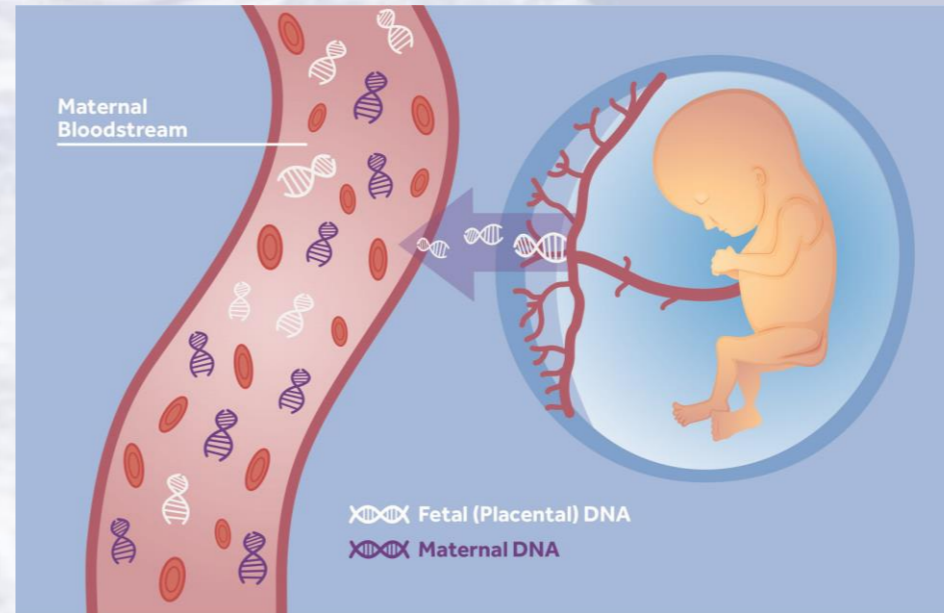


NIPT - Was kann die Methode? Wer braucht sie? Wem nutzt sie?



Prof. Dr. Alexander Scharf
Praxis für Pränatalmedizin Mainz

„Schwangerschaft als Entscheidungsfall: Wieviel Wissen tut uns gut?“
Online-Fachforum der Pua-Fachstelle im Diakonischen Werk Württemberg, in Kooperation mit dem Hospitalhof Stuttgart,
02. Dezember 2020

Komplexes Thema - Klare Begrifflichkeit medizinischer und gesellschaftlicher Diskussions- und Beurteilungs-Rahmen

- Was ist in einer medizinischen Betrachtung das Besondere (Alleinstellungsmerkmal) an der Schwangerschaft?
- Was unterscheidet einen medizinischen Test von einem medizinischen Diagnoseverfahren?
- Was bedeutet das Konzept der mündigen Patientin (mündigen Schwangeren)?
- Was bedeutet „Schutz des ungeborenen Lebens“ in diesem Kontext?
- Wie geht Gesellschaft bisher mit dem Wunsch nach Information zur Gesundheit des ungeborenen Kindes um?
- Was ändert sich durch die G-BA-Beschlussfassung medizinisch und gesellschaftlich?

Mensch und Gesundheit

Biologisch - biographische Eckdaten



- Zeugung
- Vorgeburt

- Geburt
- Kindheit
- Jugend (Adoleszenz) 12-20
- Frühes Erwachsenenalter 20-40

- Reife 40-65
- Alter 65 +
- Tod



- Zeugung
- Vorgeburt

- Geburt
- Kindheit
- Jugend (Adoleszenz) 12-20
- Frühes Erwachsenenalter 20-40

Schwangerschaft (natürl. mgl. 15 - 42+/-)

- Reife 40-65
- Alter 65 +
- Tod

„Nur eine Blutabnahme“ - Wer ist betroffen?

Nicht-schwanger: Ein (1) Mensch

Selbstreferenzierend (selbstreferentiell):

Veranlasser und Empfänger der Diagnostik sind identisch (Bsp. Blutdruckmessung, Blutabnahme für Blutzucker oder für Chromosomenanalyse)



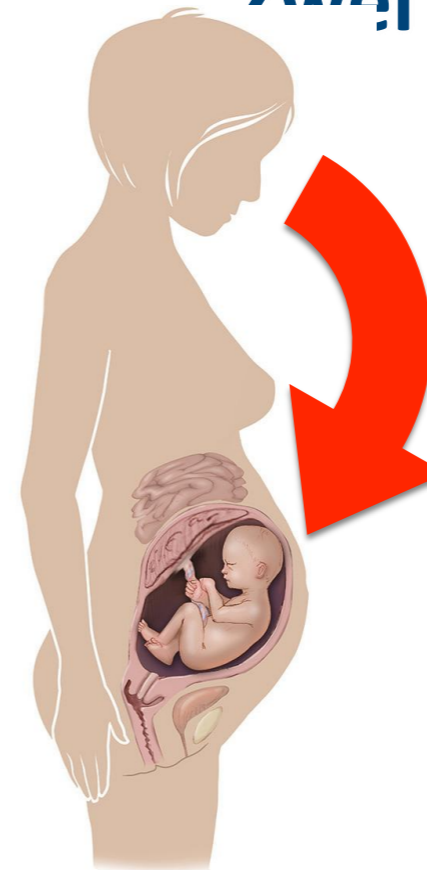
- Auf den eigenen Körper bezogen
- **Information zum eigenen Leben/über sich selbst**
- Eigene willentliche Entscheidung zur Durchführung der Untersuchung
- Kein (theoret. od. prakt.) interindividueller/interpersoneller Interessenkonflikt

Schwanger: Zwei (2) Menschen

Wenn Untersuchung auf Kind (Fragestellung zur Gesundheit des Kindes) bezogen ->

Fremdreferenzierend:

Veranlasser und Empfänger der Diagnostik sind unterschiedlich (Bsp. Blutabnahme für NIPT)



- Auf einen anderen Körper/ein anderes Wesen bezogen (**SS/Fetus: biologisch reversibles Transplantat**)
- **Information über das Leben einer anderen (immunolog. fremden) Person**
- Keine willentliche Entscheidung des Feten (keine Rechtsperson) zur Durchführung der Untersuchung
- Schwangere: Übernimmt die mutmaßliche (?) Interessenwahrnehmung des ungeborenen Kindes
- Potentieller Interessenkonflikt zwischen Mutter und Kind bei erkennbarer kindlicher Auffälligkeit (Struktur oder Genetik)

„Nur eine Blutabnahme“ - Ethik



Nicht-schwanger:

Ein Mensch betroffen

Veranlasser und Empfänger der genetische Diagnostik sind identisch (Bsp. Chromosomenanalyse)

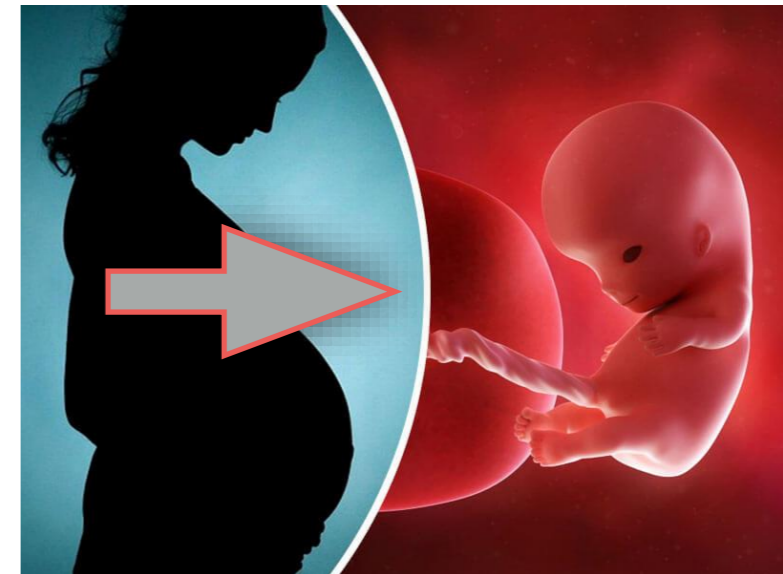


- Ethik des Handelns klar (einfach)
- Informationelle Selbstbestimmtheit gewahrt

Schwanger:

Zwei Menschen betroffen

Veranlasser und Empfänger der Diagnostik sind unterschiedlich (Bsp. Chromosomenanalyse, Blutabnahme für NIPT)



- Ethik des Handelns ist komplex
- handlungsethisch: **Immer Grenzüberschreitung**
- Informationelle Selbstbestimmtheit des Feten nicht gewahrt



NIPT-Ergebnis günstig/erwünscht,
Kind erwünscht

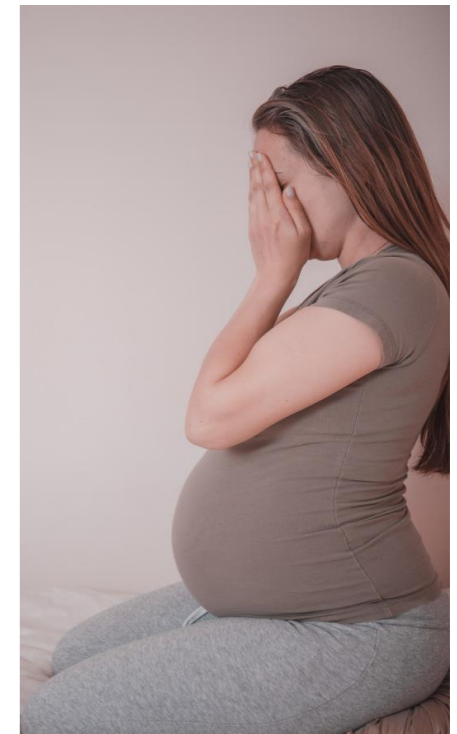
„Nur eine Blutabnahme“ - Handlungskonsequenz

Schwanger:

Zwei Menschen betroffen -

Entscheidungshoheit („Entscheidungsgewalt“ - praktische Konsequenz) liegt **bei der Schwangeren**

NIPT-Ergebnis ungünstig/nicht erwünscht,
-> Diagnosesicherung + Kind erwünscht



NIPT-Ergebnis ungünstig/nicht erwünscht,
-> Diagnosesicherung + Kind nicht erwünscht

Häufigkeit in Dtl. bei 1 Mio eingegangenen Schwangerschaften und 800.000 Geburten /Jahr

- „sozial (Beratungsregelung)“ < 13+6 SSW: 97.000 (=9,16%)
- medizinisch 14+0 bis 23+0 SSW: 3200 (=3,17%)
- medizinisch > 23+0 SSW: 650 (=0,65%)
- kriminologisch: 20 (0,02%)

NIPT - Was kann die Methode?

NIPT - Was kann die Methode?

Patientinnen-Information der Laboranbieter im Internet

- „NIPT ersetzt die Fruchtwasseruntersuchung“
- „NIPT verhindert Fehlgeburten - Fruchtwasseruntersuchung macht Fehlgeburten“

**Sachlich
FALSCH!**

NIPT:
TEST oder DIAGNOSE?

- CAVE: Denglisch, unreflektierte Übernahme von „false Friends“ (Engl. Test, Deutsch Test)
- CAVE: Kritiklose Übernahme der Darstellung vorgeburtlicher Versorgung durch kommerzielle Anbieter

FOLGE: Unzutreffende Grundannahmen

- Medizinische Versorgungsstandards
- Medizinische Methoden (Aussagekraft, Möglichkeiten und Grenzen, Risiken)

FOLGE: Fehlgeleitete / unzutreffende Schlußfolgerungen

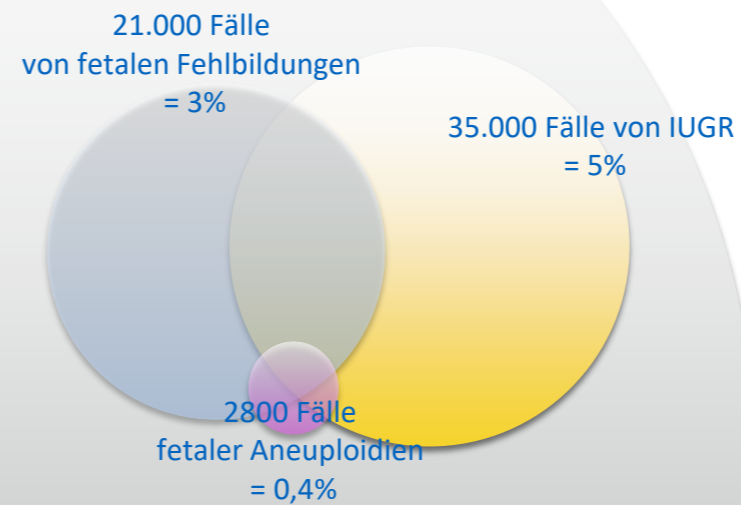
- Praktisch (individuelle Schwangere: „NIPT in Ordnung -> Kind gesund“)
- Gesellschaftlich - ethisch (KV-Leistung ja/nein, Diskussion der Versorgungsgerechtigkeit: Vergleich von Äpfeln (Test) mit Birnen (Diagnose))

**Geschäft mit der
ANGST!**

NIPT - Was kann die Methode?

Körperl. Fehlbildungen und genetische Erkrankungen

700.000 ausgetragene Schwangerschaften in Dtl. /Jahr = 100%

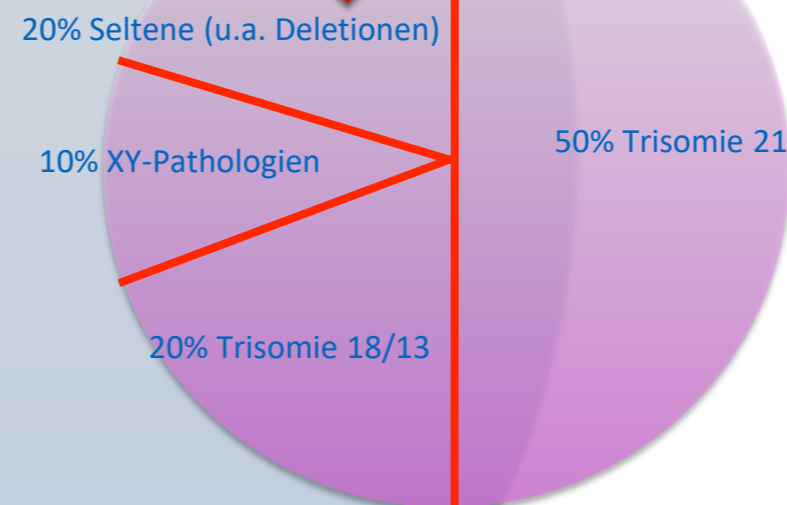


Körperl. Fehlbildungen und genetische Erkrankungen

21.000 Fälle
von fetalen Fehlbildungen
= auffällige Struktur
= 3%

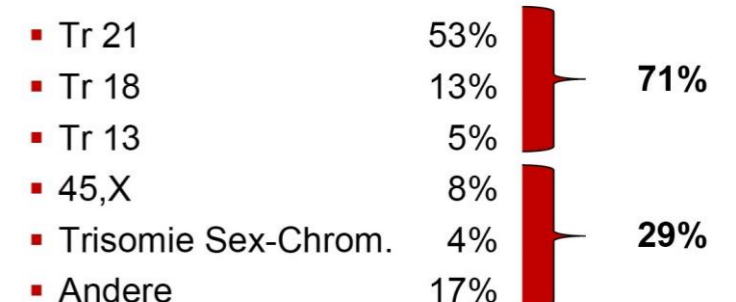
- Jedes neue Leben ist allgemeinbiologisch und spez.-genetisch ein Experiment
- Veränderungen am Genom: Motor der Evolution -> normal!
- Biologisch enge Verschränkung von Genetik und Soma: Genetisch unauffällige („gesunde“) Feten sind in aller Regel körperlich (sonographisch) unauffällig.
- Genetisch auffällige Feten sind in der überwiegenden Zahl der Fälle morphologisch auffällig (1 Ausnahme: T21, Hfgkt 0,2% aller Feten, davon mit 20 SSW sonographisch auffällig in 50-60%, d.h. rd. der Hälfte der Fälle = 0,1% aller Feten)
- Morpholog. auffällige Feten -> in 10% genetische Ursache
- Konsequenz 1: keine genet. Diagnostik ohne fetale Sonographie, umgekehrt bei morpholog. Auffälligkeiten immer Möglichkt. der genet. Ursache mitbedenken
- Konsequenz 2: Auffällige Morphologie -> erfordert sichere Diagnose bzw. sicheren Ausschluss genetischer Ursachen -> diagnost. Punktion erforderlich

2800 Fälle
fetaler Aneuploidien
= 0,4%



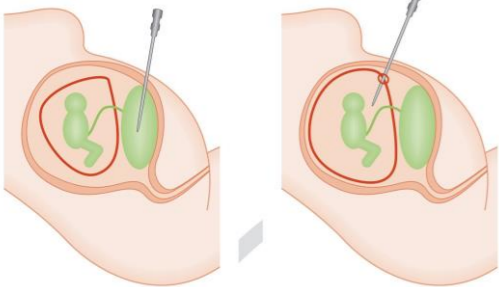
Prävalenz aller Chromosomenaberrationen (0,44% = 1:220)

EUROCAT-Register 2000 – 2006, n = 10323,



Chorionzottenbiopsie (CVS):
Eihaut (rot) wird nicht tangiert –
keine Möglichkeit für einen Flüssig-
keitsdurchtritt nach retroam-
nial

Amniozentese (AC):
Eihaut (rot) muss methodenbedingt
perforiert werden – Möglichkeit des
Flüssigkeitsdurchtritts nach retro-
am-
nial



NIPT - Was kann die Methode?

TEST vs. DIAGNOSE



AC/CVS: DIAGNOSE

20% Seltene (u.a. Deletionen)

560 Fälle pro Jahr

Sensitivität
= 100%

10% XY-Pathologien

280 Fälle pro Jahr

Sensitivität
= 0%

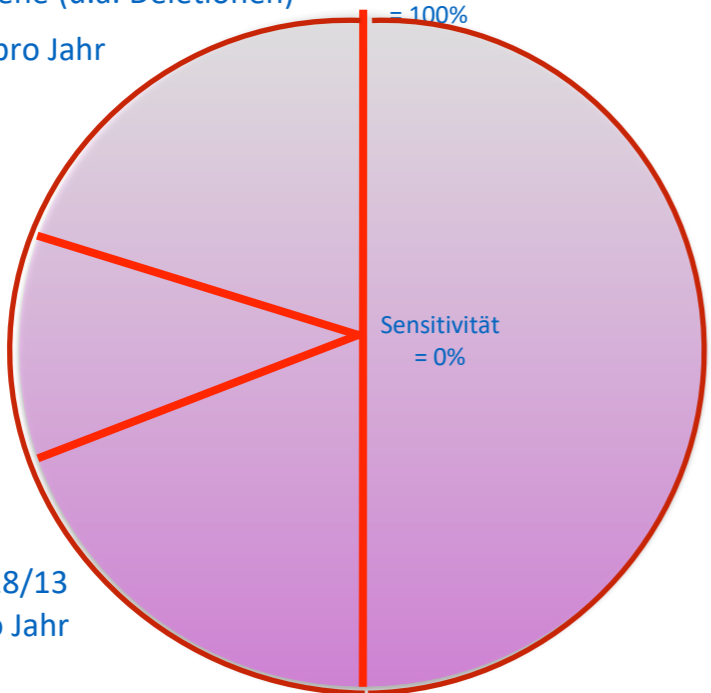
20% Trisomie 18/13

560 Fälle pro Jahr

50% Trisomie 21

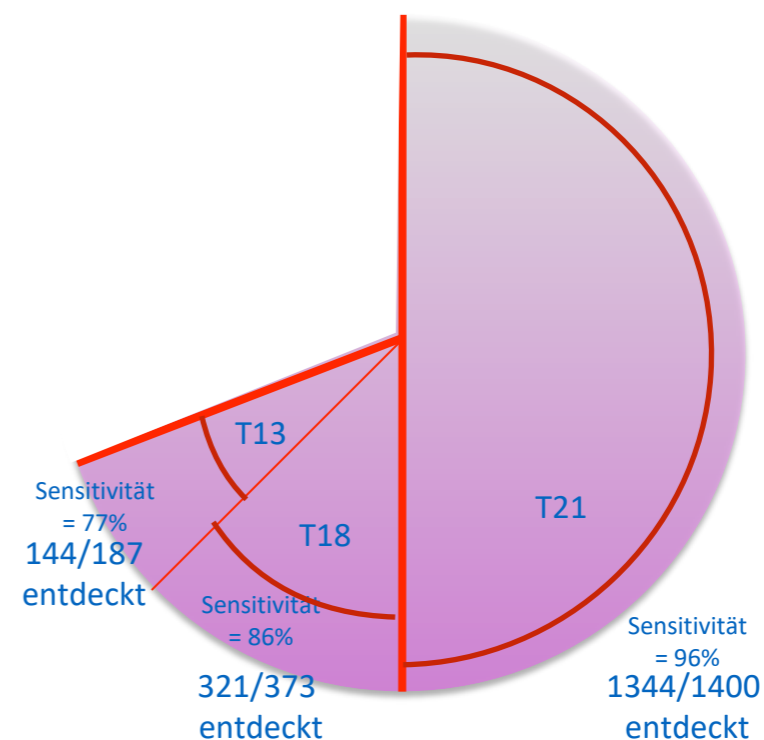
1400 Fälle pro Jahr

2800 Fälle
fetaler Aneuploidien
= 0,4%



- Betrachtet (adressiert) das komplette Spektrum der natürlicherweise vorkommenden Chromosomenstörungen
- Nicht-Selektiv, keine Auswahl
- Prinzip: Betrachtung der Chromosomen (kompletten DNA) des Feten in der fetalen lebenden Zelle
- Erfasst davon alle Betroffenen (Sensitivität = 100%)
-> **Vollständig in der Erfassung**
- Keine FP-/FN- Befunde (abgesehen von menschlichen und präparatorisch-technischen Versagern)
- **Diagnoseverfahren - Sicherheit:** Erlaubt klin. Konsequenz
- **CVS: Risikofrei - keine Aborte**
- **AC: Abortrisiko 1:1000 (1 Promille), nicht 1:100 (1%)**

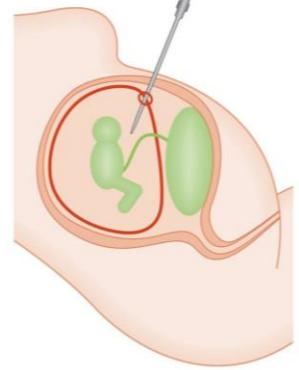
NIPT: TEST



- Betrachtet (adressiert) als Test nur Teile (Ausschnitte) des natürlichen Spektrums der Chromosomenstörungen (70% des „Kuchens“)
- Selektiv in der Auswahl
- Prinzip: Mathematisch-statistische Wahrscheinlichkeitsberechnung der Verteilung von cfDNA im mütterl. Blut
- Erfasst davon nicht alle Betroffenen (Sensitivität < 100%)
-> **Unvollständig in der Erfassung**
- FP-/FN- Befunde
- **Suchverfahren - keine Sicherheit:** „Netz mit unterschiedlicher Maschendichte, gezogen durch das Meer der Pränatalmedizin“
- Problem: 1-6% (3-5%) Testversagerrate („no call“) - u.a. hierdurch Testleistung real (primäres Screening) deutlich niedriger als im Internet dargestellt und von Laboren kommuniziert (Vergl. Metaanalyse Taylor-Philips 2016)

Chorionzottenbiopsie (CVS):
Eihaut (rot) wird nicht tangiert –
keine Möglichkeit für einen Flüssig-
keitsdurchtritt nach retroamnial

Amniozentese (AC):
Eihaut (rot) muss methodenbedingt
perforiert werden – Möglichkeit des
Flüssigkeitsdurchtritts nach retro-
amnial



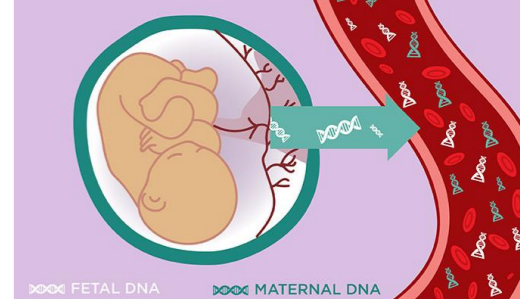
Gesundheits- und Gesellschaftspolitik: **Bisherige Regelung** (Mu-RL, GKV)

Genetische Diagnoseverfahren (diagnostische Punktion)

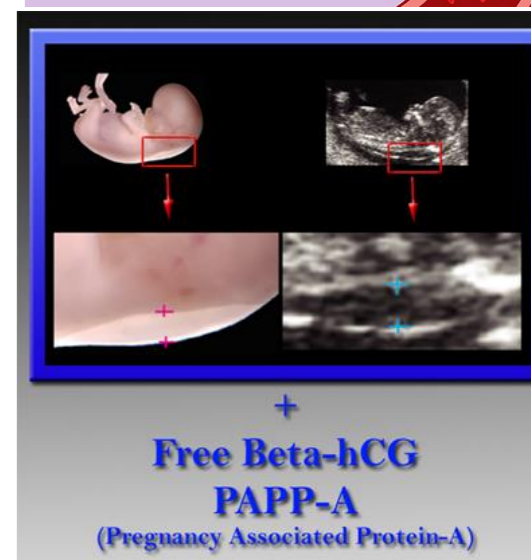
KV-Leistung, da

- Liefert **Diagnose**
- **Erlaubt Handlungskonsequenz**
- Erfordert rechtfertigende Indikation (immer sekundär, z.B. auffällige Anamnese, auffälliger Ultraschall, auffälliger vorher durchgeführter TEST, keine „Suche“)
- Kein Automatismus
- Besitzt Hürden (med. Indikation, Psychologie)
- Erfordert immer eine eingehende Auseinandersetzung der Schwangeren mit der Situation (auffälliger Vorbefund)

NIPT



NT-Test



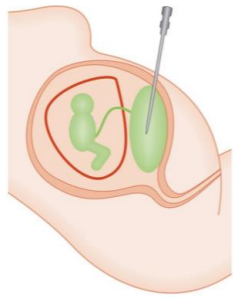
Genetische Suchverfahren (Screening-Test)

Keine KV-Leistung, da

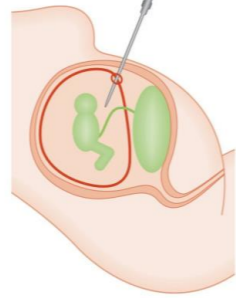
- Liefert Wahrscheinlichkeiten (Risikoeinschätzung), aber **keine Diagnose**
- Erlaubt **keine Handlungskonsequenz**
- Durchführung optional, mit und ohne Indikation (sekundäre oder primäre Suche)
- Kein Automatismus
- Besitzt Hürden (Opt-in, iGeL)
- Erfordert nicht zwangsläufig eine eingehende Auseinandersetzung der Schwangeren mit der Situation

Regelung ab 2021 (Mu-RL, GKV)

Chorionzottenbiopsie (CVS):
Eihaut (rot) wird nicht tangiert –
keine Möglichkeit für einen Flüssig-
keitsdurchtritt nach retroam-
nial



Amniozentese (AC):
Eihaut (rot) muss methodenbedingt
perforiert werden – Möglichkeit des
Flüssigkeitsdurchtritts nach retro-
am-
nial



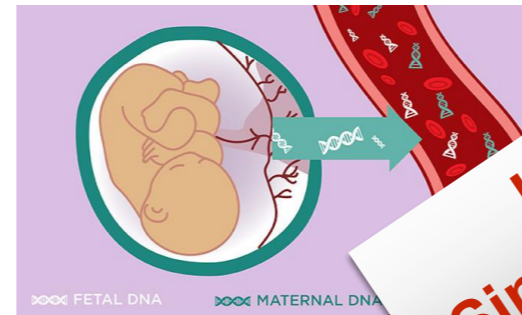
Genetische Diagnoseverfahren

(diagnostische Punktion ->
Amniozentese, Chorionzottenbiopsie)

KV-Leistung, da

- Liefert **Diagnose**
- **Erlaubt Handlungskonsequenz**
- Erfordert immer rechtfertigende Indikation (immer sekundär, z.B. auffällige Anamnese, auffälliger Ultraschall, auffälliger vorher durchgeführter TEST, keine „Suche“)
- Eingriffsbedingtes Abort-Risiko der diagnostischen Punktion wird grob überschätzt (1:100), real 1:1000 (Fruchtwasser) und 1: unendlich (Chorionzottenbiopsie)
- Dadurch überhöhte Erwartungen an Vermeidung von eingriffsbedingten Aborten

- Erfordert immer eine eingehende Auseinandersetzung der Schwangeren mit der Situation (auffälliger Vorbefund)
- Kein Automatismus



NIPT

Genetisches Suchverfahren

1

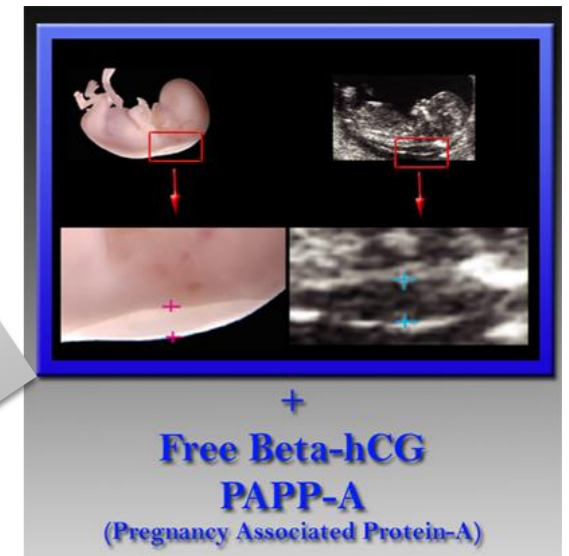
(Screening-Test)

KV-Leistung, obwohl

- Liefert **keine Diagnose**
- Erlaubt bei auffälligem Befund **keine Handlungskonsequenz**
- Anwendung als KV-Leistung ohne rechtfertigende Indikation, damit faktisch **ungezieltes, primäres Screening**.
Wording Novelle Mu-RL: „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“

- **Kein vorheriger systematischer Ultraschall, der 15-20x häufigere andere Pathologien entdeckt**
- Verfügbarkeit ohne Hürde: Fördert nicht vorherige eingehende Auseinandersetzung der Schwangeren mit der Situation
- Potential zum Automatismus

**Logik?
Sinnhaftigkeit?
Gerechtigkeit?**



NT-Test

Genetisches Suchverfahren

2

(Screening-Test)

Keine KV-Leistung, da

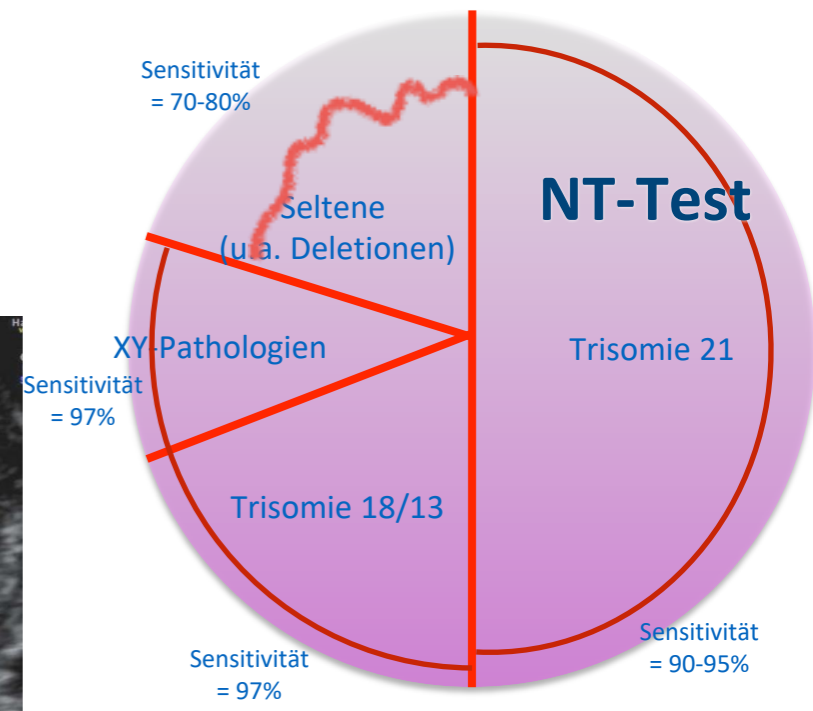
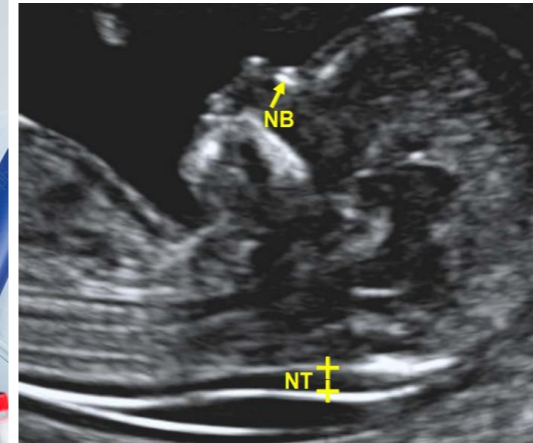
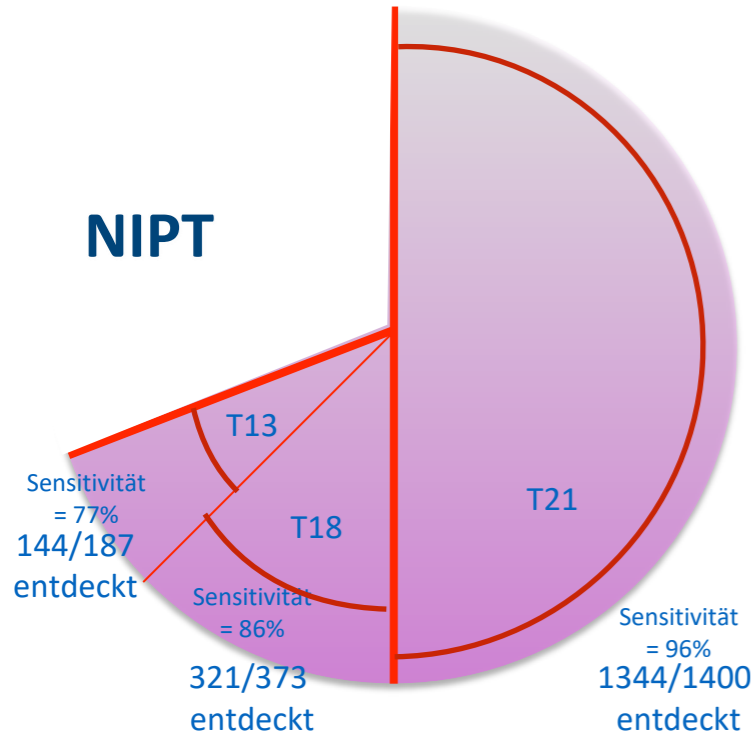
- Liefert **keine Diagnose**
- Erlaubt **keine Handlungskonsequenz**
- Erfordert keine rechtfertigende Indikation
- Immer mit vorherigem systematischen Ultraschall, der 15-20x häufigere andere Pathologien entdeckt

NIPT: Von Politik (und Gesellschaft) fälschlich als Diagnoseverfahren verstanden

- vorher nötige Auseinandersetzung der Schwangeren mit Frage der Inanspruchnahme (Opt-in, iGeL)
- Kein Automatismus

NIPT - Wer braucht die Methode?

NIPT - Wer braucht sie? Selektiver Suchtest



NIPT - Wer braucht sie NICHT?

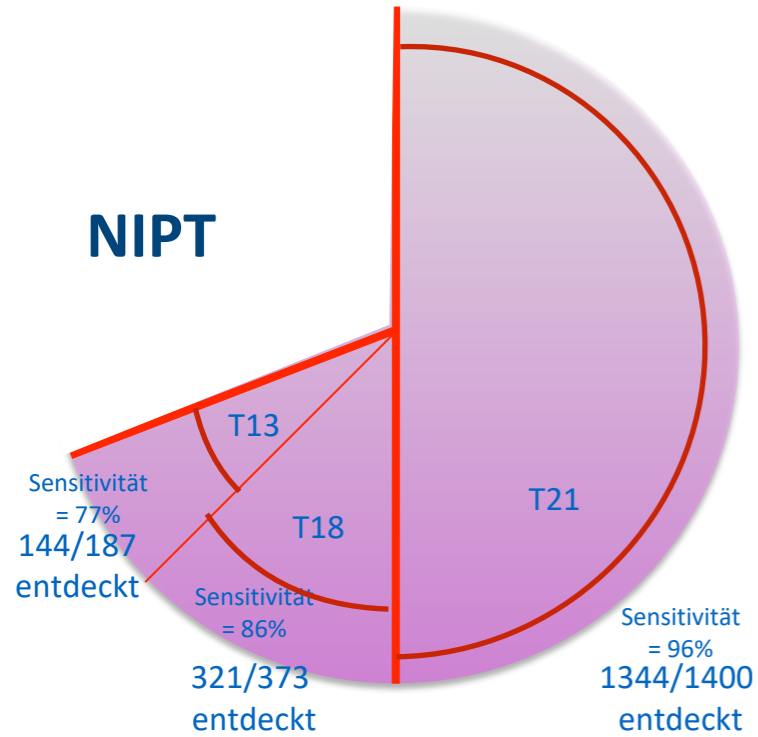
- Schwangere, die keine Information zur Genetik ihres Kindes haben möchten
- Schwangere, die Sicherheit (100%, sichere Diagnosestellung bzw. sicherer Diagnoseausschluß) im Umgang mit der Frage nach der genetischen Verfasstheit des Kindes haben möchten
- Kein NIPT ohne vorherige Überprüfung der körperl. Unversehrtheit (Immer vorher US!)
- **Feten mit körperlichen Auffälligkeiten** -> benötigen umfassende, breite und sichere (100%) genet. (Ausschluß-) Diagnose -> diagnost. Punktion
- **Feten mit erhöhter NT** -> breite Prädiktion körperl. Und genet. Erkrankungen -> benötigen umfassende, breite und sichere (100%) genet. (Ausschluß-) Diagnose -> diagnost. Punktion

NIPT - Wer braucht sie?

- Schwangere, die - eine selektive Einschätzung (**Test, keine Diagnose**) haben wollen, ob ihr Kind mutmaßlich NICHT von T21 betroffen ist (hoher NPV als Test)
- Konkurriert hier mit komb. NT-Test: Dieser ist in Aussage (erfasst körperliche Fehlbildungen und größeres Feld genetischer Störungen, letztere breiter als NIPT) deutlich breiter aufgestellt

NIPT - Wem nutzt die Methode?

NIPT - Wem nutzt sie? Selektiver Suchtest



Der Schwangeren

- Nur bei Wunsch nach selektiver Suchinformation zu Frage, ob mit extrem hoher Wahrscheinlichkeit bei unauffälligem NIPT keine Trisomie 21 vorliegt (hoher negativer Vorhersagewert, NPV)
- Hohes Potential des Wiegens in falscher Sicherheit (NIPT unauffällig -> „es ist alles in Ordnung“)

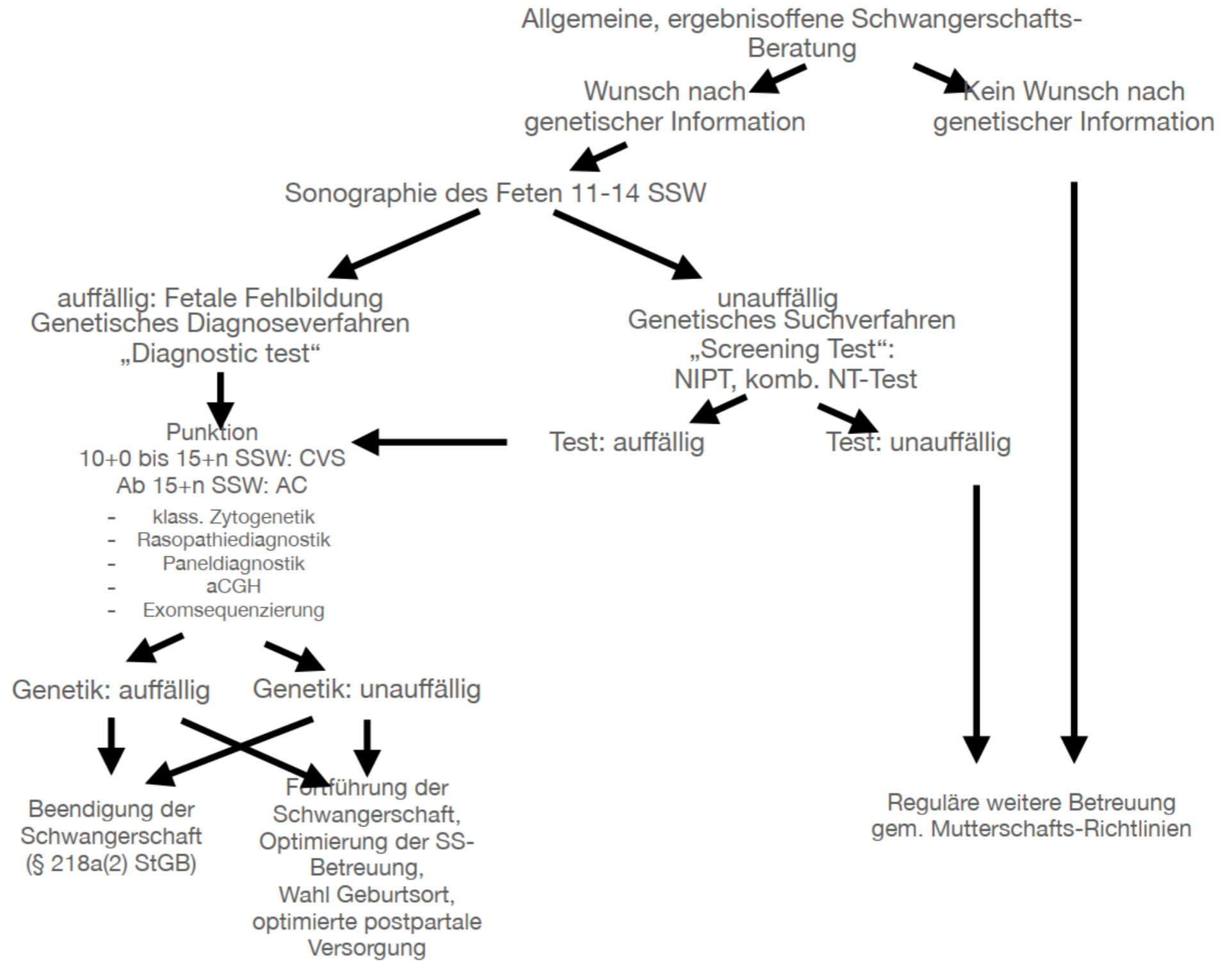
Dem Labor

- Product placement
- Marktabsatz

Medizinische Beratung
Psychosoziale Beratung

Medizinische Beratung
Psychosoziale Beratung

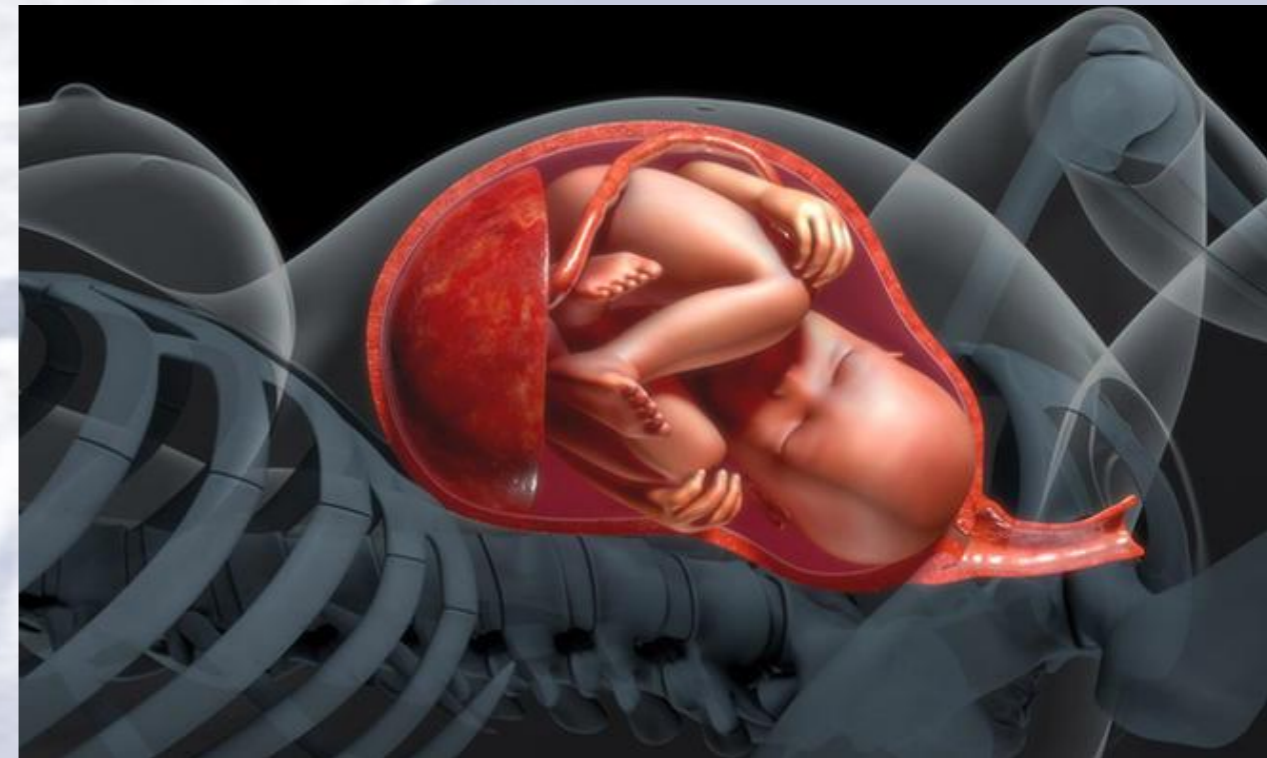
Medizinische Beratung
Psychosoziale Beratung



Paradigmenwechsel?



- Bisher: aktives Opt-in der Schwangeren (iGeL, kein flächendeckendes primäres Screening)
- Prinzipielle Wahrung der informationellen Selbstbestimmung der Schwangeren und des Feten im GKV-geregelten Versorgungs-Kontext
- Ungezielte, nicht indizierte Suche nach genetischen Merkmalen des Feten war bisher explizit vom Kanon der gesellschaftlich getragenen Leistungen ausgenommen (Vergl. gleiche Diskussionen bei Einführung des NT-Test Anfang der 2000er Jahre mit gänzlich anderer gesellschaftlichen Entscheidung: iGeL, keine KV-Leistung)
- Frage nach Wissen um die genetische Verfasstheit des Feten und potentiell Ausmaß der Suche hiernach: War und ist eine höchst individuelle und höchst private Entscheidung der einzelnen Schwangeren



- Schwangerschaft: Zwei Individuen, Fetus: Keine Rechtsperson (BGB), aber biologisch, medizinisch und ethisch ein Mensch
- Schwangere: Handelt für sich und pro cura für den Feten

Paradigmenwechsel?

- Jetzt: Mehrheitsgesellschaft bewertet die (ungezielte, primäre) Suche nach Aneuploidien - T21 (T18, T13) als ein gesellschaftlich finanziell unterstützenswertes, positiv konnotiertes Konzept des Umgangs mit der Frage nach der genetischen Verfasstheit des Feten
- Umkehrung der bisherigen Logik- und Kausalitätspyramide
- Vergesellschaftung der Frage der Kostenübernahme bei genetischer Suche beim Umgeborenen: Die Schwangere entscheidet im Rahmen eines geänderten gesellschaftlichen Normkorridors
- Druck pro Inanspruchnahme steigt!
- Steht im Widerspruch zum gesellschaftlichen Anspruch von Diversität, Vielfalt und Toleranz
- Versorgungsgerechtigkeit? NIPT-Kosten sinken fortwährend, real mittlerweile im niedrigen dreistelligen Bereich: Von überwiegender Mehrzahl tragbar. Versorgungsgerechtigkeit ließe sich auch im indizierten Fall (kein ungezieltes Screening) durch finanzielle Übernahme im wirtschaftlichen Bedarfsfall herbeiführen.
- (Rechts-) Philosophie: Gibt es ein allgemeingültiges RECHT auf indikationsloses (primäres) genetisches Screening?



- Wenn wir - als quer durch alle gesellschaftlich relevanten gesellschaftlichen Gruppierungen in diesem Feld verlaufender fachübergreifender Zusammenschluß - vor finaler In-Kraft-Setzung der geplanten Novellierung der Mutterschaftsrichtlinien zu NIPT - im Bundestag eine zweite, vernunftbasierte Debatte anstossen wollen, sollte eine sachliche Kritik primär die im Gesellschaftsdiskurs missverstandene biologisch-naturwissenschaftliche Basis des Vermögens von NIPT (Test, keine Diagnose, ersetzt nicht die Punktion) ins Visier nehmen.
- Vorschlag: In einer fachübergreifenden Zusammenstellung (Monographie - Sozialwiss., Humanwiss., Naturwiss.) den bisherigen Diskurs einer sachlich-rationalen Analyse (Evidenz statt Wunschdenken) unterziehen.
- Wenn ein derartiges Vorhaben politisches Verständnis fände, ergäbe sich hier ein völlig anderer Wirkhebel.