



## Infobrief

### Pränataldiagnostik/Präimplantationsdiagnostik/Reproduktionsmedizin

Ausgabe 1 / August 2017 : NIPT (Nicht invasive Pränataltests)

#### Die rasante Entwicklung der Pränataldiagnostik

Vor etwa 40 Jahren wurde zum ersten Mal eine Empfehlung zur pränatalen Diagnostik in die Mutterschaftsrichtlinie aufgenommen. Anlass war die wissenschaftliche Erkenntnis, dass bei steigendem Alter der Mutter das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenstörung (Trisomie 13, 18 und 21) ansteigt. Schwangeren Frauen ab 35 Jahren sollte daher aufgrund ihres „Risikoalters“ zu einer Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese) oder Mutterkuchenpunktion (Chorionzottenbiopsie) geraten werden. Auch wenn sich die Komplikationsrate der Eingriffe bis heute verringert hat, führen sie noch immer in 0,3 bis 1% zu einer Fehlgeburt des Kindes. Bedingt durch den rasanten medizinischen Fortschritt gewinnen pränataldiagnostische Untersuchungen immer mehr an Bedeutung.

Seit den 1970er Jahren wurde mit der Sequenzierungsmethode die Erbinformation (DNA) erstmals lesbar. Allerdings war die Methode zu aufwändig, um sie als medizinisches Testverfahren anzuwenden. Erst die Entwicklung der Next Generation Sequencing Methode (NGS) und der Einsatz immer leistungsfähigerer Analysegeräte machten die Entschlüsselung des menschlichen Genoms technisch möglich.

Ein weiterer wissenschaftlicher Schritt war der Nachweis, dass das gesamte fetale Genom in Bruchstücken im Blutplasma der Mutter vorhanden und bestimmbar ist. Während der Schwangerschaft befinden sich neben den Erbinformationen der Mutter auch die des Kindes im mütterlichen Blutkreislauf, allerdings nicht als vollständige Chromosomen, sondern als zellfreie DNA-Bruchstücke (sogenannte DNA-Schnipsel).

Ein wissenschaftliches Ziel war und ist die Weiterentwicklung von nicht-invasiven Methoden, die über das statistische Altersrisiko hinaus das individuelle Risiko einer Schwangeren erfassen.

Immer mehr werdende Eltern wünschen sich über die von den Krankenkassen geleistete Regelvorsorge hinaus gehende pränataldiagnostische Untersuchungen, obwohl es keine Hinweise auf Komplikationen bei den Ungeborenen gibt. Ein Beispiel ist das Ersttrimester Screening. Hier wird in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche nach Auffälligkeiten beim Ungeborenen gesucht. Er gehört nicht zur regulären Schwangerenvorsorge und muss als IGeLeistung selbst bezahlt werden. Der Ersttrimester-Test besteht aus einem Bluttest und einer Ultraschalluntersuchung, in der mehrere Merkmale des Ungeborenen, darunter die Nackentransparenz gemessen wird. Insgesamt geht es um Hinweise auf Chromosomenveränderungen, beispielsweise auf Trisomie 21. Insgesamt gilt für das Ersttrimester-Screening: Bei einem auffälligen Ergebnis steht in der Regel doch eine Fruchtwasseruntersuchung oder eine Chorionzottenbiopsie an. Dies bedeutet, dass dieser Test nicht gänzlich invasive Untersuchungsmethoden ersetzen kann.

## Die neuen Bluttests

In Deutschland können Schwangere seit Sommer 2012 ab der 10.Schwangerschaftswoche mit einem neuen Verfahren ein erhöhtes Risiko für kindliche Chromosomenabweichungen feststellen lassen. Hierzu wird der Schwangeren eine Blutprobe entnommen. Aus den im Blut der Schwangeren enthaltenen Fragmenten kindlicher DNA wird ermittelt, wie hoch beim Kind die Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 (Down Syndrom), Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) oder Trisomie 13 (Patau-Syndrom) ist. Zusätzlich kann bestimmt werden, ob beim Kind wie üblich zwei Geschlechtschromosomen vorhanden sind oder mehr bzw. nur eins (Monosomie X= Turner-Syndrom). Das Ergebnis des Tests liegt in der Regel innerhalb von 3-7 Werktagen vor.

Die Blutprobe wird in eines der anbietenden Labore geschickt, und die im Plasma befindlichen DNA-Bruchstücke von Mutter und Kind werden isoliert und ausgezählt. Auf dem deutschen Markt befinden sich derzeit drei verschiedene Testverfahren, mit denen die zellfreie DNA auf Chromosomenstörungen untersucht wird:

- Praenatest (LifeCodexx (D) in Kooperation mit Sequenom Inc (USA)
- Panorama Test (Natera Inc (USA) in Kooperation mit Laborkonzern Amedes (D)
- Harmony Test (Ariosa Diagnostics (USA) in Kooperation mit Labor Enders (D)<sup>1</sup>

Name	<b>PraenaTest PraenaTest Express</b>	<b>Panorama Test</b>	<b>Harmony Test</b>
<b>Anbieter</b>	LifeCodexx (D) in Kooperation mit Sequenom Inc (USA)	Natera Inc (USA) in Kooperation mit Laborkonzern Amedes (D)	Ariosa Diagnostics (USA) in Kooperation mit Labor Enders (D)
<b>Verfügbar seit</b>	Sommer 2012 Express Test seit Oktober 2013	2013	2013
<b>Angewandetes Verfahren</b>	Whole Genom Sequencing	Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)	Chromosome - Selective Sequencing
<b>Untersuchung möglich ab</b>	9+0 SSW bis 32+1 SSW	9+0 SSW	10+0 SSW
<b>Ort der Analyse</b>	D	USA	USA
<b>Untersuchung</b>	Trisomie 13, 18, 21, Monosomie	Trisomie 13,18,21, , optional Monosomie, X, Triploidie, Microdeletionen	Trisomie 13,18, 21, optional X und Y-chromosomale Störungen,
<b>Zeit bis zum Ergebnis</b>	4-6 Werktage	5-7 Werktage	3 Tage
<b>Kosten</b>	199-395 Euro	395 Euro Bei optionalem Test auf alle Microdeletionen zusätzliche 180 Euro	299 Euro, wird nur Trisomie 21 untersucht 249 Euro

<sup>1</sup> Die Informationen sind folgenden Websites entnommen:  
[www.amedes-group.com](http://www.amedes-group.com) [www.lifecodexx.com](http://www.lifecodexx.com) [www.labor-enders.de](http://www.labor-enders.de)

Die Bluttests liefern eine Risiko-Einstufung, aber keine endgültige Diagnose.  
Es wird unterschieden in:

- Niedriges Risiko: es ist sehr unwahrscheinlich, dass beim Kind eine Trisomie oder eine Monosomie X vorliegt.
- Hohes Risiko: es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass beim Kind eine chromosomale Störung vorliegt. Allerdings gibt es auch sogenannte falsch positive Befunde. Ein bis zwei von 1000 Frauen erhalten ein solches Ergebnis. Zur Absicherung wird eine zusätzliche invasive Diagnostik empfohlen.
- Unklarer Befund: die Blutprobe hat zu keinem verwertbaren Ergebnis geführt. Damit müssen 1-5 von 100 schwangeren Frauen rechnen.

Die Bluttests werden bislang als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten, d.h. sie sind (derzeit) keine Kassenleistung und müssen selbst bezahlt werden.

## Politische Schritte

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Frühjahr 2014 auf Antrag der Firma Life-Codexx, die den Praenatest vertreibt, die Einleitung eines Erprobungsverfahrens beschlossen. Ein solches Verfahren soll für Untersuchungsmethoden, deren Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, die aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen lassen, Richtlinien für eine Erprobung entwickeln. Die Erprobungsstudie soll Daten liefern, anhand derer der Nutzen des Bluttest ausreichend bewertet werden kann.

Die Einleitung des Erprobungsverfahrens hat eine kritische Debatte ausgelöst, auf die der G-BA in Beschlüssen reagiert hat:

- **März 2015:** Kleine interfraktionelle Anfrage (Drucksache 18/4406) von 157 Abgeordneten an die Bundesregierung „Vorgeburtliche Blutuntersuchung zur Feststellung des Down-Syndroms“: 17 Fragen zur Erhebung des Sachstands, zur ethischen Brisanz und zur Verantwortung der Bundesregierung.
- **April 2015:** Antwort der Bundesregierung (D18/4574); es fällt auf, dass es einen eklatanten Mangel gibt hinsichtlich statistischer Daten (z.B. Zahl der Kinder mit Down Syndrom, Studien zu NIPT).
- **Juli 2016:** Antrag des GBA auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18, 21 mittels eines molokulargenetischen Testes für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach §135 Absatz 1 SGB V.
- **August 2016** Beschluss des GBA über die Einleitung des Bewertungsverfahrens. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung des Bewertungsverfahrens beauftragt. Nach der Sitzung des G-BA: gab es einen offenen Brief des unparteiischen Vorsitzenden an die Bundestagsabgeordneten.

Wichtige Aussagen::

- Der NIPT hat keinen medizinischen Nutzen
- Der „risikolose“ Test in der Frühschwangerschaft könnte die gesellschaftliche Erwartung auf seine Nutzung erzeugen und Eltern unter Erklärungsdruck setzen
- Forderung nach einer öffentlichen Debatte zu den ethischen und gesellschaftlichen Konsequenzen des Tests

- Der G-BA hat nur den gesetzlichen Auftrag zur wissenschaftlich-technischen Prüfung eines Medizinprodukts/Behandlungsverfahrens.
  - Der Test und die zu erwartenden weiteren Testverfahren berühren fundamentale ethische Grundfragen unserer Gesellschaft
  - Der G-BA sieht das Parlament gefordert, die Grenzen und Bedingungen für die Anwendung dieser Tests zu definieren.
  - Mit der Einleitung des Bewertungsverfahrens will der G-BA einen Zeitraum für eine gesellschaftliche und parlamentarische Debatte über pränataldiagnostische Testverfahren schaffen.
- **Februar 2017:** Öffentliche Sitzung des G-BA: Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Erstellung einer Versicherteninformation Eine AG des Unterausschusses Methodenbewertung erarbeitet einen Fragebogen, der erste Einschätzungen der Fachöffentlichkeit zum NIPT einholen soll. Die Antworten sollen in die Evidenzbewertung IQWiG einfließen. Die Unterkommission Bioethik der Deutsche Bischofskonferenz hat zu einzelnen Fragestellungen am 4. April 2017 Stellung bezogen.

## Kritische Auseinandersetzung<sup>2</sup>

Pränataldiagnostik, insbesondere die neuen nicht-invasiven Methoden zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels molekulargenetischer Tests dürfen nicht ausschließlich unter medizinisch-technischen Aspekten gesehen werden. In einer Bewertung sollten vor allem auch ethische Kriterien, psychosoziale Dynamiken sowie gesamtgesellschaftliche Auswirkungen Berücksichtigung finden. Auch wenn die Tests (derzeit) nur „Risikoschwangeren“ als Teil der Schwangerenvorsorge angeboten werden sollen, betrifft dies mittlerweile viele Frauen. Waren Frauen 1970 in Deutschland bei der Geburt ihres ersten Kindes im Durchschnitt 24,3 Jahren alt (in der DDR 21,8 Jahren), sind heute Erstgebärende im durchschnittlich 30. Lebensjahr (2015: 29,6 Jahren).

Die Erfahrungen mit pränatalen Untersuchungen zeigen, dass in der Vergangenheit Untersuchungen erst einmal für bestimmte Personengruppen eingeführt worden sind und der Kreis der Angesprochenen sich dann sukzessive erweitert hat. Das nicht-invasive Testangebot bewirkt keine Verbesserung der medizinischen Versorgung der Schwangeren oder des werdenden Kindes. Aus den Ergebnissen der Tests ergeben sich keine Therapiemöglichkeiten, sie stellen lediglich die Entscheidung für das ungeborene Kind in Frage. Die pränatale Suche nach genetischen Merkmalen ist keine Schwangerenvorsorgeuntersuchung, sondern letztlich eine selektive Suche nach Abweichungen. Untersuchungen ohne medizinischen und therapeutischen Nutzen dürfen laut SGB V von den Krankenkassen nicht übernommen werden.

Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschuss ist es, den unterstellten Nutzen zu prüfen. Eine differenzierte gesamtgesellschaftliche Diskussion und Reflektion darüber ist notwendig, welchen Werten und Normen sich unsere Gesellschaft verpflichtet fühlt und welche Verantwortung wir gegenüber menschlichem Leben tragen.

<sup>2</sup>Hierzu sind Stellungnahmen und Verlautbarungen zu finden unter:

[www.ethikrat.org](http://www.ethikrat.org); [www.gfhev.de](http://www.gfhev.de); [www.diakonie-wuerttemberg.de](http://www.diakonie-wuerttemberg.de); [www.netzwerk-praenataldiagnostik.de](http://www.netzwerk-praenataldiagnostik.de)  
 Korrespondenzblatt SkF , Sonderheft Pränataldiagnostik 1/ 2016; [www.skf-zentrale.de](http://www.skf-zentrale.de)