundheitlichen und/oder methodischen Gegebenheiten keine absolute Sicherheit/Zuverlässigkeit bieten kann und nur unter optimalen Bedingungen eine Sensitivität von >99% erreichbar ist.</p>	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja
45.	AEM (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Tabellenzeile 4 B.4.e-g Klärung und konsistente Ausgestaltung des Verhältnisses der unterschiedlichen Verfahren zueinander: Vorgaben zur Beratung</p> <p>Begründung: Beratung zu allen Verfahren muss konsistent ausgestaltet werden. Der Zusammenhang von NIPT und invasiver Diagnostik (bei auffälligem NIPT-Befund) muss Gegenstand der ersten Beratung im Blick auf Risiken und mögliche weiterführende Untersuchungen sein → vgl. Tabellenzeile 6 zur Ausgestaltung der Beratung</p> <p>Stellungnahme: Tabellenzeile 5 B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, Tabelle Eingeschränkte Unterstützung des Vorschlags der PatV</p> <p>Begründung: Für umfassende Informationen zum Leben mit Trisomien und eine Beratung durch Peers und Selbsthilfegruppen scheint die Beratung nach auffälligem Befund besser geeignet als die Beratung vor Inanspruchnahme der NIPT → vgl. Tabellenzeile 6 zur Ausgestaltung Beratung</p> <p>Stellungnahme: Tabellenzeile 6 B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, Tabelle Ergänzung der Vorgaben zur Beratung</p> <p>Begründung: Der Beratung zur NIPT kommt eine Schlüsselstellung im Blick auf die informierte Entscheidung der Schwangeren zu. Die Vorgaben der Beratung sind daher zu ergänzen.</p> <p>Formulierungsvorschlag:</p>	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>„Die ärztliche Beratung zur NIPT muss über eine Aufklärung zu den Tests, ihrer Aussagekraft und den damit verbundenen Risiken hinausgehen und die Gesamtheit der vorgeburtlichen Untersuchungen im Zusammenhang thematisieren. Zur Beratung gehört daher auch die Frage, was ein positiver NIPT-Befund bedeutet und welche weiteren Entscheidungen damit ggf. verbunden sind (Durchführung weiterer Untersuchungen, um eine gesicherte Diagnose zu erhalten; Bedeutung der Diagnose Trisomie 13/18/21 (nicht nur medizinische Fakten, sondern Informationen zum Leben mit Trisomien); Umgang mit einem gesicherten positiven Befund). Die ärztliche Beratung zur NIPT muss im Sinne des shared decision making darauf zielen, den Entscheidungsprozess gemeinsam mit der Schwangeren auf die für sie bestmögliche Weise zu gestalten. Das erste Beratungsgespräch soll spätestens im Zusammenhang mit der ersten Ultraschallbasisuntersuchung nach den Mu-RL erfolgen. Dabei ist auch auf die Möglichkeit einer weiterführenden psychosozialen Beratung hinzuweisen.“</p> <p>Die ergebnisoffene Beratung zu den verschiedenen vorgeburtlichen Untersuchungen durch niedergelassene Gynäkologen muss gestärkt und in geeigneter Weise vergütet werden. Um eine umfassende, an den Bedürfnissen der Schwangeren ausgerichtete Beratung zu gewährleisten, könnten entsprechend zu qualifizierende nicht-ärztliche Berufsgruppen einbezogen werden.</p>		
46.	AEM (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Tabellenzeile 7 B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, Tabelle Erstellung der Versicherteninformation nach internationalen Standards für evidenzbasierte Patienten- bzw. Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen (und Evaluation)</p> <p>Begründung: Die Versicherteninformation muss – ähnlich wie die Beratung (vgl. Tabellenzeile 6) – den Gesamtkontext der Entscheidung und die Konsequenzen eines auffälligen NIPT-Befundes mit thematisieren. Die Versicherteninformation ist um eine Entscheidungshilfe zu ergänzen. Statistische Angaben sollten durch die graphische Darstellung von Häufigkeiten unterstützt werden. Die Versicherteninformation sollte im Blick auf Verständlichkeit, Ergebnisoffenheit, Beitrag zu einer informierten Entscheidungsfindung etc. evaluiert werden → vgl. Allgemeine Anmerkungen, Punkt 1, zur Begleitforschung</p>	Zur Versicherteninformation siehe Zeile 42	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
47.	GEKO (03.05.2019)	Die GEKO schlägt vor, diesen Sachbezug zum GenDG klarer im Beschlussentwurf bzw. in der Mu-RL selbst darzustellen, zumal der Aufklärung und genetischen Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (siehe B 4, e-g der Mu-RL) eine besondere Bedeutung zukommt. Das Angebot, den Kontakt zu Eltern von Menschen mit Trisomien und anderen Selbsthilfeorganisationen herzustellen, erscheint auch aus Sicht der GEKO sinnvoll. Die Richtlinie der GEKO zur genetischen Beratung formuliert dies unter VI.3 folgendermaßen: „Die Ärztin oder der Arzt hat über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 SchKG zu informieren und im Einvernehmen mit der Schwangeren Kontakte zu Beratungsstellen nach § 3 SchKG und zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden zu vermitteln.“ (2)	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
48.	illumina (03.05.2019)	Stellungnahme: Ad B.6. Aufklärung und Beratung gemäß §2a Abs. 1 SchKG Wir befürworten, dass der G-BA sich in seinem Beschlussentwurf ganz eng am Text des Schwangerschaftskonfliktgesetzes hält. Um dieses Gesetz in der Versorgungspraxis auch optimal zum Tragen kommen zu lassen und eine umfassende Beratung sicherzustellen, halten wir es für unerlässlich, dass Ärzte im EBM für ihre damit verbundene Beratungsleistung und die Kontaktherstellung etwa zur Selbsthilfe auch angemessen vergütet werden. Begründung: Die Anwendung von NIPT erfordert eine umfassende fachärztliche und humangenetische Beratung zu den Möglichkeiten, Grenzen und Risiken des Tests. Bei einem auffälligen Befund in der NIPT muss zudem ein Beratungsangebot zu einem Leben mit einem behinderten Kind sowie zu Unterstützungsleistungen gemacht werden.	Zur Vergütungsregelung siehe Zeile 40	nein
49.	DGHWi (03.05.2019)	Stellungnahme: Zu A.1 (zusätzlicher Absatz): Die Ärztin / der Arzt kann auf Wunsch der schwangeren Frau einen nicht-invasiven pränatalen Test (NIPT) durchführen. Zuvor ist ein gezieltes, umfassendes Beratungsgespräch mit der Frau bzw. dem Paar zu führen. Zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 ist die Versicherteninformation (Anlage X) dieser Richtlinie zu verwenden.	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Begründung: Die DGHWi spricht sich dafür aus, die Durchführung des Testes zwingend an eine vorherige, gezielte, umfassende Beratung der Frau bzw. des Paares zu koppeln. In diesem Zusammenhang muss das Angebot an möglichst unabhängigen Informationen über und einschlägigen Beratungen zum NIPTs ausgebaut und gestärkt werden. Das professionelle und flächendeckende Netzwerk an psychosozialen Beratungsstellen und relevanten Patient*innenorganisationen sollte dabei konsequent miteinbezogen werden.</p>		
50.	<p>DHV (20.06.2019)</p>	<p>Als Hebammenverband fordern wir die Ausweitung von Beratungs- und Aufklärungsangeboten in der Schwangerschaft ein. Ebenso unterstützen wir die evidenzbasierte Anwendung von Therapien, die die Stärkung der physiologischen Perspektive auf Schwangerschaft und Geburt und das Vertrauen der Schwangeren in ihre individuellen Fähigkeiten stützen. Die Aufnahme von NIPT als Regelleistung der Krankenkasse fällt unter keine der genannten Kategorien zur Verbesserung und Erhaltung der Gesundheit von Mutter und Kind.</p> <p>Ohne eine informierte Entscheidung ist kein Einsatz von NIPT möglich.</p> <p>Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sind physiologische, natürliche Lebensereignisse im Leben einer Frau. Hebammen begleiten Frauen durch diese Lebensphase. In unserem Verständnis ist Schwangerschaft ein zutiefst normaler Vorgang und die individuellen Ressourcen von Mutter und Kind stehen in unserer Betrachtung im Mittelpunkt. Die informierte Entscheidung der Frau über therapeutische und diagnostische Maßnahmen ihre Schwangerschaft betreffend, stellen den zentralen Ausgangspunkt unsere Betreuungsperspektive dar. Die informierte Entscheidung für oder gegen eine Therapiemaßnahme erfordert zwingend einen breit gefächerten Zugang zu Informationen und Beratungsangeboten. Diese müssen niedrighschwellig erreichbar und individuell verständlich zugänglich sein. All dies findet sich nicht in der gängigen Praxis der PND-Aufklärung im Rahmen der Schwangerenvorsorge. Unserer Meinung nach ist so eine informierte Entscheidung von Seiten der Schwangeren unmöglich. Der Einsatz von NIPT in der Schwangerschaft setzt ein umfassendes Wissen über die Konsequenzen des Testergebnisses seitens jeder Schwangeren voraus. Es muss genügend Gelegenheit geboten werden, sich dieses Wissen anzueignen und zu reflektieren.</p>	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Vor Anwendung von Pränataltests sollte der Zugang zu umfänglicher Beratung ausdrücklich ermöglicht werden.</p> <p>Bevor die Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft weiter ausgeweitet wird, fordern wir die Entwicklung eines tragfähigen Beratungskonzepts für Frauen in der Schwangerschaft. Dieses existiert momentan nicht, ist jedoch unserer Ansicht nach zwingend notwendig, um Frauen eine informierte, selbstbestimmte Entscheidung zu diagnostischen Methoden in der Schwangerschaft zu ermöglichen.</p> <p>Das Recht auf Nichtwissen sollte hervorgehoben werden.</p> <p>Beratung und das Recht auf Nichtwissen als Beratungsinhalt ist aus unserer Sicht zwingend notwendig, bevor PND angeboten werden kann. Die Beratungsangebote sollten ausdrücklich vor der Durchführung von Pränataldiagnostik umfänglich zugänglich sein und von verschiedenen Gesellschaftsgruppen gestaltet werden, wie z.B. von Elternvertreter*innen und Behindertenverbänden. Das Recht auf Nichtwissen sollte explizit beraten werden.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

2.3.2 Technische Aspekte (u.a. Testgüte, Evaluation, Fetale Fraktion, Befundssicherung, CE-Zertifizierung, Nebenbefunde, Facharztvorbehalt)

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
51.	DEGUM (26.04.2019)	<p>Stellungnahme: 4. Im Beschlussentwurf wird unter 2.d ausgeführt, dass die verwendeten NIPT-Verfahren bezüglich ihrer „Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 99,13 % und eine Spezifität von mindestens 99,95% und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99,97% sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99,94 % aufweisen“ sollen. Diese Zahlen sind der Zusammenfassung des Abschlussberichts des IQWiG entnommen (IQWiG Bericht Nr. 623). Sie berücksichtigen allerdings nicht die wichtige Einschränkung im IQWiG Abschlussbericht, dass „der mögliche Einfluss von Testversagern bei den Berechnungen unberücksichtigt blieb, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde“.</p> <p>Weiterhin wurde im IQWiG-Bericht bei 17 von 22 ausgewerteten Studien ein hohes Verzerrungspotential festgestellt. Die diagnostische Wertigkeit der cfDNA-Tests ist offenkundig nicht so hoch, wie von den Anbietern dargestellt. Daher muss der oben zitierte Passus in dem Beschlussentwurf revidiert werden.</p> <p>Begründung: In den vom IQWiG berücksichtigten Studien gibt es hohe Raten von fehlenden Daten zum Outcome der Schwangerschaften (1 - 27%), meistens liegen keine Angaben über die Gruppe mit unauffälligen Tests vor. Des Weiteren sind Testversager (0,7 - 5%) in den Studien nicht berücksichtigt. Testversager resultieren zum Großteil aus zu niedrigen Konzentrationen placentarer DNA im Serum der Schwangeren („fetal fraction“ FF). Die FF sollte wenigstens 4% betragen. Dieses Kriterium muss auch in den Anforderungen an die Testgüte enthalten sein.</p>	<p>Eine Befassung des IQWiG hat bereits im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht stattgefunden (s. Berichtsdokumente IQWiG).</p> <p>Der G-BA hat den Hinweis aufgenommen und Regelungen zur Qualitätssicherung getroffen.</p>	ja
52.	DEGUM (26.04.2019)	<p>Nur in 8 von 22 Studien war das Schwangerschaftsalter zwischen 11 und 14 Wochen, in der Mehrzahl deutlich höher. Eine durch das U.K. National Screening Committee beauftragte epidemiologische Analyse der Studien (nahezu</p>	<p>Eine mögliche Verzerrung der vom IQWiG verwendeten Studien durch das teilweise höhere Schwangerschaftsalter kann nicht nachvollzogen werden.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>deckungsgleich mit den vom IQWiG verwendeten Studien) hat diese Tatsachen mit einbezogen (Taylor-Philipps, BMJ Open 2016). Diese Studie ergibt, dass die Sensitivität für Trisomie 21 nicht, wie von den Anbietern in ihren Studien angeführt, über 99% liegt, sondern bei 95,9 % im Kollektiv mit niedrigem Primärrisiko, bei 97,3% im Hochrisiko-Kollektiv. Für Trisomie 18 und 13 ist die Sensitivität bei 86,4 bzw. 76,9%. Die Spezifitäten liegen bei über 99%. Diese Fakten werden mittlerweile auch von der Direktorin des Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (NIH), Diana Bianchi, in einer Übersichtsarbeit ausführlich gewürdigt und unterstützt (Bianchi D, N Engl J Med 2018).</p>	<p>Die Daten lassen keinen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsalter und Testgüte erkennen. Auch die Meta-Analyse von Taylor-Philipps berichtet als Hauptergebnis eine Sensitivität von 99,3% für Trisomie 21. Die Testgüte unterscheidet sich nicht relevant in Abhängigkeit vom Risiko, sodass es fragwürdig ist, hier entsprechende Subgruppenergebnisse zu verwenden.</p>	
53.	<p>LifeCodexx (29.04.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Anwendbare NIPT-Verfahren: Gemäß der vorgeschlagenen Änderungen der Mu-RL Teil B Nr. 4 neu_g sollen nur NIPT-Verfahren zur Anwendung kommen, die bestimmte Testgüten aufweisen, welche in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sind. Dieser Punkt ist aus unserer Sicht zu allgemein gehalten und geht nicht auf bestehende regulatorische Anforderungen ein.</p> <p>Begründung: Aufgrund der geplanten Neufassung ist unklar, ob nur solche Verfahren zum Einsatz kommen dürfen, die alle drei fötale Trisomien erkennen können oder ob auch die Analyse nur einer Trisomie möglich sein kann. Diese Fragestellung betrifft vor allem die Analyse von Trisomie 21, welche in rund 60% der beobachteten fötalen Aneuploidien auftritt (Kagan KO et al. Screening for Chromosomal Abnormalities by First Trimester Combined Screening and Noninvasive Prenatal Testing. Ultraschall in Med 2015; 36:40-46)). Des Weiteren ist aus unserer Sicht die Publikation einer prospektiven Studie in einem peer-reviewed Journal kein ausreichendes Qualitätskriterium. Gemäß In-Vitro-Diagnostik-Direktive 98/79/EG der Europäischen Union erfordert insbesondere die Analyse von Trisomie 21 die Verwendung eines CE-markierten Medizinprodukts nach Liste B, Appendix II. Dieses Verfahren umfasst auch die Durchführung einer prospektiven verblindeten Studie. Das Vorliegen einer CE-Markierung war auch eine der Kernforderungen des G-BA beim vorherigen Beratungsverfahren für die Richtlinie auf Erprobung in 2013/2014.</p>	<p>Im Beratungsverfahren nach § 137 e Abs. 7 nach Antrag des Herstellers vom 10.07.2013 ist der G-BA als Grundlage der Zuerkennung der Zulässigkeit des Antrags davon ausgegangen, dass ein Medizinprodukt beraten wird. Als solches muss das Medizinprodukt verkehrsfähig sein und entsprechend über eine CE Kennzeichen verfügen.</p> <p>Für das aktuelle Verfahren gemäß §135 Abs. 1 SGB V ist die Einführung einer Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist die zur Anerkennung des Nutzens vorausgesetzte Testgüte maßgeblich. Diese ist durch eine entsprechende Veröffentlichung zu belegen. Im Übrigen geht der G-BA davon aus, dass es dem Anbieter des Testverfahrens obliegt, durch ein geeignetes Verfahren nachzuweisen, dass die ärztliche Fragestellung gemäß der Anerkennung der Methode beantwortet wird.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
			Für die Anerkennung der Methode ist es unerheblich ob ein Testansatz alle drei fötalen Trisomien erkennen kann. Das Wirtschaftlichkeitsgebot ist zu beachten.	
54.	DGGG (30.04.2019)	Fließtext S. 1: Aus Sicht des GBCOG bleibt die Bedeutung einiger verwendeter Begriffe des vorliegenden Beschlussentwurfs für den Anwender unklar. Hier sind insbesondere die Umschreibungen: „Schwangerschaften mit besonderem Überwachungsbedarf“ (B), „Risikoschwangerschaften“ (B 1.) und „bei besonderen Risiken“ (B 4.) zu nennen. Die Bedeutung der verwendeten Umschreibungen sowie deren Bezug zueinander und zum Regelungskontext der Mu-RL sollte nachvollziehbar definiert werden und im Kontext verständlich sein.	Zu den angepassten Begrifflichkeiten siehe Zeile 29	ja
55.	DGGG (30.04.2019)	Zu begrüßen ist, dass die NIPT-Verfahren einem Qualitätssicherungsverfahren unterzogen werden sollen. Hier ist die Publikation der Testgüte, die in prospektiven Kohorten-Studien ermittelt wurde und die in Journalen mit einem Peer-Review-Verfahren publiziert wurden, essentiell. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein zeitgemäßes Qualitätssicherungsverfahren eine kontinuierliche Überprüfung der Testgüte voraussetzt. Hier ist es Aufgabe der Mutterschafts-Richtlinien festzulegen, wer die kontinuierliche Qualitätssicherung der vorgeburtlichen genetischen Analysen durchführen soll und wie diese zu erfolgen hat.	Die Eckpunkte der geforderten Qualität sind nun im Beschlussentwurf definiert: „Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung garantieren und deren Testgüte zur Abklärung der jeweils gegenständlichen Trisomien im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht wurde, wobei für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99 % so-wie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99 % nachgewiesen sein müssen. Die Studienergeb-	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
			<p>nisse müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.“</p> <p>Die durchführenden Labore haben durch geeignete kontinuierliche Qualitätssicherungsmaßnahmen die hier geforderte Testgüte sicherzustellen.</p>	
56.	<p>DGGG (30.04.2019)</p>	<p>Fließtext, S. 2:</p> <p>Ein zentraler Qualitätsparameter des NIPT-Verfahrens stellt die „fetal fraction“ (FF) dar, die den Anteil der schwangerschafts-spezifischen freien DNA an der Gesamtheit der im mütterlichen Blut befindlichen freien DNA widerspiegelt. Sollte eine FF von üblicherweise 4 % unterschritten werden, kann keine Auswertung erfolgen. Dies betrifft etwa 2-3 % der NIPT-Untersuchungen. Wenn keine FF ermittelt wird, werden die NIPT-Methoden ein unauffälliges Ergebnis anzeigen, obwohl nicht ausreichend schwangerschafts-spezifische DNA vorlag. Dadurch kann eine Trisomie 21, 18 und 13 undiagnostiziert bleiben, was zwangsweise zu einer Verminderung der angegebenen Sensitivität für den Test führt. In dem Beschlussentwurf zur Mutterschafts-Richtlinie wird die Bestimmung der FF nicht eingefordert. Dies erscheint wenig nachvollziehbar.</p> <p>Die Sensitivität für Trisomie 21 in Höhe von 99,13 % und eine Spezifität in Höhe von 99,95 % sowie eine Spezifität für Trisomie 18 und 13 in Höhe von 99,94 % und 99,97 % ist im klinischen Alltag wohl nicht zu erreichen. So berichteten Taylor-Philips et al. (5) in ihrer Meta-Analyse im Normkollektiv von einer Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 von 95,9 % und 99,9 % und selbst im Hochrisiko-Kollektiv lag die Sensitivität und Spezifität bei 97,0 % und 99,7 %. Die Detektionsrate nimmt unter anderem durch fehlende Berücksichtigung der „fetal fraction“ ab.</p> <p>Auch die Spezifität für Trisomie 18 und 13 in dieser Höhe kann nur zulasten der Sensitivität gehen, die – wie im IQWIG-Bericht richtigerweise aufgezeigt – deutlich hinter der Sensitivität für Trisomie 21 liegt.</p> <p>Stellungnahme: 2. d) = MuRL B4g:</p>	<p>Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55</p> <p>Aufgrund des dynamischen technologischen Wandels ist nicht auszuschließen, dass neben dem Qualitätsparameter andere gültige Kriterien existieren oder in naher Zukunft entwickelt werden. Darum wurden die Qualitätsanforderungen so formuliert, dass sichergestellt ist, dass die Validität der Messergebnisse durch eine Qualitätssicherung garantiert ist und die technische Erweiterungen dennoch möglich sind.</p>	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		Bei den Empfehlungen zur Qualitätssicherung soll die Angabe der individuellen, fetalen Fraktion vom Testanbieter eingefordert werden. Begründung: Die fetale Fraktion erlaubt eine Einschätzung der Zuverlässigkeit des NIPT. Dadurch müssen die Schwangere mit Übergewicht (präkonzeptioneller BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$) und Zwillingsschwangerschaften nicht vom NIPT ausgeschlossen werden, zumal die invasiven Methoden in diesen Risikokollektiven höhere Komplikationsraten haben.		
57.	DGGG (30.04.2019)	Stellungnahme: 2. d) = Mu-RL B4g: Qualitätssicherung: Bei Testversagen muss der Befund eine Empfehlung zur weiteren Abklärung durch eine Ultraschalluntersuchung und/oder invasive Diagnostik enthalten. Begründung: Nach Studienlage ist die Rate der chromosomalen Störungen bei Testversagen mit niedriger Rate einer fetalen Fraktion auf das 6-7 fache erhöht und muss als Risikomerkmak gewertet werden, das einer weiteren Abklärung durch eine Ultraschalluntersuchung und/oder invasive Diagnostik bedarf. Deshalb sollte der entsprechende Hinweis in B4g ergänzt werden. Hierauf sollte auch in der Versicherteninformation hingewiesen werden. Stellungnahme: 2. d) = Mu-RL B4g: Qualitätssicherung: Begründung: Die geforderte Testgüte mit extrem hoher Sensitivität und Spezifität > 99% berücksichtigt die Testversager nicht.	Eine allgemeine Regelung in den Mutterschafts-Richtlinien durch den G-BA zum Vorgehen bei Testversagern wird angesichts der individuellen Konstellation der betroffenen Schwangeren für nicht sachgerecht gehalten. So ist ggf. zu entscheiden, ob. die in der Richtlinie bereits vorgesehene invasive Diagnostik geboten ist. Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	nein ja
58.	DGGG (30.04.2019)	Stellungnahme: 2. c) cc) = Mu-RL B4e: Klarstellung: plazentare anstelle „fetaler“ DANN Begründung: Bei dem NIPT wird plazentare (eigentlich fetale DNA plazentaren Ursprunges) im maternalen Blut untersucht. Sollte auch auf Seite 3 (Absatz 2.2. Beschreibung..) in der Begründung korrigiert werden.	Der G-BA hat die international gebräuchliche Formulierung verwendet.	nein
59.	PerkinElmer (02.05.2019)	Stellungnahme: Änderung des Bemessens Maßstab Mindesttestgüte entsprechend Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ der Tragenden Gründe.	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Begründung: 1. Die vorgeschlagenen Anforderungen an die Leistungskriterien sind Punktschätzungen (Mediane) einer Metastudie ohne Konfidenzintervalle und berücksichtigen daher nicht die volle Variabilität der Daten in der Metaanalyse. Dies bedeutet, dass ca. 50% der in die Metaanalyse einbezogenen Einzelstudien diese Leistungsanforderungen nicht auf der Grundlage dieser Punktschätzungen erfüllen würden.</p> <p>a. Für die T21-Sensitivität aus Tabelle 13 (IQWiG Abschlussbericht Seite 71) bedeutet dies, dass 6 von 23 Studien das Erfordernis einer Sensitivität von 99,13% nicht erfüllen würden. Bezüglich der Spezifität würden 10 von 23 Studien die Anforderung einer Spezifität von 99,95% nicht erfüllen.</p> <p>b. Für die T18-Sensitivität würden laut Tabelle 12 10 von 19 Studien die Anforderung einer Spezifität von 99,94% nicht erfüllen. Und für die T13-Spezifität geht aus Tabelle 11 hervor, dass 6 von 13 Studien die Anforderung einer Spezifität von 99,97% nicht erfüllen würden.</p> <p>2. Leistungsanforderungen sollten nicht auf der durchschnittlichen Leistung in Studien basieren, ohne dass die Konfidenzintervalle berücksichtigt werden. Aus unserer Sicht sollten die Anforderungen an die untere Grenze der akzeptablen Leistung angelehnt sein. Unser Review zeigt, dass etwa die Hälfte der in die Metaanalyse einbezogenen Studien die Anforderungen nicht erfüllen würden.</p> <p>3. Zusätzlich sind die Punktschätzungen der Assay-Leistung im Dokument verfälscht (biased). Sie umfassen sowohl retrospektive als auch prospektive Studien, wobei letztere aus verschiedenen Gründen problematisch sind (z.B. unvollständige Nachverfolgung und Inklusion nicht lebensfähiger Fälle). Anbei finden Sie eine Stellungnahme von Professor Howard Cuckle (Visiting Associate Professor, OBGYN, Tel Aviv University, Israel; Adjunct Professor, OBGYN, Columbia University Medical Center, New York, USA; Emeritus Professor, Reproductive Epidemiology, University of Leeds, UK) zu dieser Problematik.</p> <p>4. Abschließend berücksichtigen die vorgeschlagenen Leistungskriterien weder Assay-Fehler noch Mosaikfälle. Es werden speziell die Leistung von Trisomy 18- und 13-Tests überschätzt. Da die fetale Fraktion in Trisomie 18 und 13 Schwangerschaften niedriger ist, liegt ein höherer Anteil an Trisomie</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>18 und 13 betroffenen Fällen unter den No-Call-Ergebnissen vor. Dies beeinflusst sowohl prospektive als auch retrospektive Studien.</p> <p>Eine Überschätzung der Sensitivität und Spezifität und hohe Varianz der Trisomie 18 und 13 Daten wurde bereits im IQWiG Abschlussbericht festgestellt:</p> <p>„Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPD möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger.“</p> <p>Abschließend empfehlen wir daher die in den Tragenden Gründen unter Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ angegebenen Werte als Bemessens Maßstab zu verwenden.</p> <p>„Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.“</p>		
60.	PerkinElmer (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: Aufnahme CE-IVD Zertifizierung als Qualitätskriterium</p> <p>Begründung: Wir empfehlen außerdem, die Anforderung einer CE-IVD Zertifizierung für die genutzten NIPT Verfahren hinzuzufügen.</p> <p>Die Einbindung identischer Messsysteme bei gleichzeitiger Anwendung von nicht einheitlichen Arbeitsabläufen (Homebrew-Assays) garantiert keine konsistente Performance des Tests. Dies ist nur bei einem kompletten CE-IVD Workflow garantiert. Die reine Anforderung an eine Peer-Review-Publikation zu einem Messsystem garantiert daher nicht, dass die vorgeschlagenen Anforderungen in der klinischen Praxis tatsächlich erfüllt werden.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Die Meta-Analyse im IQWiG Abschlussbericht beinhaltet nicht-IVD-Studien, wodurch die Schätzungen der Sensitivität und Spezifität in der klinischen Praxis vermutlich ebenfalls weniger zutreffend sind.</p> <p>Zusätzliche eingereichte Stellungnahme von Prof. Cuckle:</p> <p>Opinion: prospective studies of maternal plasma cell-free (cf)DNA screening performance are problematic</p> <p>There is now no doubt that maternal plasma cfDNA outperforms conventional screening methods based on various combinations of maternal serum and ultrasound markers. However, only retrospective studies are suitable for estimating the performance indicators of either the new or the conventional screening tests.</p> <p><u>Performance indicators</u></p> <p>The main indicators are the detection rate (or sensitivity), the proportion of affected pregnancies referred for prenatal diagnosis and the false-positive rate (100%-specificity), proportion of unaffected pregnancies referred.</p> <p><u>Conventional screening</u></p> <p>The standard method for determining performance is statistical modeling [1]. The model components are the marker distribution parameters, mean, SD and R values, where the means for affected pregnancies are derived from retrospective studies. For the biochemical markers, the studies are based on the testing of blood samples stored prospectively and retrieved from storage for assay. For ultrasound markers, the studies have mainly been carried out prospectively and the results have been used for clinical intervention. The latter are subject to a strong 'viability' bias and the levels have been adjusted to allow for this when modeling.</p> <p>Such modeling yields robust estimates of performance. In contrast, detection rates observed directly in prospective clinical intervention studies are too high due to viability bias. And observed false-positive rates are too low because of incomplete follow-up, although this affect is relatively small in conventional screening since most 'positive' results are false-positive.</p> <p><u>Viability bias</u></p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>This bias arises because of the high pregnancy failure rate in aneuploidy. About half of Down syndrome pregnancies seen in the first trimester will not survive to term and about one-quarter of those seen in the second trimester. The survival rates are even lower for Edwards, Patau and Turner syndrome. As a consequence, a proportion of those with extreme ultrasound marker levels or positive screening test results who have a termination of pregnancy would have been destined to miscarry anyway whereas non-viable affected pregnancies with normal screening results will not be known to the investigators.</p> <p><u>cfDNA screening</u></p> <p>Modeling is not widespread since little has been published on possible model parameters. Instead, performance indicators are derived from direct observation. However, as with conventional screening, care is needed to avoid viability bias and incomplete follow-up.</p> <p>The most recent review includes data from 47 studies of cfDNA screening [2]. The studies use two different approaches. The first is to derive performance <i>retrospectively</i> in high risk women where the fetal karyotype is known. This is achieved by drawing plasma samples prior to invasive prenatal diagnosis and testing them, usually in a case-control basis when the diagnostic results are available. The second approach is to derive performance <i>prospectively</i> using samples drawn as part of an existing screening program.</p> <p>There is no evidence that performance is correlated with maternal age or ultrasound markers and biochemical markers. Retrospective studies can therefore be assumed to be substantially unbiased. In contrast, prospective studies will overestimate the detection rate because of viability bias although it will have a smaller affect than in conventional screening as very few false-negatives are expected. Moreover, in prospective studies not all those with positive results accept invasive prenatal diagnosis and some are lost to follow-up. This can potentially underestimate the false-positive rate if such cases are excluded from the audit.</p> <p>The first cfDNA studies to be carried out were retrospective and it might be argued that subsequent technical changes improved the performance. On the</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>other hand, they included more late pregnancy samples when performance is likely to be better because of a larger fetal fraction (proportion of cfDNA derived from the fetoplacental unit). These effects are likely to balance each other out.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <p>In my opinion only retrospective studies yield reliable indicators of cfDNA screening performance. The same opinion was expressed by the Board of the International Society of Prenatal Diagnosis in their 2015 position statement on aneuploidy screening [3]. This included a meta-analysis of retrospective cfDNA studies. Updating this to include more recent papers the Down syndrome detection and false-positive rates are 99.3% (95% confidence interval 98.6-99.7%) and 0.11% (0.07-0.19%) [4]. For Edwards syndrome they are 96.7% (95% confidence interval 94.2-98.2%) and 0.088% (0.049-0.16%); for Patau syndrome 90.4% (95% confidence interval 83.5-94.5%) and 0.18% (0.12-0.28%).</p>		
61.	<p>Roche Diagnostics (02.05.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Änderungsvorschlag für Empfehlung zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e): Es dürfen nur solche NIPT Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien untersucht wurde, wobei das Ergebnis durch ein geeignetes diagnostisches Verfahren verifiziert sein muss. Die NIPT Verfahren müssen für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Diese Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein. Der Arzt bzw. die Ärztin, der bzw. die die Schwangere aufklärt und berät, muss über eine Qualifikation gemäß Gendiagnostikgesetz und den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission verfügen. Die übrigen Punkte dieses Abschnitts gelten entsprechend.</p> <p>Begründung: Roche begrüßt den Beschluss des GBA, Qualitätskriterien für den anzuwendenden NIPT festzulegen. Als Anbieter diagnostischer Tests hoher Qualität unterstützt Roche die Festlegung einer Mindesttestgüte. Wir weisen allerdings darauf hin, dass die vom GBA kommunizierten Entscheidungen in den zur Verfügung gestellten Dokumenten nicht konsistent sind. So ist in der</p>	<p>Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55</p>	<p>ja</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>zu kommentierenden Anlage 2 „Tragende Gründe“ unter Punkt 2.5.1 aufgeführt: „...Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.“</p> <p>Diese Qualitätskriterien entsprechen nicht denjenigen, die in Anlage 1, „Beschlussentwurf“ des GBA vom 22.3.2019 unter Punkt I.2Bd veröffentlicht wurden und folglich im Entwurf für die überarbeiteten „Mutterschafts-Richtlinien“ Punkt 4 in Abschnitt B 4 „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ angeführt sind. Diese Diskrepanz gilt es aus unserer Sicht aufzulösen. Roche unterstützt ausdrücklich strenge Qualitätskriterien für den anzuwendenden NIPT. Jedoch ist eine auf die zweite Nachkommastelle genaue Punktschätzung für die Sensitivität und Spezifität des NIPT wie sie gegenwärtig unter „Empfehlung zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ angeführt ist, unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Studiendaten mathematisch problematisch. Auch ist eine Spezifität von mindestens 99,95% für Trisomie 21 bzw. von 99,97% und 99,94% für Trisomie 13 bzw. 18 klinisch wenig realistisch. Daher empfehlen wir die Beibehaltung der Vorgaben gemäß Anlage 2 „Tragende Gründe“ unter Punkt 2.5.1 aufgeführt: „...Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.“ (siehe Änderungsvorschlag links).</p> <p>Des Weiteren möchten wir darauf aufmerksam machen, dass die Bezeichnung „prospektive diagnostische Kohortenstudie“ (Anlage 1, „Beschlussentwurf“, Punkt I.2Bd) missverständlich ist. Daher der Vorschlag, dies in „... im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien untersucht wurde, wobei das Ergebnis durch ein geeignetes diagnostisches Verfahren verifiziert sein muss“ zu ändern (s. links). Dies entspricht der Verfahrensordnung des G-BA, Kapitel 2 §11 (2)</p>	<p>Bezüglich der Studienqualität wurde der BE folgendermaßen angepasst:</p>	<p>ja</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Studien der Evidenzstufe IIb: „Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen“.</p>	<p>„Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, die die Validität ihrer Ergebnisse bezüglich der ärztlichen Fragestellung durch eine Qualitätssicherung garantieren und deren Testgüte zur Abklärung der jeweils gegenständlichen Trisomien im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht wurde, [...] Die Studienergebnisse müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein sein (z.B. gemäß “Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies”)“</p>	
62.	<p>Roche Diagnostics (02.05.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Änderungsvorschlag für die Empfehlung zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e): Aufnahme der fetalen Fraktion als Qualitätskriterium: „Diese Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein. Ferner muss beim NIPT Verfahren der Anteil der fetalen Fraktion ermittelt und auf dem Befund angegeben werden.“</p> <p>Begründung: Roche begrüßt den Beschluss des GBA, Qualitätskriterien für den anzuwendenden NIPT festzulegen. Eines der wichtigsten NIPT Qualitätskriterien, welches in mehreren internationalen und wichtigen nationalen Richtlinien von Fachgesellschaften zu finden ist, ist die Bestimmung des Anteils an fetaler zellfreier DNA, die sogenannte „Fetale Fraktion“. Für eine zuverlässige Aussage des Tests ist ein Mindestanteil an fetaler zellfreier DNA notwendig. Liegt die fetale Fraktion darunter, ist die Zuverlässigkeit des Testresultates vermindert (Willems et al., 2014; Eiben et al., 2015). Daher sind die Bestimmung der fetalen Fraktion und die Angabe des ermittelten Wertes auf dem Befund</p>	<p>Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55</p>	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		im Sinne der Qualitätssicherung unerlässlich. Daher sollte der GBA die Bestimmung der fetalen Fraktion als wichtiges NIPT Qualitätskriterium mit aufnehmen und das Resultat sollte auf dem Befund angegeben werden.		
63.	DGKL (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: 1. Es sollte sichergestellt werden, dass NIPT nur im qualitätsgesicherten Labor von fachlich hierfür qualifizierten Ärzten (Facharztvorbehalt) durchgeführt werden.</p> <p>Begründung: Da es sich bei NIPT um aufwendige und komplexe Laborverfahren handelt, muss gewährleistet werden, dass zum einen die Analysen in einer qualitätsgesicherten labormedizinischen Einrichtung durchgeführt werden. Zur Qualitätssicherung sollte hier ein gesichertes Ringversuchssystem eingeführt werden. Solange keine externen Ringversuche verfügbar sind, ist ein geeignetes System interner und externer Qualitätssicherungen zu etablieren.</p> <p>Zum anderen setzt auch die Interpretation der Ergebnisse eine umfassende Sachkenntnis und Erfahrung voraus, sodass an dieser Stelle für die Befundung ausschließlich qualifizierte Personen (z.B. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin) herangezogen werden sollten.</p> <p>Stellungnahme: 2. Die Qualität der zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien eingesetzten NIPT muss kontinuierlich überprüft werden.</p> <p>Begründung: Die Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen unterliegt den Richtlinien der Bundesärztekammer RiliBÄK, nach denen eine regelmäßige Kontrolle, i.d.R. 4x jährlich, durchzuführen ist. Dies ist gerade auch bei Testverfahren, die noch weiterentwickelt werden, unerlässlich zur Prüfung der Testqualität.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja
64.	DGKL (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: 4. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, auf die bei den verschiedenen Anbietern bzw. Methoden von NIPT unterschiedliche benötigte Menge an Ausgangsmaterial (cffDNA) hinzuweisen.</p> <p>Begründung: Da für NIPT verschiedene Methoden angewandt werden, machen die Hersteller unterschiedliche Angaben bezüglich des mindestens be-</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>nötigten Ausgangsmaterials (cffDNA). Aktuell variieren die Angaben der Mindestmenge an cffDNA für eine erfolgreiche Testdurchführung zwischen 4% und 2,4 bzw. 2,7%.</p> <p>Dieser Punkt ist insbesondere für Patientinnen relevant, bei denen methodisch die Testdurchführung insgesamt schwieriger ist (siehe Punkt 2). Es erscheint daher sinnvoll deutlich zu machen, dass bei diesen Risikogruppen ein Test gewählt werden muss, für den nur eine geringere Menge an cffDNA benötigt wird, um die Gefahr von Testversagern zu minimieren.</p> <p>Stellungnahme: 5. Die Bestimmung des Anteils zellfreier fetaler DNA vor Testdurchführung sollte als Voraussetzung für die Befundung festgelegt werden.</p> <p>Begründung: Ohne die Bestimmung der zellfreien fetalen DNA (cf)DNA Fraktion, können falsch negative unauffällige Ergebnisse in den NIPT Verfahren auftreten. Wenn für die Diagnostik keine ausreichende Menge der (cf)DNA vorliegt und unter der Nacheisgrenze des Testverfahrens liegt, darf kein negativer Befund ausgegeben werden. Dies sollte entsprechend auf dem Befund vermerkt werden. Aufgrund der besonderen Bedeutung der NIPT auch als Grundlage der weitreichenden Entscheidungen der Eltern ist eine NIPD ohne Bestimmung der (cf)DNA Fraktion inakzeptabel.</p> <p>Stellungnahme: 6. Sofern die derzeit auf einer Untersuchung basierenden Angaben tatsächlich konkret übernommen werden sollten, möchten wir noch auf eine Diskrepanz in den Angaben zu Spezifität und Sensitivität zwischen dem Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen hinweisen.</p> <p>Grundsätzlich sollten Sensitivität und Spezifität allgemeiner definiert werden und sich nicht nur auf einen derzeit verfügbaren Test beziehen.</p> <p>Begründung: Im Beschlussentwurf sind unter Teil B.4. die „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ aufgeführt:</p> <p>„Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 99,13 % und eine Spezifität von mindestens 99,95 % und für</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein												
		<p>Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99,97 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99,94 % aufweisen.“</p> <p>In den Tragenden Gründen findet man ebenfalls diese Angaben gemäß des IQWiG Abschlussberichts unter Punkt 2.3 „Bewertung der Testgüte von NIPT“.</p> <p>Allerdings findet sich weiter hinten unter Punkt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ folgende Aussage: „Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen.“</p> <p>Stellungnahme: 7. Wir empfehlen, einen Hinweis auf die heterogene Sensitivität und des positiven prädiktiven Werts der NIPD für die unterschiedlichen Trisomien aufzunehmen.</p> <p>Begründung: Die niedrigere Sensitivität und der niedrigere positiv prädiktive Wert der NIPD zur Bestimmung der autosomalen Trisomien 13 und 18 gegenüber der Trisomie 21 sollte klargestellt werden, damit die beratenden Ärzte dies entsprechend vermitteln können.</p>														
65.	VDGH (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Zu I. 2. d) im Beschlussentwurf: „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“: Anpassung der in dem Beschlussentwurf genannten Kriterien für die Mindesttestgüte an die in den „Tragenden Gründen“ genannten Werte.</p> <p>Begründung: In dem Abschnitt „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DANN gemäß B.4 e)“ werden Kriterien zur Mindesttestgüte für NIPT Methoden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:</p> <table border="1" data-bbox="427 1201 1341 1353"> <thead> <tr> <th></th> <th>Trisomie 21</th> <th>Trisomie 13</th> <th>Trisomie 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>99,13 %</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99,95 %</td> <td>99,97 %</td> <td>99,94 %</td> </tr> </tbody> </table>		Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18	Sensitivität	99,13 %	-	-	Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja
	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18													
Sensitivität	99,13 %	-	-													
Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %													

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein												
		<p>Bei diesen Werten handelt es sich um die gepoolten Resultate der in den Bericht des IQWiG eingeschlossenen Studien. Wir möchten auf die Tragenden Gründe zu dem Beschlussentwurf des G-BA hinweisen, welche die nachfolgenden Sensitivitäten bzw. Spezifitäten ebenfalls aus dem IQWiG Bericht in Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ ableiten. Bei diesen Werten handelt es sich offensichtlich um die gerundeten Werte der unteren Grenzen der Konfidenzintervalle.</p> <table border="1" data-bbox="427 571 1341 727"> <thead> <tr> <th></th> <th>Trisomie 21</th> <th>Trisomie 13</th> <th>Trisomie 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>97 %</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99 %</td> <td>99 %</td> <td>99 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wir vermuten, dass es sich bei den Werten, die sich aktuell in dem ergänzenden Entwurf der Mutterschaftsrichtlinie finden, um einen Übertragungsfehler handelt. Allein schon aufgrund der geringen Fallzahl in den Studien zu T13 und T18, erscheint es höchst fragwürdig, Werte mit zwei Nachkommastellen als maßgeblichen Schwellenwert anzugeben. Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Studiendaten halten wir dies für mathematisch problematisch.</p> <p>Den aus dem IQWiG-Bericht abgeleiteten Werten ohne Nachkommastelle stimmen wir hingegen vollumfänglich zu.</p> <p>Zudem begrüßen wir das Bekenntnis des G-BA zur Methodenoffenheit und alleiniger Orientierung an Testgütekriterien, die auch zukünftige Testmethoden nicht ausschließt, sondern alleine an der Qualität misst.</p> <p>Stellungnahme: Zu I. 2. d) im Beschlussentwurf: „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“: Wir schlagen vor, die Formulierung „im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien“ abzuändern und stattdessen die folgende Formulierung aufzunehmen: „im Rahmen von Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen“.</p>		Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18	Sensitivität	97 %	-	-	Spezifität	99 %	99 %	99 %		
	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18													
Sensitivität	97 %	-	-													
Spezifität	99 %	99 %	99 %													

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Begründung: Wir möchten darauf hinweisen, dass in der Verfahrensordnung des GBA im Kapitel 2 § 11 (2) Studien der Evidenzstufe IIb gefordert werden: „Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen“. Aufgrund der geringen Inzidenz wäre die Durchführung prospektiver Studien in der Praxis nicht durchführbar. Da prospektive Studien explizit nicht gefordert werden, sollte diese Anforderungen gleichlautend in der Richtlinie übernommen werden, so dass die Formulierung entsprechend der Verfahrensordnung abgeändert wird.</p> <p>Stellungnahme: Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e): Ergänzung eines weiteren Qualitätskriteriums: „Ermittlung und Angabe der Fraktion an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) auf dem Befund“ als Qualitätskriterium für ein zuverlässiges cfDNAbasiertes NIPT-Resultat.</p> <p>Begründung: Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist ein ausreichender Anteil an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist insbesondere abhängig vom Gestationsalter (GA) und vom Körpergewicht der Schwangeren (im Verhältnis weniger ffDNA bei früherem GA und/oder höherem Gewicht der Schwangeren). Ist der Mindestanteil nicht in der Probe enthalten kann dies zu einer Minderung des Testergebnisses führen (siehe hierzu: Willems et al., 2014; Eiben et al., 2015). Die Bestimmung der fetalen Fraktion ist daher ein entscheidendes Qualitätskriterium für das NIPT-Resultat und ist deshalb zu ergänzen.</p>		
66.	AEM (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Tabellenzeile 3 B.4.e-g Klärung und konsistente Ausgestaltung des Verhältnisses der unterschiedlichen Verfahren zueinander: Vorgaben zur Qualitätssicherung</p> <p>Begründung: Vorgaben zur Qualitätssicherung sollten, soweit möglich, konsistent für alle Verfahren gestaltet werden (Vorgaben zur Qualitätssicherung bei Ultraschall, Amniozentese und Chorionzottenbiopsie sind zu ergänzen)</p>	Amniozentese und Chorionzottenbiopsie als Untersuchungen zur Materialgewinnung weitergehender Untersuchungen (Abklärungsdiagnostik) sind bereits Gegenstand der Richtlinie und wurden im Beratungsprozess nicht geändert.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
67.	AEM (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Tabellenzeile 17 B.4 Empfehlungen zur Qualitätssicherung, letzter Absatz Präzisierung der Anforderungen an die Befundübermittlung</p> <p>Begründung: Vorschlag für eine Präzisierung: „Ein auffälliger NIPT-Befund muss a) zusätzlich Angaben zum positiven prädiktiven Wert des Testergebnisses (auf der Basis des Alters der Schwangeren) enthalten und b) dem Arzt die Möglichkeit geben, diesen Wert anhand von Tabellen oder Online-Rechnern unter Hinzuziehung weiterer Anamnese- oder Untersuchungsergebnisse (z.B. ETS) weiter zu präzisieren.“</p>	Die Bestimmung des positiven prädiktiven Werts des Testergebnisses durch das Labor ist nicht möglich. Die Abhängigkeiten der Aussagesicherheit sind bei der ärztlichen Indikationsstellung eines Tests bei der gegenständlichen Fragestellung zu prüfen.	nein
68.	GEKO (03.05.2019)	Zu begrüßen ist, dass die NIPT-Verfahren einem Qualitätssicherungsverfahren unterzogen werden sollen. Hier ist die Publikation der Testgüte, die in prospektiven Kohorten-Studien ermittelt wurde und die in Journalen mit einem Peer-review-Verfahren publiziert wurden, essentiell. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein zeitgemäßes Qualitätssicherungsverfahren eine kontinuierliche Überprüfung der Testgüte voraussetzt. Hier ist es Aufgabe der Mutterschafts-Richtlinien festzulegen, wer die kontinuierliche Qualitätssicherung der vorgeburtlichen genetischen Analysen durchführen soll und wie diese zu erfolgen hat.	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja
69.	GEKO (03.05.2019)	Einen zentralen Qualitätsparameter des NIPT-Verfahrens stellt die „Fetal Fraction“ (FF) dar, die den Anteil der Schwangerschafts-spezifischen freien DNA an der Gesamtheit der im mütterlichen Blut befindlichen freien DNA widerspiegelt. Sollte eine FF von 4% unterschritten werden, kann üblicherweise keine Auswertung erfolgen. Dies betrifft etwa 2-3% der NIPT-Untersuchungen. Wenn keine FF ermittelt wird, können die NIPT-Methoden ein unauffälliges Ergebnis anzeigen, obwohl nicht ausreichend Schwangerschafts-spezifische DNA vorlag. Dadurch können eine Trisomie 21, 18 und 13 undiagnostiziert bleiben, was zwangsweise zu einer Verminderung der angegebenen Sensitivität für den Test führt. Somit ist die Bestimmung der FF aus Sicht der GEKO zwingend erforderlich, wird aber im Beschlussentwurf zur Mutterschafts-Richtlinie nicht eingefordert. Dies ist für die GEKO nicht nachvollziehbar.	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
70.	GEKO (03.05.2019)	<p>Die Sensitivität für Trisomie 21 in Höhe von 99,13% und eine Spezifität in Höhe von 99,95% sowie eine Spezifität für Trisomie 18 und 13 in Höhe von 99,94% und 99,97% ist im klinischen Alltag wohl nicht zu erreichen. So berichteten Taylor-Philips et al. (5) in ihrer Meta-Analyse im Normkollektiv von einer Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 von 95,9% und 99,9%. Selbst im Hochrisiko-Kollektiv lag die Sensitivität und Spezifität bei 97,0% bzw. 99,7%. Die Detektionsrate nimmt unter anderem durch fehlende Berücksichtigung der „Fetal Fraction“ ab.</p> <p>Auch die Spezifität für Trisomie 18 und 13 in dieser Höhe kann nur zu Lasten der Sensitivität gehen, die – wie im IQWiG-Bericht richtigerweise aufgezeigt – deutlich unter der Sensitivität für Trisomie 21 liegt.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja
71.	GEKO (03.05.2019)	Um möglichen Unklarheiten in der Definition der Schwangerschaftswoche vorzubeugen, wäre es sinnvoller, die untere Gestationsaltersgrenze für die NIPT-Untersuchung bei 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
72.	Illumina (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Ad Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</p> <p>Illumina vermutet, dass es sich bei den Werten, die sich aktuell in dem Entwurf der Mutterschaftsrichtlinie finden, um einen Übertragungsfehler handelt.</p> <p>Wir schlagen vor, die Werte für die Mindesttestgüte, die in dem Entwurf der MU-RL genannt werden, denen, die im Dokument „Tragende Gründe“ genannt werden, anzupassen.</p> <p>Begründung: Illumina vermutet, dass es sich bei den Werten, die sich aktuell in dem Entwurf der Mutterschaftsrichtlinie finden, um einen Übertragungsfehler handelt. Allein aufgrund der geringen Fallzahl in den Studien zu T13 und T18, erschiene es höchst fragwürdig, Werte mit zwei Nachkommastellen als maßgeblichen Schwellenwert anzugeben. Aus unserer Sicht wurden Empfehlungen zur Mindesttestgüte mit den gepoolten Resultaten der im IQWiG-Bericht eingeschlossenen Studien vertauscht.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein																								
		<p> Illumina geht daher davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die in den Tragenden Gründen genannten Werte für eine Mindesttestgüte, die aus dem IQWiG Bericht abgeleitet sind, zum Beschluss vorschlagen will: </p> <table border="1" data-bbox="427 443 1341 587"> <thead> <tr> <th></th> <th>Trisomie 21</th> <th>Trisomie 13</th> <th>Trisomie 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>97 %</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99 %</td> <td>99 %</td> <td>99 %</td> </tr> </tbody> </table> <p> Diese Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wurden in den Tragenden Gründen aus dem IQWiG Bericht in Abschnitt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ abgeleitet. Bei diesen Werten handelt es sich offensichtlich um die gerundeten Werte der unteren Grenzen der Konfidenzintervalle. Diesen Werten kann Illumina vollständig zustimmen. </p> <p> In dem Abschnitt „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ werden dagegen Kriterien zur Mindesttestgüte für NIPT Methoden gemäß nachfolgender Tabelle genannt: </p> <table border="1" data-bbox="427 890 1341 1034"> <thead> <tr> <th></th> <th>Trisomie 21</th> <th>Trisomie 13</th> <th>Trisomie 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>99,13 %</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>99,95 %</td> <td>99,97 %</td> <td>99,94 %</td> </tr> </tbody> </table> <p> Bei diesen Werten handelt es sich um die gepoolten Resultate der in den Bericht des IQWiG eingeschlossenen Studien. </p> <p> Stellungnahme: Ad Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e) </p> <p> Speziell im Zusammenhang mit dem beratungsgegenständlichen Verfahren möchte Illumina vorschlagen, dass für die unterschiedlichen Methoden/Test-systeme, die im Rahmen der NIPT Anwendung finden sollen, nicht nur einfach </p>		Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18	Sensitivität	97 %	-	-	Spezifität	99 %	99 %	99 %		Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18	Sensitivität	99,13 %	-	-	Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %		
	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18																									
Sensitivität	97 %	-	-																									
Spezifität	99 %	99 %	99 %																									
	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18																									
Sensitivität	99,13 %	-	-																									
Spezifität	99,95 %	99,97 %	99,94 %																									

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>die Sensitivität und Spezifität aus Querschnitts- und Kohortenstudien, publiziert in peer-reviewed Journals, belegt werden sollen, sondern in diesem Zusammenhang auch folgendes beschrieben werden sollte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. das mittlere Gestationsalter der Studienkohorte (idealerweise ≤ 12 Schwangerschaftswoche), sowie 2. Aussagen hinsichtlich begrenzter Plazenta-Mosaik bei positivem Befund innerhalb der Studienkohorte, als auch 3. Die in der betreffenden Studie beobachtete Fehlerrate des Tests (failure rate) <p>Begründung: Die Information über das Gestationsalter ist wichtig, weil mit einem erhöhten Gestationsalter der Anteil an freier „fetaler“ DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut, steigt. Eine Studie, deren Kohorte ein höheres Gestationsalter aufweist, weist ein Verzerrungspotential auf, das direkt die in der Studie ermittelten Leistungsparameter beeinflusst.</p> <p>Angaben zu den auf die Plazenta beschränkten Trisomien in der Studienkohorte sind hilfreich, um zwischen der analytischen und klinischen Sensitivität/Spezifität der Testverfahren unterscheiden zu können.</p> <p>Stellungnahme: Ad Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</p> <p>Illumina schlägt vor, die Anforderung „prospektiv“ bei den Kohortenstudien zu streichen.</p> <p>Begründung: Wir weisen darauf hin, dass in der Verfahrensordnung des G-BA im Kapitel 2 §11 (2) Studien der Evidenzstufe IIb gefordert werden: Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen. Prospektive Studien sind nicht explizit gefordert.</p> <p>Für Illumina ist kein auf das beratungsgegenständliche Verfahren zurückzuführender Grund erkennbar, der eine Abweichung von der Verfahrensordnung</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		in diesem Punkt verständlich oder nachvollziehbar machen könnte. Entsprechend wäre die Anforderung „prospektiv“ bei den Kohortenstudien zu streichen.		
73.	Illumina (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Ad B.4.e) Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)</p> <p>Illumina schlägt vor, eine Empfehlung zur Qualitätssicherung aufzunehmen, gemäß der die Labore die Fraktion an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) als Qualitätskriterium für ein zuverlässiges cfDNA-basiertes NIPT-Resultat auf dem Befund angeben sollten.</p> <p>Begründung: Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist ein ausreichender Anteil an freier „fötaler“ DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist insbesondere abhängig vom Gestationsalter (GA) und vom Körpergewicht der Schwangeren (im Verhältnis weniger ffDNA bei früherem GA und/oder höherem Gewicht der Schwangeren).</p> <p>Stellungnahme: Ad: B.4.e) Inklusion der Nicht-invasiven Pränataltestung (NIPT) für Schwangere mit besonderem Risiko</p> <p>Es gibt in der Öffentlichkeit offenkundig Unklarheiten, welche Laborverfahren innerhalb der NIPT genutzt werden. Dies möchten wir an dieser Stelle verdeutlichen.</p> <p>Begründung: Es gibt in der Öffentlichkeit offenkundig Unklarheiten, welche Laborverfahren innerhalb der NIPT genutzt werden.</p> <p>Dieses spiegelt sich in der Presseerklärung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker und des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner zum G-BA-Beschlussentwurf wider, in welcher behauptet wird: „Technisch erfolgt mit einem NIPT eine NGS-Analyse sehr vieler genomischer Regionen bis hin zum „Whole Exome Sequencing“, die Analyse ist nicht auf Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 beschränkt.“</p> <p>Diese Aussage trifft nach unserer Kenntnis auf keines der in der Routinetestung auf Trisomie angewandten NIPT Kits mit CE-IVD Zulassung zu. Es ist</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>zwar korrekt, dass NGS-Verfahren grundsätzlich die technologische Möglichkeit eines Whole Exosome Sequencing (WES) oder sogar Whole Genome Sequencing (WGS) bieten, diese Sequenzierungstiefe (entspricht der Detailtiefe der Analyse) ist aber in den nach europäischen IVD-Richtlinie als NIPT zugelassenen und in der beratungsgegenständlichen Methode angewandten Verfahren nicht enthalten.</p> <p>Nach unserer Kenntnis wenden aktuell ausschließlich Forschungslabore im Ausland NGS-Methoden im Rahmen einer WES im Bereich der Pränatalmedizin an.</p> <p>VeriSeq NIPT Solution v2 von Illumina, als molekularbiologisches Testsystem mit unabdingbarer und zulassungsgegenständlicher Software, nutzt zum Beispiel NGS, um numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen nachzuweisen, mit einem Auflösungsvermögen, das nicht über das in der klassischen Zytogenetik (Karyogramm) hinausgeht, und ist auch nur hierfür validiert. Der Anwender im Labor definiert hierfür vor Resultatgenerierung, welche Chromosomenaberrationen untersucht werden sollen. Welche dies zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung sein können, kann definiert werden.</p> <p>Weiterhin weisen wir darauf hin, dass bei einer Abrechnung der Untersuchung auf Trisomien 13, 18 und 21 zu Lasten der GKV (über eine Abrechnungsziffer im EBM für die NIPT für genau diese Trisomien) die gleichzeitige Rechnungsstellung eines „privaten Zusatzhonorars“ für die Testung auf weitere Chromosomen aus der gleichen Probe (siehe vorgenannte Pressemitteilung der Berufsverbände) aus unserer Sicht rechtswidrig ist. Daher entfällt auch die Argumentation der beiden Berufsverbände, die Folgekosten würden die GKV belasten. Angesichts der Kostenrelationen würden Schwangere, die einen Informationsgehalt ähnlich wie in der Zytogenetik üblich wünschen, die Leistung ohnehin vollständig privat zahlen müssen.</p> <p>Sollte dennoch Bedenken in diese Richtung bestehen, kann man aus unserer Sicht auch unproblematisch in den Qualitätsanforderungen festlegen, dass der Befundbericht der von der GKV erstatteten Tests hinsichtlich genetischer Auffälligkeiten nur die Informationen zu den Trisomien 13, 18 und 21 enthalten darf.</p>	<p>Abrechnungsrechtliche Regelungen sind nicht Gegenstand der Richtlinie.</p> <p>Nur die Informationen zu den Trisomien 13, 18 und 21 sind auf der Basis dieser Richtlinie zu erhalten und entsprechend Gegenstand der auf dieser Richtlinie</p>	<p>nein</p> <p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
			basierenden Patient*innen Arzt Interaktion.	
74.	NIPD Genetics (03.05.2019)	<p>Stellungnahme: Die Werte der geforderten Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität sind zu eng gefasst.</p> <p>Begründung: Die Konfidenzintervalle in Anlage 2 basieren auf der IQWiG Studie, welche alle NIPT-Proben aus den herangezogenen Veröffentlichungen bewertet hat. Die dadurch bedingte hohe Probenzahl resultiert in sehr eng gefassten Konfidenzintervallwerten für die berechnete, kombinierte Sensitivität und Spezifität. Diese Konfidenzniveaus können im Rahmen einer klinischen Validierungsstudie von einem einzelnen NIPT-Anbieter nicht erreicht werden, da die heranziehbare Probenzahl signifikant kleiner ausfällt.</p>	Die vom G-BA geforderten Konfidenzgrenzen sind mit zumutbarem Aufwand zu erreichen.	nein
75.	AGD (05.05.2019)	<p>Stellungnahme: 4) Testerbringer müssen regelmäßig an Qualitätsmanagement Maßnahmen teilnehmen (z.B. Ringversuch des EMQN), wie bei anderer Gendiagnostik auch.</p> <p>Begründung: Die Qualität der Testergebnisse im klinischen Alltag ist nicht nur von den grundsätzlichen Eigenschaften eines NIPT-Tests anhängig (Sensitivität, Spezifität, etc.), wie sie in einer kontrollierten prospektiven Studie ermittelt wurden, sondern auch von vielen Parametern bei der praktischen Durchführung.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja
76.	AGD (05.05.2019)	<p>Stellungnahme: 5) Die geforderten Sensitivitäten und Spezifitäten sollten so gewählt werden, dass weltweit verbreitete und anerkannte NIPT-Produkte, wie z.B. VeriSeq oder Panorama auch in Deutschland verfügbar sind.</p> <p>Begründung: Die konkret geforderten Sensitivitäten (für Trisomie 21 mindestens 99,13%) und Spezifitäten (mindestens 99,97%, 99,94 % und 99,95% für die Trisomien 13, 18 und 21), entnommen aus dem IQWiG Bericht, erscheinen überaus hoch.</p> <p>Dies zeigt das Beispiel Bianchi et al. (N Engl J Med 2014; 370:799-808): Diese Studie ist prospektiv und in einem hoch anerkannten „peer-reviewed“ Journal publiziert. Der verwendete Illumina Verify NIPT erreicht jedoch mit durchaus</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>akzeptablen Spezifitäten von 99,7 % (Trisomie 21) und 99,8 % (Trisomie 18) nicht die im Beschlussentwurf geforderten Qualitätskriterien.</p> <p>Illumina (Veriseq) selbst nennt aktuell eine Sensitivität für Trisomie 21 von 98,9 % und Spezifitäten für alle drei Trisomien von jeweils >99,9 % (https://emea.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/veriseq-nipt-solution-data-sheet-1000000032015.pdf). Auch diese Daten erfüllen formal nicht die Qualitätskriterien im Beschlussentwurf.</p> <p>Natera (Panorama) nennt aktuell eine Sensitivität für Trisomie 21 von >99% und Spezifitäten für alle drei Trisomien von jeweils >99% (https://www.natera.com/panorama-test/test-specs) Auch diese Daten erfüllen formal nicht die Qualitätskriterien im Beschlussentwurf.</p> <p>Für den von Eurofins/LifeCodexx angebotenen q-PCR basierten Test gibt es derzeit keine „peer-reviewed publication“.</p> <p>Damit würden mindestens drei der weit verbreiteten NIPT-Verfahren disqualifiziert.</p> <p>Selbstverständlich sollten die eingesetzten NIPT-Verfahren von hoher Qualität sein. Es ist aber zu befürchten, dass die im Beschlussentwurf formulierten Anforderungen an die Testqualität im klinischen Alltag zu erheblichen Problemen führen würden.</p> <p>Die Pflicht, dass Testerbringer regelmäßig an Qualitätsmanagement-Maßnahmen teilnehmen (z.B. Ringversuch des EMQN) ist mindestens ebenso wichtig, um das Ziel von hoher NIPT-Qualität in der Patientenversorgung zu erreichen.</p>		
77.	GfH (06.05.2019)	<p>Stellungnahme: 1. Bewertung der Testgüte von NIPT</p> <p>Gemäß IQWiG Abschlussbericht liegen die Sensitivität und die Spezifität der NIPT zur Erkennung der Trisomie 21 bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnte die Sensitivität nicht robust geschätzt werden.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Aus Sicht des G-BA liegen hingegen für die Spezifität der Tests auf Trisomien 13 und 18 robuste Belege aufgrund enger Konfidenzintervalle vor: Diese beträgt für die Testung auf Trisomie 13 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]) und für die Testung auf Trisomie 18 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).</p> <p>Aus diesen Angaben wurden die entsprechenden Parameter für diesen Beschluss abgeleitet.</p> <p>Begründung: 1. Bewertung der Testgüte von NIPT</p> <p>Eine in den tragenden Gründen erwähnte Begründung ist die hohe Sensitivität und Spezifität wobei die Sensitivität nur für die Trisomie 21 bei über 99% liegt. Die Sensitivität für die Trisomie 13 und 18 wird nicht angegeben, da diese nicht robust geschätzt werden kann (Abschlußbericht IQWiG). Dennoch liegen diesbezüglich ausreichend Daten vor, die mit ca. 70% deutlich unter der geforderten Qualität liegen. Die aufgeführten hohen Werte bezüglich der Spezifität, insbesondere für die Trisomie 18, sind aufgrund der Datenlage nach Chromosomenanalysen an Chorionzotten anzuzweifeln.</p> <p>Dies bedeutet, dass aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität die NIPT als Kassenleistung für die Trisomie 13 und 18 keine ausreichende Qualität erreicht. In den Regelungen zur Qualitätssicherung mit Festlegung der Mindestgüte wird eine Sensitivität von mindestens 97% und eine Spezifität von mindestens 99% gefordert. Nur so kann sichergestellt werden, dass Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien nur als Bestätigungsdiagnostik erfolgen, um so das Ziel der Maßnahme zu unterstützen, weniger invasive Pränataldiagnostik durchzuführen.</p> <p>Das heißt der NIPT müsste auf die Trisomie 21 beschränkt werden, was ethisch und moralisch schwierig zu vertreten ist, da dann nur diese definierte Zielgruppe anvisiert wird.</p> <p>Bei der Bewertung der Testgüte sind die Qualitätsanforderungen an die durchführenden Labore nicht definiert.</p>		
78.	GfH (06.05.2019)	Stellungnahme: 3. Durchführungsbestimmungen	Die array-CGH im Rahmen auffälliger pränataldiagnostischer Befunde bzw.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss- entwurf ja/nein
		<p>Liegen bereits auffällige Befunde vor, die ohnehin eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich erscheinen lassen, kann das Ziel einer Vermeidung dieser Maßnahmen durch den NIPT nicht erreicht werden. Daher soll in diesen Fällen kein NIPT durchgeführt werden.</p> <p>Begründung: 3. Durchführungsbestimmungen</p> <p>Es wird festgehalten, dass bei bereits auffälligen Befunden eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich ist. Hier ist im Rahmen der aktuellen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommenen Kostenerstattung nur eine konventionelle Chromosomenanalyse nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese möglich. In der Literatur ist ausreichend belegt, dass bei einer Risikoerhöhung in einem Ersttrimesterscreening von >1:300 der Anteil der Feten mit einer Aneuploidie für die Chromosomen 21, 18 und 13 genauso hoch ist wie der Anteil der Feten mit kleinen strukturellen Chromosomenveränderungen im Sinne von Mikrodeletionen und Mikroduplikationen, sogenannten CNVs (copy number variations). CNVs können nur durch eine array-CGH Untersuchung an fetaler DNA erkannt werden. Die array-CGH ist praktisch eine hochauflösende Chromosomenanalyse, die bereits in den meisten europäischen und auch in den angloamerikanischen Ländern als Methode der Wahl in der Pränataldiagnostik gegenüber der konventionellen Chromosomenanalyse angesehen wird. Neben kleinen strukturellen Veränderungen werden aber auch alle anderen zahlenmäßigen Aneuploidien erkannt. In Deutschland handelt es sich hierbei bisher um keine Leistung der GKV, nicht einmal dann, wenn sich auf Grund des Ultraschallbefundes bzw. der Familienanamnese ein dringender Verdacht auf Fehlbildungen chromosomalen Ursprungs ergeben. Die Kosten für die array-CGH müssen von den Patienten bislang selbst getragen werden. Gegenüber oben genannten Ländern haben wir diesbezüglich in Deutschland eine deutliche Versorgungslücke bei einem klar definierten Hochrisikokollektiv. Diese Versorgungslücke stellt eindeutig eine soziale Ungerechtigkeit für diese Patienten dar. Diese Versorgungslücke sollte unbedingt vor einer Einführung einer „individualisierten Reihenuntersuchungen“ für die Trisomie 21 geschlossen werden. Ziel und Zweck der Erweiterung des Leistungskataloges für GKV-Patienten sollte vorrangig die tatsächliche Verbesserung der Versorgungssituation des vorhandenen Risikokollektivs mit auffälligen Befunden sein.</p>	<p>von auffälligen anamnestischen Konstellationen war nicht Gegenstand des Beratungsverfahrens.</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

2.4 Hinweise zu den Tragenden Gründen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
79.	DEGUM (26.04.2019)	<p>Stellungnahme: 2. Die Grund-Prämisse, dass diagnostische Punktionen (Amniozentese AC und Chorionzottenbiopsie CVS) „Eingriffe, die mit großen Risiken für das ungeborene Kind verbunden sind“, darstellen (Presseerklärung des G-BA vom 22.3.2019), ist falsch. In den Tragenden Gründen (Seiten 2 und 3) wird davon ausgegangen, dass die eingriffsbedingte Fehlgeburt in 0,5 bis 2% (BZgA) auftreten und dass die DEGUM von einer Spanne zwischen 0,2 und 1 % ausgeht.</p> <p>Begründung: Die in den Tragenden Gründen zitierte hohe Zahl von Fehlgeburten resultiert aus einer dänischen Studie aus dem Jahr 1986 zu Fehlgeburten nach AC, die in 1% auftraten (Ann Tabor, Lancet 1986). In dieser Studie wurden in 2,5% Frauen nach vaginalen Blutungen punktiert, in 15% erfolgte die Punktion durch die Plazenta. Heute würde man solche Schwangere sicher nicht durch AC punktieren, sondern eine Punktion der Plazenta vornehmen. Die Indikationsstellung zur Punktion und Ausschlusskriterien sind strenger geworden. Punktionen werden nahezu ausschließlich durch hoch qualifizierte Experten vorgenommen. Außerdem ist zu bedenken, dass sich in den letzten 33 Jahren sowohl die Ultraschalltechnik und damit die Überwachung während der Punktion als auch die verwendeten Nadeln deutlich verbessert haben. Die Analyse der jüngeren Literatur zeigt klar, dass es in Expertengruppen keine statistisch relevanten Unterschiede der Fehlgeburtenraten von Schwangeren, die eine diagnostische Punktion hatten, zu Schwangeren ohne Punktion gibt: Eine Metaanalyse mit insgesamt über 51.000 punktierten Schwangerschaften von 2015 ergab, dass die Rate der Fehlgeburten nach AC bei 0,1%, nach CVS wegen des früheren Schwangerschaftsalters bei 0,2% liegen (Akolekar, Ultrasound Obstet Gynecol 2015). In dieser Metaanalyse sind große Studien aus den USA eingeschlossen (Eddleman, Obstet Gynecol 2006; Odibo, Obstet Gynecol 2008) Eine neuere Studie aus Dänemark unter Beteiligung der Haupt-Autorin von 1986, Ann Tabor, geht davon aus, dass „das Risiko für eine Fehlgeburt bei Frauen, die punktiert wurden, nicht höher ist als bei nicht punktierten Frauen“ (Wulff, Ultrasound Obstet Gynecol 2016). In dieser Studie mit etwa 148.000 Teilnehmerinnen wurden nach auffälligem Ersttrimesterscreening</p>	Die quantitative Variation möglicher Komplikationen stellt die grundsätzliche Risikoabwägung nicht in Frage.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>6.900 (4,7%) einer diagnostischen Punktion unterzogen.</p> <p>Stellungnahme: 3. Die Annahme, dass „damit ...die aktuell verfügbaren Testverfahren so weit wie möglich ersetzt werden“ können, ist falsch.</p> <p>Begründung: Bei der Untersuchung mit cfDNA(NIPT) wird mit hoher diagnostischer Wertigkeit Trisomie 21, mit schlechterer Wertigkeit Trisomie 13 und 18 untersucht (siehe 4.). Diese Aberrationen umfassen etwa 70% der mikroskopisch erkennbaren chromosomalen Aberrationen (EUROCAT, Wellesley, 2012) Die restlichen 30% sind mit cfDNA nur unzureichend, mit hohen Fehlerquoten oder gar nicht erfassbar. Da sich bei der Untersuchung von cfDNA nur Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 berechnen lassen, handelt es sich hier nicht um eine diagnostische Untersuchung, sondern einen Screening-Test. Aus fetalen Zellen im Fruchtwasser und Chorionzotten können alle chromosomalen Aberrationen diagnostiziert werden. Darüber hinaus können sämtliche molekulargenetischen Untersuchungen zur Diagnostik von Mikrodeletionen oder -duplikationen der Chromosomen und monogenen Erkrankungen aus diesen Zellen erfolgen. Etwa 1 bis 2% aller Feten sind, unabhängig vom Alter der Schwangeren, von solchen Erkrankungen, häufig assoziiert mit schweren Behinderungen, betroffen. Sie werden nicht durch die cfDNA(NIPT)-Tests erfasst.</p>	<p>Grundsätzlich ist die Erkennung jedweder möglichen Einschränkung oder Behinderung nicht das Ziel der Richtlinie(nänderung).</p> <p>Die Testgüte bezüglich der Trisomien 13, 18 und 21 wird bei gegebener Indikation gemäß der Richtlinie für ausreichend gehalten, die ärztliche Betreuung angesichts der Situation der Schwangeren zu verbessern.</p>	
80.	DGGG (30.04.2019)	<p>Im Einzelnen noch zu den nachfolgenden Unterpunkten:</p> <p>Zu 2.4 Tragende Gründe: Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</p> <p><i>„ [...] Die medizinische Notwendigkeit einer Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer Trisomie kann sich im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft in der Auseinandersetzung der Schwangeren mit ihrem individuellen Risiko zum Vorliegen einer Trisomie ergeben. Dabei kommt es weder auf das quantifizierte Risiko an, das grundsätzlich mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, noch lässt sich eine Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensivierte Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die</i></p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p><i>Schwangerschaft und deren Folgen eine für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Opfergrenze übersteigt.“</i></p> <p>Mit diesen Ausführungen zum Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit steht prinzipiell jeder Schwangeren im Laufe der Schwangerschaft ein Zugang zur NIPT offen. Findet die genannte "Notwendigkeit" ihren Ursprung im Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V? Eine (frauen-)ärztliche Indikationsstellung am Einzelfall im Hinblick auf leistungsrechtliche Ansprüche gegenüber der GKV, entfällt. In der gesellschaftlichen Wahrnehmung wird der gesamthafte Prozess einer NIPT jedoch als ärztliche Maßnahme verortet. Im Rahmen der Entscheidungsfindung wird die Möglichkeit für einen Schwangerschaftsabbruch in untrennbare Nähe gesetzt.</p> <p>Der schwangerschaftsimmanente Wunsch nach einem „gesunden Kind“ und die Bestätigung durch einen Test, hier mittels NIPT, erfolgt ohne Berücksichtigung sonst üblicher Kriterien des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 12 SGB V.</p> <p>Durch Abkehr von bisher geübten Verfahren zur Durchführung einer invasiven Pränataldiagnostik, unter Bezug auf ein, wie auch immer geartetes, quantifizierbares Risiko bzw. eine Risikoschwelle, hin zu einer neuen Indikationsstellung bei nicht invasiver Pränataldiagnostik – hier NIPT –, mit einer von der Schwangeren individuell erlebten Risikokonstellation, ggf. auch allein bedingt durch die Tatsache überhaupt schwanger zu sein und den sich daraus ergebenden lebensverändernden Bedingungen, ergibt sich ein tief greifender Paradigmenwechsel.</p> <p>Allein eine Änderung der Lebenslage, die mit Schwangerschaft und Schwangerschaftsfolgen bedingte intensiviertere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken, ohne Kriterien der Quantifizierbarkeit, erwächst für jede Schwangere aufgrund dieser Qualität eine mögliche schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes, die eine derart außergewöhnliche Belas-</p>	<p>Die Notwendigkeit besteht bei gegebener Indikation gemäß der Richtlinie. Entsprechend ist keine Schwangere von der Möglichkeit der Inanspruchnahme grundsätzlich ausgeschlossen.</p> <p>Die Voraussetzungen des § 12 SGB V sind mit der Richtlinie erfüllt.</p> <p>Die Indikation zur Testdurchführung ist Bestandteil der ärztlichen Begleitung einer konkreten Konfliktsituation.</p>	<p>nein</p> <p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>tung darstellen kann, dass sie alleine bei Annahme einer möglichen genetischen Erkrankung ihres Kindes, hier Trisomie 21, 18, 13, ihre persönliche und zumutbare Obergrenze übersteigt.</p> <p>Man kann sagen: Für die Schwangere in ihrer Erlebnis- und Lebensrealität erwächst alleine aus der gefühlten Möglichkeit des Auftretens einer genetischen Erkrankung und der gefühlten Beeinträchtigung, unabhängig vom objektiv festzustellenden Risiko, der (Rechts-)Anspruch auf Durchführung einer nicht-invasiven Pränataltestung für die Chromosomen 13, 18 und 21.</p> <p>Oder noch einfacher ausgedrückt: Gibt die Schwangere eine ausreichende Angst oder Sorge an, so reicht diese subjektive Angst oder Sorge aus, um als „Indikationsstellung“/Handlungsgrundlage zur Durchführung einer nicht-invasiven Pränataltestung herangezogen zu werden.</p> <p>Daraus ergibt sich nach unserem Dafürhalten ein komplett anderes Verhalten im Hinblick auf die Inanspruchnahme derartiger Testverfahren durch die Schwangeren. Unseres Erachtens muss man von einer möglichen Inanspruchnahme durch mindestens 90 % der Schwangeren für dieses Testverfahren ausgehen.</p> <p>Gestützt wird diese Annahme einerseits durch die Inanspruchnahme dieser oder gleichwertiger Testverfahren von Schwangeren im benachbarten europäischen Ausland und durch die bundesweite Inanspruchnahme des Ultraschall IIb-Screenings zwischen der 18. und 22. SSW nach den Mutterschafts-Richtlinien. Für die Optionen des 2. Ultraschall-Screenings besteht eine informierte Entscheidungsfreiheit, unterstützt durch ein Informationsblatt, ausgearbeitet vom IQWiG. Dieser Entscheidungsweg wird in aller Regel bereits vor dem ersten Ultraschall-Screening durch Abgabe der Informationsschrift eingeleitet. Vor Durchführung des US IIb-Screenings wird dieses ein weiteres Mal besprochen. Die reale Inanspruchnahme des Ultraschalls IIb-Screenings beläuft sich in Deutschland auf annähernd 100 % der GKV-Versicherten.</p> <p>Der zeitliche Ablauf von über 10 Schwangerschaftswochen im Für und Wider eines erweiterten US-Screenings ist nicht vergleichbar mit der belastenden Kürze der Zeit in der Entscheidungsfindung eines NIPT-Prozesses.</p>	<p>Eine grundsätzliche Änderung der Indikation für eine Pränatale Diagnostik wird durch die Richtlinienänderung gerade nicht herbeigeführt.</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>„ [...] Weist das Ergebnis des NIPT auf das Vorliegen einer Trisomie hin, ist, sofern deswegen eine Beendigung der Schwangerschaft eine sich daraus ergebende Handlungsoption darstellt, die weiterführende Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung indiziert.“</p> <p>Dieser Aussage ist unbedingt zuzustimmen, zumal bei der Annahme einer hochfrequenten Inanspruchnahme davon auszugehen ist, dass gerade bei Patientinnen aus dem Nichttrisikokollektiv bei Vorliegen der entsprechenden Sensitivität und Spezifität der Testverfahren von einer falsch Positivrate ausgegangen werden muss, aus der sich ergibt, dass bei ca. 30 % der positiv getesteten Embryonen/Feten sich im Nachgang nach Durchführung der invasiven Pränataldiagnostik ein unauffälliges Ergebnis in der Gendiagnostik herausstellen wird.</p> <p>Den Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschlusses ist nicht zu entnehmen, wie bei Schwangeren verfahren werden soll, bei denen kein auswertbares Ergebnis erzielt werden kann.</p> <p>Bei den aktuellen Testqualitäten der vorliegenden Verfahren beläuft sich diese Zahl auf immerhin 2-3 % der Testdurchführungen. Soll bei diesen Schwangeren auf eine weitere invasive Technik verzichtet oder diese angewandt werden?</p> <p>Eine Anwendung nach der 12. Schwangerschaftswoche – wenn auch nicht weiter differenziert nach p.c. oder p.m. – erscheint uns nach den Ausführungen in den tragenden Gründe ethisch vertretbar und wirtschaftlich sinnvoll. Unseres Erachtens kommt hier jedoch weniger die Methode der Amniozentese, als die der Chorionzottenbiopsie zur weiteren Abklärung in Betracht. Dieses Vorgehen erscheint uns sinnvoll, da gerade die Wartezeit zwischen auffälligem Befund und Zeitpunkt einer durchführbaren invasiven Diagnostik nicht drei Wochen, sondern für das Ergebnis wenige Tage darstellt. Ferner kann die Chorionzottenbiopsie bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche bei annähernd vergleichbarer Risikokonstellation für Komplikationen durchgeführt werden.</p>	<p>Eine entsprechende Entscheidung (Abklärungsdiagnostik) ist in Abhängigkeit von der zur Indikation führenden Situation zu treffen und kann nicht von der Richtlinie vorgegeben werden</p>	
81.	DGGG	Zu 2.5.2 Tragende Gründe: Durchführungsbestimmungen	Zur Indikationsstellung siehe Zeile 24	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
	(30.04.2019)	<p>„ [...] Liegen bereits auffällige Befunde vor, die ohnehin eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich erscheinen lassen, kann das Ziel einer Vermeidung dieser Maßnahmen durch den NIPT nicht erreicht werden. Daher soll in diesen Fällen kein NIPT durchgeführt werden.“</p> <p>Wir sehen es als zwingend notwendig an, vor Durchführung einer NIPT eine zusätzliche Sonographie durchzuführen. Einerseits zur exakten Bestimmung des Gestationsalters, andererseits zur Beurteilung der Vitalität, Bestimmung der Anzahl der Embryonen bzw. Feten, und des Weiteren zur Beurteilung des Vorliegens sonomorphologisch auffälliger Kriterien, die nach den tragenden Gründen den Verzicht auf eine NIPT gebieten. Bestehen Auffälligkeiten bei sonomorphologischer Beurteilung des Embryos bzw. Feten wird die Beratung eine primäre invasive Diagnostik für sinnvoll erachten.</p> <p>Diese Ultraschalluntersuchung ist unseres Erachtens eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung zu der bisherigen ersten Screening-Ultraschalluntersuchung im 1. Trimenon und erfordert eine zusätzliche Leistungsbeschreibung.</p>	<p>Die Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Mu-RL diene bereits bei ihrer Einführung primär der Bestimmung des Gestationsalters. Die Einführung einer weiteren Ultraschalluntersuchung war nicht Gegenstand der Beratung.</p>	
82.	<p>DGGG (30.04.2019)</p>	<p>Zu 2.5.3 Tragende Gründe: Aufklärung und Beratung</p> <p>Bisher gibt es im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für die gesetzlich vorgeschriebene fachgebundene Beratung gemäß § Gendiagnostikgesetz (GenDG) keine entsprechende Bewertungsziffer. Da es sich einerseits um eine komplett neue Situation hier bei der Beratung von NIPT im Vergleich zu den bisherigen Beratungsinhalten, z. B. bei Durchführung einer invasiven Technik handelt, bedarf es auch an dieser Stelle einer neuen und gesonderten Vergütung im EBM für diese Art und Weise der Beratung, welche der Systematik geschuldet gesondert honoriert werden muss. Diese Anmerkung vorweg im Hinblick auf ein Bewertungsverfahren der Leistung und auf die zu erwartende Inanspruchnahme der NIPT durch gesetzlich versicherte Schwangere.</p> <p>Zu 2.7 Tragende Gründe: Bewertung der Wirtschaftlichkeit</p> <p>Da es sich um eine komplett neue Methode im Leistungsgefüge der GKV handelt, kann man richtigerweise keine Vorhersage einer exakten Bewertung zur Wirtschaftlichkeit abgeben. Jedoch kommen nach unserer Einschätzung auf</p>	<p>Zur Beratung siehe Zeile 2 Zur Vergütungsregelung siehe Zeile 40</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		die Kostenträger bei der zu erwartenden Inanspruchnahme des NIPT-Verfahrens erhebliche Mehrkosten zu. Dieses künftige Finanzvolumen darf keinesfalls den betreuenden Frauenärztinnen und Frauenärzten angelastet oder geschuldet werden. Die Beratungen werden mehrzeitig zusätzlich zur Schwangerenvorsorge stattfinden. Allein die subjektive Einschätzung der schwangeren Patientin wird, wie bereits oben ausgeführt, nach den tragenden Gründen ausreichen, das Testverfahren NIPT in Anspruch zu nehmen.		
83.	Roche Diagnostics (02.05.2019)	Stellungnahme: Stellungnahme zu Punkt 2.2, „Beschreibung der Methode“ (Anlage 2, „Tragende Gründe“): Wir als Roche begrüßen die Entscheidung des GBA, unter „Tragende Gründe“, Punkt 2.2, unterschiedliche NIPT Verfahren zuzulassen, zum Beispiel random Massively Parallel Sequencing (rMPS), Digital Analysis of selected Regions (DANSR) und die SNP-Analyse. Da es sich bei NIPT um ein sich rasch entwickelndes Feld der molekularen Diagnostik handelt und die Testverfahren ständig weiterentwickelt werden, ist es wichtig, eine Vielfalt technischer Methoden zuzulassen, solange sie die Vorgaben für die Mindesttestgüte erfüllen.	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

2.5 Zusätzliche Informationen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
84.	DGGG (30.04.2019)	Weiterhin bleibt im Beschlussentwurf die Abgrenzung unklar, wie der Umgang mit weiteren Leistungen nicht invasiver Pränataltestung, hier Bestimmung der Gonosomen oder Microdeletionssyndrome (bspw. di-George-Syndrom), erfolgen soll.	Zum Umfang der Beratungen siehe Zeile 25	nein
85.	Illumina (03.05.2019)	Stellungnahme: Abschließend möchte Illumina noch auf die folgenden Daten hinweisen, welche den Zusammenhang zwischen der Einführung der NIPT in die Regelversorgung und Schwangerschaftsabbruchraten untersucht haben.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>illumina bittet diese Analyse der Regelversorgung in anderen Ländern auch deshalb zu berücksichtigen, um die Möglichkeiten einer differenzierten Auseinandersetzung mit einer möglichen Diagnose Trisomie aufzuzeigen und wertzuschätzen.</p> <p>Begründung: Die Übersicht zeigt, dass in den USA, Niederlande und Großbritannien die Abbruchraten bei positiver Diagnose auf Trisomie 21 nach Einführung der NIPT gesunken sind. Leicht gestiegen sind sie in Ländern, die ohnehin eine nahezu 100%ige Abbruchrate vor Einführung der NIPT hatten (Dänemark, Frankreich, Spanien). Die Resultate legen nahe, dass die NIPT nicht den entscheidenden Unterschied macht. Vielmehr ist davon auszugehen, dass kulturelle Unterschiede und Unterschiede in Beratungsstrukturen entscheidender für die Entwicklung der Abbruchraten sind.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung				Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		Quelle	Land	Abbruchrate nach Einführung von NIPT ^a	Abbruchrate vor Einführung von NIPT (Zeitraum) ^b		
		Pettit et al. 2014	USA	63%	67% (1995-2011) ¹		
		Vahanian et al. 2014	USA	0%	67% (1995-2011) ¹		
		Beamon et al. 2014	USA	60%	67% (1995-2011) ¹		
		Tiller et al. 2015	USA	40%	67% (1995-2011) ¹		
		Dobson et al. 2016	USA	Einlinge: 64% Zwillinge: 40%	67% (1995-2011) ¹		
		Oepkes et al. 2016	Niederlande	86%	93% (2010) ²		
		Chitty et al. 2016	Großbritannien	NIPT: 70% IPD: 93% Gesamt: 79%	92% (2007-2008) ³		
		Gil et al. 2015, Gil et al. 2016	Großbritannien	NIPT: 44% IPD: 93% Gesamt: 73%	92% (2007-2008) ³		
		Gil et al. 2017	Spanien	100%	96% (2002-2004) ⁴		
		Le Conte et al. 2018	Frankreich	100%	96% (2002-2004) ⁴		
		Hill et al. 2017	Großbritannien	62,7%	92% (2007-2008) ³		
		Article Irish times ⁵	Dänemark	100%	97% (2010) ⁵		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>^a Die Abbruchrate wurde als Anteil von allen Schwangerschaften mit hohem Risiko für Down-Syndrom laut NIPT berechnet (falsch Positive und falsch Negative wurden ausgeschlossen).</p> <p>^b Die Abbruchrate wurde als Anteil von allen Schwangerschaften berechnet, die eine gesicherte Diagnose von Down-Syndrom gemäß invasiver Pränataldiagnostik hatten.</p>		

2.6 Quellen

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
86.	DEGUM (26.04.2019)	<p>Literatur:</p> <p>Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen. <i>Ultraschall Med.</i> 2018 Jul 12. doi: 10.1055/a-0631-8898. [Epub ahead of print]</p> <p>Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. <i>Lancet</i> 1986; 1: 1287–1293.</p> <p>Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade GR, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Pregnancy loss rates after mid-trimester amniocentesis. <i>Obstet Gynecol</i> 2006; 108: 1067–1072.</p> <p>Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. <i>Obstet Gynecol</i> 2008; 111: 589–595.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. <i>Obstet Gynecol</i> 2008; 112: 813–819.</p> <p>Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund C.K, Petersen O.B, Tabor A and the Danish FetalMedicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2016; 47: 38–44.</p> <p>Wellesley D, Dolk H, Boyd PA et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. <i>EJHG</i> 2012; 20: 521–526.</p> <p>Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert 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. <i>BMJ open</i> 2016; 6: e010002.</p> <p>Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy <i>N Engl J Med</i> 2018;379:464-73.</p> <p>von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). <i>Ultraschall Med.</i> 2016; 37(3):297-302.</p> <p>Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2017;49(6):714-720.</p> <p>Vogel I, Tabor A, Ekelund C, Lou S, Hyett J, Petersen OB; The Danish Fetal Medicine Study Group, and the Danish Cytogenetic Study Group. Population-Based Screening for Trisomies and Atypical Chromosomal Abnormalities: Improving Efficacy using the Combined First Trimester Screening Algorithm as well as Individual Risk Parameters. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2018 Sep 10:1-6.</p> <p>Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H, Tabor A. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss- entwurf ja/nein
		DNA in a Danish clinical setting. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 470–479.		
87.	DGGG (30.04.2019)	<p>Literatur:</p> <p>(1) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. – zuletzt geändert am 28. 04. 2017. Bundesgesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(2) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 54 (11): 1248-1256. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(3) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56 (7): (1028–1029). https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Vorgeburtl-Untersuchung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(4) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. – in der Fassung vom 06.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1):</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>163-168. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Gendiagnostik-Kommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(5) Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A (2016) Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i>. 2016 Jan 18;6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. Review.</p>		
88.	<p>PerkinElmer (02.05.2019)</p>	<p><u>References</u></p> <p>1. Cuckle HS, Pergament E, Benn P. Multianalyte Maternal Serum Screening for Chromosomal Abnormalities and Neural Tube Defects. In: <i>Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment - 7th edition</i>. (Ed A Milunsky & JM Milunsky). Wiley-Blackwell, Hoboken 2015.</p> <p>2. Gil MM, Accurti V, Santacruz B et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2017;50(3):302-314.</p> <p>3. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Aneuploidy Screening: a Position Statement from a Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. <i>Prenat Diagn</i>. 2015;35(8):725-34.</p> <p>4. Cuckle H, Benn P. Maternal Plasma Cell-Free DNA Screening: II. Integration into clinical practice. In: <i>Perinatal Medicine and the Omics</i> (eds: Moshe Hod, Gian Carlo Di Renzo, Eduard Gratacos, Mary D'Alton, Vincenzo Berghella and Vasilos Fanos).</p>		
89.	<p>GEKO (03.05.2019)</p>	<p>(1) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. – zuletzt geändert am 28. 04. 2017. Bundes-</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>gesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(2) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 54 (11): 1248-1256. (URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(3) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56 (7): (1028–1029). https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Vorgeburtl-Untersuchung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(4) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. – in der Fassung vom 06.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1): 163-168. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).</p> <p>(5) Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A (2016) 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(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. Review.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
90.	illumina (03.05.2019)	Quellen hierzu: 1) Natoli, Ackerman et al. 2012 2) Verweij et al. 2013 3) Morris and Alberman 2009 4) Boyd et al. 2008 5) https://www.irishtimes.com/opinion/letters/denmark-and-down-syndrome-1.3319280 Sowie: Beamon, C. J., Hardisty, E. E., Harris, S. C., & Vora, N. L. (2014). A single center's experience with noninvasive prenatal testing. <i>Genet Med</i> , 16(9), 681-687. doi:10.1038/gim.2014.20 Boyd, P. A., Devigan, C., Khoshnood, B., Loane, M., Garne, E., Dolk, H., & Group, E. W. (2008). Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. <i>BJOG</i> , 115(6), 689-696. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x Chitty, L. S., Wright, D., Hill, M., Verhoef, T. I., Daley, R., Lewis, C., . . . Morris, S. (2016). Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. <i>BMJ</i> , 354, i3426. doi:10.1136/bmj.i3426 Dobson, L. J., Reiff, E. S., Little, S. E., Wilkins-Haug, L., & Bromley, B. (2016). Patient choice and clinical outcomes following positive noninvasive prenatal screening for aneuploidy with cell-free DNA (cfDNA). <i>Prenat Diagn</i> , 36(5), 456-462. doi:10.1002/pd.4805 Gil, M. M., Giunta, G., Macalli, E. A., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2015). UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: factors affecting uptake. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> , 45(1), 67-73. doi:10.1002/uog.14683 Gil, M. M., Revello, R., Poon, L. C., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2016). Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS:		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>, 47(1), 45-52. doi:10.1002/uog.15783</p> <p>Gil, M. M., Brik, M., Casanova, C., Martin-Alonso, R., Verdejo, M., Ramírez, E., & Santacruz, B. (2017). Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i>, 30(20), 2476-2482. doi:10.1080/14767058.2016</p> <p>Hill, M., Barrett, A., Choolani, M., Lewis, C., Fisher, J., & Chitty, L. S. (2017). Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? <i>Prenat Diagn</i>, 37(13), 1281-1290. doi:10.1002/pd.5182</p> <p>Irish times, 2017 https://www.irishtimes.com/opinion/letters/denmark-and-down-syndrome-1.3319280</p> <p>Le Conte, G., Letourneau, A., Jani, J., Kleinfinger, P., Lohmann, L., Costa, J. M., & Benachi, A. (2018). Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>, 52(3), 318-324. doi:10.1002/uog.18838</p> <p>Morris, J. K., & Alberman, E. (2009). Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. <i>BMJ</i>, 339, b3794. doi:10.1136/bmj.b3794</p> <p>Natoli, J. L., Ackerman, D. L., McDermott, S., & Edwards, J. G. (2012). Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). <i>Prenat Diagn</i>, 32(2), 142-153. doi:10.1002/pd.2910</p> <p>Oepkes, D., Page-Christiaens, G. C., Bax, C. J., Bekker, M. N., Bilardo, C. M., Boon, E. M., . . . and for the Dutch, N. C. (2016). Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. <i>Prenat Diagn</i>, 36(12), 1083-1090. doi:10.1002/pd.4945</p> <p>Pettit, K. E., Hull, A. D., Korty, L., Jones, M. C., & Pretorius, D. H. (2014). The utilization of circulating cell-free fetal DNA testing and decrease in invasive diagnostic procedures: an institutional experience. <i>J Perinatol</i>, 34(10), 750-753. doi:10.1038/jp.2014.102</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- stellungnahmeberechtigte Organisationen -

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschluss-entwurf ja/nein
		<p>Tiller, G. E., Kershberg, H. B., Goff, J., Coffeen, C., Liao, W., & Sehnert, A. J. (2015). Women's views and the impact of noninvasive prenatal testing on procedures in a managed care setting. <i>Prenat Diagn</i>, 35(5), 428-433. doi:10.1002/pd.4495</p> <p>Vahanian, S. A., Baraa Allaf, M., Yeh, C., Chavez, M. R., Kinzler, W. L., & Vintzileos, A. M. (2014). Patient acceptance of non-invasive testing for fetal aneuploidy via cell-free fetal DNA. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i>, 27(1), 106-109. doi:10.3109/14767058.2013.806477</p> <p>Verweij, E. J., Oepkes, D., & de Boer, M. A. (2013). Changing attitudes towards termination of pregnancy for trisomy 21 with non-invasive prenatal trisomy testing: a population-based study in Dutch pregnant women. <i>Prenat Diagn</i>, 33(4), 397-399. doi:10.1002/pd.406</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

3. Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen

3.1 Allgemeine Positionierungen und Hinweise

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
91.	pro familia Bundesverband (11.04.2019)	<p>pro familia bietet zu den Themen Sexualität, Verhütung, Kinderwunsch, Schwangerschaft, Pränataldiagnostik und Schwangerschaftsabbruch differenzierte, professionelle Beratung. Vor dem Hintergrund sexueller und reproduktiver Rechte (1) nimmt pro familia aktiv an gesellschaftlichen Debatten und Prozessen teil. Die Einführung des NIPT als Kassenleistung fordert eine breite gesellschaftliche Diskussion über wissenschaftliche, juristische und ethische Aspekte, der wir uns als Verband stellen.</p> <p>Unsere hier vorgelegte Stellungnahme zum Entwurf des G-BA beschäftigt sich mit den Aspekten der für die Mutterschaftsrichtlinien vorgeschlagenen Verfahrensweisen und gibt nicht alle Aspekte einer allgemeinen Stellungnahme des pro familia Bundesverbands zur Untersuchungsmethode des NIPT wieder.</p> <p>Der NIPT stellt ein Testverfahren zur Risikoermittlung bezüglich des Vorliegens einer Chromosomenstörung beim erwarteten Kind dar. Es handelt sich somit um einen Test, der im Rahmen der sogenannten Pränatalen Diagnostik (PND) angewandt wird. Hinsichtlich der immer differenzierter werdenden Möglichkeiten der PND, die immer früher im Verlauf der Schwangerschaft ansetzen, ist es aus Sicht von pro familia zentral, Schwangere/Paare durch ein niedrigschwelliges und flächendeckendes Angebot an psychosozialer Beratung zu unterstützen, das als freiwilliges und ergänzendes Angebot zur Verfügung gestellt wird. Information und Auseinandersetzung sind zentrale Aspekte, um Entscheidungen für oder gegen PND beziehungsweise bestimmte Methoden treffen zu können. So setzen Schwangere/Paare zumeist auf die Bestätigung durch einen unauffälligen Befund und geraten durch einen auffälligen Befund in tiefe Krisen. Nicht wenige Paare entscheiden sich im Falle des Nachweises einer Chromosomenstörung beim Kind zu einem Schwangerschaftsabbruch im Rahmen der Medizinischen Indikation. Ein auffälliger PND-Befund kann aber auch dazu führen, dass sich Paare schon in der Schwangerschaft auf die Geburt ihres „besonderen“ Kindes vorbereiten und einstellen.</p> <p>In Deutschland gibt es aufgrund des Datenschutzes keine verlässlichen Zahlen dazu, bei wie vielen Schwangeren die speziellen Untersuchungen der Pränatalen Diagnostik (Ersttrimester-Screening, spezieller Fehlbildungs-Ultraschall, Fruchtwasseruntersuchung, Chorionzottenbiopsie und NIPT) angewandt werden. Nach den Meldungen an das Statistische Bundesamt wissen</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Wertedebatte Zeile 3</p> <p>Siehe zu Fragen der Inklusion Zeile 10</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>wir aber, dass etwa 4 Prozent aller Schwangerschaftsabbrüche im Rahmen der sogenannten Medizinischen Indikation erfolgen.</p> <p>Es darf aber dabei nicht aus den Augen verloren werden, dass viele Schwangere primär, nach psychosozialer Schwangerenberatung oder nach ärztlicher Beratung die Pränatale Diagnostik auf Grund ethischer Abwägungen, moralischer oder religiöser Einstellungen für sich selbst ablehnen. Die Wahrnehmung dieses „Rechts auf Nicht-Wissen“ im Rahmen der Pränatalen Diagnostik muss respektiert und durch das Angebot psychosozialer Beratung gestützt werden.</p> <p>Diese Aspekte müssen bei dem jetzt laufenden Stellungnahme-Verfahren mit berücksichtigt werden.</p> <p>Hintergrund: Mutterschaftsrichtlinien</p> <p>Die Überprüfung, ob eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nach dem wissenschaftlichen Stand der Erkenntnisse in die Mutterschafts-Richtlinien aufzunehmen ist, erfolgt im Rahmen eines sogenannten Methodenbewertungsverfahrens. Der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) leitete im August 2016 ein solches Bewertungsverfahren für die „Nichtinvasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 13, 18 und 21 mittels molekulargenetischer Tests in den engen Grenzen einer Anwendung bei Risikoschwangerschaften“ ein. (2)</p> <p>Das damit beauftragte Institut für Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet in seinem Abschlussbericht 2018: „Die Sensitivität und die Spezifität der NIPD zur Erkennung der Trisomie 21 liegen bei 99,13 Prozent ... Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnten jeweils die Sensitivität und Spezifität nicht robust geschätzt werden, liegen in der Sensitivität aber vermutlich niedriger“ (3).</p> <p>Diese Methodenbewertung bestätigt die Zuverlässigkeit des NIPT zur Erkennung einer Trisomie 21 bei Risikoschwangerschaften. Durch die Anwendung von NIPT kann zusätzlich das Risiko von Fehlgeburten in Folge von invasiven Methoden (CVS/AC) gesenkt werden.</p> <p>Nun stellt sich die Frage, ob der NIPT im Rahmen der Mutterschutzrichtlinie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden soll. Der G-BA hat hierzu am 22.03.2019 ein Stellungnahme-Verfahren eingeleitet, an dem sich pro familia beteiligen möchte.</p> <p>Zugangsbarrieren: IGeL oder Kassenleistung?</p> <p>Schwangere Frauen und ihre Partner müssen durch Frauenärzt*innen bei Vorliegen entsprechender Risiken oder auf Nachfrage der Schwangeren zu den Möglichkeiten der Pränataldiagnostik informiert werden.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Im Falle einer Risikoschwangerschaft oder wenn die schwangere Frau dies explizit wünscht kann mittels eines sogenannten Ersttrimester-Screenings (Bestimmung spezifischer Proteine/Hormone im Blut, Messung der Nackentransparenz, Berücksichtigung des mütterlichen Alters) ein individuelles statistisches Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 oder 21 berechnet werden. Sollte dieser Test ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Trisomie ergeben, so kann zur weiteren Abklärung ein molekulargenetischer Test im mütterlichen Blut (NIPT) eingesetzt werden.</p> <p>Nicht wenige Frauenärzt*innen bieten den NIPT – nach Aufklärung entsprechend dem GenDG (Gendiagnostik-Gesetz) – primär zur weiteren Untersuchung ohne vorangehendes Ersttrimester-Screening an.</p> <p>Beide Methoden werden grundsätzlich als individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) angeboten. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen bisher die Kosten nur in Ausnahmefällen. Übernommen werden hingegen die Kosten einer invasiven Diagnostik, die jedoch mit einem Fehlgeburtsrisiko verbunden ist: Amniozentese 0,3-0,5 Prozent und Chorionzottenbiopsie 0,5-1 Prozent.</p> <p>Morphologische Veränderung des Feten sind nicht durch NIPT, sondern in einer ergänzenden Ultraschalluntersuchung durch eine/n erfahrene/n Pränataldiagnostiker*in zu erkennen. Isolierte genetische Mutationen (die unter Umständen schwerste Beeinträchtigungen mit sich bringen) werden ebenfalls nicht durch einen NIPT erkannt, sondern nur durch eine gezielte spezifische molekular-genetische Untersuchung nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese.</p> <p>Kritische Würdigung des Tests – Ethische Debatte</p> <p>Es liegen bereits erste Studienergebnisse zum Einsatz von Bluttests zum Ausschluss von 30 dominant erblichen Erkrankungen vor (in Nature Medicine 2019). Wissenschaftliche Machbarkeit zieht immer die Weiterentwicklung einer Methode nach sich. Es ist anzunehmen, dass solche Untersuchungen mit Hilfe des NIPT in den nächsten Jahren im Rahmen der Regelungen des GenDG – in zahlenmäßig wenigen Fällen – bei schwerwiegenden genetischen Erkrankungen angeboten werden. Die Untersuchung zum frühest möglichen Zeitpunkt stellt in diesen Fällen für die betreffenden Schwangeren einen großen Vorteil dar.</p> <p>In der klinischen Routine greifen Schwangere bereits jetzt auf den seit 2012 verfügbaren NIPT als IGeL zurück. Der medizinische Fortschritt erforderte einen sinnvollen Einsatz verfügbarer Diagnostik, der ethischen Kriterien standhält. Ein flächendeckender Einsatz des NIPT als „Screening Methode“ zu Lasten der GKV bei jungen Schwangeren wird von uns nicht befürwortet, da bei diesem „Patientinnen-Kollektiv“ die Anzahl „falsch pathologischer Befunde“ unverhältnismäßig hoch ist. Darüber hinaus würde die Aufnahme des NIPT als Leistung der GKV für alle</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Schwangeren in den Mutterschaftsrichtlinien dazu führen, dass diese Untersuchung zu einer allgemein verbindlich empfohlenen Untersuchung wird und dadurch die Ablehnung durch die Schwangere psychologisch sehr erschwert wird.</p> <p>Es ist unserer Meinung nach davon auszugehen, dass auch zukünftig ein Teil der jungen Schwangeren einen NIPT (als IGeL-Untersuchung) durchführen lassen werden. Auch hierbei machen Frauen und Paare sich die Entscheidung für oder gegen eine pränataldiagnostische Untersuchung nicht leicht. Sie erwarten ein Wunschkind und somit vorrangig Entlastung und Bestätigung von Normalität durch die Anwendung von Pränataldiagnostik.</p> <p>Ein auffälliger NIPT führt zu einer großen Verunsicherung (auch in Bezug auf mögliche falsch positive Ergebnissen) und ist daher zwingend durch eine differenzierte Ultraschalluntersuchung und eine weiterführende invasive Methode (möglichst durch eine CVS, bereits ab der 10./11. SSW möglich!) abzuklären. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Trisomie, so soll eine ergebnisoffene Beratung erfolgen. Auch das Recht auf Nichtwissen der Eltern muss hier Beachtung finden. Eine Entscheidung für einen Abbruch der Schwangerschaft erfolgt ggf. im Rahmen einer medizinischen Indikation.</p> <p>Jedoch bedeutet dies unter Umständen, dass durch eine zeitaufwendige pränatalmedizinische Stufendiagnostik, die molekulargenetischen Verfahren und den hohen Bedarf an professioneller Beratung in einigen Fällen Spätabbrüche zu bewältigen sind. Hier besteht dringender Handlungsbedarf bezüglich einer belastbaren Leitlinie und interdisziplinären Standards im Vorgehen.</p> <p>Die Definition einer Risikoschwangerschaft muss dezidiert überdacht werden, damit der NIPT indikationsbezogen den Schwangeren angeboten werden kann und diese ggf. davon profitieren. Neben den familiären Risiken (z.B. erbliche Chromosomenstörung, vorangehende Schwangerschaft mit Chromosomenstörung) erscheint es bezüglich des Risikos des Vorliegens einer Chromosomenstörung beim erwarteten Kind sinnvoll, weiterhin von der altersbezogenen Grenze von 35 Jahren, wie sie für die invasive Diagnostik gilt und/oder von den ggf. erhöhten Risiken, die sich bei einem Ersttrimester-Screening ergeben, auszugehen.</p> <p>Da sich auch schon in der Frühschwangerschaft bei der Routine-Ultraschalluntersuchung Befunde zeigen können, die ggf. eine weitere Abklärung bezüglich des Vorliegens einer Chromosomenstörung erfordern, ist es den Schwangeren auch nicht zuzumuten – wie jetzt geplant – bis zur 13. Schwangerschaftswoche auf eine weitere Abklärung durch eine NIPT-Untersuchung zu warten. Durch eine solche zeitliche Begrenzung werden diese Schwangeren wieder „gezwun-</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>gen“, zur weiteren Abklärung die stärker risikobelastete Chorionzottenbiopsie durchführen zu lassen, deren Ergebnis dann in der Regel nach drei Tagen – wie beim NIPT – vorliegt. pro familia fordert daher die Streichung dieser zeitlichen Beschränkung.</p> <p>Die im Entwurf des G-BA angeführten Argumente zur Begrenzung des NIPT auf einen späteren Zeitpunkt sind nicht stichhaltig. Die Versagerquote liegt nach der vollendeten 11. SSW bei nur 1 bis 2 Prozent. Dass andere europäische Länder, z.B. die Schweiz, von der 12. SSW für den NIPT ausgehen, liegt nicht an einer hohen Versagerquote, sondern daran, dass meist ein vorangehendes Ersttrimester-Screening empfohlen bzw. gefordert und auch kassenfinanziert wird.</p> <p>Auch das Argument, dass zur weiteren Abklärung eines pathologischen NIPT-Befundes die „Frühamniozentese erst ab der 15. SSW“ erfolgen kann, ist so nicht richtig. Durch die Chorionzottenbiopsie ist die Bestätigung des NIPT schon ab der 11. bis 12. SSW möglich, wobei die Befunde schon nach wenigen Tagen vorliegen.</p> <p>pro familia sieht in der professionellen psychosozialen und ärztlichen Beratung vor, während und nach einer pränataldiagnostischen Maßnahme eine Möglichkeit, die Schwangeren qualifiziert während ihres Entscheidungsprozesses zu unterstützen und damit zum sinnvollen und individualisierten Einsatz des NIPT beizutragen. Dies bedarf einer strukturell gestärkten Kooperation von niedergelassenen Gynäkolog*innen/ Pränataldiagnostiker*innen mit den psychosozialen Beratungsstellen.</p> <p>pro familia Standpunkt: Reproduktive und sexuelle Gesundheit und Rechte</p> <p>Frauen und Paare haben ein Recht auf informierte Entscheidungen im Kontext ihrer sexuellen und reproduktiven Gesundheit. Dazu zählt auch die Entscheidung für oder gegen pränataldiagnostische Maßnahmen (PND) während einer Schwangerschaft. Dies impliziert sowohl ein Recht auf Information, ein Recht auf Nichtwissen und ein Recht auf Teilhabe am medizinischen Fortschritt.</p> <p>Bei Vorliegen eines individuellen Risikos darf die Entscheidung für oder gegen einen risikoärmeren und als zuverlässig bewerteten nicht invasiven Pränatal Tests (NIPT) nicht von den finanziellen Möglichkeiten einer Schwangeren abhängig sein (Diskriminierung).</p> <p>Daher befürwortet pro familia die Aufnahmen des NIPT in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen innerhalb enger Grenzen der Anwendung bei definierten Risikoschwangerschaften im Kontext einer freiwilligen, professionellen psychosozialen Schwangerenberatung. Eine Ultraschalluntersuchung sollte im Regelfall dem molekulargenetischen Test vorausgehen (4). Eine</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Abklärung eines auffälligen Tests mittels invasiver Verfahren ist medizinisch zwingend. Die Entscheidung über einen Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischer Indikation ist nicht alleine auf das Ergebnis des NIPT zu begründen, da – in seltenen Fällen – falschpathologische Befunde vorkommen. Hier bedarf es einer guten Information und Beratung der Betroffenen.</p> <p>Frauen und Paare haben das Recht, sich ohne Stigmatisierung – auch bei einem auffälligen/pathologischen Befund – für das Austragen einer Schwangerschaft zu entscheiden. Dazu benötigen sie eine angemessene Unterstützung. Hierfür müssen die gesellschaftspolitischen Voraussetzungen geschaffen werden gemäß der UN Behindertenkonvention.</p> <p>Fazit: Stellungnahme des pro familia Bundesverbandes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pro familia spricht sich dafür aus, den NIPT bei definierten Risikoschwangerschaften aus Gründen der Gleichbehandlung in den Leistungskatalog der GKV aufzunehmen. [Hinweise zur Indikationsstellung, siehe unter 3.2] [Hinweise zur Beratung, siehe unter 3.3.1] 2. pro familia sieht zwei Möglichkeiten, ein konkretes Procedere festzulegen: 3. a. Analog des Schweizer Modells (5): ein Stufenmodell, in dem nach einer freiwilligen und kostenfreien psychosozialen Beratung zunächst das ETS (Ersttrimester-Screening) durch qualifizierte Ärzt*innen als Kassenleistung durchgeführt wird und nur bei einem erhöhten statistischen Risiko (1:1000) – nach Aufklärung der Schwangeren entsprechend den Vorschriften des GenGD – eine weitere Abklärung durch einen NIPT als Kassenleistung erfolgt. b. Der NIPT wird primär eingebettet in eine fachgebundene genetische Beratung entsprechend den Vorschriften des GenGD und eine freiwillige, kostenfreie psychosoziale Beratung (z.B. durch pro familia Berater*innen) und nach geeigneter Risiko-Stratifizierung, die die Komplexität des Themas berücksichtigt, als Kassenleistung durchgeführt. Sollte für die Risiko-Stratifizierung ein Ersttrimester-Screening notwendig sein, so müssen die Kosten hierfür als Kassenleistung übernommen werden. 		
92.	BVNP – Runder Tisch (14.04.2019)	E-Mail-Text: Der G-BA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens betreffend eines molekular-genetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL am 22.03.2019 folgenden Beschlussentwurf veröffentlicht:	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>„Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL“</p> <p>Dazu wurde von Ihnen bereits ein öffentlicher Diskurs angeregt, dem wir im Rahmen eines „Runden Tisches“ gefolgt sind. Über 50 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, teils stellvertretend für die verschiedenen, zu diesem Thema kompetenten medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände, Kirchen, Sozialverbände und Träger von psychosozialen Schwangerschaftskonflikt-Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und themenbezogenen Institutionen, haben einen internen Diskurs zu dem Thema „NIPT als Kassenleistung“ durchgeführt und im Rahmen einer Erklärung dazu Stellung bezogen. Soweit es zeitlich möglich war, haben viele Teilnehmerinnen und Teilnehmer diese Erklärung gezeichnet, teils stellvertretend im Namen der oben aufgeführten Institutionen.</p> <p>Beim „Runden Tisch“ sind Akteure im Gesundheitswesen zu Wort gekommen, die ihren beruflichen Schwerpunkt in der Beratung und Durchführung von und zu Pränatalmedizin haben, als auch Verbände und Akteure in der Gesundheitspolitik, die diese Entwicklung gesellschaftskritisch oder beruflich verfolgen. Es handelte sich um eine multiprofessionelle und interdisziplinäre Zusammensetzung, die in dieser Form einmalig war.</p> <p>Obwohl keine Berechtigung zur Stellungnahme vorliegt, möchten wir Ihnen die Gelegenheit geben, wegen der hohen Fachkompetenz der anwesenden Personen, die Bedenken und Erklärung des Diskurses vom 08.04.2019 aus Sicht derjenigen Akteure wahrzunehmen, die später von der Umsetzung des G-BA Beschlusses betroffen sind und aktiv in die Betreuung der Schwangeren eingebunden werden.</p> <p>Erklärung Runder Tisch: Ein Runder Tisch von Vertreterinnen und Vertretern der verschiedenen, zu diesem Thema kompetenten medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände, Kirchen, Sozialverbände und Träger von psychosozialen Schwangerschaftskonflikt-Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und themenbezogenen Institutionen (s. Anlage der Teilnehmerinnen und Teilnehmer) stellt zum aktuellen G-BA-Beschlussentwurf zum Thema NIPT als GKV-Leistung fest:</p> <p>Der aktuell vorliegende Beschlussentwurf des G-BA und der Entwurf zu den tragenden Gründen ist grundlegend überarbeitungsbedürftig:</p>	<p>Siehe zur Wertedebatte Zeile 3</p> <p>Siehe zu Fragen der Inklusion Zeile 10</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Beispielhaft wichtige Punkte sind die Definition der medizinischen Notwendigkeit und die Aktualisierung der Daten zur Testqualität des NIPT, das Fehlen anderer, im Rahmen der Pränataldiagnostik angewendeten Untersuchungsverfahren und der Bezug zu gesellschaftlichen Kontexten. Gleiches gilt für das Verständnis des Begriffs der Risikoschwangerschaft. Im Sinne einer sinnvollen, sachgerechten und nachhaltigen Lösung zur Versorgung von Schwangeren fordern die Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein Moratorium hinsichtlich des aktuellen G-BA-Methodenbewertungsverfahrens.</p> <p>Anlage der Unterzeichnerinnen und Unterzeichner: siehe Übersicht im Extranet der AG NIPD</p>		
93.	<p>AKF (30.04.2019)</p>	<p>Grundsätzliches:</p> <p>Der Verein hat seine Einschätzung zu Pränataldiagnostik seit 2009 kontinuierlich in verschiedenen Positionspapieren veröffentlicht.</p> <p>2009: Stellungnahme des Arbeitskreises Frauengesundheit (AKF) e.V. zur Gesetzesinitiative Spätabtreibung. Zwang und Bevormundung schwangerer Frauen lösen die Probleme der Spätabbrüche nach einer medizinischen Indikation nicht²</p> <p>2014: Nachdenken über neue Gentests in der Schwangerschaft: Stellungnahme der Gynäkologinnen im AKF³</p> <p>2017: Stellungnahme von 20 Gruppen und Organisationen: Keine Aufnahme weiterer selektiver Untersuchungen in die Regelversorgung!⁴</p> <p>Der AKF hat in diesen Stellungnahmen frühzeitig und zutreffend darauf hingewiesen, dass die Einführung der NIPT wie auch von weiteren Methoden der Pränataldiagnostik zu einer immer selbstverständlicheren Inanspruchnahme von immer detaillierteren, der Auswahl dienenden Screenings bei allen Föten führen wird.</p> <p>Dies hält der AKF weiterhin für gesellschaftlich äußerst bedenklich. Die von der Kindesentwicklung her notwendige Einheit von Mutter und Ungeborenem in der Schwangerschaft wird damit infrage gestellt. Die Bestimmung über Eigenschaften der kommenden Generationen rückt durch die bereits jetzt mögliche Sequenzierung des gesamten Genpools des Fötus in die Nähe der Machbarkeit. Diese Entwicklung sieht der AKF als nicht mehr aufzuhalten. Doch muss sie politisch gestaltet werden. Mit dieser Stellungnahme zur Kassenzulassung der NIPT wirkt der AKF als größter Zusammenschluss von unabhängigen Frauen-gesundheits-organisationen im deutschsprachigen Raum an dieser Gestaltung mit.</p> <p>Eigenschaften der Tests</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Die NIPT werden im Rahmen der Schwangerenvorsorge angeboten. Sie sind nicht-invasive Testmethoden, die für Frauen über ihre Ärzt*innen sowie das Internet erreichbar und bisher selbst zu bezahlen sind. Sie haben im Zeitraum 2002 bis 2014 zu einem Rückgang der invasiven Verfahren der Amniozentese und ab 2008 der Chorionzottenbiopsie geführt⁵. Diese letzteren Eingriffe können das Fortbestehen der Schwangerschaft gefährden.</p> <p>Schwangere Frauen verstehen die Tests in der Regel als Absicherung, dass sie ein gesundes Kind gebären werden. Die Tests werden de facto genutzt als Fahndungen nach genetischen Abweichungen an Embryonen und Föten, die aber nicht therapierbar sind. Die Tests sind nach wie vor nicht in der Lage, das Ausmaß und Ausformung der genetischen Normabweichung anzugeben, die nach der Geburt von leichten geistigen Einschränkungen - bei oft guter sozialer Kompetenz - bis hin zu solchen Eigenschaften gehen können, die ein Überleben in den ersten Lebenswochen ausschließen. Zahlenmäßig sehr viel häufiger sind Behinderungen aufgrund von Organdefekten des Fötus oder aufgrund von Geburtsschäden. Einen Test machen zu lassen, kann einer Schwangeren daher gar nicht die Beruhigung geben, die sie sich erhofft. Testergebnisse können auch Befürchtungen wecken, die die Schwangere vorher nicht hatte⁶. „Die quasi implizite Definition von Schwangerschaft als kontrollbedürftigem Risikofall – eben als Krankheit! – für die Mehrzahl der Frauen macht sie trotz ihres eigenen Wissens um die Normalität des Zustandes unsicher und befangen. Die Gesamtsituation der Medikalisierung von Schwangerschaft verhindert Gesundheit“ (Schücking 1994, S. 30)⁷.</p> <p>Die Tests bieten keine Diagnosen; sie geben nur Wahrscheinlichkeiten an. Dies bedeutet in der Praxis für diese Schwangerschaft:</p> <ul style="list-style-type: none"> •entweder wird mittels Blut der Frau ein Ungeborenes getestet, das ohnehin keine der testbaren Abweichungen in den gesuchten Genen hat - so in fast 100 Prozent der Schwangerschaften - •oder der Frau wird eine statistische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von bestimmten genetischen Abweichungen mitgeteilt. <p>Eine schwangere Frau muss sich dann intensiv damit auseinandersetzen, was die Mitteilung einer statistischen Wahrscheinlichkeit für sie und ihr Leben bedeutet. Ihr bleiben dann die in der Regel sehr belastenden Alternativen, das kommende Kind mit eben diesen Merkmalen anzunehmen oder einen Schwangerschaftsabbruch zu wählen. Wenn diese Diagnose spät in der Schwangerschaft erfolgt und der Abbruch gewählt wird, ist oft ein Fetozid erforderlich.</p> <p>Diese Folgen kommunizieren die Hersteller der Tests in ihren Testbeschreibungen online oder in der Öffentlichkeit unzureichend. Aus diesem Grundwissen die Betroffenen, bevor sie den Test durchführen lassen, häufig nicht, wie notwendig eine umfassende, nicht nur genetische, Beratung</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>ist. Studien belegen dies. Frauen bewerten insbesondere die Beratungen zu den Folgen der Testergebnisse für sich selbst und ihre Familie und zur Vorbereitung auf ein Leben mit einem behinderten Kind überwiegend als gut⁸.</p> <p>Die Möglichkeit der Testung des Bluts der schwangeren Frauen auf genetische Abweichungen führt zu einem verunsichernden und in der Regel die Schwangerschaft beeinträchtigenden Risikodenken der schwangeren Frau, ihres Partners oder ihrer Partnerin, wie auch in der Gesellschaft. Diese unerwünschten Konsequenzen für jede Schwangere wie auch für das gesellschaftliche Zusammenleben müssen weitaus genauer diskutiert und wissenschaftlich untersucht werden. Die Daten aus der Praxis der Kassenzulassung der NIPT in der Schweiz und in den Niederlanden weisen nicht darauf hin⁹. Gleichwohl sollte in weiteren Studien eruiert werden, ob eine Kassenzulassung möglicherweise diesen Trend weiter verstärkt.</p> <p>Gesellschaftliche Auswirkungen der NIPT auf behinderte Frauen und Männer</p> <p>Menschen, die mit solchen Behinderungen leben, die mit NIPT pränatal identifizierbar sind, können eine Kassenzulassung zu Recht als noch eindeutiger Botschaft wahrnehmen, nicht lebenswert zu sein.</p> <p>"Die gesellschaftlichen Signale sind ambivalent: Einer zunehmenden Leistungs- und Machbarkeitsorientierung in Wirtschaft und Gesellschaft, welche die Perspektiven des Lebens mit Behinderung einschränkt, stehen gesteigerte Inklusionsanstrengungen von Politik und Gesellschaft, aber auch gesteigerte Inklusionsmöglichkeiten aufgrund technologischer Innovationen gegenüber« (Brauer et al. 2016, S. 150)¹⁰.</p> <p>Dennoch wird durchaus angenommen, "dass sich die Situation von Menschen mit Behinderungen in den letzten Jahrzehnten sowohl hinsichtlich ihrer gesellschaftlichen als auch hinsichtlich ihrer beruflichen Teilhabe deutlich verbessert hat"¹¹</p> <p>Diese Tendenz ist auch seit der Einführung von NIPT im Jahr 2012 zu beobachten. Die Umsetzung der UN-Behindertenkonvention ist zum politischen Ziel in vielen Kommunen geworden. Sie führte u.a. in Berlin unter Mitwirkung des AKF zur Implementierung von ambulanten gynäkologischen Praxen für Frauen mit Mobilitätseinschränkungen. Gleichwohl erleben viele behinderte Frauen und Männer weiterhin strukturelle Diskriminierungen im Alltag, in der Bildung und am Arbeitsplatz. Die Frage ist allerdings, ob die Verhinderung der Kassenzulassung der NIPT tatsächlich ein Beitrag wäre, diese Diskriminierung zu reduzieren. Zudem muss abgewogen werden, in welchem Verhältnis die Nichtzulassung zur reproduktiven Selbstbestimmung der Frauen steht.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Anliegen des AKF</p> <p>Das vornehmliche Anliegen des AKF ist die Selbstbestimmung der Frauen zu fördern und ihre sexuellen und reproduktiven Rechte zu stärken. Daher tritt der AKF dafür ein, dass eine Frau selbst entscheidet, ob und unter welchen Bedingungen sie sich ein Leben mit Kind vorstellen kann, ob sie NIPT nutzt und wann der Befund einer genetischen Normabweichung für sie zu einer unerträglichen psychischen und ggf. körperlichen Belastung zu werden droht.</p> <p>Der AKF vertritt Selbstbestimmung, indem er für qualitativ hochwertige Rahmenbedingungen der Schwangerenvorsorge und damit auch für NIPT eintritt. Frauen sind dabei vor einer Anwendung umfassend zu informieren und auf Wunsch zu begleiten, damit sie für sich, soweit möglich, gute Wege des Umgangs mit Risikowahrscheinlichkeiten und der darin grundsätzlich angelegten Möglichkeit einer Tod-Leben-Entscheidung finden können. Nach ihrer Entscheidung sollen sie auch mit ihr leben können. Untersuchungen zeigen, dass dies für die langfristige Zufriedenheit der Frauen mit ihrer Entscheidung von erheblicher Bedeutung ist¹².</p> <p>Frauen haben nunmehr Zugang zu diesen Methoden, auch im Ausland und über das Internet, und sie nutzen sie in Deutschland jedes Jahr, ausgehend von der Zahl der Schwangerschaften, vermutlich zu Hunderttausenden. Die frühe Testung kann Frauen Zeit für eine individuelle, fundierte Entscheidung auf der Basis ihrer Wertvorstellungen verschaffen, aber auch, falls sie sich für einen Abbruch entscheiden, einen früheren und unkomplizierteren Schwangerschaftsabbruch. Der AKF ist gleichzeitig besorgt über das sich ausweitende Spektrum der möglichen pränatalen genetischen Analyseverfahren, die inzwischen in Einzelfällen sogar eine Komplettszenierung des fetalen Genoms aus dem mütterlichen Blut erlauben. Er dringt auf eine politische Entscheidung zu dieser Möglichkeit in Deutschland.</p> <p>Der AKF versteht und respektiert die unterschiedlichen Interessen von Frauen, niedergelassenen Ärzt*innen, Pränataldiagnostiker*innen, Hebammen und Gruppen, die sich für die Rechte von Menschen mit Behinderungen einsetzen. Alle diese Gruppen sind als Mitglieder im AKF vertreten. Allen gemeinsam ist, dass sie die informierte reproduktive Selbstbestimmung der Frauen vertreten, und ihre gesundheitliche Versorgung als prioritäres Ziel haben.</p> <p>Dieses Ziel unterstützt auch die Fachgruppe der Frauenärztinnen im AKF, indem sie sich dafür ausspricht, dass in der Schwangerenbetreuung die Beratung zu genetischen Tests qualifiziert, ergebnisoffen und auch ausreichend honoriert sein muss. Die beratende Person solle keinen ökonomischen Vorteil von der Durchführung des Tests haben. Anlässlich einer internen Fachveranstaltung am 26.05.2017 ergab sich eine Tendenz für eine autonome Entscheidung der Frauen und den Aspekt der sozialen Gerechtigkeit, also für die Übernahme durch die GKV. Ärztliche wie</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>psychosoziale Beratung einerseits und Durchführung der NIPT andererseits sollten von unterschiedlichen Personen übernommen und getrennt vergütet werden.</p> <p>Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik und medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch</p> <p>Genauere Zahlen zur Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik in Deutschland sind nicht bekannt, so das IQWiG in seinem Bericht zu NIPT vom 30.04.2018¹³. Der Deutsche Ethikrat wies bereits im Jahr 2013 darauf hin, dass selbst die prozentual niedrigen falsch-positiven Testergebnisse der NIPT aufgrund der hohen Zahl der Testungen zum Schwangerschaftsabbruch bzw. zum Fetozid von Hunderten von gesunden Ungeborenen jährlich in Deutschland führen¹⁴. Die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche nach medizinischer Indikation wird sich weiter erhöhen mit der Steigerung der Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik und aufgrund des steigenden Alters der Gebärenden. Während die Gesamtzahl der Abbrüche in Deutschland tendenziell abnimmt, hat der Anteil der Abbrüche nach medizinischer Indikation und die Anzahl der Spätabbrüche an allen Abbrüchen – also der Schwangerschaftsabbrüche nach der 22. bzw. 23. Schwangerschaftswoche, ab der die extrauterine Lebensfähigkeit des Kindes wahrscheinlicher wird – über die Jahre deutlich zugenommen; so stiegen die Abbrüche nach der vollendeten 22. SSW p. c. von 4,18 im Jahr 2010 auf 6,46 im Jahr 2017 pro 1000 Abbrüche weiter an¹⁵.</p> <p>Informationen und nichtzutreffende Versprechungen der Hersteller</p> <p>Schwangere informieren sich über die NIPT sehr häufig schon über das Internet, bevor sie sich ärztlich beraten lassen. Die Internetseiten der Hersteller (zum Beispiel von Harmony Prenatal Test® und PränaTest®) werben mit Headlines wie PraenaTest® schafft Wissen - ohne Risiko für das Kind¹⁶. Dies, wie auch der Name des Tests, „Harmony“, kann verharmlosend bis grob anstößig wirken, da ein Abbruch der Schwangerschaft implizit in Kauf genommen wird. Die Hersteller weisen nicht darauf hin, dass die Tests nur dann sinnvoll sind, wenn vorab die Schwangere, ggf. unter Zuhilfenahme von psychosozialer Beratung, erwägt, welche Folgen ein positiver Befund hätte, nämlich einen unter Umständen belastenden Schwangerschaftsabbruch oder ein Austragen der Schwangerschaft im Wissen um die - ggf. lebensbehindernde - Beeinträchtigung des Kindes.</p> <p>Die Hersteller informieren unzureichend und unzutreffend. Da Frauen diese Testverfahren auch selbst im Ausland bestellen - Praktiker sprechen davon, dass die Frauen dies immer häufiger vor der ersten Schwangerschaftsvorsorge tun -, sollten die Hersteller verpflichtend einen Hinweis auf</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>die psychosozialen Beratungsmöglichkeiten gemäß § 2a SchKG in die Produktinformation aufnehmen. Diesen Hinweis muss laut § 2 a SchKG auch jeder Arzt oder Ärztin, der/die einen abweichenden pränataldiagnostischen Befund feststellt, der Schwangeren erteilen.</p> <p>Der AKF stellt die Frage, ob nicht im Grunde die Werbung der Hersteller im Internet für Praena-Test®, Harmony® und vergleichbare Tests als Förderung des Schwangerschaftsabbruchs anzusehen wäre und daher unter das Werbeverbot des § 219 a StGB fällt. Mit Hinsicht auf einen lukrativen Markt und Verkauf, der einen ganz erheblichen Vermögensvorteil verschafft, wird unvermeidbar gleichzeitig Werbung dafür gemacht, den untersuchten Fötus im Falle eines positiven Befundes vor dem Geburtstermin abzutreiben. Ohne die Möglichkeit des Schwangerschaftsabbruchs würde eine Testung in der Schwangerschaft mangels Therapiemöglichkeiten nur für die wenigen Frauen Sinn ergeben, die auch ein unter Umständen schwer behindertes Kind bis zur Geburt austragen wollen. Hier werden aus Sicht des AKF auch die Grenzen des nach dem Gesetz über den unlauteren Wettbewerb Erlaubten tangiert (u.a. § 5 II UWG: Vorenthalten von - wesentlichen- Informationen).</p> <p>Zu ihrer Entlastung verweisen die Internetseiten der Hersteller allgemein auf die ärztliche Beratung und das Gendiagnostikgesetz. Das reicht nach Überzeugung des AKF in Anbetracht der Möglichkeiten der Direct-to-Consumer-Nutzung über das Internet bei weitem nicht aus.</p> <p>Alle Hersteller der Tests sollten verpflichtet werden, darauf hinzuweisen, dass „nur ein Viertel der Behinderungen, die mit der Geburt vorhanden sind, pränatal erkannt werden. Die meisten Behinderungen, die lebenslang auftreten (95 %), entstehen ... erst nach der Geburt, beispielsweise durch Unfälle oder Erkrankungen“¹⁷, Behinderungen mit anderen als genetischen Ursachen können schwerwiegender und belastender für die Eltern sein können als die häufigste Genabweichung, nämlich der Trisomie 21. Zudem muss die Konsequenz des möglicherweise zu wählenden Spätabbruchs in den Produktinformationen deutlich benannt werden. Viele betroffene Frauen schildern einen Spätabbruch als besonders traumatische Gebärens- und Lebenserfahrung.</p> <p>Kritik an einer baldigen Kassenzulassung</p> <p>Der AKF hat die am 08.04.2019 in Berlin auf einer Veranstaltung des Berufsverbands niedergelassener Pränatalmediziner e.V. verfasste Erklärung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mitunterzeichnet. Grund dafür ist, dass der AKF folgende darin aufgeführte Forderungen unterstützt:</p> <p>"Der aktuell vorliegende Beschlussentwurf des G-BA und der Entwurf zu den tragenden Gründen ist grundlegend überarbeitungsbedürftig: Beispielhaft wichtige Punkte sind die Definition der medizinischen Notwendigkeit und die Aktualisierung der Daten zur Testqualität zur NIPT, das Fehlen</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>anderer, im Rahmen der Pränataldiagnostik angewendeten Untersuchungsverfahren und der Bezug zu gesellschaftlichen Kontexten. Gleiches gilt für das Verständnis des Begriffs der Risikoschwangerschaft."¹⁸</p> <p>Empfehlungen des AKF</p> <p>Sollten der Bundestag und der G-BA sich trotz der dargelegten Bedenken und ohne deren vorausgehender Klärung für die beabsichtigte Form der Kassenzulassung entscheiden, muss auf die Rahmenbedingungen besonders geachtet werden, in denen die Tests an Frauen angewendet werden.</p> <p>So befürwortet der AKF die in seinen tragenden Gründen bekundete Absicht des G-BA¹⁹,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anwendung des Tests nur im Einzelfall bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken als Kassenleistung zuzulassen, ein Screening somit nicht anzustreben (was sich bereits in der Vergangenheit als schwierig erwiesen hat) • die aktuell verfügbaren Testverfahren so weit wie möglich zu ersetzen Dies insbesondere dann, wenn sie mit Risiken für Mutter und Ungeborenes verbunden sind oder dann, wenn sie von den Frauen als IGeL-Leistungen zu vergüten sind, deren Sensibilität und Spezifität, somit deren Nutzen, nicht denjenigen der NIPT gleichkommt²⁰ • den Kassenersatz nur bei Beratung durch einen Arzt/ Ärzt*in mit Qualifikation gemäß GenDG und Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission zuzulassen • die verpflichtende Verwendung der bei IQWiG zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 in Auftrag zu gebenden Versicherteninformation anzuordnen²¹. • auch den Herstellern der Tests aufzuerlegen, diese Versicherteninformation des IQWiG auf ihren Websites zu veröffentlichen. • Die Versicherteninformation sollte Nutzen und Risiken evidenzbasiert, verständlich und übersichtlich in absoluten Zahlen aufzeigen. Zudem sollte sie nach Auffassung des AKF Hinweise auf das Recht auf Nichtwissen sowie die unter Umständen belastenden Gewissenskonflikte durch die Diagnostik enthalten, durch die Frauen und ihren Partner*innen unter Umständen schwer zu verkraftende Lebensentscheidungen aufgebürdet werden. 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<ul style="list-style-type: none"> • Auch muss ausführlich auf die bei spätem Schwangerschaftsabbruch notwendige Durchführung eines Fetozids hingewiesen werden, der sehr belastend ist für die Frau und ihre Partner*in als auch das durchführende medizinische und pflegerische Personal. <p>Wenn diese Voraussetzungen erfüllt wären, würde der AKF eine Kassenzulassung unterstützen, und zwar aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus Gerechtigkeitserwägungen sollten auch Risikoschwangere mit geringem Einkommen die frühe Testung in Anspruch nehmen können und über rechtzeitige frühe, sensitive und spezifische Testung verfügen können, sofern sie dies möchten. Es sollte nicht dazu kommen, dass Frauen mit wenig Einkommen erst spät erfahren können, ob eine genetische Abweichung vorliegt und entsprechend spät sich erst entscheiden können, ob sie die Schwangerschaft fortsetzen. Es sollte nicht dazu kommen, dass Kinder mit genetischen Normabweichungen vorrangig bei den Familien aufwachsen, die über die geringsten persönlichen und finanziellen Ressourcen verfügen. • Aufgrund der frühzeitigen Verfügbarkeit der NIPT hätte eine Risikoschwangere ausreichend Zeit, ihre eigenen Ziel- und Wertvorstellungen im Rahmen der vorhergehenden Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG zu klären, Missverständnisse und Irrtümer auszuräumen. Sie muss sich dadurch nicht übereilt entscheiden und kann sich zu den Gestaltungsmöglichkeiten eines Lebens mit einem behinderten Kind erkunden, was auch die Geburt eines voraussichtlich nicht lebensfähigen Neugeborenen heißen kann. Frauen, denen eine höchstwahrscheinlich das Leben ihres ungeborenen Kindes akut bedrohende (infauste) Diagnose mitgeteilt wird, sollten auch auf eine bewusste Entscheidung für das mögliche Weitertragen und Gebären des Kindes aufmerksam gemacht werden²². <p>Durch Erlass von Rahmenbedingungen und Ausführungsverordnungen sollte - zusätzlich zu den oben genannten Vorhaben des G-BA - normierend auf die ärztliche Schwangerenvorsorge hingewirkt werden. Dazu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Aufgaben und das Zusammenwirken von Pränataldiagnostiker*innen, niedergelassenen Frauenärzt*innen, Hebammen, psychosozialer Beratung und ggf. Palliativversorgung zu klären • die Trennung der beratenden Funktion von der durchführenden Funktion der Testung • die Schaffung von angemessenen Regelsätzen mit eigener Abrechnungsziffer und Zeitvorgaben (mindestens 20 Minuten) für die Beratung durch niedergelassene Frauenärzt*innen 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<ul style="list-style-type: none"> • die Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Ärzt*innen und psychosozialen Beratungsstellen, Interessengruppen von verwaisten Eltern und möglichst auch von Palliativbegleitung für Neugeborene und ihre Eltern auf kommunaler Ebene (u.a. durch eine eigene Abrechnungsziffer der Ärzt*innen / Hebammen / Kliniken) • die Möglichkeit der Entlastung und Unterstützung der beratenden und ausführenden medizinischen Fachkräfte durch Teamsupervision, mit entsprechenden Gebührensätzen in den Mutterschaftsrichtlinien • die gesetzliche Absicherung der der Testung vorausgehenden Aufklärung und Beratung gemäß SchwKG • Verankerung einer ergebnisoffenen, wertfreien Beratung für Frauen, denen eine höchstwahrscheinlich das Leben ihres ungeborenen Kindes akut bedrohende (infauste) Diagnose mitgeteilt wird, samt Hinweis auf die Option des Weitertragens und Gebärens des Kindes am Termin • klare Regelungen in den Mutterschaftsrichtlinien, um die Widersprüchlichkeit der deutschen Praxis, die einerseits die Schwangerschaft nach NIPT abzuberechnen befördert und sich andererseits für die Lebensrettung extrem Frühgeborener bei unter Umständen hohem Behinderungsrisiko einsetzt²³ • der Schutz der Würde von Menschen mit den getesteten Normabweichungen durch wertschätzende Darstellung in der Versicherteninformation und in den Medien der Krankenkassen • die Förderung umfassender wissenschaftlicher Forschung zu den Langzeitfolgen eines primär auf Risiko bezogenen Denkens für jede Schwangere, die geborenen Kinder, die Familien und die Gesellschaft • ausreichende finanzielle Unterstützung für Selbsthilfegruppen von Eltern behinderter Kinder sowie behinderter Menschen, die Information und Beratung zum Leben mit Behinderung für interessierte schwangere Frauen durch die Krankenkassen • und nicht zuletzt das Hinwirken auf die Einhaltung des Gesetzes gegen unlauteren Wettbewerb durch die Hersteller. <p>Die politische Diskussion über die Änderung der Mutterschaftsrichtlinien (MSR) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften sieht der AKF als Chance zu einer umfassenden politischen Willensbildung in der Gesellschaft. Sie kann helfen,</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>die Menschenrechte von Frauen, Männern und Kindern mit genetischen Normabweichungen in unserer Gesellschaft zu stärken und sie und ihre Familien angemessen zu unterstützen. Nur wenn die UN Menschenrechtskonvention verwirklicht wird, können gesellschaftliche Lösungen auf der Basis der reproduktiven Selbstbestimmung der schwangeren Frauen gefunden werden.</p> <p>Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte Juliane Beck, Vorstandsmitglied des Arbeitskreis Frauen-gesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V., E-Mail: beck@akf-info.de</p> <p>Der Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V. (AKF) ist der größte unabhängige Zusammenschluss von Frauengesundheitsorganisationen und von engagierten Frauen zu Frauengesundheiten in deutschsprachigen Ländern. Der AKF® besteht seit 1993 und ist ein gemeinnützig anerkannter Verein und eine Non-Profit-Organisation.</p> <p>Zum AKF gehören Hebammen, Ärztinnen, Psychologinnen und Pädagoginnen, Heilpraktikerinnen, Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlerinnen, Juristinnen, in den Pflegeberufen Tätige, in der Selbsthilfe Engagierte, Gesundheitswissenschaftlerinnen, außerdem Berufsverbände, Frauengesundheitszentren und Selbsthilfeverbände, Frauenberatungsstellen wie auch weitere Organisationen. Der AKF vertritt die Interessen von Frauen als Patientinnen, als Expertinnen und als Bürgerinnen.</p> <p>2</p>		
94.	<p>Amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH (02.05.2019)</p>	<p>amedes, der führende Labormedizin-Anbieter in der Gynäkologie, Humangenetik und bei NIPT (fetalis-Test), befürwortet den Vorschlag des G-BA zur Abrechenbarkeit der Nicht-invasiven Pränatal-Testung (NIPT) auf Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der MU-RL. amedes spricht sich allerdings für einige Feinjustierungen aus, damit dieser sinnvolle G-BA-Ansatz auch in der täglichen Routine der Schwangerenbetreuung seine optimale Wirkung erzielen kann.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>nein</p>
95.	<p>FMF (02.05.2019)</p>	<p>Die FMF-Deutschland ist ein gemeinnütziger Verein (www.fmf-deutschland.info), der sich aus speziell ausgebildeten Frauenärzten (Pränataldiagnostikern), Human-genetikern und Laborärzten zusammensetzt und sich zum Ziel gesetzt hat, allen interessierten Schwangeren bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel eine standardisierte vorgeburtliche Diagnostik zukommen zu lassen, die über die übliche Mutterschaftsvorsorge hinausgeht und allerhöchsten Qualitätsansprüchen genügt. Mittlerweile haben sich mehr als 5000 GynäkologInnen in Deutschland über ein spezielles Schulungsprogramm der FMF-Deutschland für das sog. Ersttrimester-screening zur</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Risikopräzisierung für die häufigsten Trisomien und für strukturelle Fehlbildungen (z.B. Herzfehler) zertifizieren lassen. Zur Überprüfung der Untersucherqualität erfolgt ein jährliches AUDIT, das zentral von der FMF-Deutschland organisiert wird.</p> <p>Die Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF-D) befürwortet den Vorschlag des G-BA zur Abrechenbarkeit der Nicht-invasiven Pränatal-Testung (NIPT) auf Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien.</p>		
96.	<p>ALM (03.05.2019)</p>	<p>Einleitung: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Einleitung eines Stimmnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 91 Absatz 5a, § 92 Absatz 1b und § 92 Absatz 7d SGB V zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPT) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), beschlossen und die Beteiligten zur Abgabe einer Stellungnahme aufgefordert. Die oben genannten Stimmnehmenden zählen demnach zwar nicht zum Kreis der offiziell Stimmnahmeberechtigten. Gleichwohl sind sie an der Durchführung der Leistung und an der Befundung maßgeblich beteiligt. Deshalb erachten es die Akkreditierten Labore in der Medizin - ALM e.V. als notwendig, hier ihre Argumente in die Diskussion einzubringen.</p> <p>Hintergrund: Beim nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) wird aus dem mütterlichen Vollblut zellfreie (fetale) DNA isoliert und mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung, Sondenhybridisierung oder speziellen Amplifikations-Verfahren analysiert. Fehlverteilungen der Chromosomen 21, 18 und 13 sowie der Geschlechtschromosomen des Fetus können so aus mütterlichem Blut nachgewiesen werden. Eine statistische Auswertung liefert ein Resultat in Form eines adjustierten Risikos mit Schwellenwert. Durch die Anwendung eines NIPT mit der im vom G-BA erstellen Beschlussentwurf geforderten Testgüte kann bei entsprechender Risikokonstellation eine invasive Diagnostik (i.d.R. Fruchtwasseruntersuchung) – allerdings nur für die Fragestellung auf das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 – entfallen und auch nur sofern durch die robuste Einschätzung über das Nichtvorliegen einer Trisomie weitere Konsequenzen für den Schwangerschaftsverlauf nicht mehr gegeben sind. Weist das Ergebnis des NIPT auf das Vorliegen einer Trisomie hin, ist, laut G-BA die weiterführende Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung indiziert – sofern eine Beendigung der Schwangerschaft eine Handlungsoption darstellt.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>NIPT/NIPD unterliegt/unterliegen den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), d.h. neben einer qualifizierten Beratung (entweder im Rahmen einer genetischen Beratung durch den Humangenetiker oder fachgebunden durch den betreuenden Gynäkologen) ist die schriftliche Einwilligung der Schwangeren erforderlich. Auffällige NIPT/NIPD-Befunde müssen in einem qualifizierten Beratungsgespräch mitgeteilt werden.</p>		
97.	<p>Bundesvereinigung Lebenshilfe (03.05.2019)</p>	<p>Stellungnahme: Die Bundesvereinigung Lebenshilfe setzt sich seit über 60 Jahren als Selbsthilfvereinigung, Eltern- und Fachverband für Menschen mit geistiger Behinderung und ihre Familien ein. In über 500 Orts- und Kreisvereinigungen, 16 Landesverbänden und rund 4.300 Diensten und Einrichtungen der Lebenshilfe sind mehr als 125.000 Mitglieder aktiv. Die Ziele der Lebenshilfe sind umfassende Teilhabe und Inklusion sowie die Umsetzung der Behindertenrechtskonvention der Vereinten Nationen in Deutschland.</p> <p>1. Vorbemerkung:</p> <p>Die Bundesvereinigung Lebenshilfe hat sich in ihrem Positionspapier zu vorgeburtlichen Untersuchungen (siehe Anlage) gegen die Finanzierung von Bluttests auf Trisomie 21 durch die gesetzliche Krankenversicherung ausgesprochen. Auch die gemeinsame Stellungnahme „Ja zur Vielfalt des menschlichen Lebens“ (siehe Anlage) spricht sich gegen eine Finanzierung durch Krankenkassen aus.</p> <p>Stattdessen fordert die Bundesvereinigung Lebenshilfe eine umfassende Beratung zum Leben mit Down-Syndrom, insbesondere im Rahmen der im Gendiagnostikgesetz bereits verankerten Beratung vor und nach genetischer Diagnostik wie auch der im Schwangerschaftskonfliktgesetz bereits vorgesehenen Beratung bei auffälligem Befund. Obwohl beide Gesetze schon seit langem gelten, berichten Frauen und Paare immer wieder von unzureichender, auf die Abtreibung des Kindes zielender Beratung, die eben nicht als Grundlage für eine ergebnisoffene Entscheidung für oder gegen die Fortsetzung einer Schwangerschaft geeignet ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund die Finanzierung von Bluttests auf Trisomie 21 durch die gesetzlichen Krankenkassen vorzusehen, verschärft die gesellschaftliche Erwartungshaltung an Schwangere, auszuschließen, dass ein Kind mit Trisomie zur Welt kommt.</p> <p>Die Bundesvereinigung Lebenshilfe nimmt als positiven Aspekt wahr, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschlussentwurf zumindest eine Begrenzung der Krankenkassenfinanzierung der nicht invasiven Pränataldiagnostik vorsieht. In diesem Zusammenhang verweist die Lebenshilfe auch auf die gemeinsame Stellungnahme von donum vitae und dem</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Wertedebatte Zeile 3</p> <p>Siehe zu Fragen der Inklusion Zeile 10</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Bundesverband der niedergelassenen Pränatalmediziner, die Voraussetzungen für die Finanzierung bei medizinisch indizierten Fällen benennt – der Grundlage, auf der üblicherweise Verfahren in den Leistungskatalog der Krankenversicherung aufgenommen werden. Eine Kostenübernahme ohne medizinische Indikation ist in jedem Fall abzulehnen.</p> <p>Die Eckpunkte für eine medizinische Indikationsstellung sind hinreichend klar zu formulieren, um tatsächlich eine Begrenzung der Indikation auf diese Fälle sicherzustellen, da eine Ausweitung jedenfalls zu erwarten ist. In diesem Zusammenhang weist die Lebenshilfe darauf hin, dass schon die Aufnahme der Bluttests in die Mutterschaftsrichtlinie dazu führt, einen „medizinischen Nutzen dieser Tests“ für Schwangere und die behandelnden Frauenärztinnen und –ärzte zu suggerieren.</p> <p>Stellungnahme der Verbände: „JA“ zur Vielfalt des menschlichen Lebens! Gemeinsame Stellungnahme Deshalb</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung über das Leben mit Beeinträchtigungen! • Keine Bluttests auf genetische Abweichungen (NIPT) auf Kassenkosten! • Mehr und bessere Beratungsangebote vor, während und nach vorgeburtlichen Untersuchungen mit Beteiligung der Behindertenselbsthilfe! <p>Den Bluttest auf genetische Abweichungen (NIPT) in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufzunehmen bedeutet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Angst vor Behinderung zu verstärken. • Die Diskriminierung von Menschen mit Beeinträchtigungen zu verschärfen. • Menschen mit Beeinträchtigungen in unserer Gesellschaft als „vermeidbar“ und nicht willkommen zu bewerten. • Die Verpflichtungen der UN Behindertenrechtskonvention nicht zu beachten. • Mit dem Eindruck, dieser Test sei medizinisch sinnvoll, falsche Hoffnungen bei werdenden Eltern zu wecken. • Den Druck auf Schwangere „alles zu tun, alles zu testen“ zu erhöhen. • Die Tür für die Kassenzulassung weiterer Tests auf genetische Merkmale zu öffnen. 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Positionspapier der Lebenshilfe:</p> <p>Die Lebenshilfe setzt sich seit 60 Jahren für Menschen mit Behinderung ein. Besonders für Menschen, die geistig behindert genannt werden. Wir sagen auch: Menschen mit Lernschwierigkeiten. Die Lebenshilfe findet: Es ist normal verschieden zu sein. Jeder Mensch ist einzigartig und wertvoll. Menschen mit Behinderung und ihre Familien sollen die Unterstützung bekommen, die sie brauchen. Und niemand soll Menschen mit Behinderung ausgrenzen. Die Lebenshilfe hat einen Text dazu geschrieben. Darin sagt sie ihre Meinung zu Untersuchungen in der Schwangerschaft. Schwangere Frauen können verschiedene Untersuchungen machen lassen. So können sie sehen, ob es dem Kind gut geht. Das nennt man vorgeburtliche Untersuchungen. Es gibt auch Untersuchungen, die vor der Geburt zeigen: Das Baby hat eine Behinderung. Dann wird das Kind häufig abgetrieben. Das heißt: Es kommt nicht zur Welt. Manchmal bereiten sich die Eltern auch auf das Kind mit Behinderung vor. Zum Beispiel suchen sie ein besonderes Krankenhaus für die Geburt aus. Und bereiten zuhause alle für das Kind vor. Seit fünf Jahren gibt es eine Blut-Untersuchung. Damit kann man am Anfang der Schwangerschaft feststellen, ob das Kind ein Down-Syndrom hat. Diese Untersuchung könnte man bei allen Frauen machen. Das heißt dann Reihen-Untersuchung. Die Lebenshilfe findet: Alle Menschen sind gleich viel wert. Deshalb ist es nicht in Ordnung, bei allen Schwangeren nach Menschen mit Down-Syndrom zu suchen. Die Krankenkasse soll eine solche Untersuchung nicht bezahlen. Schwangere müssen vor den Untersuchungen gut beraten werden. Zum Beispiel: Was kann die Untersuchung herausfinden? Wie ist das Leben mit einem behinderten Kind?</p> <p>Einführung</p> <p>Die Lebenshilfe steht für die Interessenvertretung von Menschen mit geistiger Behinderung und ihrer Familien. Vor fast 60 Jahren haben Eltern und Fachleute sie als „Lebenshilfe für das geistig behinderte Kind“ gegründet. Damit hat sich die Lebenshilfe von Anfang an für eine bedarfsgerechte Unterstützung von Kindern mit Behinderung eingesetzt – da, wo sie und ihre Familien leben. Seit ihrer Gründung hat sich die Lebenshilfe auch darum bemüht, das Bild von Menschen mit geistiger Behinderung in der Gesellschaft zu verändern: Bei ihrer Gründung galten Kinder mit geistiger Behinderung als „bildungsunfähig“, und nicht lange zuvor im Nationalsozialismus sogar als lebensunwert. Tom Mutters, der Gründer der Lebenshilfe, war es, der sich mit der noch jungen Bürgerbewegung für die Schaffung geeigneter Schulen und die Einführung der Schulpflicht für Kinder mit geistiger Behinderung in den sechziger Jahren einsetzte. Tom Mutters machte mit seinen Mitstreitern, mit Eltern und Fachleuten deutlich, Menschen mit geistiger Behinderung können und wollen lernen, können und wollen arbeiten. Seit dieser Zeit hat sich eine Menge getan,</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>dennoch begegnen Menschen mit geistiger Behinderung auch heute noch Vorbehalten und Vorurteilen in der Gesellschaft. Diesen entgegenzuwirken sieht die Lebenshilfe nach wie vor als sehr dringliche Aufgabe an.</p> <p>Ausgangslage</p> <p>Untersuchungen während der Schwangerschaft wurden eingeführt, um die Müttersterblichkeit zu vermindern und die Gesundheit von Mutter und Kind zu bewahren. Daneben wurden schon seit Anfang der sechziger Jahre Untersuchungen auf mögliche Behinderungen des Ungeborenen durchgeführt. Daraus entwickelten sich in den folgenden Jahrzehnten vorgeburtliche Untersuchungen, die Pränataldiagnostik, die gezielt nach bestimmten Behinderungen suchen. Das Ziel der Pränataldiagnostik ist die frühzeitige und vollständige Diagnose von Veränderungen der Chromosomen wie beispielsweise der Trisomie 21, genetischen Störungen wie beispielsweise der Mukoviszidose oder auch Fehlbildungen mit und ohne genetische Ursachen. Dazu werden Ultraschall, Fruchtwasseruntersuchungen und seit 2012 eine Untersuchung genetischen Materials aus dem Blut der Mutter eingesetzt. Pränataldiagnostik wird selektiv genannt, wenn sich aus ihren Ergebnissen in der Regel keine therapeutischen Maßnahmen ableiten, sondern nur die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch. Der Anlass zur Durchführung der Pränataldiagnostik ist unterschiedlich: Nach einer Untersuchung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung erfolgt in fünf von sechs der Schwangerschaften eine pränatale Diagnostik¹ in Bezug auf eine Behinderung des Kindes. Diese Untersuchungen erfolgen zumeist ohne medizinische Indikation und sind eher mit Reihenuntersuchungen zu vergleichen als mit einer gezielten Diagnostik. Bei Frauen, die ein erhöhtes familiäres Risiko aufweisen, bereits ein Kind mit Behinderung bekommen haben oder bei denen sich bestimmte Vorzeichen einer Behinderung gezeigt haben, findet dagegen eine gezielte Untersuchung statt. Bei dieser Form der Pränataldiagnostik findet häufig eine humangenetische Beratung und Aufklärung statt, nach der die durchzuführenden Maßnahmen geplant werden.</p> <p>¹ <i>Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik. Repräsentative Befragung Schwangerer zum Thema Pränataldiagnostik 2006, BZgA Düsseldorf (2007)</i></p> <p>Bei der ungezielten Pränataldiagnostik dagegen ist eine umfassende Aufklärung und Information der werdenden Mutter sehr selten². Dafür sind Ärzte in ihrer Ausbildung zu qualifizieren und regelmäßig weiterzubilden. Die Lebenswirklichkeit der Menschen mit Behinderung und ihrer Familien – speziell der Menschen mit Down-Syndrom – muss Bestandteil der Ausbildung der Ärzte sein. Aus der Weiterentwicklung der Pränataldiagnostik, könnte man den Schluss ziehen, dass</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>die Gesellschaft ein besonders großes Interesse an der Vermeidung behinderten Lebens hat. Parallel dazu ist allerdings festzustellen, dass der gesetzliche Schutz von Menschen mit Behinderung, ihre zunehmende Gleichstellung und die individuellen Unterstützungs- und Fördermöglichkeiten für Menschen mit Behinderung aktuell besonders ausgeprägt sind. Daraus lassen sich zwei parallele gesellschaftliche Trends ableiten: Einerseits passiert viel, damit Kinder mit Behinderung nicht geboren werden, sondern einem Abbruch zugeführt werden. Andererseits werden Menschen mit Behinderung umfassend unterstützt, wenn sie geboren sind. Zumeist bereitet die Aufklärung zu vorgeburtlichen Untersuchungen in Deutschland Frauen und Paare nicht auf den Befund einer Behinderung vor. Es wird häufig weder zum weiteren Vorgehen noch über das Leben mit einem behinderten Kind aufgeklärt. Dagegen kann die gesellschaftliche Erwartungshaltung, ein Kind mit Behinderung müsse nicht mehr sein, dazu führen, dass es Eltern schwerer fällt, ihr Kind mit Behinderung anzunehmen. Da 95 % der Behinderungen nach der Geburt entstehen, bleibt Behinderung jedenfalls ein Phänomen unserer Gesellschaft. Daher sollte ein Leben mit Behinderung nicht zusätzlich durch einen diskriminierenden Blick erschwert werden. Die UN-Behindertenrechtskonvention steht dafür, Menschen mit Behinderung in ihrem Beitrag für die Gesellschaft wertzuschätzen³ – diese Verpflichtung hat Deutschland mit der Ratifizierung übernommen. Grundsätzlich ist eine Beratung durchzuführen, besonders bei auffälligen Befunden vorgeburtlicher Untersuchungen. Die Beratung soll unabhängig und ergebnisoffen sein. Dabei müssen auch die positiven Aspekte im Leben von Menschen mit Behinderung und ihrer Familien – speziell der Menschen mit Down-Syndrom thematisiert werden. Dies ist ein notwendiger Bestandteil der Dokumentation. Auch mit der Einführung des Bluttests bleibt das Dilemma bestehen, dass ausgerechnet das Down-Syndrom die Leitbehinderung der Pränataldiagnostik ist, obwohl Menschen mit Down-Syndrom in unserer Gesellschaft ein glückliches und erfülltes Leben führen können – häufig weitgehend selbstständig.</p> <p>² BZgA aaO; zusätzlich Woopen et al. 2013</p> <p>³ Siehe Präambel m) und Artikel 8 der Convention on the Rights of Persons with Disabilities, UN Doc. A/RES/61/106, 2007,</p> <p>Deutsche Übersetzung beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales unter http://www.bmas.de/DE/Service/Publikationen/a729-un-konvention.html</p> <p>Forderungen der Lebenshilfe</p> <p>1. Menschen mit und ohne Behinderung haben die gleiche Würde und sind in gleicher Weise zu respektieren und zu achten. Daher fordert die Lebenshilfe, vorgeburtliche Untersuchungen auf Behinderungen nicht zu nutzen, um ein Leben mit Behinderung zu verhindern.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>2. Aufklärung und Beratung zum Leben mit Behinderung wie auch zu den Möglichkeiten, Grenzen und möglichen Folgen vorgeburtlicher Untersuchungen sind eine wichtige Grundlage für die Entscheidung von Schwangeren und Paaren. Daher fordert die Lebenshilfe, Frauen vor der Durchführung von vorgeburtlichen Untersuchungen ergebnisoffen und umfassend aufzuklären.</p> <p>3. Bei auffälligen Befunden vorgeburtlicher Untersuchungen ist Frauen und Paaren eine umfassende und interdisziplinäre Beratung und Unterstützung zu gewähren, die auch auf das Leben mit einem behinderten Kind eingeht. Daher fordert die Lebenshilfe, die Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes zu einer besseren Information und Beratung von Paaren mit auffälligem Befund in der Praxis umzusetzen. Diese sind zwingend in unabhängigen Beratungsstellen durchzuführen. Dabei sind Selbsthilfeorganisationen zu beteiligen.</p> <p>4. Die Durchführung von vorgeburtlichen Untersuchungen als Reihenuntersuchung bei allen Schwangeren stellt eine Diskriminierung von Menschen mit Behinderung dar, da ein allgemeines Interesse an einer Entscheidung zum Abbruch einer Schwangerschaft bei behindertem Kind unterstellt werden könnte. Daher fordert die Lebenshilfe, vorgeburtliche Untersuchungen auf Behinderungen nicht als Reihenuntersuchung durchzuführen.</p> <p>5. Die Durchführung des Praenatest als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung gibt das Signal, eine solche Untersuchung sei grundsätzlich sinnvoll. Daher fordert die Lebenshilfe, den Praenatest nicht als Leistung der Krankenversicherung anzubieten.</p> <p>6. Die von Deutschland ratifizierte UN-Behindertenrechtskonvention fordert, den Beitrag behinderter Menschen zur Gesellschaft wertzuschätzen. Daher fordert die Lebenshilfe, Menschen mit Behinderung als gleichberechtigte Mitbürger anzuerkennen und nicht herabzuwürdigen oder zu diskriminieren.</p>		
98.	<p>Diakonie Württemberg (03.05.2019)</p>	<p>Anschreiben der Diakonie Württemberg</p> <p>Das Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik und die Diakonie Württemberg leiten Ihnen eine gemeinsame Stellungnahme zur Frage einer Kassenleistung für den NIPT weiter, die wir anlässlich der Orientierungsdebatte des Deutschen Bundestags am 11. April 2019 erarbeitet haben und die zehn weiteren Verbände, Organisationen und Initiativen unterstützen. Dazu gehören Verbände der Behindertenhilfe und Selbsthilfe wie der BeB, der bvkm, die IsL, Kids Hamburg, die Turner-Syndrom-Vereinigung Deutschland oder das Weibernetz, Berufsverbände und Organisationen wie der BfHD oder die ZGF in Bremen und kritische Initiativen wie BioSkop oder das GeN (siehe Anlage).</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Wertedebatte Zeile 3</p> <p>Siehe zu Fragen der Inklusion Zeile 10</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Auch wenn diese Verbände, Organisationen und Initiativen nicht zum Kreis der Stellungnahmeberechtigten gehören, bitten wir Sie, die Argumente dieser Verbände und Organisationen der Zivilgesellschaft im weiteren Entscheidungsprozess zu berücksichtigen.</p> <p>Wir setzen uns in dieser Stellungnahme mit den Argumenten der Befürworterinnen und Befürwortern einer Kassenleistung des NIPT auseinander und sprechen uns aus guten Gründen gegen eine Aufnahme des NIPT in den Leistungskatalog der GKV aus:</p> <p>I. Die beabsichtigte Kassenzulassung des NIPT „in den engen Grenzen einer Risikoschwangerschaft“ ist nicht realistisch.</p> <p>II. Der NIPT hat ein hohes Diskriminierungspotential. Eine Kassenzulassung würde den werdenden Eltern seine Nutzung als medizinisch sinnvoll, verantwortlich und sozial erwünscht nahelegen. Da der Test ohne therapeutische Handlungsoption ist und nur den Merkmalsträger identifizieren kann, verbindet sich damit zugleich die Botschaft an die werdenden Eltern: Ein Kind mit bspw. Trisomie 21 ist ein vermeidbares und zu vermeidendes Risiko. Das steht jedoch grundsätzlich in Widerspruch zu den Zielen der UN- Behindertenrechtskonvention (UN-BRK) wie auch zu unserem gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch eine unverlierbare Würde hat.</p> <p>III. Der NIPT als Kassenleistung würde das Recht der Frauen auf Selbstbestimmung nicht stärken.</p> <p>Vielmehr würde er die Erklärungsnot der werdenden Eltern noch erhöhen, die sich gegen diesen Test und ggfs. für ihr Kind mit Behinderung entscheiden.</p> <p>IV. Der NIPT hat keinen medizinischen Nutzen. Damit fehlt unseres Erachtens die Grundlage für die Aufnahme dieses Tests in den Leistungskatalog der GKV.</p> <p>V. Es ist nicht Aufgabe der GKV, allen Frauen gleichermaßen einen Zugang zu einer medizinischen Leistung zu gewähren, die in hohem Maße diskriminierend ist.</p> <p>Vertreterinnen des Netzwerks gegen Selektion durch PND, der Diakonie Württemberg und einiger Verbände und Organisationen, die die gemeinsame Stellungnahme gegen die Kassenzulassung des NIPT unterstützen, haben auch an dem Runden Tisch des BVNP am 8. April teilgenommen, und die Erklärung für ein Moratorium im Methodenbewertungsverfahren zum NIPT unterschrieben.</p> <p>[...]</p> <p>Argumentationspapier der Diakonie Württemberg:</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Warum wir uns gegen eine Kassenzulassung des nichtinvasiven Pränataltests auf Trisomie 21 und weitere Trisomien aussprechen!</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die unterzeichnenden Verbände, Organisationen und Initiativen begrüßen es sehr, dass der Deutsche Bundestag eine ethische Orientierungsdebatte über die Kassenzulassung des nichtinvasiven Pränataltests (NIPT) führen wird. Weil der Test „fundamentale ethische Grundfragen unserer Werteordnung“ berührt¹, kann über seine Kassenzulassung nicht allein nach medizinisch-technischen Kriterien entschieden werden, wie es im Methodenbewertungsverfahren des G-BA geschieht. Die mit dem Test verbundenen ethisch und gesellschaftspolitisch konfliktreichen Folgen müssen in die Entscheidung über seine Kassenzulassung einbezogen werden. Dabei sind auch Menschen mit Behinderung und ihre Familien auf Augenhöhe zu beteiligen. Wir hoffen und wünschen uns, dass diese parlamentarische Orientierungsdebatte ein Impuls zu einer umfassenden zivilgesellschaftlichen Auseinandersetzung über die Kassenzulassung dieses umstrittenen Tests und insgesamt über das System der gezielten pränatalen Suche nach Normabweichungen beim werdenden Kind ist. Wir sprechen uns gegen die geplante Kassenzulassung dieses Tests auf die Trisomien 13, 18 und 21 bei sogenannten Risikoschwangerschaften aus:</p> <p>I Die beabsichtigte Kassenzulassung des NIPT „in den engen Grenzen einer Risikoschwangerschaft“ ist nicht realistisch: Der Begriff der Risikoschwangerschaft ist nicht abschließend definiert. Die Geschichte der Fruchtwasseruntersuchung als Kassenleistung zeigt, dass eine Begrenzung auf eine kleine Gruppe sogenannter Hochrisikofamilien selbst bei einer Untersuchung mit einem Eingriffsrisiko nicht möglich war. Eine individuelle statistische Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie 21 macht dieses werdende Kind noch nicht zum Risiko, das vermieden werden muss.</p> <p>II Der NIPT hat ein hohes Diskriminierungspotential: Er kann zwar mit höherer Aussagekraft als andere nichtinvasive Untersuchungen berechnen, ob das werdende Kind bspw. eine Trisomie 21 hat. Mit diesem Untersuchungsergebnis ist jedoch keine therapeutische Handlungsoption verbunden. Der Test kann nur den Träger dieses Merkmals identifizieren. Die einzige Handlungsalternative zur Geburt des Kindes mit Behinderung ist der Schwangerschaftsabbruch.</p> <p>Mit der Kassenfinanzierung dieses Tests verbindet sich die Botschaft der Solidargemeinschaft an die werdenden Eltern: Die pränatale Suche nach Trisomie 21 und anderen Trisomien ist medizinisch sinnvoll, verantwortlich und sozial erwünscht. Damit sagen wir ihnen zugleich: Ein Kind bspw. mit Trisomie 21 ist ein vermeidbares und frühzeitig zu vermeidendes Risiko. Eine solche Botschaft steht in Widerspruch zu den Zielen der UN-Behindertenrechtskonvention und zu unserem gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch eine unverlierbare Würde hat.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>III Der NIPT als Kassenleistung wird das Recht der Frauen, sich selbstbestimmt für oder gegen pränataldiagnostische Untersuchungen zu entscheiden, nicht stärken. Er wird die Erklärungsnot der werdenden Eltern noch erhöhen, die sich gegen diesen Test und andere gezielte vorgeburtliche Untersuchungen bzw. für ihr Kind mit Behinderung entscheiden. Psychosoziale Beratung kann nicht im Beratungsgespräch einen ethischen Diskurs der Gesellschaft über den NIPT und dessen zwiespältige Folgen ersetzen.</p> <p>IV Aus unserer Sicht fehlt die Grundlage für die Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Der nichtinvasive Pränataltest hat keinen medizinischen Nutzen. Er kann weder die Gesundheit der schwangeren Frau noch des werdenden Kindes erhalten, wiederherstellen oder bessern (§ 1 Abs. 1 SGB V). Dies gilt auch für die Fruchtwasseruntersuchung, wenn sie für die Suche nach Trisomien eingesetzt wird.</p> <p>V Es kann nicht Aufgabe der gesetzlichen Krankenkassen sein, allen Frauen einen gleichen Zugang zu einer medizinischen Leistung zu gewähren, deren Zielsetzung in hohem Maße diskriminierend ist.</p> <p>Einleitung</p> <p>Seit 2012 ist in Deutschland ein nichtinvasiver Test auf dem Markt, der im Blut der schwangeren Frau nach Hinweisen auf eine Trisomie 21 oder eine andere Chromosomenbesonderheit beim werdenden Kind sucht. Zurzeit ist dieser nichtinvasive Pränataltest (NIPT) eine individuelle Gesundheitsleistung und muss in der Regel von der schwangeren Frau selbst bezahlt werden. Die Kosten bewegen sich je Anbieter und Anzahl der gesuchten Merkmale zwischen 130€ und 400€.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) der Ärzte und Krankenkassen hat im Sommer 2016 ein dreijähriges Methodenbewertungsverfahren eröffnet. Es soll prüfen, ob dieser Test auf die Trisomien 13, 18 und 21 in die Regelversorgung für sogenannte Risikoschwangere aufgenommen werden soll².</p> <p>Der Test selbst wie auch das eingeleitete Prüfverfahren des G-BA auf die Kassenzulassung sind höchst umstritten. Der NIPT hat das technische Potential für ein pränatales Screening auf verschiedenste Chromosomenbesonderheiten. Das aktuelle Prüfverfahren des G-BA hat daher auch exemplarischen Charakter für den künftigen Umgang mit neuen medizinischen Möglichkeiten. Mit dieser Stellungnahme wollen wir auf die aus unserer Sicht brisanten ethischen und gesellschaftspolitischen Folgen einer Kassenzulassung des NIPT aufmerksam machen und die Argumente gegen eine Kassenzulassung des Tests zu Gehör bringen.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Wir greifen dazu im Folgenden fünf Argumente auf, die häufig in der Debatte für die Kassenzulassung angeführt werden und begründen, warum wir sie nicht für tragfähig halten.</p> <p>I. Bluttest als Kassenleistung: begrenzt auf sogenannte Risikoschwangerschaften?</p> <p>Es wird gesagt: Der Test auf Trisomie 21 sowie 13 und 18 soll als Kassenleistung nur bei sogenannten Risikoschwangerschaften angeboten werden.</p> <p>Unsere Position: Wir halten dieses Argument in mehrfacher Hinsicht nicht für tragfähig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In dieser Argumentation werden die Begriffe Risiko und Wahrscheinlichkeit gleichgesetzt. Ein Risiko ist etwas, das es im Allgemeinen vernünftigerweise zu vermeiden gilt. Aber eine statistische Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie 21 macht dieses werdende Kind noch nicht zum Risiko, das vermieden werden muss. <p>Mit der Kassenfinanzierung dieses Tests verbindet sich die Botschaft der Solidargemeinschaft an die werdenden Eltern: Ein Kind mit Trisomie 21 ist ein vermeidbares und daher auch möglichst frühzeitig zu vermeidendes Risiko, auf Kosten und mit Zustimmung der Solidargemeinschaft.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine solche Botschaft sehen wir in Widerspruch sowohl zu den Zielen der UN-Behindertenrechtskonvention als auch zu dem bestehenden gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch eine unverlierbare Würde hat, unabhängig von seiner genetischen Ausstattung, Intelligenz oder Leistungsfähigkeit. <p>Der Begriff der „Risikoschwangerschaft“ ist nicht abschließend definiert. Daher gibt es auch keine eindeutig bestimmbaren allgemeingültigen Kriterien für die Entscheidung, welche schwangere Frau Anspruch auf die Kassenfinanzierung dieses Tests hat und welche nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch die Geschichte der Fruchtwasseruntersuchung macht eine Begrenzung des NIPT auf die Gruppe von Patientinnen mit einer hohen statistischen Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie nicht sehr wahrscheinlich: Sie wurde 1976 für eine kleine Gruppe sog. Hochrisikofamilien als Kassenleistung eingeführt. Innerhalb von 20 Jahren hat sich die Zahl der Untersuchungen vervielfacht und die medizinischen Indikationen erweitert: Bei fast einem Fünftel der Untersuchungen war die Angst vor einem behinderten Kind die einzige Indikation für den Eingriff, bei Dreiviertel der Untersuchungen war es allein das 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>statistische Altersrisiko und nur bei 4 Prozent der medizinischen Indikationen lag ein auffälliger Befund nach einem Ultraschall vor³.</p> <p>Warum sollte dann bei einem als einfach und risikolos beworbenen Test in der Frühschwangerschaft ohne Eingriffsrisiko eine Begrenzung auf sog. Risikoschwangere gelingen?</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zu erwartende Ausweitung des Untersuchungskollektivs bei diesem Test auf jüngere Frauen mit einer statistisch geringen Wahrscheinlichkeit bspw. für Trisomie 21 hätte zwingend zur Folge, dass fast ein Drittel der auffälligen Testergebnisse falsch wären. Die Frauen würden sich dann zur Abklärung des Ergebnisses ggfs. einer risikobehafteten invasiven Untersuchung unterziehen. Ob sich durch den NIPT daher die Zahl der Fehlgeburten im Vergleich zum Status quo tatsächlich verringern würde, lässt sich nicht verlässlich prognostizieren – dies ist jedoch ein wichtiges Prüfkriterium in diesem Bewertungsverfahren des G-BA zu diesem Test. <p>Unser Fazit:</p> <p>Eine Begrenzung der Anwendung auf eine kleine Gruppe sog. Risikoschwangerer ist nicht realistisch. Mit der Kassenfinanzierung des Bluttests verbindet sich die fatale Botschaft an die werdenden Eltern: Ein Kind mit Trisomie 21 ist ein vermeidbares und zu vermeidendes Risiko. Das steht in Widerspruch zu unserem grundlegenden gesellschaftlichen Konsens von der unverlierbaren Menschenwürde eines jeden Menschen.</p> <p>II. Bluttest als Kassenleistung: (k)eine Frage der Inklusion von Menschen mit Behinderung?</p> <p>Es wird gesagt:</p> <p>Menschen mit Behinderung hätten noch nie einen so guten Stand in unserer Gesellschaft gehabt wie heute. Ihnen und ihren Familien würden vielfältige Hilfen bereitgestellt und unsere Gesellschaft bemühe sich intensiv um die Umsetzung von Inklusion.</p> <p>Unsere Position:</p> <p>Wir können diesem Argument nur teilweise zustimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Es hat sich in den letzten 10 Jahren viel im öffentlichen Diskurs verändert. Die Frage nach einer gleichberechtigten Teilhabe von Menschen mit und ohne Behinderungen wird intensiv diskutiert. Es sind manche alltäglichen Barrieren abgebaut worden, Menschen 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>mit Down-Syndrom sind in der Öffentlichkeit anders präsent als zuvor und es gilt nahezu als ein Tabu, Menschen mit Behinderung verbal abzuwerten und auszugrenzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zugleich gibt es in der Schwangerenvorsorge eine gegenläufige Entwicklung: Es werden vielfältige Anstrengungen unternommen, die die Geburt von Kindern bspw. mit Trisomie 21 als etwas Vermeidbares ansehen lassen: Es werden Tests mit Steuergeldern entwickelt, die nichts anderes leisten können als in der Schwangerschaft nach Hinweisen auf eine Behinderung zu suchen und den Merkmalsträger zu identifizieren. Die Herstellerfirmen dürfen den werdenden Eltern mit einer höchst aggressiven und völlig unregelmäßigen Werbung zu ihren Tests Sicherheit, Gewissheit und ein gesundes Kind versprechen. • Dazu gehörte aus unserer Sicht auch eine Kassenfinanzierung des NIPT: Sie würde die pränatale Suche nach Behinderungen, die nicht behandelt werden können, als medizinisch notwendig bewerten und den werdenden Eltern als eine vernünftige und verantwortliche Handlung nahelegen. <p>Wir sehen darin einen erheblichen Widerspruch zu den Bemühungen um eine inklusive Gesellschaft. Der Test würde als Kassenleistung gesellschaftskonform. Er würde die Ängste vor Behinderung eher noch fördern als begrenzen und die Entscheidung für ein Kind mit Behinderung noch mehr den Eltern als ihre individuelle Verantwortung aufbürden. Der Bluttest als Kassenleistung hat ein hohes Diskriminierungspotential. Menschen mit einer Behinderung fühlen sich durch solche selektiven Untersuchungen in ihrer Existenz abgewertet und in dieser Gesellschaft nicht willkommen.</p> <p>Unser Fazit:</p> <p>Mit dem Bluttest als Kassenleistung würde eine weitere Diagnostik mit selektiver Zielsetzung in der Schwangerenvorsorge etabliert. Der Test würde dadurch gesellschaftskonform und die Ängste vor Behinderung eher noch fördern als begrenzen. Wir wollen eine Gesellschaft, die viel mehr Ressourcen darauf verwendet, Menschen mit Behinderung die Partizipation in allen Lebensbereichen zu ermöglichen und Familien mit behinderten Kindern die erforderlichen Hilfen zu geben, die sie für ein gutes Leben für sich und ihre Kinder brauchen.</p> <p>III. Bluttest als Kassenleistung: eine Frage der Selbstbestimmung von Frauen?</p> <p>Es wird gesagt:</p> <p>Die Kassenfinanzierung dieses Tests sei eine Frage der Selbstbestimmung der Frauen. Sie sollten über die solidarische Finanzierung Zugang zu den neuesten medizinischen Untersuchungs-</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>angeboten haben und so ihr Recht auf Wissen wahrnehmen können. Angebote zur psychosozialen Beratung sollen sie im verantwortlichen Umgang mit dieser vorgeburtlichen Untersuchung unterstützen.</p> <p>Unsere Position: Wir halten dieses Argument nicht für tragfähig.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Forderung der Zweiten Frauenbewegung nach Selbstbestimmung bezog sich auf ein Abwehrrecht der Frauen gegen staatliche und kirchliche Bevormundung über ihren Körper und ihre Lebensführung. Im Kontext der Schwangerenvorsorge hat sich der Begriff mit anderen Inhalten aufgeladen: Selbstbestimmung meint zunehmend vor allem die Wahlfreiheit der einzelnen Frau als einer Kundin auf dem Markt verschiedener Medizinprodukte und die Entscheidungsfreiheit darüber, welche vorgeburtlichen Untersuchungen sie in Anspruch nehmen will. <p>Gleichzeitig wird diese Entscheidungsfreiheit von Frauen subtil, aber wirksam eingeschränkt: Es gibt einen zunehmenden sozialen Erwartungsdruck auf die schwangeren Frauen, das vorhandene medizinische Angebot – insbesondere „risikolose“ nichtinvasive Untersuchungen in der Frühschwangerschaft – auch zu nutzen. Das Nein zu vorgeburtlichen Untersuchungen ist inzwischen eher begründungspflichtig als ihre Inanspruchnahme, unabhängig davon, ob das Ergebnis kurative Handlungsoptionen hat oder nicht.</p> <p>Die Entscheidungsfreiheit der Frauen wird tendenziell zu einem Entscheidungszwang für oder gegen die Suche nach einem von der Norm abweichenden Kind und im Ernstfall für oder gegen ihr werdendes Kind mit Behinderung.</p> <ul style="list-style-type: none"> In der Debatte um die Kassenleistung wird häufig auf medizinische und vor allem psychosoziale Beratungsangebote verwiesen, die die Frauen bzw. die werdenden Eltern bei der Suche nach einer selbstbestimmten Entscheidung unterstützen sollen. <p>Psychosoziale Beratung hat im Kontext von Pränataldiagnostik die wichtige Aufgabe, die einzelne Frau, das einzelne Paar bei der Suche nach einer Entscheidung für oder gegen Untersuchungen und dann im Konfliktfall bei ihrer Entscheidung für oder gegen ihr werdendes Kind mit einer Behinderung zu begleiten.</p> <p>Diese Beratung ist ein unverzichtbares Angebot für die werdenden Eltern in einem höchst existenziellen Konflikt und bei einer eigentlich unmöglichen Entscheidung, die ihnen in dieser Situation abverlangt wird, und dann beim Ertragen dieser Entscheidung.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Psychosoziale Beratung kann jedoch in der Intimität des Beratungsgesprächs nicht den notwendigen ethischen Diskurs zu einem umstrittenen medizinischen Angebot wie dem NIPT führen und sie kann dort nicht gesellschaftliche Konflikte lösen.</p> <p>Unser Fazit:</p> <p>Der Pränataltest als Regelleistung in der Schwangerenvorsorge würde das Recht der Frauen auf Selbstbestimmung nicht stärken. Er würde die gesellschaftliche Erwartung an die Frauen noch erhöhen, ein Kind ohne Behinderung zur Welt zu bringen. Und er würde die Erklärungsnot der werdenden Eltern verschärfen, die sich gegen den Test und ggfs. für ihr werdendes Kind mit Behinderung entscheiden. Der NIPT als Kassenleistung würde den Frauen daher eine selbstbestimmte Entscheidung auch gegen die Suche nach einer Behinderung bei ihrem werdenden Kind und für ihr Recht auf Nichtwissen nicht leichter machen.</p> <p>Die psychosoziale Beratung kann nicht im Einzelgespräch den notwendigen ethischen Diskurs der Gesellschaft zu diesem Test ersetzen und die zwiespältigen Folgen dieser Untersuchung auffangen. Es wäre eine Funktionalisierung von Beratung, wenn sie dazu genutzt würde, die Kassenzulassung dieses Tests zu rechtfertigen.</p> <p>IV. Bluttest als Kassenleistung: Die Fruchtwasseruntersuchung ist doch auch eine Kassenleistung.</p> <p>Es wird gesagt:</p> <p>Der Bluttest habe dieselbe Zielsetzung wie die Fruchtwasseruntersuchung. Er sei nichts Neues, aber könne dasselbe viel besser, ohne Eingriffsrisiko für werdende Mutter und Kind und bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Weil der Bluttest eine höhere Aussagekraft über Trisomien als andere nichtinvasive Untersuchungen wie bspw. das Ersttrimesterscreening habe, erspare der Test den Frauen invasive Untersuchungen und damit „unnötige“ Fehlgeburten.</p> <p>Unsere Position:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wir teilen die Einschätzung, dass auch die kassenfinanzierte Fruchtwasseruntersuchung bei der Suche nach Trisomien dasselbe Ziel hat wie der nichtinvasive Bluttest: Sie will feststellen, ob das werdende Kind bspw. eine Trisomie 21 hat. Auch bei der Fruchtwasseruntersuchung bleibt ein solches Untersuchungsergebnis ohne Therapie, auch bei ihr ist der Schwangerschaftsabbruch die einzige Handlungsalternative zur Geburt eines Kindes mit Behinderung. Daher hat auch die Fruchtwasseruntersuchung zur Abklärung einer Chromosomenbesonderheit wie bspw. Trisomie 21 keinen medizinischen Nutzen, auch 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>sie kann die Gesundheit der Schwangeren und des werdenden Kindes weder erhalten, wiederherstellen noch bessern (§ 1 SGB V).</p> <p>Anstatt jedoch weitere Tests ohne therapeutische Konsequenzen als Regelleistung in die Schwangerenvorsorge aufzunehmen, wäre es aus unserer Sicht sachgemäßer, die bisherigen Kassenleistungen für vorgeburtliche selektive Untersuchungen wie die Fruchtwasseruntersuchung auf den Prüfstand zu stellen. Aus der Tatsache, dass sie bereits von der Kasse finanziert werden, folgt nicht zwingend die Logik, weitere Untersuchungen ohne medizinischen Nutzen in die Schwangerenvorsorge aufzunehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dazu kommt, dass der NIPT trotz seiner jedenfalls für Trisomie 21 recht hohen Testgüte keine Diagnose ist, das Ergebnis also auch falsch sein kann. Bei einem auffälligen Testergebnis empfehlen daher die medizinischen Fachgesellschaften eine invasive Untersuchung, bevor die Entscheidung für einen Schwangerschaftsabbruch getroffen wird. In diesen Fällen erspart der Test den Frauen auch nicht einen risikobehafteten Eingriff⁴. <p>Unser Fazit:</p> <p>Der Hinweis auf die bereits kassenfinanzierte Fruchtwasseruntersuchung ist kein überzeugendes Argument, um die Kassenleistung des NIPT zu begründen. Auch die invasive Abklärung eines Verdachts auf Trisomie hat keinen medizinischen Nutzen und kann die Gesundheit weder der Schwangeren noch des werdenden Kindes verbessern.</p> <p>V. Bluttest als Kassenleistung: eine Frage von Gerechtigkeit?</p> <p>Es wird gesagt:</p> <p>Die Kassenzulassung des Bluttests auf Trisomie 21 und weitere Trisomien sei eine Frage von Gerechtigkeit: Nicht nur finanziell gut gestellte Frauen sollten sich diesen nichtinvasiven Test leisten können.</p> <p>Unsere Position:</p> <p>Wir halten dieses Argument für bedeutsam, aber nicht für überzeugend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch aus unserer Sicht ist es eine zentrale Aufgabe unseres Gesundheitswesens, dass alle gleichermaßen den Zugang zu notwendigen medizinischen Leistungen bekommen. Dennoch ist im Falle der Kassenzulassung des NIPT die Gerechtigkeitsfrage nur scheinbar so eindeutig zu beantworten, wie es die BefürworterInnen der Kassenleistung des NIPT behaupten. 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<ul style="list-style-type: none"> • Wir verstehen Gerechtigkeit als gleichen Zugang zu Ressourcen, Chancen und Gütern und zu einem guten Leben für alle Menschen in unserer Gesellschaft. Was aber ist das für eine Gerechtigkeit, wenn die Solidargemeinschaft eine Leistung finanzieren würde, die eine ethisch und gesellschaftspolitisch fragwürdige Zielsetzung hat? Die einer Gruppe von Menschen in unserer Gesellschaft unausgesprochen signalisiert, sie sei nicht willkommen? • Wenn wir tatsächlich in einer Gesellschaft lebten, in der alle Kinder gleichermaßen willkommen wären und jegliche Hilfen für Familien mit behinderten Kindern niedrigschwellig und unbürokratisch und ohne Kämpfe mit den Krankenkassen zur Verfügung stünden, dann hätte die Gerechtigkeitsfrage bei der vorgeburtlichen Suche nach Kindern mit einer Behinderung womöglich ein anderes Gewicht. <p>Unser Fazit: Es kann nicht die Aufgabe der gesetzlichen Krankenkassen sein, allen einen gleichen Zugang zu einer medizinischen Leistung zu gewähren, deren Zielsetzung in hohem Maße diskriminierend ist.</p> <p>UnterstützerInnen (Stand: 12. April 2019): BeB – Bundesverband evangelische Behindertenhilfe e.V. BfHD – Bund freiberuflicher Hebammen Deutschlands e.V. BioSkop – Forum zur Beobachtung der Biowissenschaften und ihrer Technologien e.V. bvkm – Bundesverband für körper- und mehrfachbehinderte Menschen e.V. Diakonisches Werk der evangelischen Kirche in Württemberg e.V. GeN – Gen-ethisches Netzwerk e.V. ISL – Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e.V. Kids Hamburg – Kompetenz- und Infozentrum Down-Syndrom Hamburg e.V. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik Turner-Syndrom-Vereinigung Deutschland e. V. Weibernetz e.V. ZGF – Bremische Zentralstelle für die Verwirklichung der Gleichberechtigung der Frau ¹ <i>Offener Brief des G-BA an vier Bundestagsabgeordnete vom 19. August 2016</i></p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>² https://www.g-ba.de/beschluesse/2683/.</p> <p>³ Vgl. <i>Schlussbericht der Enquete Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“, 2002, Seite 73.</i></p> <p>⁴ https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s16-06-nicht-invasive-praenataldiagnostik-zur-bestimmung-des-risikos-autosomaler-trisomien-13-18-und-21-bei-risikoschwangerschaften.7776.html.</p>		
99.	<p>BVNP (03.05.2019 – postalisch)</p>	<p>Anschreiben des BVNP:</p> <p>Wenngleich der BVNP nicht zum Kreis der hier aktiv zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme aufgeforderten Beteiligten gehört, möchten wir als Vertreter derjenigen Berufsgruppen, welche diese Änderungen in der finalen Konsequenz verantwortlich wird umsetzen müssen, an dieser Stelle von fachlicher Seite her unsere Stimme erheben und so zu einer sachdienlichen, realistischen Entscheidungsfindung beitragen.</p> <p>Der Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) beschäftigt sich seit seiner Gründung 2005 intensiv mit sämtlichen Aspekten zeitgemäßer Pränatalmedizin und hier im besonderen mit der Implementierung dieser Themenkreise in wissenschaftlicher, ökonomischer und ethisch-gesellschaftspolitischer Erörterung und Entscheidungsfindung.</p> <p>Wie auch in der Bundestagsdebatte am 11.4. deutlich wurde, sind zwei Fragen fundamental, wenn NIPT Kassenleistung werden soll: die der Indikation und die der Beratung (die Untersuchung unterliege vollumfänglich schon jetzt den Maßgaben des Gendiagnostikgesetzes!). In Ihrem jetzt vorliegenden Entwurf sind diese Aspekte unklar konturiert.</p> <p><i>[Forderungen zur Indikationsstellung, siehe unter 3.2]</i></p> <p>Nur so kann gelingen, von einem „Down-hunting“ weg zu einem optimierten Untersuchungskonzept für die ratsuchende Schwangere zu gelangen und den unkritischen Einsatz des NIPT (dies wäre ethisch bedenklich und medizinisch falsch – nur ein Bruchteil fetaler Anomalien sind klassische Aneuploidien!) zu verhindern.</p> <p>Wir fügen in der Anlage die Stellungnahme des BVNP, das gemeinsame Kommuniqué des „Runden Tisches“ vom 8.4.2019 in Berlin unter der Leitung (teilgenommen hatten Vertreterinnen und Vertreter verschiedener medizinischer Fachgesellschaften und Berufsverbände, Kirchen, Sozialverbände, Träger von psychosozialen Schwangerschaftskonflikt-Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen und themenbezogener Institutionen), sowie die gemeinsame Stellungnahme des BVNP mit dem Berufsverband der Humangenetiker (BVH) bei.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p><i>[Hinweise zur Qualitätssicherung, siehe unter 3.3.2]</i> <i>[Hinweise zur Beratung und Aufklärung, siehe unter 3.3.1]</i></p> <p>Stellungnahme des Berufsverbandes der niedergelassenen Pränatalmediziner (BVNP) zu den nichtinvasiven pränatalen Testverfahren (NIPT)</p> <p>Die Einführung der nichtinvasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien fetalen DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut erlaubt die Bestimmung einer Trisomie 21, 18, 13 und von geschlechtschromosomalen Störungen aus dem mütterlichem Blut. Die hierzu seit 2012 in Deutschland angebotenen, auf gemeinsamen Grundprinzipien beruhenden Tests zeichnen sich durch eine hohe Trennschärfe in der Erfassung genetisch unauffälliger und genetisch erkrankter Feten aus. Folgerichtig hat die qualitätsgesicherte Anwendung von NIPT in den vergangenen Jahren eine breite Akzeptanz erfahren. Der Beschluss des G-BA, ein Bewertungsverfahren zu NIPT in den engen Grenzen einer Anwendung bei Risikoschwangerschaften einzuleiten, ist Anlass dafür, die bisherige Stellungnahme des BVNP zu diesem Thema zu aktualisieren:</p> <p>Die Durchführung eines derartigen Tests muss im gesamtgesellschaftlichen Kontext gesehen werden. Umso größere Bedeutung kommt der Einbettung dieser Untersuchung in eine umfassende und tiefgreifende Beratung und Diagnostik zu. Nur so kann im Sinne eines informed consent die Freiheit der Schwangeren zu einer individuellen und eigenständigen Entscheidung für oder gegen eine nichtinvasive Diagnostik sichergestellt werden.</p> <p>Eine unreflektierte, flächendeckende Anwendung dieses Testes als primäres Screeningverfahren losgelöst von den etablierten pränataldiagnostischen Standards ist abzulehnen. Bei NIPT handelt es sich um ein selektives genetisches Suchverfahren auf die häufigsten chromosomalen Anomalien. Seltener genetische Störungen wie auch die viel häufigeren körperlichen Anomalien des Feten werden durch NIPT als stand-alone-Diagnostik nicht erfasst.</p> <p>Die Anwendung von NIPT ist nur bei vorliegender Indikation (mit anderen Suchverfahren festgestelltes erhöhtes Risiko für solche genetischen Störungen, welche mit NIPT erfasst werden können, z.B. Trisomie 21) in Verbindung mit einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung und einer qualifizierten Beratung vor und nach Testdurchführung vertretbar, um so invasive Eingriffe bei genetisch gesunden Feten zu vermeiden. Unter diesen Voraussetzungen befürworten wir die Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>NIPT ist als fortgeschrittener Screeningtest mit hohem Aussagewert zu betrachten, erreicht allerdings nicht die Diagnosesicherheit und den Untersuchungsumfang der invasiven Diagnoseverfahren.</p> <p>Darum darf dieser Test auch nicht losgelöst von den etablierten Verfahren der pränatalen Diagnostik (PD) angewandt werden. Seine Anwendung setzt große Erfahrung und Einfühlung des Untersuchers sowohl in pränataler als auch human genetischer Hinsicht voraus.</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010 und korrespondierender Modifikationen im Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG) hat sich gezeigt, dass die Betreuung von Schwangeren die umfassende Beratung und Moderation der Schwangerschaft in der Verzahnung pränataler, peri- und postpartualer Abläufe erfordert. Diese zum Teil in komplexe genetische Subspezifitäten hineinreichenden Beratungs- und Betreuungsleistungen können neben den von der Mutterschaftsvorsorge gem. Mutterschaftsrichtlinien geforderten Betreuungsleistungen in der Routinebetreuung im Regelfall nicht mehr optimal angeboten werden.</p> <p>Aus diesen Gründen halten wir folgende Anforderungen an die Durchführung der NIPT für empfehlenswert [...]</p> <p>Pressemitteilung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH) und des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)</p> <p>G-BA-Entscheidung zum Bluttest auf Down-Syndrom (NIPT) in der Schwangerschaft</p> <p>Zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinie (Mu-RL): "Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL"</p> <p>Der BVDH und der BVNP sehen erhebliche inhaltliche Mängel des Beschlussentwurfs des GBA zum NIPT und fordern eine nachhaltige Überarbeitung.</p> <p>1. Unbestimmter Anwendungsbereich - „individualisierte Reihenuntersuchung“</p> <p>Die Definition des Anwendungsbereiches ist unbestimmt. Der Test soll „der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie (...) ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>dieses Tests nicht aus.“ Laut den Tragenden Gründen zum Beschluss lässt sich keine „Risiko-schwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen“.</p> <p>Im Ausland sowie als Selbstzahler-Leistung in Deutschland wird NIPT hauptsächlich zur Erkennung häufiger Chromosomenstörungen insbesondere bei Schwangeren im Alter von über 35 Jahren eingesetzt, mithin also als Screening-Untersuchung.</p> <p>Sollte der Test aber nur zur Abklärung auffälliger Ultraschall-Befunde dienen, wäre diese Indikation verfehlt. Zur Abklärung von Fehlbildungen und Anomalien ist eine hinreichende genetische Diagnostik nur durch eine invasive Diagnostik, meist eine Fruchtwasserentnahme, möglich.</p> <p>Aufgrund der nicht objektivierbaren Indikationskriterien ist zu erwarten, dass der Test entgegen der Verlautbarung doch zum Screening auf Trisomien der Chromosomen 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom), ohne Vorhandensein besonderer Verdachtskriterien, eingesetzt werden wird. Befürchtungen zahlreicher Behindertenverbände einer Selektion von Menschen mit Verschiedenheiten werden durch diese Unbestimmtheit gefördert und nicht entkräftet.</p> <p>2. Schutz der Schwangeren vor psychischer Belastung – Schutz des Kindes vor Schwangerschaftsrisiken</p> <p>Einbettung in fachärztliche frauenärztliche und genetische Betreuung der Schwangeren</p> <p>Primärer Wunsch jeder Schwangeren ist ein gesundes Kind. Die schon jetzt nur finanziell begrenzte Erhältlichkeit eines scheinbar harmlosen Tests zeigt, dass zum einen Frauen durch unerwartete Zusatzbefunde in erhebliche Belastungssituationen geraten, dies zum Beispiel sehr häufig bei Nachweis einer, an sich völlig harmlosen, Veränderung der Geschlechtschromosomen. Zum anderen verzichten Frauen in dem Glauben, es sei „genetisch alles in Ordnung“ auf die Möglichkeit fachärztlicher pränatalmedizinischer Betreuung und erfahren dann erst bei der Geburt, die nicht selten außerhalb einer geeigneten Klinik stattfindet, von einer lebensgefährlichen körperlichen Fehlbildung ihres Kindes.</p> <p>Vor jedem Test müssen eine humangenetische Beratung zu den Möglichkeiten, Grenzen und Nebenbefunden des Testes sowie eine hochauflösende Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss relevanter Fehlbildungen und Anomalien stattfinden. Die Überlassung einer Informationsbroschüre ist nicht ausreichend.</p> <p>3. Qualitätsstandards</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Der G-BA verweist auf veröffentlichte Daten zur hohen Sensitivität der kommerziell angebotenen Tests für Trisomie 21 und zur hohen Spezifität für die Trisomien 13, 18 und 21. Er verzichtet aber auf eine Mindestgrenze zur Sensitivität bei den Trisomien 13 und 18, obwohl gut bekannt ist, dass diese Werte unter 70% liegen. Es werden zwar Vorgaben an den Hersteller des Tests, aber keine Qualitätsstandards von den durchführenden Laboren gefordert.</p> <p>Wir fordern obligat die Durchführung des NIPT in einem fachärztlich geleiteten genetischen Labor sowie die regelmäßige Teilnahme an unabhängigen Ringversuchen.</p> <p>Die Qualität der genetischen Beratung muss durch regelmäßige Weiterbildung gewährleistet werden, die Qualität der Ultraschalluntersuchungen durch Mindeststandards in Bezug auf Qualifikation, Fallzahlen und Geräteausstattung.</p> <p>4. Schutz der Daten der ungeborenen Kinder wie der Schwangeren</p> <p>Technisch erfolgt mit einem NIPT eine NGS-Analyse sehr vieler genomischer Regionen bis hin zum „Whole Exome Sequencing“, die Analyse ist nicht auf Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 beschränkt. Das NIPT-Verfahren wird bereits jetzt für zahlreiche genetische Erkrankungen angeboten, die erhobenen Daten können aber auch zur Feststellung von Anlagen von sich erst im Erwachsenenalter manifestierenden Krankheiten genutzt werden, zum Beispiel Krebs oder Unfruchtbarkeit. Der Entwurf blendet diesen Umstand völlig aus und lässt offen, was mit den „überflüssigen“ Analysedaten geschieht. Weder die Frage, wie der Schutz von Patientendaten in nicht-ärztlich geleiteten Testlaboren - welche nicht der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen - gewährleistet werden soll, ist geklärt, noch ist eine maximale Aufbewahrungszeit bzw. Löschpflicht festgeschrieben. Derart sensible Patientendaten bedürfen eines besonderen Schutzes. Keineswegs kann zugelassen werden, dass die erhobenen genomischen Daten auf Servern von ausländischen Einrichtungen gespeichert oder verarbeitet werden.</p> <p>5. Verbesserung der Versorgung von GKV-Patientinnen</p> <p>Die Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik darf grundsätzlich keine Frage des Geldes sein. Dem Entwurf liegt ein Strukturproblem zugrunde: Schwangere Frauen werden einer Screening- bzw Risikogruppe zugeordnet - stattdessen sollten diejenigen besser umsorgt werden, die eine verbesserte Diagnostik auch wirklich brauchen. Ausgangspunkt für eine Erweiterung des Leistungskatalogs von GKV-Patienten sollte die Verbesserung des Versorgungsauftrages sein: Die Betreuung und Diagnostik derjenigen schwangeren Frauen, die bereits einen auffälligen Befund erhalten oder entsprechende Prädispositionen haben, muss verbessert werden. Hierfür ist das NIPT kein geeignetes Mittel.</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>Die aufgebrachten Finanzmittel werden in anderen GKV-Bereichen fehlen. Es ist zu erwarten, dass gegen Zahlung eines privaten Zusatzhonorars die Auswertung der bereits erhobenen Daten (siehe unter 4.) zur Abklärung weiterer genetischer Krankheiten angeboten wird. Dabei werden zahlreiche für die Schwangerschaft und die Gesundheit des Kindes irrelevante Varianten nachgewiesen werden, deren weitere Abklärung dann trotzdem zu Lasten der Solidargemeinschaft erfolgt. Mit einer erheblichen Mehrbelastung der Krankenkassen ist deshalb zu rechnen, gleichzeitig werden sich Schwangere, die sich solche privaten Tests nicht leisten können, benachteiligt fühlen.</p> <p>Ohne medizinische Indikation muss die Ausweitung des NIPT zur Vermeidung zusätzlicher psychischer Belastung der Schwangeren und zusätzlicher Kosten für die Solidargemeinschaft unter-sagt werden.</p>		
100.	Mother Hood (08.05.2019)	<p>Stellungnahme von Mother Hood e. V. zur möglichen Einführung des nichtinvasiven Pränataltests (NIPT) als Kassenleistung</p> <p>NIPT erst bei guter Schwangerenvorsorge</p> <p>Die Bundeselterninitiative Mother Hood e. V. ist ein bundesweiter Elternverein, der sich für die Rechte von Frauen und Kindern rund um die Geburt einsetzt und eine bessere Versorgung während Schwangerschaft, Geburt und 1. Lebensjahr des Kindes fordert.</p> <p>Mother Hood e. V. lehnt den Bluttest als Kassenleistung aufgrund der derzeit bestehenden Bedingungen in der Schwangerenvorsorge ab.</p> <p>NIPT und Selbstbestimmung</p> <p>Befürworter von NIPT als Kassenleistung heben hervor, dass der Test eine Frage des Selbstbestimmungsrechts der Frau beziehungsweise der Eltern sei. Mit NIPT würden die Eltern über den Gesundheitszustand ihres Kindes informiert und könnten selbstbestimmt über die Schwangerschaft entscheiden. Wir halten dieses Argument für sehr entscheidend und möchten daher in unserer Stellungnahme die Perspektive auf die Schwangerenvorsorge beziehungsweise NIPT und Selbstbestimmung richten. Selbstbestimmung umfasst die Wahlfreiheit über Entscheidungen. Um ihr Recht auf selbstbestimmte Entscheidungen in Bezug auf Schwangerschaft und Geburt wahrnehmen zu können, sind die werdenden Eltern auf umfassende und wertfreie Informationen angewiesen. Doch wie wertfrei kann diese Aufklärung sein, wenn die medizinische Betreuung von Schwangeren auf Risikovermeidung ausgerichtet ist? Fördert nicht gerade der auf Risiko fokussierte Blick auf Schwangerschaft und Geburt ein gesellschaftliches Klima, in dem das ungeborene Kind mit Trisomie als Risiko wahrgenommen wird und nicht erwünscht ist? Besteht</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Wertedebatte Zeile 3</p> <p>Siehe zu Fragen der Inklusion Zeile 10</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>durch NIPT als Kassenleistung sogar die Gefahr, dass ein beeinträchtigtes Kind als medizinisch vermeidbar eingestuft wird und gesellschaftlich sowie gesundheitspolitisch nicht gewollt ist? Die Fakten sprechen durchaus dafür: Nach der Diagnose Trisomie 21, 18 oder 13 werden rund 85 Prozent der Schwangerschaften abgebrochen. Eltern behinderter Kinder berichten von Fragen danach, ob das Kind denn "hätte sein müssen" und stehen unter enormen Rechtfertigungszwängen. Sie berichten auch davon, dass ihnen medizinisches Fachpersonal zum Abbruch der Schwangerschaft geraten hätte und sie sich unter Druck gesetzt fühlten. Begünstigt wird die unzureichende gesellschaftliche Akzeptanz durch ebenfalls unzureichende soziale, medizinische und materielle Unterstützung von Familien mit besonderen Kindern. Das Wissen um diese fehlende gesellschaftliche Unterstützung beeinflusst ebenfalls bewusst oder unbewusst die Entscheidung der Frau für oder gegen NIPT bzw. nach einem positiven Test für oder gegen das ungeborene Kind. Von einer selbstbestimmten Entscheidung der werdenden Eltern kann also nicht die Rede sein!</p> <p>Zuerst strukturelle Änderungen umsetzen</p> <p>Um das gesellschaftliche Klima zugunsten von mehr Familienfreundlichkeit im Allgemeinen und einer größeren Akzeptanz von Menschen mit Behinderung im Besonderen zu verbessern, sind strukturelle Maßnahmen dringend erforderlich. Erst dadurch wird der Rahmen geschaffen, durch den Eltern frei und ohne Druck entscheiden können. Zu den wichtigsten Maßnahmen zählt aus unserer Sicht eine Neuausrichtung der Schwangerenvorsorge (s. u.). Zum anderen sind bessere Rahmenbedingungen für Familien mit besonderen Kindern zwingend notwendig, so wie sie in der UN-Behindertenrechtskonvention festgeschrieben sind, die Deutschland anerkannt hat. Dazu zählt unter anderem, dass staatliche Hilfen leichter zugänglich sein müssen und ein Netz aus Unterstützungsangeboten ausgebaut werden muss.</p> <p>Neuausrichtung der Schwangerenvorsorge</p> <p>Die Schwangerenvorsorge muss nach salutogenetischen Prinzipien ausgerichtet sein. Demnach muss Schwangerschaft zunächst als physiologischer und nicht als pathologischer Vorgang begriffen werden. Eine Schwangerschaft sollte nicht pauschal als risikoreiches und lebensbedrohliches Ereignis kommuniziert werden, wie es heute häufig getan wird. Die Salutogenese richtet sich danach aus, wie Gesundheit entstehen und erhalten werden kann. Im Gegensatz dazu steht die Pathogenese, bei der die krankhafte Entwicklung im Fokus steht. Des Weiteren müssen die routinemäßig vorgenommenen Untersuchungen in der Schwangerenvorsorge hinsichtlich ihrer Evidenz auf den Prüfstand gestellt werden¹. Das gleiche gilt auch für die Kriterien zur Bestimmung einer Risikoschwangerschaft, die teilweise wissenschaftlich nicht bestätigt sind.² Letzteres</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>ist insofern wichtig, als das mit der Bezeichnung als "Risikoschwangere" eine psychische Belastung für die Schwangere verbunden sein kann. Jede Schwangere braucht eine auf ihre individuelle Situation passende Begleitung. Hierfür sollte grundsätzlich ein interdisziplinäres und kooperierendes Team aus Gynäkolog*innen, Hebammen und psychosozialen Berater*innen bereitstehen, sofern die Frau das wünscht. Bei anstehender Pränataldiagnostik bzw. NIPT hat dieses begleitende Netzwerk besondere Bedeutung. Neben der medizinischen Aufklärung durch die / den Gynäkolog*in muss eine umfassende psychosoziale Beratung vor der Entscheidung für oder gegen Pränataldiagnostik / NIPT angeboten werden. Für Gynäkolog*innen muss es selbstverständlich sein, Frauen an psychosozial beratendes Fachpersonal zu überweisen. Auch die betreuende Hebamme kann eine wichtige Begleitung sein. Die Bedürfnisse der schwangeren Frau und ihres (ungeborenen) Kindes müssen bei allen Untersuchungen im Zentrum der Betreuung stehen. Die Schwangere braucht vor allem Zuspruch und Bestärkung. Das betrifft im Übrigen insbesondere schwierige Schwangerschafts- und Geburtsverläufe. Frauen und ihre Familien benötigen bei Fragen rund um Schwangerschaft und Geburt wertungsfreie Antworten, die wissenschaftlich begründet sind. Nur so können Frauen ihr Selbstbestimmungsrecht wahrnehmen. Notwendig ist eine unabhängige Informationsquelle für Eltern und Mediziner*innen, zum Beispiel bereitgestellt durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Auf der anderen Seite halten wir eine zuverlässige finanzielle Förderung von Organisationen und Strukturen, die ein positives Bild von Menschen mit Behinderung in die Öffentlichkeit tragen und ein gemeinsames Leben ermöglichen, für dringend erforderlich.</p>		

3.2 BE: Hinweise zur Indikationsstellung

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
101.	<p>pro familia Bundesverband (11.04.2019)</p>	<p>4. pro familia fordert, die geplante zeitliche Beschränkung für diese Untersuchung nicht umzusetzen.</p> <p>5. Die Definition der Risikoschwangerschaft muss neu überdacht und formuliert werden. Wir fordern, dass zunächst weiterhin im Falle des bisherigen „Altersrisikos“ für Schwangere ab 35 Jahren entweder – wie bisher – eine invasive Diagnostik (FW-Untersuchung</p>	Zur Indikationsstellung siehe Zeilen 24 und 35	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		/CVS) oder alternativ der NIPT als Leistung zu Lasten der GKV durchgeführt werden kann. Wir schlagen einen „Risiko-Grenzwert von 1:1000 entsprechend dem „Schweizer Modell“ vor. Bei darüber liegenden Schätzwerten für das Vorliegen einer Chromosomenstörung beim Feten kann nach entsprechender Aufklärung und psychosozialer Beratung ein NIPT zu Lasten der GKV durchgeführt werden.		
102.	BVNP – Runder Tisch (14.04.2019)	<ul style="list-style-type: none"> - es fehlt die Angabe spezifischer Risiken als Indikationskriterium - kein NIPT ohne qualifizierten Ultraschall ab SSW 12+0 (z.B. orientiert an den Kriterien EBM-Ziffer 01773) - kein NIPT ohne qualifizierte Beratung (für die genetische Beratung bedeutet dies, dass der beratende Arzt mindestens die Qualifikation der fachgebundenen genetischen Beratung (72h) hat. 	Zur Indikationsstellung siehe Zeilen 24 und 35	nein
103.	amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH (02.05.2019)	<p>Wie schon in der initialen G-BA-Vorlage beschrieben, sollte die Indikationsstellung durch die behandelten Gynäkologinnen und Gynäkologen erfolgen. Hier sind besonders die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes und die Ausführungskommentierungen der Gendiagnostikkommission z.B. hinsichtlich der Beratungskompetenz, der Beratungsinhalte und Beratungsabfolgen sowie des Rechts auf „Nicht-Wissens“ zu beachten. Grundsätzlich sollte NIPT erst dann erfolgen, wenn eine detaillierte Ultraschalluntersuchung des Fetus erfolgt ist. Da viele fetale Strukturen erst mit zunehmenden Schwangerschaftsalter darstellbar sind, ist ein Blutabnahmetermin ab der Schwangerschaftswoche 11-12 sinnvoll, jedoch können sich auch Ausnahmesituationen ergeben, wo eine frühere Blutabnahme durchaus berechtigt erscheint, etwa bei der Entdeckung kleinerer Auffälligkeiten beim Fetus (sog. Softmarker). In diesen Fällen kann meistens eine invasive Diagnostik und damit eine mögliche geringe Gefährdung der Schwangerschaft verhindert werden. Daher wäre eine sehr restriktive Terminvorgabe für die NIPT-Blutabnahme kontraproduktiv und sollte vermieden werden.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchten wir dem in der Öffentlichkeit teilweise vertretenen Auffassung entgegenzutreten, bei Auffälligkeiten aus anderer Diagnostik sei stets eine invasive Diagnostik indiziert – ohne Zwischenschaltung einer NIPT. Das ist aus unserer medizinischen Sicht nicht korrekt. Gerade bei Vorliegen von Softmarkern muss das Fehlgeburtsrisiko bei invasiver Diagnostik gegen die geringe Wahrscheinlichkeit abgewogen werden, dass die Auffälligkeit tatsächlich bestätigt wird. Hier ist die Vornahme einer NIPT vor invasiver Diagnostik ein sinnvoller Schritt im Interesse des ungeborenen Lebens.</p>	Zur Indikationsstellung siehe Zeilen 24 und 35	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
104.	FMF (02.05.2019)	<p>Die FMF-D spricht sich allerdings für einige Feinjustierungen aus, damit dieser sinnvolle G-BA-Ansatz auch in der täglichen Routine der Schwangerenbetreuung seine optimale Wirkung erzielen kann.</p> <p>Wie schon in der initialen G-BA-Vorlage beschrieben, sollte die Indikationsstellung durch die behandelten Gynäkologinnen und Gynäkologen erfolgen. Hier sind besonders die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes und die Ausführungskommentierungen der Gendiagnostikkommission z.B. hinsichtlich der Beratungskompetenz, der Beratungsinhalte und Beratungsabfolgen sowie des Rechts auf „Nicht-Wissen“ zu beachten.</p> <p>Grundsätzlich sollte NIPT erst dann erfolgen, wenn eine detaillierte Ultraschalluntersuchung des Feten erfolgt ist. Dies entspricht der weltweiten Forderung der Pränatalmediziner. Chromosomenstörungen nehmen nur ca. 10% aller Fehlbildungen ein. Bei den übrigen 90% der Fälle handelt es sich um strukturelle Auffälligkeiten, die nur mit Ultraschall erkannt werden können. Wird NIPT ohne Ultraschall durchgeführt, kann der DNA-Test unauffällig ausfallen, obwohl eine schwere strukturelle fetale Fehlbildung vorliegt.</p> <p>Wird im Rahmen der Ultraschalluntersuchung eine deutliche strukturelle Auffälligkeit gefunden, wird üblicherweise eine invasive Diagnostik empfohlen. Allerdings gibt es aber auch geringere Auffälligkeiten, wie z.B. Softmarker, die einen Hinweis auf eine Chromosomenstörung geben, wobei eine solche jedoch nur in einem sehr geringen Prozentsatz vorliegt. Handelt es sich um einen isolierten Befund (z.B. ein white spot in einer Herzkammer), so muss die Patientin aufgeklärt und beraten werden. Steht die Patientin einer invasiven Diagnostik ablehnend gegenüber, könnte zur weiteren Abklärung ein DNA-Test hilfreich sein.</p> <p>Grundsätzlich sollte NIPT nicht als Test nur für die Trisomie 21, sondern immer in Kombination mit Trisomie 18 und 13 angeboten werden.</p>	Siehe zur Beratung Zeile 2	ja
105.	Bundesvereinigung Lebenshilfe (03.05.2019)	<p>2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit:</p> <p>In diesem Abschnitt wird insbesondere auf die individuelle Auseinandersetzung der Schwangeren mit ihrer Situation abgestellt, mithin eine „psychische“ Indikation zur Kostenübernahme der NIPT angesprochen. Es bleibt im Beschluss völlig unklar, wie diese „Indikation“ bestimmt ist, welche Ursache für die Beunruhigung der Schwangeren vorliegt: Ist es ein erhöhtes Risiko, sei es durch vorhergegangene Untersuchungen, einen Befund beim Ultraschall oder ist es eine spezifische Konstellation bei der Schwangeren selbst? In dieser Unklarheit und Zuspitzung auf eher</p>	Zur Indikationsstellung siehe Zeilen 24 und 35	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>weiche, psychische Faktoren ist dies keine in der Begründung ausgeführte Begrenzung der Kostenübernahme und könnte schlimmstenfalls zu einer Art Reihenuntersuchung führen, bei der Untersuchungen ohne individuelle Indikation durchgeführt werden.</p> <p>Damit die Indikation für niedergelassene Frauenärztinnen und –ärzte handhabbar ist, braucht es hierfür klare Eckpunkte, die wie in der Begründung ausgeführt, eine begrenzte medizinische Indikation als Voraussetzung für eine Kostenübernahme definieren. Hierzu verweist die Bundesvereinigung Lebenshilfe auf die Eckpunkte aus der Stellungnahme der niedergelassenen Pränatalmediziner mit donum vitae (Gemeinsame Stellungnahme des Vorstandes von donum vitae zur Förderung des Schutzes des menschlichen Lebens e.V. und des Vorstandes des BVNP - Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner e.V. unter https://www.donumvitae.org/presse/meldung/donum-vitae-und-bvnp-zu-nipts-als-kassenleistung) vom 5. März 2019.</p> <p>Die in Beschlussentwurf formulierte mögliche Indikation ist zudem völlig unabhängig von der im Abschlussbericht klar dargestellten Abhängigkeit der Testgüte von der jeweiligen Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom zu erwarten. Die Aussagekraft der NIPT ist für Frauen mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit deutlich schlechter als für solche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom zu erwarten. In der gemischten Population, die sich aus den vom IQWiG bewerteten Studien ergibt, ist bereits bei 17,4 % der Frauen ein falsch positives Ergebnis zu erwarten (siehe Seite 15 Abschlussbericht, zweitletzte Zeile), dieser Anteil steigt für Frauen mit niedriger Wahrscheinlichkeit weiter an.</p> <p>Sollte sich eine Krankenkassenfinanzierung an medizinischer Sinnhaftigkeit orientieren, wäre es daher sinnvoll mit der Indikationsstellung an einem erhöhten Risiko für eine Trisomie anzusetzen, z. B. nach einem Befund, der auf eine Trisomie hinweist und andernfalls eine invasive Abklärung zur Folge haben würde.</p> <p>Ergänzend ist hier darauf hinzuweisen, dass die Eingriffsrisiken der invasiven Verfahren aktuell deutlich niedriger sind als im Bericht des IQWiG angegeben, darauf weisen die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen bereits hin. Auch ist die Zahl der invasiven Untersuchungen in den letzten Jahren bereits erheblich abgesunken, das IQWiG verweist in seinem Fazit auch darauf, dass keineswegs sicher ist, dass durch eine Aufnahme der Bluttests in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung die Zahlen weiter sinken.</p> <p>Die Patientenvertretung vertritt die Auffassung, dass eine Finanzierung durch die gesetzliche Krankenversicherung erst für eine Durchführung ab der zwölften Schwangerschaftswoche sinnvoll sei. Hierfür werden verschiedene Argumente aufgeführt: Zunächst die Rate an Spontanaborten in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen bei bestehenden Fehlbildungen der Frucht,</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>diese nimmt nach der zwölften Schwangerschaftswoche deutlich ab. Gleichzeitig sinkt das Risiko an Testversagern, da der Anteil fetaler DNA in der zwölften Schwangerschaftswoche deutlich höher ist als in früheren Schwangerschaftsstadien. Da es sich zudem bei dem Test nicht um eine Diagnostik, sondern eine Risikoeinschätzung handelt, der eine Bestätigungsdiagnostik mit Invasiven Methoden nachgeschaltet ist, ergibt sich ein sinnvoller Untersuchungsablauf bei einer Testdurchführung in der zwölften Woche, da die Bestätigungsuntersuchungen dann unmittelbar an die Ergebnis-mitteilung angeschlossen werden können.</p> <p>Die Bundesvereinigung Lebenshilfe teilt die Begründung und unterstützt den Vorschlag der Patientenvertretung.</p> <p>Schließlich besteht bei einer früheren Durchführung die Gefahr, dass Frauen ohne Bestätigungsuntersuchung unmittelbar einen Schwangerschaftsabbruch durchführen lassen, in der bei fehlender Beratung fälschlichen Auffassung, das Ergebnis sei eine sichere Diagnose einer Trisomie. Zur Klarstellung, welche Schwangerschaftswoche gemeint ist, wäre es hier sinnvoll in der Definition der Schwangerschaftswoche (SSW) die untere Gestationsaltersgrenze für die NIPT-Untersuchung bei 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.</p>		
106.	<p>Diakonie Württemberg (03.05.2019)</p>	<p>Auf dem Hintergrund unserer grundsätzlichen Ablehnung einer Kassenzulassung des NIPT möchten wir noch Folgendes zum Beschlussentwurf des G-BA zum NIPT vom 22.3.2019 anmerken:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Wir wundern uns darüber, dass der Beschlussentwurf des G-BA auch die Aufnahme des NIPT auf die Trisomien 13 und 18 in den Leistungskatalog der GKV vorsieht, obwohl der Abschlussbericht des IQWiG nachvollziehbar eine unzureichende Testgüte des NIPT auf die Trisomien 13 und 18 dokumentiert. 	<p>Zur Indikationsstellung siehe Zeilen 24 und 35</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen (2.3) ausgeführt, liegen aus Sicht des G-BA für die Spezifität der Tests auf Trisomien 13 und 18 robuste Belege aufgrund enger Konfidenzintervalle vor: Diese beträgt für die Testung auf Trisomie 13 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]) und für die Testung auf Trisomie</p>	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>II. Wir vermissen in diesem Beschlussentwurf</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ einen Regelungsvorschlag, wie die beabsichtigte Begrenzung der Testanwendung auf sog. Risikoschwangerschaften auch tatsächlich in der alltäglichen ärztlichen Praxis umgesetzt werden kann. Der jetzige Vorschlag einer Art psychologischen Indikation ist nicht geeignet, um die geplante Begrenzung umzusetzen. Er würde vielmehr zu einem von der GKV finanzierten Screening auf Trisomie 21 führen. Ein solches Screening stünde jedoch im Widerspruch sowohl zur UN-BRK wie auch zu dem bestehenden gesellschaftlichen Konsens, dass jeder Mensch unabhängig von seiner Leistungsfähigkeit eine unverlierbare Würde hat. ➤ einen Regelungsvorschlag, wie die Vertraulichkeit und der Schutz der erhobenen Daten der schwangeren Frau wie des werdenden Kindes gewährleistet werden sollen, und zwar einschließlich der zu erwartenden Zufallsbefunde. 	<p>18 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).</p> <p>Eine grundsätzliche Änderung der Indikation für eine Pränatale Diagnostik wird durch die Richtlinienänderung gerade nicht herbeigeführt.</p> <p>Eine Anwendung als Screening erfolgt außerhalb der Richtlinie.</p> <p>Es gelten die grundsätzlichen Vertraulichkeitsregeln ärztlich medizinischer Behandlung, daneben bestehen die Regelungen des GenDG § 8 und 12</p>	
107.	Diakonie Württemberg (03.05.2019)	<p>III. Nachvollziehen können wir den Vorschlag der Patientenvertretung, den Test erst ab der 12. Schwangerschaftswoche als Kassenleistung zu finanzieren. Dies hätte zumindest den Effekt, die Zuverlässigkeit des Tests zu erhöhen, spontane Fehlgeburten abzuwarten und ein Mindestmaß an Beratung sicherzustellen.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

3.3 BE: Hinweise zur Qualitätssicherung

3.3.1 Beratung und fachliche ärztliche Qualifikation

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
108.	pro familia Bundesverband (11.04.2019)	4. pro familia fordert eine engere interdisziplinäre Kooperation zwischen psychosozialen Beratungsstellen und behandelnden Gynäkolog*innen/Pränataldiagnostiker*innen und die angemessene Honorierung der komplexen Beratungsleistung.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
109.	Bundesvereinigung Lebenshilfe (03.05.2019)	<p>Zu 2.5 Regelung zur Qualitätssicherung</p> <p>Aufklärung und Beratung: Die Aufklärung und Beratung vor und nach der Untersuchung gemäß § 15 Gendiagnostikgesetz ist für Maßnahmen der pränatalen Diagnostik bereits heute verpflichtend. Es gibt Anhaltspunkte, nicht zuletzt durch aktuelle Studien, dass eine entsprechende Aufklärung und Beratung häufig nicht oder nur unzureichend stattfindet. Damit ist zum einen eine informierte Entscheidung für oder gegen bestimmte Testverfahren nicht möglich, zum anderen wird die Chance verpasst, Schwangeren und ihren Partnern eine Auseinandersetzung mit möglichen Folgen aus der Testung zu eröffnen. Weiterhin ist der Lebenshilfe aus zahlreichen Erfahrungsberichten von Frauen, die Mütter von Kindern mit Beeinträchtigung sind, wie auch von Schwangeren, die sich für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden haben, bekannt, dass die ärztliche Information, Aufklärung und Beratung zum Leben mit einem Kind mit Behinderung auch heute häufig nicht sachgerecht ist.</p> <p>So hatte beispielsweise die Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung aus dem Jahr 2006 gezeigt, dass die Anforderungen an eine umfassende Aufklärung vor einer Untersuchung nicht erfüllt werden. Als Ursache wird von den Autorinnen der Studie angegeben, dass sowohl die Schwangeren als auch die Ärztinnen und Ärzte daran kein Interesse haben. Dieser Mangel zeigt sich besonders dann, wenn wider Erwarten ein positives Testergebnis vorliegt. Dann geben Frauen an, dass sie unzureichend informiert sind und mit der Situation schwer umgehen können.</p> <p>Das Schwangerschaftskonfliktgesetz sieht seit der Reform im Jahre 2008 vor, dass Ärztinnen und Ärzte Schwangere mit positivem Befund auf ihren Rechtsanspruch auf psychosoziale Beratung hinweisen und sie mit ihrem Einverständnis an Beratungsstellen und Selbsthilfeverbände</p>	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>vermitteln müssen. Auch sind Ärzte zu beteiligen, die sich mit dem Leben mit Beeinträchtigung auskennen.</p> <p>Daher unterstützt die Lebenshilfe den Vorschlag der Patientenvertretung, die Selbsthilfeberatung von Familien mit behinderten Kindern stärker zu nutzen. Leitend hierfür ist, dass Schwangere, die sich für einen Abbruch entscheiden, in ihrem weiteren Leben immer wieder auch mit Menschen mit Trisomie 21 begegnen, sei es im Bus oder beim Bäcker, und in dieser Situation sicher sein sollten, für sich die richtige Entscheidung getroffen zu haben. Dabei begegnen ihnen häufig Menschen mit Trisomie 21, die häufig in keiner Weise dem Bild entsprechen, das ihnen bei der Aufklärung vermittelt wurde.</p> <p>Schwangeren, die sich entscheiden, die Schwangerschaft fortzusetzen – nach aktuellen Studien bis zu 30 % - sollten in diesem Zusammenhang Paten und langfristige Begleiter an die Seite gestellt werden.</p>		
110.	<p>BVNP (03.05.2019 – postalisch)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vor Angebot und Durchführung einer NIPT muss eine genetische Beratung nach GenDG erfolgen und dokumentiert werden. - Die rechtlichen Vorgaben zu Aufklärung, Beratung, Einwilligung und Dokumentation müssen eingehalten werden. - Die Ergebnismitteilung muss in einem persönlichen Gespräch zwischen der Patientin (betroffene Person gem. GenDG) und dem veranlassenden Arzt (verantwortliche Person gem. GenDG) erfolgen und dokumentiert werden. - Diese persönliche Ergebnismitteilung hat die Benennung und Erörterung aller zur Verfügung stehenden Optionen zu umfassen und schließt insoweit auch die Vorgaben nach dem SchKG mit ein. 	Zur Beratung siehe Zeile 2	

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

3.3.2 Technische Aspekte (u.a. Testgüte, Evaluation, Fetale Fraktion, Befundssicherung, CE-Zertifizierung, Nebenbefunde, Facharztvorbehalt)

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
111.	Amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH (02.05.2019)	Bei NIPT wird auch standardmäßig das Geschlecht des Fetus durch die Test-anbieter untersucht. Die Bekanntgabe des kindlichen Geschlechts erfolgt nach den Vorgaben erst nach der Schwangerschaftswoche 14. Aus unserer Sicht sollte es dagegen zulässig bleiben, bei NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 das Kerngeschlecht auf Wunsch entsprechend ebenfalls zu übermitteln. Es könnten theoretisch auch zahlenmäßige Zugewinne der Geschlechtschromosomen untersucht werden, wie das Triple X oder das XXY Syndrom (Klinefelter-Syndrom). Diese Veränderungen weisen in der Regel keine bis relativ geringe phänotypische Auffälligkeiten auf, die aber in keinem Fall eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch darstellen. In den allermeisten Fällen haben die von diesen Chromosomenkonstellationen Betroffenen auch im Erwachsenenalter keine Kenntnis davon. Daher ist hier eine NIPT aus unserer Sicht ethisch ablehnen. Dem wird der Beschlussentwurf aber durch seine Beschränkung auf Trisomien 13, 18 und 21 bereits gerecht.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
112.	FMF (02.05.2019)	Theoretisch könnte im Rahmen von NIPT auch auf auffällige Geschlechtschromosomen getestet werden, wie z.B. auf TripleX oder Klinefelter-Syndrom (XXY-Syndrom). Diese Chromosomenauffälligkeiten weisen in der Regel jedoch keine bis relativ geringe phänotypische Auffälligkeiten auf, die aber in keinem Fall eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch darstellen. In den allermeisten Fällen haben die von diesen Chromosomenkonstellationen Betroffenen auch im Erwachsenenalter keine Kenntnis davon. Daher ist hier eine NIPT aus unserer Sicht ethisch abzulehnen. Letztlich muss jede Patientin, die eine NIPT-Untersuchung wünscht, darüber aufgeklärt werden, dass es sich um kein diagnostisches Verfahren, sondern um ein erweitertes Screeningverfahren handelt, bei dem das Risiko von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen besteht und im Zweifelsfall dann doch noch eine invasive Diagnostik zur definitiven Abklärung notwendig sein kann.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
113.	ALM (03.05.2019)	Konkreter Regelungsbedarf aus Sicht der Stellungnehmenden: 1. Voraussetzung für den Einsatz von NIPT/NIPD im Rahmen der Regelversorgung muss aus Sicht der hier Stellungnehmenden sein, dass nur fachlich hierfür qualifizierte Ärzte die Leistung erbringen dürfen (Facharztvorbehalt).	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>2. Die Leistungserbringer müssen aus Sicht der o.g. Verbände für die Durchführung von NIPT/NIPD nach DIN EN 15189 akkreditiert sein.</p> <p>3. Darüber hinaus sollte ein externes Qualitätskontrollsystem (geeignete Ringversuche) eingeführt werden.</p> <p>4. Die eingesetzten Analyseverfahren sollten CE-IVD-markiert sein. Welches Verfahren zum Einsatz kommt, sollte dabei den durchführenden akkreditierten Laboren überlassen werden. Bereits heute sind mehrere unterschiedliche, qualitätskontrollierte Verfahren im Routinegebrauch.</p> <p>5. Die ärztlichen Mitarbeiter sollten in der Lage sein, schwierige NIPT/NIPD-Befunde (z.B. Vanishing Twin, Placentamosaik etc.) zu interpretieren und entsprechende Rückfragen zu beantworten. Sie sollten auch in der Lage sein, die/den Einsender(in) hinsichtlich der weiteren Vorgehensweise (z.B. invasive Pränataldiagnostik) zu beraten.</p> <p>6. Abschließend ist es aus Sicht der diese Stellungnahme tragenden Verbände erforderlich, eine einheitliche Vergütungssystematik einzuführen, um eine flächendeckende Versorgung zu garantieren und einer Anbietervielfalt Rechnung zu tragen.</p>		
114.	<p>Bundesvereinigung Lebenshilfe (03.05.2019)</p>	<p>2. Zu den Eckpunkten der Entscheidung im Einzelnen:</p> <p>2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT:</p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme der Bundesvereinigung Lebenshilfe zum Vorbericht ausgeführt, überschätzt die Darstellung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Testgüte der untersuchten Verfahren.</p> <p>Dies ist auf Zweierlei zurückzuführen: Zum einen wird in der Analyse der Anteil an Testversagern nicht berücksichtigt, dies erhöht fälschlicherweise die Werte für Sensitivität und Spezifität. Zum anderen wurden auch Studien mit großem Verzerrungspotenzial in die Analyse aufgenommen, dies kann neben einer Verfälschung des Ergebnisses zu einer Überschätzung der statistischen Aussagekraft der Methoden führen. Damit wird die von Herstellern geäußerte Aussagekraft und Sicherheit der Ergebnisse nicht einzuhalten sein, wird aber trotz Einschränkung im Fazit transportiert.</p> <p>Unverständlich ist, warum der G-BA trotz der Aussage im Abschlussbericht des IQWiG, dass die Ergebnisse für Trisomie 13 und 18 nicht robust seien, diese in den Beschluss einbezieht. Das IQWiG hat in diesem Verfahren ja gerade den Auftrag erhalten die wissenschaftliche Expertise herzustellen – insofern ist nicht nachzuvollziehen, warum sich der G-BA den Bewertungen nicht anschließt, sondern in seinem Beschlussentwurf darüber hinwegsetzt.</p>	<p>Zur Testgüte bei Trisomie 13 und 18 siehe Zeile 106</p>	<p>nein</p>

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		Weiterhin fordert die Bundesvereinigung Lebenshilfe, als Qualitätsmerkmal den Anteil fetaler Zellen zu definieren, da dies die Anzahl an fehlerhaften Testergebnissen begrenzt und die Qualität des Testes sichert.		
115.	BVNP (03.05.2019 – postalisch)	<ul style="list-style-type: none"> - Die NIPT sollte in Institutionen angeboten werden, bei denen eine etablierte Zusammenarbeit zwischen Pränatalmediziner, Humangenetikern und ggf. weiteren Fachdisziplinen gewährleistet ist. - Um dem Anspruch an eine umfassende und vollständige Diagnostik gerecht zu werden, sollte die NIPT nur in Zusammenhang mit einer weiterführenden, speziellen Ultraschalldiagnostik (DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) Stufen II/III) zur Abklärung von möglichen anderen Risiken durchgeführt werden. - Ein auffälliger Befund der NIPT bedarf der Abklärung durch ein anerkanntes invasives Verfahren. - Beim Anwender einer NIPT ist die beratende Fachkompetenz gemäß GEKO-Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.3.4. (erwerbbar im sog. 72-Stunden-Kurs) sowie die pränatalmedizinische Qualifikation „DEGUM II/III) Voraussetzung. Auch sollten alle strukturellen und fachlichen Voraussetzungen gegeben sein, um das gesamte Spektrum der unter Umständen notwendigen diagnostischen Optionen und Techniken inkl. invasiver Techniken (Chorionzottenbiopsie, Amniocentese, Nabelschnurpunktion) zeitnah und in möglichst enger Anbindung an alle beteiligten Fachdisziplinen zu gewährleisten. - Die Voraussetzungen für eine unproblematische und zeitnahe Vermittlung zur psychosozialen Beratung vor und ggf. nach der Diagnostik sollten vorliegen. 	<p>Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, soll die Einführung der NIPT der Vermeidung invasiver Verfahren dienen, nicht der Entdeckung jedweder detektierbarer Anomalien.</p> <p>Gemäß RL gilt: Von der Erkennung eines Risikomerkmals ab soll ein Arzt die Betreuung einer Schwangeren nur dann weiterführen, wenn er die Untersuchungen nach Nr. 4. a) bis f) erbringen oder veranlassen und die sich daraus ergebenden Maßnahmen durchführen kann. Anderenfalls soll er die Schwangere einem Arzt überweisen, der über solche Möglichkeiten verfügt.</p>	nein

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

3.4 Hinweise zu den Tragenden Gründen

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
-	-	-	-	-

3.5 Zusätzliche Informationen

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
-	-	-	-	-

3.6 Quellen

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
116.	pro familia Bundesverband (11.04.2019)	Quellen: <ol style="list-style-type: none"> 1. International Planned Parenthood Federation (1996): IPPF Charta der sexuellen und reproduktiven Rechte, London. https://www.profamilia.de/fileadmin/profamilia/ippf_charta.pdf (Zugriff: 11.04.2019) 2. https://www.g-ba.de/downloads/34-215-789/05_2019-03-22_Mu-RL_NIPT_StnV.pdf (Zugriff: 11.04.2019) 3. https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/nicht-invasive-praenataldiagnostik-kann-trisomie-21-zuverlaessig-bestimmen.9472.html (Zugriff: 11.04.2019) 4. BVNP (2018): BVNP-Positionspapier 2018 zum Thema „NIPT als GKV-Leistung“ (aktuelles Methodenbewertungsverfahren des G-BA). https://www.bvnp.de/article/5-bvnp-positionspapier-2018-zum-thema-nipt-als-gkv-leistung-aktuelles-methodenbewe/ (Zugriff: 11.04.2019) 		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>5. https://www.praenatalplus-akademie.de/wp-content/uploads/NIPT-empfehlung-der-Ultraschallgesellschaften-deutsch.pdf (Zugriff: 11.04.2019)</p>		
117.	<p>AKF (30.04.2019)</p>	<p>² https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/wp-content/uploads/2015/09/2009_Spaetabtreibung.pdf ³ https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/2013/07/15/nachdenken-ueber-neue-gentests-in-der-schwangerschaft-stellungnahme-der-gynaekologinnen-im-akf/ ⁴ https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/2017/02/14/stellungnahme-keine-aufnahme-weiterer-selektiver-untersuchungen-in-die-regelversorgung/ ⁵ TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 31 ⁶ TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 85 ⁷ zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 108 ⁸ Erhebung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Renner 2006, S. 39) und Rohde, Woopen 2007, zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 80 ⁹ Aus der Schweiz liegen erste Ergebnisse dazu vor, wie sich die Nutzung von NIPT verändert, sobald NIPT kostenfrei verfügbar sind. (Im Vergleich)... zeigt sich nach der Kostenübernahme (1) eine deutliche Zunahme in der Nutzung von NIPT (von 9 % auf 23 % aller Schwangeren), (2) eine Verringerung des Anteils der Schwangeren, die nach dem ETS keine weiteren pränataldiagnostischen Verfahren nutzen (von 14 % auf 5 % der Hochrisikoschwangeren) und (3) eine leichte Abnahme bei der Nutzung invasiver Verfahren (von 57 % auf 48 % der Hochrisikoschwangeren). (Vinante et al. 2018, S. 3). zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 75 ¹⁰ zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 93 ¹¹ zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 95 ¹² Rohde, Woopen 2007, zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 93 ¹³ https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentose-verfahren/s-projekte/s16-06-nicht-invasive-praenataldiagnostik-zur-bestimmung-des-risikos-autosomaler-trisomien-13-18-und-21-bei-risikoschwangerschaften.7776.html Zusammenfassung S. iV. ¹⁴ siehe zu Fehlerquoten und zur Berechnung von falsch-positiv-Raten auch Deutscher Ethikrat https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2013/deutscher-ethikrat-legt-stellungnahme-zur-zukunft-der-genetischen-diagnostik-vor/ ¹⁵ TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 55</p>		

Auswertungstabelle schriftliche Stellungnahmen

- Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen –

Lfd. Nr.	Institution/Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
		<p>¹⁶ https://lifecodexx.com/fuer-schwangere/praeenatest/ Download 10.04.19, https://www.cenata.de/der-harmony-test/#toggle-id-7, https://lifecodexx.com/fuer-schwangere/praeenatest/. Gesundheitsberichterstattung des Bundes http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_30/D.963/19628 download 25.4.2019</p> <p>¹⁷ Nicklas-Faust 2014, S. 69 zitiert nach TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019 S. 24</p> <p>¹⁸ Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e.V. (2019): Erklärung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundes-ausschusses (G-BA) über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL https://www.bvnp.de/article/6-erklärung-runder-tisch-nipt-als-gkv-leistung/</p> <p>¹⁹ https://www.g-ba.de/beschluesse/3711/</p> <p>²⁰ Die falsch-positiv-Rate der ETS beträgt 2 bis 7 %, TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019 S. 31</p> <p>²¹ Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften S. 6 Ziffer 2.5.3. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5640/2019-03-22_Einleitung-SN_NIPT_Beschlussentwurf_TrG_WZ.pdf</p> <p>²² siehe u.a. www.weitertragen-forum.net</p> <p>²³ "Tolmein (2012, S. 432 f.) kritisiert, dass der Gesetzgeber mit Blick auf die Pränataldiagnostik »eine konsistente Handhabung auf Basis eines klar erkennbaren ethisch-rechtlichen Konzepts« vermissen lasse". TAB-Bericht zur Pränataldiagnostik 2019, S. 64</p>		
118.	Mother Hood (08.05.2019)	<p>¹ vgl. Schild, R.; Meurer, B.; Hart, N.; Goecke, T.; Feige, A. (2008): Die Schwangerenvorsorge im Normalkollektiv - was ist evidenzbasiert? In: <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> 68 (1), S. 52–61. DOI: 10.1055/s-2007-965675.</p> <p>² Schling, S.; Hillemanns, P.; Gross, M. (2009): Zur Historie des Mutterpasses und seines Aktualisierungsbedarfs. In: <i>Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie</i> 213 (2), S. 42–48. DOI: 10.1055/s-0029-1202786.</p>		