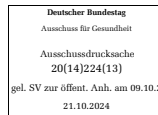


Aktuelle Debatte



Bernd Eiben*, Ralf Glaubitz, Peter Kozlowski, Gudrun Göhring, Jörg Schmidtke & Michael Krawczak

Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT): Aktuelle gesundheitspolitische Initiativen und inhaltliche Missverständnisse

<https://doi.org/10.1515/medgen-2024-2043>

Der Deutsche Bundestag hat im April 2024 den Vorschlag diskutiert, zu Umsetzung und Folgen der Kassenzulassung des nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) zeitnah aussagekräftige Daten zu erheben. Angesichts der Missverständnisse rund um den NIPT, die in jüngster Zeit an vielen Stellen offenbar wurden, möchten wir mit dem folgenden Artikel einen Beitrag zur Versachlichung der Diskussion dieses überaus hilfreichen diagnostischen Verfahrens leisten.

Der Weg zum NIPT

Die Qualität der Pränataldiagnostik hat sich in den vergangenen 50 Jahren stetig verbessert – im Bereich der Ultraschalluntersuchungen ebenso wie hinsichtlich der flankierenden Labordiagnostik. Dadurch konnte die vor der Jahrtausendwende noch vergleichsweise hohe Anzahl invasiver Eingriffe (Amniozentesen, Chorionzotten-Biopsien) zur Abklärung von Verdachtsdiagnosen einer Chromosomenstörung deutlich reduziert und das damit verbundene Abortrisiko immer häufiger vermieden werden [1]. Ein bedeutender Meilenstein auf diesem Weg war ab dem Jahr 2000 das Ersttrimester-Screening (ETS) als Verknüpfung von qualitätskontrollierter Sonographie und Biochemie

Anmerkung: In diesem Text wird das generische Femininum für beide Geschlechter gleichermaßen verwendet.

*Corresponding author: **Bernd Eiben**, e-mail: eiben@eurogen.de
<https://orcid.org/0000-0003-4613-7259>

Ralf Glaubitz, e-mail: ralf.glaubitz@amedes-group.com

Peter Kozlowski, e-mail: kozlowski@praenatal.de

Gudrun Göhring, e-mail: gudrun.goehring@amedes-group.com

Jörg Schmidtke, e-mail: joerg.schmidtke@amedes-group.com

<https://orcid.org/0000-0001-7739-398X>

Michael Krawczak, e-mail: krawczak@medinfo.uni-kiel.de

<https://orcid.org/0000-0003-2603-1502>

(Messung von freiem beta-HCG und PAPP-A) in zumeist akkreditierten Laboratorien.

Seit 2012 ist mit dem sogenannten „Nicht-invasiven Pränataltest“ (NIPT) deutschlandweit eine molekulargenetische Untersuchung auf pränatale Entwicklungsstörungen und genetisch bedingte Auffälligkeiten verfügbar, die in Kombination mit einem pränatalen Ultraschall die bislang höchste Sensitivität für fetale Trisomien 21, 18 und 13 aufweist. Der G-BA hat den NIPT nach eingehender Prüfung ab Juli 2022 in Deutschland als Kassenleistung zugelassen, knüpft an die Abrechenbarkeit aber ein vorangestelltes fachärztliches Beratungsgespräch, das den Betroffenen eine informierte Entscheidung für oder gegen den Test ermöglichen soll. Als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) wurde der NIPT bereits zwischen 2012 und 2022 angeboten und von vielen Schwangeren auf eigene Kosten in Anspruch genommen.

Aktuelle gesundheitspolitische Initiativen

Seit seiner Zulassung als Kassenleistung hat sich die Nachfrage nach dem NIPT weiter erhöht [2, 3]). Dies hat die Bremer Bürgerschaft im Mai 2023 dazu veranlasst, den Bundesrat per Antrag zu ersuchen, sich auf Bundesebene erneut mit den „ethischen und rechtlichen Folgen dieser Entwicklung auseinanderzusetzen und Empfehlungen für den weiteren Umgang“ mit dem NIPT zu erarbeiten [4]. Als Reaktion darauf forderte der Bundesrat im Juni 2023 die Bundesregierung in einer Entschließung auf, ein Expertengremium einzusetzen, das die rechtlichen, ethischen und gesundheitspolitischen Grundlagen der Kassenzulassung des NIPT prüfen soll. Auf interfraktionellen Antrag von 121 Abgeordneten [5, 6] hat schließlich auch der Deutsche Bundestag am 24. April 2024 die Folgen der Kassenzulassung des NIPT beraten [7].

Begründet wurden und werden diese politischen Aktivitäten u. a. mit der Befürchtung, dass Frauenärztinnen die Durchführung des NIPT (lediglich) zur eigenen rechtlichen

Dem Ausschuss ist das vorliegende Dokument in nicht barrierefreier Form zugeleitet worden.

Absicherung und unabhängig von der jeweiligen medizinischen Relevanz empfehlen. Da zudem laut einer kürzlichen Umfrage 30 % der Schwangeren die ihnen vorgelegten Versicherteninformationen als eindeutige Empfehlung des Tests verstünden, würde der NIPT somit faktisch zur medizinischen Reihenuntersuchung. Erschwerend käme hinzu, dass Schwangere vermehrt missverständlich davon ausgehen, dass ein unauffälliger NIPT gleichbedeutend mit einem gesunden Kind sei und dadurch die Inanspruchnahme einer auch weiterhin durch die Mutterschafts-Richtlinien nicht abgedeckten Ultraschall-Organodiagnostik sinken würde. Und nicht zuletzt nähren sich die Vorbehalte gegenüber dem NIPT auch aus einem gravierenden Missverständnis der diagnostischen Leistungsfähigkeit des Tests [7, 8], auf das am Ende dieses Artikels näher eingegangen wird.

Der aktuelle Sachstand

Der NIPT ist eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken und nicht als Reihenuntersuchung im Sinne des § 16 GenDG zu verstehen. Jede Schwangere wird zunächst umfangreich über die genetischen Risiken einer Schwangerschaft aufgeklärt, um dann eine informierte Entscheidung für oder gegen die Inanspruchnahme des Tests zu treffen. Kriterien für eine Indikationsstellung sind also einzig und allein das individuelle Risiko und die damit verbundene Sorge der Betroffenen.

Derzeit entscheidet sich etwa ein Drittel der Schwangeren nach Beratung für die Durchführung eines NIPT [2, 9]. Bemerkenswerterweise wurde auch das ETS bis zum Ende des letzten Jahrzehnts von etwa einem Drittel der Schwangeren als IGeL in Anspruch genommen [3, 10]. Der Anteil von Schwangeren, die eine Abklärung ihres individuellen Risikos für eine Chromosomenstörung bei ihrem Kind wünschen, scheint sich also durch die Anerkennung des NIPT als Kassenleistung kaum geändert zu haben. Allerdings wurde von den Frauenärztinnen – juristisch korrekt – regelhaft über die deutlich höhere Ergebnisqualität des NIPT im Vergleich zur biochemischen Untersuchung im Rahmen des ETS aufgeklärt, was an dieser Stelle zu einem zunehmenden Ersatz der Biochemie durch den NIPT geführt hat [11].

Für pränatale Untersuchungen schreibt das GenDG zwingend eine vorherige genetische Beratung vor, und angesichts der hohen Qualifikationsrate zur „fachgebundenen genetischen Beratung“ unter deutschen Frauenärztinnen ist davon auszugehen, dass dieser Beratungsanforderung auch weithin nachgekommen wird. Daneben haben mehrere medizinisch-wissenschaftliche Fachgremien auf die große Bedeutung einer detaillierten ultrasonographischen Un-

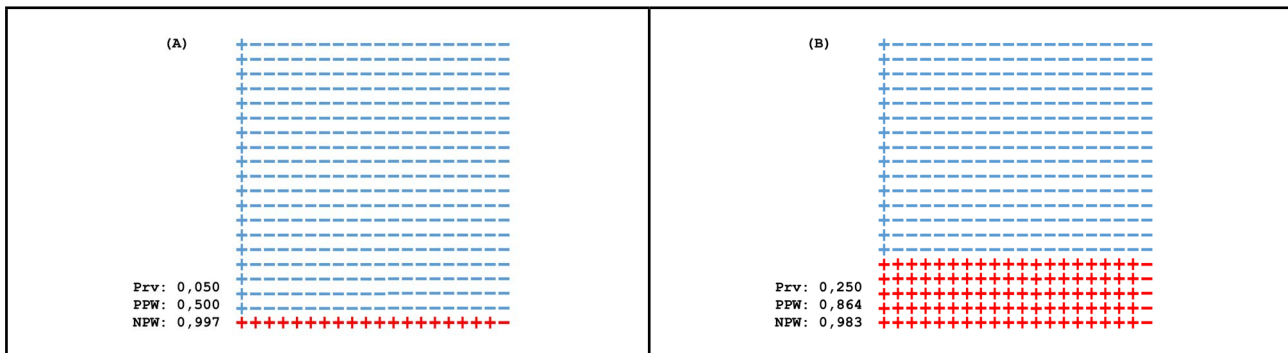
tersuchung vor Durchführung eines NIPT hingewiesen [12–16]. Auch hier liegen den Autoren keine Hinweise vor, dass dieser Empfehlung nicht regelmäßig nachgekommen würde.

Falsch verstandene Statistik

In der Bundestagsdebatte am 24. April 2024 wurde u. a. angemerkt, dass der NIPT „gerade mit Blick auf junge Frauen eine besorgniserregend hohe Rate von falsch positiven Ergebnissen anzeigt“ (Redebeitrag MdB Corinna Rüffer; 7) und „besonders bei jungen Schwangeren häufig – sehr häufig! – zu falsch positiven Ergebnissen führt“ (Redebeitrag MdB Dr. Kirsten Kappert-Gonther; 7). Zudem fasste die Tageszeitung „Welt“ am 10. März 2024 [8] die Auffassung der o.a. interfraktionellen Gruppe des Deutschen Bundestages zum NIPT wie folgt zusammen: „Der Test verspricht etwas, was er nicht einhalten kann“. Einen Hinweis auf mögliche Ursachen dieser, auch in den Zitaten der Bundestagsdebatte anklingenden Sichtweise liefert der ebenfalls im „Welt“-Artikel enthaltene Satz „Bei einer 25-jährigen Schwangeren liegt die Wahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Ergebnis bei etwa 49 Prozent“. All diese Aussagen deuten offensichtlich auf eine Fehlinterpretation des positiv-prädiktiven Wertes des NIPT hin.

Der positiv-prädiktive Wert (PPW) eines diagnostischen Tests bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der eine positiv getestete Testnehmerin auch tatsächlich das Zielmerkmal des Tests aufweist (Kasten 1). Im Fall des NIPT entspricht der PPW also dem Anteil der von Trisomie 21, 18 oder 13 betroffenen Schwangerschaften an den TEST-POSITIVEN Schwangerschaften. Dieser Anteil fällt umso geringer aus, je geringer das Alter und daher die Prävalenz von Chromosomenstörungen unter den Testnehmerinnen sind [12, 18]. Aus unseren eigenen, bislang im Rahmen des NIPT-Monitorings erhobenen Daten (>1000 test-positive Fälle; Publikation in Vorbereitung) ergibt sich für 25-jährige oder jüngere Schwangere ein PPW von 0,58 (d. h. 58 %). Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam eine kürzlich publizierte, prospektive Studie von fast 300,000 Schwangerschaften in der chinesischen Provinz Hunan [19], die für Frauen in derselben Altersgruppe einen PPW von 0,51 ergab (95 % Konfidenzintervall: 0,39–0,63).

Ein PPW von 51 % würde in der Tat bedeuten, dass 49 % der POSITIVEN Testergebnisse falsch-positiv sind – aber eben nicht 49 % ALLER Testergebnisse. Wegen der geringen Prävalenz von Trisomie 21, 18 und 13 betrifft das Auftreten falsch-positiver Ergebnisse lediglich einen sehr geringen Teil der Testnehmerinnen in besagter Altersgruppe: Bei

Kasten 1: Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Tests

Die Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Tests für ein bestimmtes Zielmerkmal (im Beispiel: rote Symbole) bemisst sich an der Sensitivität des Tests (Häufigkeit positiver Tests unter Merkmalsträgerinnen, d. h. Anteil von Pluszeichen an roten Symbolen) und an dessen Spezifität (Häufigkeit negativer Tests unter Nicht-Trägerinnen, d. h. Anteil Minuszeichen an blauen Symbolen). Im gezeigten Beispiel betragen beide Maßzahlen 0,95. Entscheidend für die praktische Sinnhaftigkeit eines Tests sind jedoch dessen positiv und negativ prädiktive Werte (PPW, NPW), d. h. der Anteil richtig positiver Testergebnisse (rote Pluszeichen) an den positiven Ergebnissen (Pluszeichen) bzw. richtig-negativer Testergebnisse (blaue Minuszeichen) an den negativen Ergebnissen (Minuszeichen). Beide Werte hängen von der Prävalenz (Prv) des Zielmerkmals in der Gruppe der Testnehmerinnen ab (Anteil roter Symbole an allen Symbolen). Ist die Prävalenz gering (Abbildung A; Prv=0,05), so gilt dies auch für den PPW. Steigt die Prävalenz, so steigt der PPW und der NPW sinkt (Abbildung B; Prv=0,25).

höchstens 0,2% von ihnen fällt der NIPT überhaupt nur positiv aus [19]. Somit beträgt für eine 25-jährige oder jüngere Schwangere die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Testergebnisses maximal 0,1% (49% von 0,2%), und nicht etwa 49%, wie in o.a. „Welt“-Artikel konstatiert. Im konkreten Zusammenhang des NIPT, der ja lediglich als Vor-Test einer sich gegebenenfalls anschließenden invasiven Diagnostik dient, kann eine solche Wahrscheinlichkeit unseres Erachtens weder als „sehr häufig“ noch als „besorgniserregend“ bezeichnet werden.

Abschließende Bemerkungen

Wir begrüßen ausdrücklich den im Deutschen Bundestag eingebrachten und dort diskutierten Vorschlag, zu Umsetzung und Folgen der Kassenzulassung des NIPT zeitnah aussagekräftige Daten zu erheben. Eine weitere Beratung zu dieser Thematik wird es wahrscheinlich im Winter 2024/25 im Gesundheitsausschuss des Bundestages geben. Zielsetzung und Ausgestaltung einer Evaluation des NIPT müssen sich aber am aktuellen Sachstand und den daraus resultierenden Erfordernissen orientieren. Wir hoffen, dass unsere Ausführungen dazu beitragen, die Diskussionen über den NIPT in Politik, Ärzteschaft und Öffentlichkeit zu versachlichen.

Literatur

- [1] Scharf A, Jahns K, Frenzel J, Doubek K, Gasiorek-Wiens A, Nippert I, Schmidke J (2021) Pränataldiagnostik: Daten zur Inanspruchnahme der diagnostischen Punktion. Eine Rekonstruktion der Inanspruchnahme invasiver Diagnostik 1970 bis 2020 in Deutschland. *Frauenarzt* 6/2021: 712–715
- [2] Antwort der Bundesregierung 2024 zur CDU-Anfrage: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/100/2010039.pdf>
- [3] Eiben B, Glaubitz R, Göhring G, Teubert A, Volpert S, Borth H, Winkler T (2023) Zur aktuellen Diskussion der nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) als Kassenleistung. *Frauenarzt* 7/2023: 426–427
- [4] Antrag des Landes Bremen zum NIPT (2023): <https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2023/0201-0300/204-23.pdf>
- [5] Interfraktioneller Antrag (2024) auf NIPT-Monitoring. <https://dserver.bundestag.de/btd/20/105/2010515.pdf>
- [6] Deutscher Bundestag, Parlamentsnachrichten HIB14/2024: <https://www.bundestag.de/presse/hib/kurzmeldungen-991990>
- [7] <https://dserver.bundestag.de/btp/20/20165.pdf#P.21212>
- [8] <https://www.welt.de/politik/deutschland/plus250460336/Bluttest-auf-Gendefekte-wird-massenweise-eingesetzt-mit-gravierenden-Folgen.html>
- [9] Anfrage der CDU-Fraktion zum NIPT 2024: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/096/2009677.pdf>
- [10] Merz E, Thode C, Hackelöer BJ, Eiben B, Faber R, Tercanli S, Huda E, Weltek S (2022) The Fetal Medicine Foundation (FMF) Germany after 20 Years – Quality Assurance of Ultrasound Examinations during First Trimester Screening. *Ultraschall Med* 43: 115–119
- [11] Eiben B, Glaubitz R, Winkler T, Merz E (2023) First trimester screening in Germany after introduction of NIPT as a general health insurance benefit. *Ultraschall Med* 44: 327–328
- [12] Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, K Vetter K, Schramm TH (2019) DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-

- Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med* 40: 176–193
- [13] 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 (2015). 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 Med* 36: 507–510
- [14] 10 Goldene Regeln für die Durchführung eines NIPT-Tests 2020. https://www.degum.de/fileadmin/dokumente/sektionen/Gynaekologie_und_Geburtshilfe/Informationen_zum_Fach/NIPT-10-goldene-Regeln_AK_v2020-02-17.pdf
- [15] Merz E, Eiben B, Thode C, Hackelöer J, Faber R, Tercanli S, Amkier R (2023) The role of ultrasound in first trimester screening after the introduction of NIPT as a service of public health insurance – a consensus statement of the Fetal Medicine Foundation (FMF) Germany. *Ultraschall Med* 44: 600–605
- [16] von Kaisenberg C, Kozlowski P, Kagan KO, Hoopmann M, Heling KS, Chaoui R, Klaritsch P, Pertl B, Burkhardt T, Tercanli S, Frenzel J, Mundlos C. AWMF 085–002 S2e LL Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11–13+6 Schwangerschaftswochen. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>
- [17] Eiben B, Kozlowski P, Vetter M, Glaubitz R (2024) Der nicht invasive pränatale Test (NIPT) als Kassenleistung und die Diskussion im Deutschen Bundestag. *Frauenarzt* 5/2024: 306–308
- [18] Eiben B, Borth H, Kutur N, Courtis C, Teubert A, Knippenberg S, Winkler T, Glaubitz R (2021) Clinical experience with noninvasive prenatal testing in Germany: Analysis of over 500 high-risk cases for trisomy 21, 18, 13 and monosomy X. *Obstet Gynecol Rep* 5: 1–7
- [19] Lu Y, Chen Y, Ding S, Zeng L, Shi L, Li Y, Zhang J, Fu J, Zhou S, He J (2024) Performance analysis of non-invasive prenatal testing for trisomy 13, 18, and 21: A large-scale retrospective study (2018–2021). *Heliyon* 10: e33437

Prof. Dr. Bernd Eiben

Institut für Klinische Genetik und Labormedizin Rhein/Ruhr GmbH MVZ
Willy-Brandt-Platz 4
45127 Essen
e-mail: eiben@eurogen.de

Dr. Ralf Glaubitz

MVZ amedes genetics für interdisziplinäre Labordiagnostik GmbH
Schiffgraben 30
30175 Hannover
e-mail: ralf.glaubitz@amedes-group.com

Prof. Dr. Jörg Schmidtke

Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
und
amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Hämostaseologie,
Humangenetik und Mikrobiologie Hannover
Georgstr. 50
30159 Hannover
e-mail: joerg.schmidtke@amedes-group.com

Prof. Dr. Peter Kozlowski

praenatal.de
Graf-Adolf-Str. 35
40210 Düsseldorf
e-mail: krawczak@medinfo.uni-kiel.de

Prof. Dr. Gudrun Göhring

MVZ amedes genetics für interdisziplinäre Labordiagnostik GmbH
Schiffgraben 30
30175 Hannover
e-mail: gudrun.goehring@amedes-group.com

Prof. Dr. Michael Krawczak

Institut für Medizinische Informatik und Statistik
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Brunswiker Str. 10
24105 Kiel
e-mail: kozlowski@praenatal.de