

Ein Test ohne medizinischen Nutzen als Kassenleistung?

Zum Sachstand des Bewertungsverfahrens des nicht invasiven Pränataltests auf das Down-Syndrom (NIPT) (Stand: August 2019)

Das oberste Entscheidungsgremium im Gesundheitswesen, der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA), hat im August 2016 ein dreijähriges Methodenbewertungsverfahren zum *nicht invasiven Bluttest auf die Trisomien 13, 18 und 21 bei sog. Risikoschwangerschaften* eingeleitet¹.

Ziel des Verfahrens ist es zu klären, ob dieser höchst umstrittene Test künftig von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert werden soll. Die Entscheidung darüber wird voraussichtlich am 19. September 2019 getroffen werden.

Den Anstoß zu diesem Bewertungsverfahren hat die Herstellerfirma eines Pränataltests gegeben, nicht beispielsweise VertreterInnen der Ärzteschaft oder die Patientenvertretung im G-BA.

Dieses Prüfverfahren zum NIPT hat – auch nach Einschätzung des G-BA selbst – exemplarischen Charakter für den künftigen Umgang mit neuen ethisch brisanten medizinischen Möglichkeiten².

...wie funktioniert der nichtinvasive Pränataltest (NIPT)?

Im Blut der schwangeren Frau lassen sich bereits in der Frühschwangerschaft kleine Bruchstücke des kindlichen Erbguts nachweisen³. Anhand einer mütterlichen Blutprobe berechnet der Test mittels Hochdurchsatz-Rechner, wie viele dieser kindlichen Erbgutfragmente beispielsweise dem Chromosom 21 (Down-Syndrom) zuzuordnen sind. Übersteigt dies eine bestimmte Anzahl, hat der Fetus wahrscheinlich das Down-Syndrom.

Der Test hat kein Eingriffsrisiko, ist daher niedrigschwelliger als beispielsweise eine Fruchtwasseruntersuchung. Der Test hat vor allem für Trisomie 21 eine höhere Aussagekraft als andere nichtinvasive Untersuchungen.

Er ist jedoch eine *Wahrscheinlichkeitsberechnung*, er liefert *keine Diagnose*. Ein auffallendes Ergebnis kann auch falsch sein. Daher sehen die medizinischen Fachgesellschaften in

¹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/beratungsthemen/2683/>

² Brisant ist dieser Test aus Sicht des G-BA wegen seines technischen Potentials und weil er „*fundamentale ethische Grundfragen unserer Werteordnung*“ berühre. Die Befürchtungen einer „*potenziellen Gefahr der selektiven Verhinderung von Schwangerschaften*“ werde der G-BA in diesem Bewertungsverfahren besonders im Blick behalten, so der G-BA in einem Schreiben an die Abgeordneten Hubert Hüppe/Corinna Ruffer/Dagmar Schmidt/Kathrin Vogler vom 19. August 2016.

³ Es handelt sich eigentlich um Erbgutstücke aus der Plazenta, die sog. fetoplazentare DNA, die eine fast hundertprozentig ähnlich Struktur hat wie die des Fetus.

diesem Fall eine invasive Abklärung durch eine Fruchtwasseruntersuchung oder Chorionzottenbiopsie vor, bevor die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch getroffen wird.

... was kostet der NIPT?

Zurzeit ist der Test eine Selbstzahlerleistung. Die Preise schwanken je nach Testumfang und Anbieter zwischen 130 € (Trisomie 21 und Geschlecht) und ca. 490 € (Trisomien, geschlechtschromosomale Veränderungen, andere (seltene) Syndrome).

Die NIPT-Branche ist ein lukrativer und umkämpfter Markt mit hohen Wachstumsprognosen⁴.

In Deutschland konkurrieren inzwischen mindestens fünf global agierende Firmen um die Kundinnen. Das Untersuchungsspektrum ist seit der Markteinführung 2012 innerhalb weniger Jahre von der alleinigen Suche nach Trisomie 21 stark ausgeweitet, der Untersuchungszeitpunkt ist in die Frühschwangerschaft vorverlegt (10. Schwangerschaftswoche) und die Preise sind für die Suche nach Trisomie 21 von 1249 € auf 130 € gesunken⁵.

Die Herstellerfirmen bewerben ihren jeweiligen Test mit einer aggressiven Werbestrategie: Sie greifen dabei gekonnt die Unsicherheit der werdenden Eltern am Anfang der Schwangerschaft auf und versprechen ihnen „Sicherheit“, „Gewissheit“ und „Entlastung bereits ab der 9. Schwangerschaftswoche“ (z. B. www.lifecodexx.de), manche auch ganz unverhohlen ein „gesundes Kind“ (www.panorama-test.de).

...was kann der NIPT entdecken?

Aktuell werden vor allem Trisomien wie das Down-Syndrom gesucht, Veränderungen der Geschlechtschromosomen (z.B. Turner- oder das Klinefelter-Syndrom) und einige sehr seltene Mikrodeletionen (z.B. DiGeorge-Syndrom). Die höchste Aussagekraft hat der Test für Trisomie 21.

Die Herstellerfirmen und Forschungsgruppen in Kliniken forschen unter Hochdruck an Tests auf weitere Chromosomenveränderungen wie Anlageträgerschaften wie z.B. Mukoviszidose, die in der übernächsten Generation ausbrechen kann, auf spät manifeste Krankheiten wie Chorea Huntington oder auch bloße Dispositionen für Krankheiten wie etwa Diabetes oder Adipositas.

...was kann der NIPT nicht leisten?

Der Test ersetzt nicht die Fruchtwasseruntersuchung und er bescheinigt den werdenden Eltern auch nicht, dass ihr Kind gesund ist – auch wenn die Anbieterfirmen dies auf ihren Homepages und Flyern versprechen.

Die Firmen bewerben den Test als fast 100 Prozent sicher. Sie verschweigen dabei aber, dass der positive Vorhersagewert für die einzelne Frau, die ein auffälliges Ergebnis bekommen hat, ganz anders sein kann, je nachdem, ob bei ihr eine statistisch hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie vorliegt.

Denn je geringer die statistische Wahrscheinlichkeit einer schwangeren Frau für Trisomie 21 ist, desto höher ist – statistisch zwingend – die Fehlerhäufigkeit des Testes und desto mehr Frauen erhalten ein falsch-positives Testergebnis und müssen entscheiden, ob sie eine invasive Abklärung vornehmen. Mit anderen Worten: je jünger die Frauen sind, die den Test

⁴ Die Wachstumsprognose allein für den NIPT wird bis 2020 auf 2 Bill. US-Dollar geschätzt.

⁵ Es handelt sich dabei um die Laborkosten, ohne die in der Arztpraxis anfallenden Kosten.

nutzen, desto geringer ist ihr statistisches „Risiko“ für ein Kind mit Trisomie 21 und desto unzuverlässiger sind die Testergebnisse, trotz einer im Prinzip hohen Testgüte.

Die Herstellerfirmen verschweigen auch oder „verstecken“ die Information, dass der Test eine Wahrscheinlichkeitsberechnung ist und kein gesichertes Diagnoseverfahren. Das bedeutet: Trotz der hohen Testgüte – vor allem bei Trisomie 21 – sind falsch-positive Testergebnisse möglich. Deshalb halten die medizinischen Fachgesellschaften bei einem auffälligen Testergebnis eine Abklärung durch eine invasive Untersuchung für geboten, bevor die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch getroffen wird.

...technische Innovation und „sozialer Kollateralschaden“?!

Technisch gesehen ist der Test eine Innovation: Er hat das Potential für ein pränatales Screeningverfahren auf verschiedenste Chromosomenbesonderheiten bis hin zur Entschlüsselung der gesamten Erbanlagen des werdenden Kindes und wird die Pränataldiagnostik grundlegend verändern.

Das technische Potential schafft zugleich neue Probleme: Der Test wird künftig eine kaum überschaubare Fülle an Informationen über genetische Veränderungen beim werdenden Kind generieren können, die die Ärzte kaum werden beurteilen können, weil es keine klinische Erfahrung dazu gibt und es Informationen mit unklaren Bedeutungen, unklarer Validität und unklarer Interpretation sind. Für werdende Eltern wird daher das Wissen über ihr werdendes Kind immer bedrohlicher werden, weil die Grundlage für eine informierte Entscheidung im Umgang mit diesem Wissen und für oder gegen die Fortsetzung der Schwangerschaft im Grunde nicht mehr gegeben ist.

Ethisch und gesellschaftspolitisch gesehen ist der Test ein höchst umstrittenes Angebot: Für die einen ist er in erster Linie ein medizinischer Fortschritt, der Frauen einen belastenden invasiven Eingriff ersparen und ihr Recht auf Selbstbestimmung stärken kann. Die anderen sehen in der Suche nach Trisomie 21 einen „sozialen Kollateralschaden“ für die Familien mit einem Kind mit Down-Syndrom, weil er das ohnehin in unserer Gesellschaft vorhandene Bild verstärkte, dass ein Kind mit Down-Syndrom doch heutzutage nicht mehr sein müsse.

Das Prüfverfahren des G-BA zu diesem Test hat – auch nach Einschätzung des G-BA selbst – exemplarischen Charakter für den künftigen Umgang mit neuen ethisch brisanten medizinischen Möglichkeiten⁶.

Brisant ist dieser Test aus Sicht des G-BA wegen seines technischen Potentials und weil er „*fundamentale ethische Grundfragen unserer Werteordnung*“ berühre⁷. Der G-BA bewerte den Test ausschließlich anhand medizinisch-technischer Sachverhalte. Die erforderliche ethische und gesellschaftspolitische Bewertung sei Sache des Parlaments, so der G-BA.

...was ist der medizinische Nutzen des NIPT?

Der Test kann berechnen, ob das werdende Kind wahrscheinlich eine Chromosomenbesonderheit wie z. B. Trisomie 21 hat oder nicht. Mit diesem Untersuchungsergebnis ist jedoch keine therapeutische Handlungsoption verbunden, der Test kann nichts heilen. Ein auffälliges Ergebnis stellt die Eltern daher nahezu zwangsläufig vor die Entscheidung für oder

⁶ Die Befürchtungen einer „*potenziellen Gefahr der selektiven Verhinderung von Schwangerschaften*“ werde der G-BA in diesem Bewertungsverfahren besonders im Blick behalten, so der G-BA in einem Schreiben an die Abgeordneten Hubert Hüppe/Corinna Rüffer/Dagmar Schmidt/Kathrin Vogler vom 19. August 2016.

⁷ A.a.O.

gegen die Fortsetzung der Schwangerschaft und kann ihre bereits getroffene Entscheidung für ihr Kind wieder in Frage stellen.

Der Test hat daher *keinen medizinischen Nutzen*: Er kann weder die Gesundheit der Schwangeren noch die des Kindes „verbessern, erhalten oder wiederherstellen“ – das sind die gesetzlichen Anforderungen an Leistungen, die die Kassen finanzieren.

Zudem sucht der Test in erster Linie nach *gesunden* Kindern mit Trisomie 21: Feten, die zusätzlich zu dem dritten Chromosom 21 beispielsweise noch einen Herzfehler oder andere gesundheitliche Beeinträchtigungen haben, werden auch ohne den Test bereits im Ultraschall entdeckt – wie im Übrigen auch die Feten mit Trisomie 13 und 18, so die Auskunft von Pränataldiagnostikern⁸.

...wie zuverlässig ist der NIPT? Ergebnisse des Bewertungsverfahrens

Der G-BA hat 2017 das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Testgüte beauftragt⁹. Diese Bewertung soll die wissenschaftliche Grundlage für seine Entscheidung über die Kassenzulassung liefern.

Das Institut hat dazu in einer Metanalyse 23 wissenschaftliche Studien zur Aussagekraft des NIPT auf die Trisomien ausgewertet.

Leitfragen sind:

- Wie viele Feten mit einer Trisomie übersieht der Test?
- Wie viele Fruchtwasseruntersuchungen und damit verbundene mögliche Fehlgeburten kann der Test vermeiden?

Zusätzlich hat das Institut hypothetisch berechnet, wie sich die Testgüte verändert, wenn der Test ausschließlich sog. Risikoschwangeren oder allen Schwangeren als Kassenleistung angeboten würde.

Das Prüfergebnis der Metaanalyse lautet (Abschlussbericht des IQWiG 2018):

- Für die Trisomien 13 und 18 sind die Ergebnisse nicht robust schätzbar, d h es gibt zu viele falsche Ergebnisse.
- Für Trisomie 21 hat der Test eine hohe Aussagekraft. Aber die Ergebnisse könnten auch überschätzt sein, weil bestimmte Parameter nicht in die Berechnungen mit einbezogen wurden¹⁰.

Die Ergebnisse der hypothetischen Berechnungen sehen so aus:

- Wenn der NIPT nur sog. *Risikoschwangeren* als Kassenleistung angeboten würde, könnte möglicherweise die Zahl der Fehlgeburten im Vergleich zum jetzigen Stand verringert werden, aber nicht die Zahl der Feten mit Trisomie 21, die unentdeckt bleiben.

⁸ Zur Häufigkeit der Befunde über eine vorgeburtliche Behinderung oder Krankheit eine grobe Schätzung: Etwa 4 bis 5 von 100 Kindern kommen mit einer Behinderung oder Krankheit zur Welt. Am häufigsten sind dabei Herzfehler, die in der Regel nach der Geburt operabel sind. Am zweithäufigsten sind Neuralrohrveränderungen (z.B. Offener Rücken). Beides kann im Ultraschall entdeckt werden. Für die Vorbereitung des Geburtsmanagements ist dieses Wissen sehr hilfreich. Eine chromosomal bedingte Behinderung wie z.B. das Down-Syndrom, nach der der NIPT sucht, haben max. 0,5 Prozent dieser 4-5 Kinder.

⁹ Hier sind der Abschlussbericht und andere Dokumente eingestellt: : <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>

¹⁰ Im Bericht liest sich das so: Es kann „*nicht notwendigerweise von einer Verringerung der invasiven Untersuchungen im Vergleich zum Status quo ausgegangen werden*“. Die Testgüte auch zu Trisomie 21 ist „*möglicherweise überschätzt*“ worden (Seite 22).

- Wenn der NIPT *allen Schwangeren* als Kassenleistung angeboten würde, würden fast alle Feten mit Trisomie 21 entdeckt, aber bis zu einem Drittel der auffälligen Ergebnisse könnten falsch sein. Die Zahl der anschließenden Fruchtwasseruntersuchungen und möglichen Fehlgeburten wäre vermutlich nicht geringer als jetzt.

...“schwere methodische Mängel“?!

Der Bericht des IQWiG hat von verschiedenen Seiten viel Kritik erfahren, bezogen auf das methodische Vorgehen wie auch auf die Testergebnisse und den Umgang damit¹¹.

Die Berufsverbände der niedergelassenen Pränataldiagnostiker (BVNP) und der Frauenärzte (BVF) beispielsweise bescheinigen dem Bericht in einer gemeinsamen Erklärung „*schwere methodische Mängel*“: Er lege den Berechnungen veraltete Zahlen zu den eingriffsbedingten Risiken einer Fruchtwasseruntersuchung zugrunde, die die Angaben über die Anzahl der „unnötigen“ Fehlgeburten, die der NIPT als Kassenleistung vermeiden könne, fragwürdig machten¹². Die Verbände befürchten bei einer Kassenzulassung des NIPT zudem eine Einschränkung der Entscheidungsfreiheit der Schwangeren und eine höhere Zahl von Schwangerschaftsabbrüchen in der fortgeschrittenen (!) Schwangerschaft.

Hier findet sich die gemeinsame Stellungnahme von BVNP und BVF:

<http://www.frauenarzt.de/index.php/heftarchiv/59-jahrgang-2018/frauenarzt-12-18/4416-fa-2018-12-beruf-nipt-als-kassenleistung-in-der-diskussion/file>. (Passwort: gyn123)

Ein weiterer zentraler Kritikpunkt ist, dass das Institut bei der Berechnung der Testgüte die sog. Testversager nicht berücksichtigt hat, obwohl ein Zusammenhang zwischen dem Testversagen und einer Chromosomenveränderung zu vermuten ist. Das könnte die Aussage über die Testgüte auch bei der Trisomie 21 einschränken.

Nach der Kritik in einer internen Anhörung zum Zwischenbericht hat das Institut in seinem Abschlussbericht selbst die Aussagekraft der Berechnungen teilweise eingeschränkt. Da heißt es: Es kann „*nicht notwendigerweise von einer Verringerung der invasiven Untersuchungen im Vergleich zum Status quo ausgegangen werden*“. Die Testgüte auch zu Trisomie 21 ist „*möglicherweise überschätzt*“ worden (Seite 22).¹³

Zur Erinnerung: Dieses reichlich nebulös formulierte Ergebnis ist die Entscheidungsgrundlage für den G-BA über die Kassenzulassung eines brisanten Tests!

...der aktuelle Stand des Bewertungsverfahrens

Im März 2019 hat der G-BA mit einem Beschlusssentwurf für die Kassenzulassung des NIPT auf die Trisomien 21, 18 und 13 bei sog. Risikoschwangerschaften das Stellungnahmeverfahren eröffnet¹⁴. Anders als bei sonstigen Verfahren hat der G-BA hat der zugesagt, auch Stellungnahmen von nicht stellungnahmeberechtigten Verbänden und Organisationen

¹¹ Kritisiert wurde beispielsweise., dass Studien mit einem hohen Verzerrungspotential in die Berechnungen einbezogen wurden – das sind immerhin 17 von insgesamt 22 der ausgewerteten Studien (Bundesvereinigung Lebenshilfe).

¹² Zudem gebe es keinen wissenschaftlich fundierten Beleg dafür, dass der Test die Zahl der eingriffsbedingten Fehlgeburten tatsächlich reduzieren kann. Eine neue randomisierte Studie von 2018 belege vielmehr das Gegenteil: <https://www.bvnp.de/nipt-als-gkv-leistung---irrtmer-und-fehler-im-g-ba-bewertungsverfahren/>

¹³ In der Pressemeldung zum Abschlussbericht heißt es in der Überschrift dennoch recht vollmundig und ohne Einschränkung: Der Test „*kann Trisomie 21 zuverlässig entdecken*“: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemittelungen/2018/nicht-invasive-praenataldiagnostik-kann-trisomie-21-zuverlaessig-bestimmen.9472.html>

¹⁴ <https://www.g-ba.de/beschluesse/3711/>

entgegenzunehmen. Sie können zwar nicht im Verfahren berücksichtigt werden, sollen jedoch gebündelt dem Parlament übergeben werden.

Der Beschlussentwurf sieht die Kassenzulassung nur in den engen Grenzen einer Risikoschwangerschaft vor. Es gibt jedoch keine abschließende Definition einer Risikoschwangerschaft¹⁵. In dem Beschlussentwurf heißt es ausdrücklich: ein statistisches Altersrisiko allein sei dafür nicht ausreichend. Und: Die Risikoschwelle lasse sich nicht prospektiv festlegen, ausschlaggebend sei vielmehr die individuelle Situation der schwangeren Frau.

Was anderes als eine psychologische Indikation ist damit gemeint? Wie aber sollen Ärztinnen und Ärzte einer Schwangeren gegenüber begründen, warum sie (k)einen Anspruch auf diese Kassenleistung hat? Wem sollen sie mit welchen Gründen eine Kassenleistung vorenthalten können? Und welche Konsequenzen hätte dies in haftungsrechtlicher Hinsicht für sie?

Eine Ausweitung der Gruppe von Frauen, die diese Kassenleistung nutzen wollen, ist daher zumindest mittelfristig zu erwarten. Das wiederum hätte jedoch – statistisch zwingend – mehr falsch positive Ergebnisse zur Folge, insbesondere bei jüngeren Frauen und damit vermutlich mehr invasive Untersuchungen, mehr Fehlgeburten – von der Verunsicherung der Frauen mal ganz abgesehen.

Ein Runder Tisch von Vertreterinnen medizinischer Fachgesellschaften, Beratungsverbänden, Behindertenhilfe und Selbsthilfe hat aufgrund dieses umstrittenen Beschlussentwurfs ein Moratorium im Bewertungsverfahren eingefordert¹⁶ – allerdings wohl ohne Erfolg: Der G-BA-Beschluss ist für die Septembersitzung angekündigt.

Die Patientenvertretung im G-BA hat in diesem Beschlussentwurf vom 22. März zusätzlich vorgeschlagen, den Test erst ab der 12. Schwangerschaftswoche als Kassenleistung anzubieten. Dadurch würde die Zeitspanne bis zur erforderlichen invasiven Abklärung eines auffälligen Testergebnisses nicht mehrere Wochen dauern. Vor allem jedoch solle verhindert werden, dass ein zusätzlicher Zeitdruck entsteht, die Entscheidung für einen Abbruch noch innerhalb der ersten 12 Wochen nach der sog. Beratungsregelung zu treffen. Die Patientenvertretung hat im G-BA allerdings kein Stimmrecht. Informell ist zu hören, dass dieser Vorschlag keine Mehrheit finden wird. Die Kassenzulassung des NIPT wird voraussichtlich am 19. September beschlossen werden. Ob und wie der Beschlussentwurf noch modifiziert wurde, ist noch nicht öffentlich bekannt. In jedem Fall wird der Beschluss über eine Kassenfinanzierung erst im Herbst 2020 in Kraft treten, weil dann erst die Versicherteninformation zum NIPT vorliegt, die die ÄrztInnen ihren Patientinnen bei der Beratung aushändigen sollen¹⁷.

Claudia Heinkel/14.8.2019

¹⁵ Die Mutterschaftsrichtlinien sehen 52 Risiken vor, die Ansprüche auf Untersuchungen begründen. 75 Prozent der Schwangeren haben ein Kreuzchen im Mutterpass bei einem dieser 52 Risiken.

¹⁶ <https://www.bvnp.de/article/6-erkl%C3%A4rung-runder-tisch-nipt-als-gkv-leistung/>

¹⁷ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html>

Eine subjektive Auswahl an interessanten Presseartikeln: <https://www.freitag.de/autoren/ulrike-baureithel/das-ist-keine-rein-private-frage>; <https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/prae-nataldiagnostik/249/kommt-der-test>; <http://www.netzwerk-praenataldiagnostik.de/aktuelle-meldungen.html>; <https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2019-04/bluttest-down-syndrom-genetik-schwangerschaft-behinderung-embryo>. Eine umfangreiche Presse-schau findet sich beim Bundesverband Lebenshilfe: https://www.lebenshilfe-berlin.de/de/aktuelles/meldungen/2019/Down-ist-in-nicht-out.php#anchor_a2f02a11_Accordion-1-Das-Thema-in-den-Medien