

NIPT als Kassenleistung – Professionelle ärztliche Beratung bei Trisomie 21, 18 und 13

A. Scharf¹, H. Maul², J. Frenzel³, K. Doubek⁴

■ Die Erwartungshaltung an das Leistungsvermögen von NIPT auf eine fetale Trisomie 21-18-13 ist durch simplifizierende Werbung, ein griffiges, aber irreführendes Wording und dem allgemeinen Bedürfnis nach einfachen Lösungen hoch. Jede Schwangere hat umgekehrt vor Testanwendung ein Anrecht auf eine sachliche, inhaltlich korrekte, aktuelle und angstfreie Information. Hier kommt einer klaren, ordnenden frauenärztlichen Beratung im Vorfeld der Methodenanwendung eine zentrale Bedeutung zu. Die Kernbotschaft sollte die Vermittlung eines Verständnisses dafür bei der ratsuchenden Schwangeren sein, dass ein auffälliger NIPT-Befund einen begründeten Verdacht auf Vorliegen einer fetalen Aneuploidie bedeutet, als Suchtest keinesfalls allerdings eine Diagnose darstellt und ohne Diagnosesicherung durch eine diagnostische Punktion keine klinische Handlungskonsequenz erlaubt.

Die Einführung von NIPT als GKV-Leistung bedeutet einen gesellschaftlichen Paradigmenwechsel im Hinblick auf die vorgeburtliche Versorgung: Bisher wurden nur medizinisch indizierte genetische Diagnoseverfahren (engl. „Diagnostic Tests“) am Feten als durch die Solidargemeinschaft der Versicherten (vgl. § 12 SGB V) erstattungsfähig betrachtet. Suchtests (engl. „Screening Tests“)

waren mit Verweis auf ethische, medizinische und wirtschaftliche Argumente dagegen explizit vom Kanon dieser Leistungen ausgeschlossen. Mit der Beschlussfassung des G-BA vom 19.9.2019, dem eine breite politische und gesellschaftliche Diskussion vorausging (1–10), erfolgte hier eine 180°-Kehrtwendung: Die primäre (fehlender Indikationskatalog), selektive Suche nach einer fetalen Trisomie 21, 18, 13 mit der Methode NIPT in Form einer GKV-Solidarleistung wird nunmehr für ethisch geboten und gesundheitsökonomisch gerechtfertigt betrachtet und ihre Kosten werden entsprechend von 2021 an erstattet (11–13).

Ordnungspolitisch-planerisch ist diese Änderung auf fortgeschrittenem Weg: Nach der grundsätzlichen G-BA-Beschlussfassung pro NIPT und ihrer formellen Nichtbeanstandung durch das Bundesgesundheitsministerium (BMG) am 26.11.2019 (14) wurde mit Datum 6.3.2020 der mit externer Unterstützung erstellte Entwurf der NIPT-Versicherteninformation (IQWiG-Projekt Nr. P17-01 „Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik“) auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht (15, 16). Geplant ist, diese Versicherteninformation als schriftliche Beratungsgrundlage heranzuziehen, um Frauen und Paare über die in Deutschland bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik zu informieren und damit in ihrer selbstbestimmten Entscheidung zu unterstützen (17, 18). Für die Ableitung von Aussagen zur Zuverlässigkeit des NIPT (darunter Sensitivität, Spezifität, falsch-positive und falsch-negative Testergebnisse) wurden ausweislich des IQWiG-Entwurfs P17-01 die Ergebnisse des Abschlussberichts S16-06

des IQWiG herangezogen (19, 20). Damit unterliegen auch diese Informationen wissenschaftlich-qualitativ den bereits an anderer Stelle publizierten, generellen methodischen Schwächen und inhaltlichen Beschränkungen der G-BA-Methodenbewertungsverfahren (21, 22).

Screening-Test/Prognose versus medizinische Sicherheit im Nachweisverfahren/Diagnose

So griffig und verführerisch sich das Wording „NIPT ersetzt die Fruchtwasseruntersuchung“ (23–25) anhört bzw. anfühlt, so sehr ist dies sachlich unzutreffend und irreführend (26–28).

NIPT bezeichnet ein genetisches Such- oder Testverfahren (29, 30). Methodische Grundlage ist dabei die gezielte Vermehrung ausgesuchter Bereiche (Anteile bzw. Ausschnitte) des Human-Genoms über die Methode des Next Generation Sequencing (NGS). NIPT ist damit bereits vom Betrachtungsansatz her selektiv. Anschließend wird die Signalfrequenz an diesen Stellen mit dem Signalmuster einer gesunden Vergleichsschwangerschaft verglichen. Eine beobachtete Messabweichung an einer dieser Stellen jenseits einer definierten Grenze der Messtoleranz wird als auffällig bewertet: Screeningtests liefern Prognosen (Vorhersagen) aufgrund von mathematisch-statistischen Berechnungen (31, 32). Damit reicht NIPT weder in der informationellen Breite noch Tiefe an den genetischen Goldstandard der Punktion (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) als Diagnoseverfahren (33) heran. Eine Diagnose bedeutet die Feststellung einer Erkrankung auf-

¹Praxis für Pränatalmedizin, Mainz

²Chefarzt Frauenkliniken Asklepios Kliniken Hamburg (Barmbek, Nord-Heidelberg und Wandsbek)

³Frauenarztpraxis Saarbrücken, BVF-Landesvorsitz Saarland

⁴Frauenarztpraxis Wiesbaden, BVF-Vorstandsmitglied

grund eines Befunds (34). Methodische Grundlage ist hier die komplette zyto- oder molekulargenetische Analyse des fetalen Genoms an definierter Stelle (35–37). Die Risiken der diagnostischen Punktion (Abortinduktion beim genetisch gesunden Feten) werden in Laien- wie Fachkreisen häufig grob überschätzt. Sie liegen aktuellen, robusten Daten zufolge für die Amniozentese in erfahrener Hand bei 1:1.000 und für die Chorionzottenbiopsie (CVS) bei 1 zu unendlich (faktisch 0) (38–43), da hier methodenbedingt die Eihaut nicht perforiert wird (Abb. 1).

Screening-Testleistung – Allgemeine Kenndaten

Voraussetzung dafür, das Leistungsvermögen eines Tests bewerten und damit eine sachlich zutreffende ärztliche Beratung anbieten zu können, ist eine Grundkenntnis in Statistik und Testtheorie. Die diagnostische Güte eines – hier pränatalen genetischen – Suchverfahrens (Screeningtests) wird in der Medizin über die Kennzahlen der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen Vorhersagewerts (PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value) beschrieben (32, 44) (s. Tab. 1 auf S. 11). Dabei bezeichnet die

- Sensitivität (Synonym: Richtig-Positiv-Rate, Empfindlichkeit, Trefferquote): Wie viele tatsächlich betroffene/erkrankte Feten werden vom Test als auffällig erfasst (Richtig erkannte Kranke)?
- Spezifität (Synonym: Richtig-Negativ-Rate): Wie viele tatsächlich gesunde/nicht betroffene Feten werden vom Test als unauffällig charakterisiert (Richtig erkannte Gesunde)? Der Differenz der Spezifität zur Zielgröße 1 (= 100 %) ist gleichbedeutend mit der Falsch-Positiv-Rate (FPR): Spezifität = 1 – FPR.
- PPV: Wie wahrscheinlich ist es, dass bei auffälligem Test der Fet tatsächlich erkrankt ist?
- NPV: Wie wahrscheinlich ist es, dass bei unauffälligem Test der Fet tatsächlich gesund ist?

Ärztliche Beratung – Grundlagen: Epidemiologie pränataler Erkrankungen, praktische Relevanz

Professionelle ärztliche Beratung ist anspruchsvoll. Sie sollte fachkompetent, aktuell und umfassend sein. Die Inhalte der hier so genannten fachgebundenen humangenetischen Beratung sollten der Schwangeren sachlich-korrekt, ergebnisoffen, verständlich und auf der emotionalen Ebene zugewandt-empathisch vermittelt werden (45, 46). Die epidemiologischen Grundlagen hierzu sind didaktisch einfach zu vermitteln: Damit

die Ratsuchende die Testleistungszahlen von NIPT in ihrer Bedeutung richtig zuordnen kann, ist es im Aufklärungsgespräch unumgänglich, zunächst eine grundsätzliche Begrifflichkeit herzustellen, wie häufig chromosomale (0,4 % bei Entbindung) und körperliche Fehlbildungen (rd. 3 % bei Entbindung) auftreten (47–50) (Abb. 2). Die enge biologische Verflechtung dieser beiden Zustandsbilder sollte nachvollziehbar dargelegt werden (51–53).

Aneuploidien verursachen in aller Regel syndromale fetale Fehlbildungsmuster.

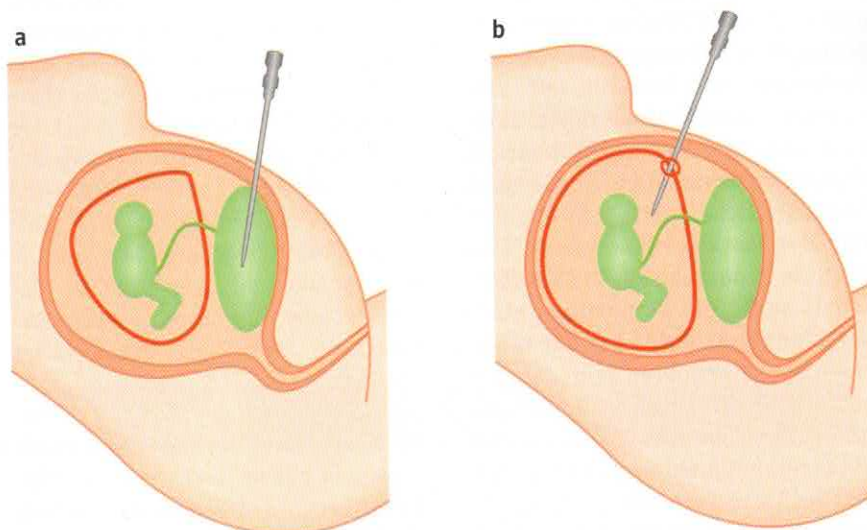


Abb. 1: a) Chorionzottenbiopsie (CVS): Eihaut (rot) wird nicht tangiert – keine Möglichkeit für einen Flüssigkeitsdurchschnitt nach retroamnial. b) Amniozentese (AC): Eihaut (rot) muss methodenbedingt perforiert werden – Möglichkeit des Flüssigkeitsdurchtritts nach retroamnial. [47]

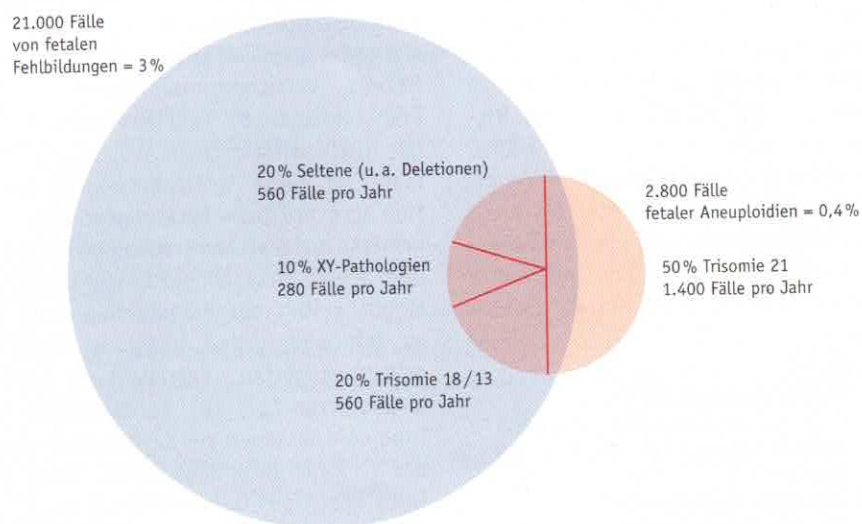


Abb. 2: Häufigkeit körperlicher Fehlbildungen und chromosomaler Störungen – Jährliches Auftreten/Überlappung (bei 700.000 Geburten in Deutschland pro Jahr)

Allgemeine Kenndaten eines Screeningtests

	krank	nicht krank		
Testergebnis				
positives Ergebnis	(A) richtig positiv	(B) falsch positiv		
negatives Ergebnis	(C) falsch negativ	(D) richtig negativ		
Sensitivität = $A / (A + C)$		Spezifität = $D / (B + D)$	PPV = $A / (A + B)$	NPV = $D / (C + D)$

Tab. 1

Daher gilt der Grundsatz: Keine genetische Suche ohne Ultraschall! Nach Darstellung dieser epidemiologischen Eckdaten ist der nächste Aufklärungsschritt die Vermittlung, in welche vier Untergruppen Chromosomenanomalien (CSA) differenziert werden und, didaktisch angepasst, wie hoch ihre anteilige Häufigkeit ist (Gruppe 1: Trisomie 21, 50 %, Gruppe 2: Trisomie 18/13, 20 %, Gruppe 3: Gonosomale Anomalien, 10 %, Gruppe 4: Seltene CSA, 20 %). Was beispielsweise eine fetale Trisomie 13 oder ein Turner-Syndrom gesundheitlich konkret für eine Schwangere (und ihre Familie) bedeuten, ist in aller Regel der Ratsuchenden nicht geläufig. Als nächster Schritt sollten daher diese vier Gruppen mit ihrer jeweils gänzlich unterschiedlichen Gesundheits- und Sozialprognose kurz differenziell charakterisiert werden. Dieser Teil der Beratung (vgl. GEKO-RL fachgebundene

genetische Beratung) ist für die Herstellung einer klaren Begrifflichkeit bei der Schwangeren von zentraler Bedeutung: Nur mit diesem Verständnis ist es für eine Nicht-Fachperson überhaupt möglich, eine angstfreie, autonome Entscheidung zu treffen, ob und wenn ja, in welchem Umfang eine genetische Diagnostik gewünscht wird.

Testleistung von NIPT – Erforderliche Kenndaten für die ärztliche Beratung

Nachdem diese biologisch-epidemiologischen Rahmenbedingungen vermittelt wurden, kann eine differenzielle Darstellung der Testleistungszahlen (Test Performance) von NIPT bei den verschiedenen Formen fetaler Aneuploidien erfolgen. Diese sollte beinhalten: Darstellung der Testsensitivität, der Spezifität bzw. ihres Kehrwerts FPR und die Benennung

und Erklärung des PPV (54, 55). Der PPV ist dabei von zentraler Wichtigkeit. Er erklärt, wie wahrscheinlich ein auffälliger Befund tatsächlich ein krankes Kind bedeutet. Damit wird grundsätzlich veranschaulicht, dass ein auffälliges Ergebnis nicht mit einer Diagnose (keine aktive klinische Handlungskonsequenz ohne Diagnose!) gleichzusetzen ist. Auch sollte der NPV als Ausdruck der Verlässlichkeit eines unauffälligen Ergebnisses Erwähnung finden. Für die konkrete Beratungssituation bei der individuellen Patientin hat sich der „Predictive Value Calculator“ der Seite www.perinatalquality.org zum gegenwärtig inoffiziellen Standard in der schnellen Ermittlung von PPV und NPV bei den häufigen, klinisch relevanten Chromosomenanomalien entwickelt. Basierend auf der Metaanalyse von Gil et al. (60, 61) lässt sich hier in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter (dieses definiert die A-priori-Prävalenz der jeweiligen Aneuploidie) die Vorhersagegenauigkeit eines unauffälligen und auffälligen Ergebnisses der Methode NIPT für die Mehrzahl der gegenwärtig als Testkit verfügbaren Chromosomenstörungen ermitteln.

NIPT bei Trisomie 21

Will man seriös zur Testleitung von NIPT beraten, muss unterschieden werden

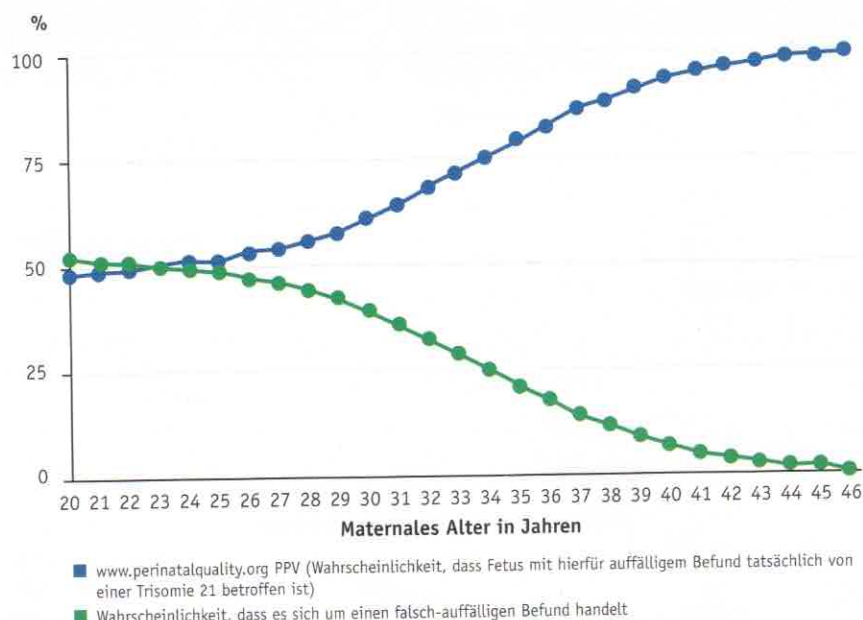
Metaanalysen NIPT T 21

	Meta-Analyse	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Kondition					
Trisomie 21 – High Risk (Suche in Risikogruppe)	Mackie F, 2016	99,4 %	99,9 %		
	Gil 2017	99,7 %	99,9 %		
	Badeau M 2017	99,7 %	99,9 %		
	Badeau M 2017 (Targeted Sequencing)	99,2 %			
	Varela-Lema L 2018	99,3 %	99,9 %	44,5–100 %	> 99 %
	Iwarsson 2017	99,8 %	99,9 %		
Trisomie 21 – Low Risk (Primäres Screening)	Badeau M, 2017	99,2 %	> 99,9 %		
	Varela-Lema, 2017	99,3 %	99,9 %		
	Iwarsson, 2017	99,3 %	99,9 %		
Trisomie 21 – Low Risk mit Berücksichtigung no call	Taylor-Philips, 2016	95,9 %	99,9 %	82 %	

Tab. 2

PPV/NPV NIPT T 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter

Maternales Alter (Jahre) am ET	PPV Wahrscheinlichkeit, dass Fetus mit auffälligem NIPT hierfür (Test positiv) tatsächlich von einer Trisomie 21 betroffen ist	FP-Wert Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen falsch-auffälligen Befund handelt	NPV Wahrscheinlichkeit, dass Fetus mit unauffälligem NIPT (Test negativ) tatsächlich frei von Trisomie 21 ist	FN-Wert Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen falsch-unauffälligen Befund handelt und der Fetus tatsächlich eine Trisomie 21 hat
20	48%	52%	> 99%	< 1%
21	49%	51%	> 99%	< 1%
22	49%	51%	> 99%	< 1%
23	50%	50%	> 99%	< 1%
24	51%	49%	> 99%	< 1%
25	51%	49%	> 99%	< 1%
26	53%	47%	> 99%	< 1%
27	54%	46%	> 99%	< 1%
28	56%	44%	> 99%	< 1%
29	58%	42%	> 99%	< 1%
30	61%	39%	> 99%	< 1%
31	64%	36%	> 99%	< 1%
32	68%	32%	> 99%	< 1%
32	71%	29%	> 99%	< 1%
33	75%	25%	> 99%	< 1%
35	79%	21%	> 99%	< 1%
36	82%	18%	> 99%	< 1%
37	86%	14%	> 99%	< 1%
38	88%	12%	> 99%	< 1%
39	91%	9%	> 99%	< 1%
40	93%	7%	> 99%	< 1%
41	95%	5%	> 99%	< 1%
42	96%	4%	> 99%	< 1%
43	97%	3%	> 99%	< 1%
44	98%	2%	> 99%	< 1%
45	98%	2%	> 99%	< 1%
46	99%	1%	> 99%	< 1%



Tab. 3

zwischen der Suche im Normalkollektiv (primäres Screening, Low-Risk-Gruppe), wie es mit Einführung von NIPT auf Trisomie 21/18/13 als KV-Leistung für Deutschland im Jahr 2021 faktisch beschlossen ist (in der Novellierung der Mutterschaftsrichtlinien fehlt eine vorgeschaltete Indikationsliste), oder der Suche in einem Risikokollektiv, welches über eine vorherige Suchstrategie wie z. B. mütterliches Alter oder erhöhte NT einen erhöhten Anteil erkrankter (betroffener) Feten aufweist (sekundäres Screening, High-Risk-Gruppe). Die wissenschaftliche Datenbasis für eine valide ärztliche Beratung ist bei NIPT auf Trisomie 21 relativ robust. Die Testleistung (Sensitivität, Spezifität bzw. FPR, PPV) von NIPT bei Trisomie 21 stellt sich Metaanalysen (Metaanalyse: Quantitative wissenschaftliche Zusammenfassung, generiert in einer Studienklasse die höchste wissenschaftliche Evidenz) zufolge (56–62) wie folgt dar (s. Tab. 2 auf S. 11 und Tab. 3 links).

Es findet sich über alle Metaanalysen hinweg eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 99,9 %. Auch in der metaanalytischen Auswertung der deutschen IQWiG-Studie 2018 lag die gepoolte Sensitivität bei 99,13 % und die gepoolte Spezifität bei 99,95 % (63). Unterzieht man diese Daten allerdings einer methodologischen Überprüfung auf Validität, so ist zu konstatieren, dass sich diese Daten in aller Regel auf Studienkollektive mit einer Überrepräsentation pathologischer Fälle beziehen, bei welchen die Testversager (nicht auswertbares Testergebnis, sogenannte No-call-Rate) primär ausgeschlossen wurden und damit statistisch unberücksichtigt blieben.

Nicht auswertbare Testergebnisse treten bei NIPT primär mit einer Frequenz von 1 bis 6 % auf (64, 65). Ein No-call-Ergebnis will mit Bedacht und Umsicht ärztlich vermittelt werden: In der Praxis ergibt sich hieraus zunächst ein informationeller Zeitverlust; häufig führt dieses darüber hinaus zur Beunruhigung der Schwangeren. Prinzipiell liefert ein zweiter Testansatz (Wiederholung der Untersuchung, ggf. neue Blutprobe) in 4/5 Fällen dann ein verwertbares Ergeb-

nis (66). Sofern die Ursache hierfür in einer zu niedrigen fetalen DNA-Fraktion begründet ist, kann rund 50 % der Fälle in einem zweiten Untersuchungsansatz ein verwertbares Ergebnis erzielt werden (67). Dabei stellt die maternale Adipositas einen bedeutsamen Faktor für den Erhalt eines No-call-Ergebnisses dar (68, 69). Allerdings findet sich in der Gruppe der primären (erster Versuch) und anteilig noch höher in der Gruppe der sekundären (zweiter Versuch) NIPT-Testversager auch eine erhöhte Rate an fetalen Aneuploidien (64, 65, 67, 69, 71), so dass hier neben einer eingehenden Ultraschalluntersuchung im Einzelfall auch eine diagnostische Punktion diskutiert werden sollte (72).

Nicht zuletzt spielen auch andere psychologische und situativ-beraterische Gründe eine Rolle dafür, dass wiederholte No-call-Ergebnisse häufig in eine Punktion münden (= Anstieg der Falschpositiv-Rate). Insoweit ist dieser Anteil an No-call-Fällen bei methodisch und informationell (Laborwerbung im Internet) korrekter Vorgehensweise bei der Berechnung der realen NIPT-Sensitivitäten als testleistungsmindernder Faktor zu berücksichtigen. Bezieht man das Zusammenspiel dieser Faktoren entsprechend in die Kalkulation mit ein, sinkt die Testsensitivität für Trisomie 21 auf einen Bereich (vgl. Meta-Analyse von

Taylor-Philips 2016) in der Region von „nur“ 96 % ab (56). Diese Zahl bildet damit insbesondere die Testleistung von NIPT auf Trisomie 21 im Primärscreening realistischer ab. Damit bewegt sich die tatsächliche Sensitivität von NIPT aus Trisomie 21 in einem primären Screeningsetting unter Alltagsbedingungen nur unwesentlich höher als die Sensitivität des kombinierten NT-Tests in erfahrener Hand unter Zuhilfenahme der sonografischen Zusatzparameter (73). Diese Erkenntnis ist auch deswegen so bedeutsam, da sie das toxisch-irreführende Wording „NIPT ersetzt die Fruchtwasseruntersuchung“ als klare Falschinformation entlarvt. NIPT ist ein verfeinertes Testverfahren, keineswegs jedoch eine (positive) Diagnosemethode. Perspektivisch ist davon auszugehen, dass durch die Verbesserung der biomathematischen Analysealgorithmen eine Reduktion der No-call-Rate erreichbar sein wird und auf dieser Basis eine Neubewertung dieser komplexen Thematik erfolgen kann (74). Aufgrund ihrer praktischen Bedeutung sollte die No-call-Problematik in der ärztlichen Beratung vor Durchführung des Tests in jedem Fall angesprochen und beraten werden.

NIPT bei Trisomie 18

Die Sensitivität von NIPT bei Trisomie 18 bewegt sich den Metaanalysen zu-

folge im High-Risk-Kollektiv (sekundäres Screening) in einem Bereich zwischen 96 und 98 % (57–62). In der für Deutschland ab 2021 als KV-Leistung (fehlende Indikationsliste) zur Anwendung kommenden primären Screening-Situation (Low-Risk-Kollektiv) werden Sensitivitäten zwischen 90 und 97 % beobachtet (58, 62). Unter Beachtung des No-call-Effekts sinkt die Testsensitivität auf 86 % ab (39). Es liegt damit im letzteren Setting unterhalb der internationalen Qualitätsanforderungen (Sensitivität > 90 %, Spezifität > 99 %) an ein Screening-Testverfahren. Auch ist es damit dem etablierten sonografischen Suchverfahren (kombinierter NT-Test in Verbindung mit früher Feindiagnostik) mit seiner Testleistung (Sensitivität gemittelt 95 %) unterlegen (75, 76). Ein weiterer Aspekt betrifft die prognostisch gänzlich andere Natur der fetalen Trisomie 18 als diejenige der Trisomie 21. Die Mehrzahl der betroffenen Feten versterben im Mutterleib, die zur Geburt kommenden Kinder mehrheitlich in den ersten Lebenswochen bis Lebensmonaten (77, 78) (s. Tab. 4 unten und Tab. 5 auf S. 14).

NIPT bei Trisomie 13

Unterschieden werden muss auch hier zwischen der Suche im Normalkollektiv (primäres Screening) und der Suche in

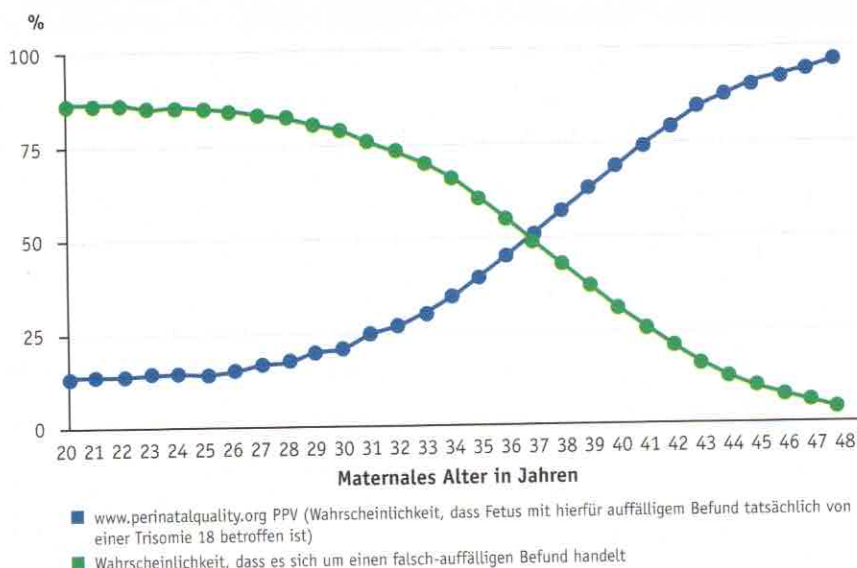
Metaanalysen NIPT T 18

Kondition	Meta-Analyse	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Trisomie 18 – High Risk (Suche in Risikogruppe)	Mackie F, 2016	97,7 %	99,9 %		
	Gil 2017	98,2 %	99,9 %		
	Badeau M 2017 (Mass. Par. Shotgun Sequencing)	97,8 %	99,9 %		
	Badeau M 2017 (Targeted Sequencing)	98,2 %			
	Varela-Lema L 2018	97,4 %	99,9 %	40–100 %	> 99 %
	Iwarsson 2017	97,7 %	99,9 %		
Trisomie 18 – Low Risk (Primäres Screening)	Badeau M, 2017	90,9 %	> 99,9 %		
	Varela-Lema, 2017	97,4 %	99,9 %		
Trisomie 18 – Low Risk mit Berücksichtigung no call	Taylor-Philips, 2016	86,5 %	99,8 %	37 %	

Tab. 4

PPV/NPV NIPT T 18 in Abhängigkeit vom maternalen Alter

Maternales Alter (Jahre) am ET	PPV Wahrscheinlichkeit, dass Fetus mit auffälligem NIPT hierfür (Test positiv) tatsächlich von einer Trisomie 18 betroffen ist	FP-Wert Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen falsch-auffälligen Befund handelt	NPV Wahrscheinlichkeit, dass Fetus mit unauffälligem NIPT (Test negativ) tatsächlich frei von Trisomie 18 ist	FN-Wert Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen falsch-unauffälligen Befund handelt und der Fetus tatsächlich eine Trisomie 18 hat
20	14 %	86 %	> 99 %	< 1 %
21	14 %	86 %	> 99 %	< 1 %
22	14 %	86 %	> 99 %	< 1 %
23	15 %	85 %	> 99 %	< 1 %
24	15 %	85 %	> 99 %	< 1 %
25	15 %	85 %	> 99 %	< 1 %
26	16 %	84 %	> 99 %	< 1 %
27	17 %	83 %	> 99 %	< 1 %
28	18 %	82 %	> 99 %	< 1 %
29	20 %	80 %	> 99 %	< 1 %
30	21 %	79 %	> 99 %	< 1 %
31	24 %	76 %	> 99 %	< 1 %
32	27 %	73 %	> 99 %	< 1 %
33	30 %	70 %	> 99 %	< 1 %
34	34 %	66 %	> 99 %	< 1 %
35	39 %	61 %	> 99 %	< 1 %
36	45 %	55 %	> 99 %	< 1 %
37	51 %	49 %	> 99 %	< 1 %
38	57 %	43 %	> 99 %	< 1 %
39	63 %	37 %	> 99 %	< 1 %
40	69 %	31 %	> 99 %	< 1 %
41	74 %	26 %	> 99 %	< 1 %
42	79 %	21 %	> 99 %	< 1 %
43	84 %	16 %	> 99 %	< 1 %
44	87 %	13 %	> 99 %	< 1 %
45	90 %	10 %	> 99 %	< 1 %
46	92 %	8 %	> 99 %	< 1 %
47	94 %	6 %	> 99 %	< 1 %
48	96 %	4 %	> 99 %	< 1 %



Tab. 5

einem Risikokollektiv. Bei der Trisomie 13 (Auftreten 1:8.000 Geburten) ist aufgrund der deutlich niedrigeren Prävalenz als bei der Trisomie 18 die Datenbasis zur Beurteilung der Testleistung (Sensitivität, Spezifität bzw. FPR, PPV) deutlich weniger robust als bei der Trisomie 21 oder Trisomie 18. Die Testsensitivitäten liegen hier in einem Bereich von 90–98 % im High-Risk-Kollektiv und von 65–98 % im in Deutschland ab 2021 als KV-Leistung zur Anwendung kommenden (fehlende Indikationsliste) Low-Risk-Kollektiv (57–62). In der metaanalytischen Auswertung der deutschen IQWiG-Studie 2018 lag die gepoolte Sensitivität bei 87,47 % und die gepoolte Spezifität bei 99,97 % (63). Unter Berücksichtigung der No-call-Rate sinkt die Sensitivität auf 77,5 % (56) und liegt damit deutlich unter den Mindest-Qualitätsanforderungen (Sensitivität > 90 %, Spezifität > 99 %) an ein Screeningverfahren. Auch bei der Trisomie 13 ist NIPT damit dem etablierten sonografischen Suchverfahren (kombinierter NT-Test und frühe Feindiagnostik mit einer Sensitivität von 95 %) in seiner Testleistung tatsächlich unterlegen (75, 76). Auch hier sollte in der Beratung über die im Vergleich zur Trisomie 21 gänzlich anderen biologischen Eigenschaften der Trisomie 13 aufgeklärt werden. Hinsichtlich der Prognose weist die Trisomie 13 in ihrem natürlichen Verlauf ähnliche Charakteristika auf wie die Trisomie 18. Die Mehrzahl der betroffenen Feten versterben im Mutterleib, die zur Geburt kommenden Kinder in den ersten Lebenstagen bis Lebenswochen (77, 79), wobei unter neonataler Intensivbehandlung der Anteil von Langzeitüberlebenden im Steigen begriffen ist (80) (s. Tab. 6 auf S. 15 und Tab. 7 auf S. 16).

Zusammenfassung

Mit Hilfe einer strukturierten Vorgehensweise und weniger, in ihrer Aussage klaren und übersichtlichen Schautafeln ist es möglich, den differenzierten ärztlichen Beratungsaufwand vor der Anwendung von NIPT auf Trisomie 21, 18 und 13 im Einklang mit den GEKO-

Metaanalysen NIPT T 13

Kondition	Meta-Analyse	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Trisomie 13 – High Risk (Suche in Risikogruppe)	Mackie F, 2016	90,6 %	100 %		
	Gil 2017	99 %	99,9 %		
	Badeau M 2017 (Mass. Par. Shotgun Sequencing)	95,8 %	99,8 %		
	Varela-Lema L 2018	98,8 %	99,9 %	32,8–50 %	> 99 %
	Iwarsson 2017	97,5 %	99,9 %		
Trisomie 13 – Low Risk (Primäres Screening)	Badeau M, 2017	65,1 %	> 99,9 %		
	Varela-Lema, 2017	98,8 %	99,9 %		
Trisomie 13 – Low Risk mit Berücksichtigung no call	Taylor-Philips, 2016	77,5 %	99,9 %	49 %	

Tab. 6

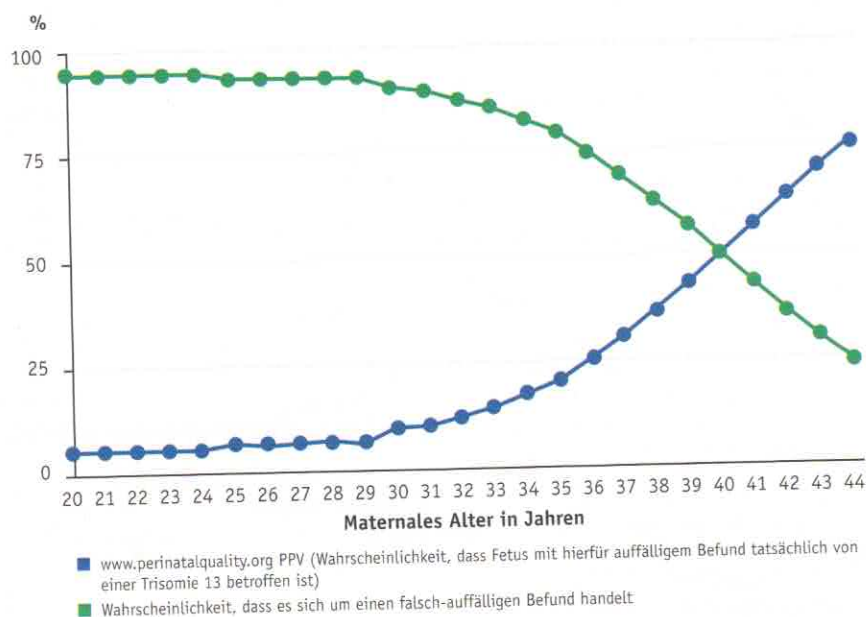
Richtlinien einerseits und dem differenzierten Beratungsanspruch der rat-suchenden Schwangeren andererseits in konziser, zeitlich überschaubarer Form anzubieten. Kernaspekte der Aufklärung betreffen dabei die natürliche Fehlbildungs- und Aneuploidierate, die enge biologische Verschränkung von Morphe (Anatomie) und Genetik sowie eine realistische Vermittlung der Möglichkeiten und Grenzen von NIPT als selektives genetisches Suchverfahren in der primären Screeningsituation (PPV). Zentral hierbei ist es zu vermitteln, dass ein auffälliger NIPT-Befund („positives Testergebnis“) per se keine genetische Diagnose bedeutet und ohne Sicherung über ein Punktionsverfahren keine Handlungskonsequenz rechtfertigt.

Literatur

- Sokolow, A: „Warum sollen wir nicht leben?“. Pädiatrie 31, 70 (2019). <https://doi.org/10.1007/s15014-019-1640-6>
- Richter-Kuhlmann, E: Nicht invasive Pränataldiagnostik: Es geht um mehr als nur Geld, Dtsch Arztebl 2019;116(16):A-774/B-638/C-626
- <https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2013/deutscher-ethikrat-legt-stellungnahme-zur-zukunft-der-genetischen-diagnostik-vor/>
- https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2018-10/praenataldiagnostik-ethikrat-schwangerschaft-down-syndrom-kassenleistung?utm_referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
- <https://www.bpb.de/apuz/290806/verantwortungsethik-im-umgang-mit-fruehestem-menschlichen-leben>
- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/106886/Ethiker-warnt-vor-Paradigmenwechsel-durch-neue-Bluttests>
- <https://www.aerzteblatt.de/archiv/202211/Kostenuebernahme-fuer-praenatale-Bluttests-Pro-und-Contra>
- <https://www.ekd.de/nichtinvasive-praenataldiagnostik-37971.htm>
- <https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/praenataldiagnostik/249/kommt-der-test>
- Deutscher Bundestag (11.04.2019): Plenarprotokoll 19/95. Online: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btp/19/19095.pdf>
- <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/810/>
- <https://lifecodexx.com/nicht-invasive-praenatale-tests-nipt-werden-kassenleistung/>
- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/106130/Nichtinvasive-molekulargenetische-Tests-werden-in-bestimmten-Faellen-Regelleistung>
- <https://www.bvnp.de/wbb/thread/45-2019-11-26-vollzug-der-nichtbeanstandung-der-g-ba-beschluessung-zu-nipt-als-kv/?postID=54&highlight=nichtbeanstandung#post54>
- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/110911/Versicherteninformation-zur-Praenataldiagnostik-zur-Kommentierung-im-Netz>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen (2017) Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik: vorläufiger Berichtsplan; Auftrag P17-01, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://link.springer.com/article/10.1007/s11825-019-00251-w>
- Seite 4, IQWiG-Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik, Vorbericht P17-01, Version 1.0, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents>
- [https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-z](https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-01-versicherteninformation-zur-praenataldiagnostik.7783.html#documents)

PPV/ NPV NIPT T 13 in Abhängigkeit vom maternalen Alter

Maternales Alter (Jahre) am ET	PPV Wahrscheinlichkeit, dass Fetus mit auffälligem NIPT hierfür (Test positiv) tatsächlich von einer Trisomie 13 betroffen ist	FP-Wert Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen falsch-auffälligen Befund handelt	NPV Wahrscheinlichkeit, dass Fetus mit unauffälligem NIPT (Test negativ) tatsächlich frei von Trisomie 13 ist	FN-Wert Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen falsch-unauffälligen Befund handelt und der Fetus tatsächlich eine Trisomie 13 hat
20	6 %	94 %	> 99 %	< 1 %
21	6 %	94 %	> 99 %	< 1 %
22	6 %	94 %	> 99 %	< 1 %
23	6 %	94 %	> 99 %	< 1 %
24	6 %	94 %	> 99 %	< 1 %
25	7 %	93 %	> 99 %	< 1 %
26	7 %	93 %	> 99 %	< 1 %
27	7 %	93 %	> 99 %	< 1 %
28	7 %	93 %	> 99 %	< 1 %
29	7 %	93 %	> 99 %	< 1 %
30	10 %	90 %	> 99 %	< 1 %
31	11 %	89 %	> 99 %	< 1 %
32	13 %	87 %	> 99 %	< 1 %
32	15 %	85 %	> 99 %	< 1 %
33	18 %	82 %	> 99 %	< 1 %
35	21 %	79 %	> 99 %	< 1 %
36	26 %	74 %	> 99 %	< 1 %
37	31 %	69 %	> 99 %	< 1 %
38	37 %	63 %	> 99 %	< 1 %
39	43 %	57 %	> 99 %	< 1 %
40	50 %	50 %	> 99 %	< 1 %
41	57 %	43 %	> 99 %	< 1 %
42	64 %	36 %	> 99 %	< 1 %
43	70 %	30 %	> 99 %	< 1 %
44	76 %	24 %	> 99 %	< 1 %



Tab. 7

obstetrics and gynecology: a clinician's guide. Obstet Gynecol 1993; 82:619–623

34. Schulz KF, Grimes GA: The Lancet: Handbook of Essential Concepts in Clinical Research. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006
35. Edlow AG, Bianchi DW: Tracking fetal development through molecular analysis of maternal biofluids. Biochim Biophys Acta. 2012;1822:1970–80
36. <https://www.longdom.org/open-access/the-evolution-of-prenatal-diagnosis-from-invasive-procedures-to-noninvasive-prenatal-testing-nipt-2168-9784.1000156.pdf>
37. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tog.12388>
38. Akolekar R, et al.: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan; 45(1): 16–26. doi: 10.1002/uog.14636
39. Wah YM, Leung TY, Cheng YKY, Sahota DS: Procedure-Related Fetal Loss following Chorionic Villus Sampling after First-Trimester Aneuploidy Screening. Fetal Diagn Ther. 2017;41(3):184–190. doi: 10.1159/000447538. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27399158
40. 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;47:38–44
41. Malan V, Bussi eres L, Winer N; SAFE 21 Study Group: Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Aug 14;320(6):557–565. doi: 10.1001/jama.2018.9396. PMID: 30120476; PMCID: PMC6583003
42. Scharf A, Frenzel J, Axt-Fliedner R: Invasive Pr nataldagnostik: Abortrisiken reevaluiert. FRAUENARZT 2018;1:33–35
43. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB et al.: Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):442–451. doi: 10.1002/uog.20353. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31124209
44. Hazra A, Gogtay N: Biostatistics Series Module 7: The Statistics of Diagnostic Tests. Indian J Dermatol. 2017;62(1):18–24. doi:10.4103/0019-5154.198047
45. H rlimann DC, Baumann-H lzle R: Beratung in der pr natalen Diagnostik: Eine National-fonds-studie  ber Entscheidungsunterst tzungssysteme. Schweiz  rztztg 2004;85:407–411
46. Wewetzer C, Winkler M (Hrsg): Beratung schwangerer Frauen. Interprofessionelle Zusammenarbeit bei Pr nataldagnostik. Stuttgart: Kohlhammer; 2013:207
47. Scharf A, Schmidt P, Frenzel J: Gendiagnostik in der Geburtshilfe – klares Konzept, verst ndliche  rztliche Beratung. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018;78(07):663–670, DOI: 10.1055/a-0582-1449
48. Schindelbauer-Deutscher HJ, Henn W: Geneti-

- sche Beratung bei Pränataldiagnostik. *med. genet.* 2014;26:374–381
49. Loane M, Dolk H, Garne E et al.: Paper 3: EUROCAT data quality indicators for population-based registries of congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 (Suppl. 1):S23–S30
 50. Loane M, Dolk H, Kelly A et al.: Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 (Suppl. 1):S31–S43
 51. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B 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
 52. Cuckle H, Maymon R: Role of second-trimester ultrasound in screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:241–244
 53. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA et al.: Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1189–1196
 54. Sachs A, Blanchard L, Buchanan A et al.: Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn*. 2015 Oct;35(10):968–71. doi: 10.1002/pd.4666. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26245889
 55. Agatisa PK, Mercer MB, Coleridge M, Farrell RM: Genetic Counselors' Perspectives About Cell-Free DNA: Experiences, Challenges, and Expectations for Obstetricians. *J Genet Couns*. 2018 Dec;27(6):1374–1385. doi: 10.1007/s10897-018-0268-y. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29951719
 56. 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(1):e010002
 57. Mackie FL, Hemming K, Allen S et al.: 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
 58. Bateau M, Lindsay C, Blais J et al.: Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011767
 59. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J et al.: 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 Jan;96(1):7–18. doi: 10.1111/aogs.13047. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27779757
 60. Gil MM, Quezada MS, Revello R et al.: 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. doi: 10.1002/uog.14791. Epub 2015 Feb 1
 61. 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 Sep;50(3):302–314. doi: 10.1002/uog.17484. Epub 2017 Jul 27. Update in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun;53(6):734–742. PMID: 28397325
 62. Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ballini L: Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing [Internet]. Europe: EU-netHTA; 2017
 63. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoes-verfahren/s-projekte/s16-06-nicht-invasive-praenataldiagnostik-zur-bestimmung-des-risikos-autosomal-trisomien-13-18-und-21-bei-risikoschwangerschaften.7776.html>, Zugriff am 1.11. 2020
 64. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al.: Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1589–97. doi: 10.1056/NEJMoa1407349. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25830321
 65. Yaron Y: The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn*. 2016 May;36(5):391–6. doi: 10.1002/pd.4804. Epub 2016 Apr 2. PMID: 26941176
 66. Palomaki GE, Kloza EM: Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med* 20, 1312–1323 (2018). <https://doi.org/10.1038/gim.2018.22>
 67. White K, Wang Y, Kunz LH, Schmid M: Factors associated with obtaining results on repeat cell-free DNA testing in samples redrawn due to insufficient fetal fraction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Mar 27:1–6. doi: 10.1080/14767058.2019.1594190. Epub ahead of print. PMID: 30917714
 68. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E et al.: Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2015;35:816–822
 69. Revello R, Sarno L, Ispas A et al.: Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:698–704
 70. Skrzypek H, Hui L: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jul;42:26–38. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.02.007. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28342726
 71. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016 May;127(5):e123–37. doi: 10.1097/AOG.0000000000001406. PMID: 26938574
 72. Rieder W, White S, McGillivray G, Hui L: Contemporary prenatal aneuploidy screening practice in Australia: Frequently asked questions in the cell-free DNA era. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;58(4):397–403. doi: 10.1111/ajo.12834. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29900540
 73. Wright D, Spencer K, Kagan KK et al.: First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Oct;36(4):404–11. doi: 10.1002/uog.7755. PMID: 20658511
 74. Budis J, Gazdarica J, Radvansky J et al.: Combining count- and length-based z-scores leads to improved predictions in non-invasive prenatal testing. *Bioinformatics*. 2019 Apr 15;35(8):1284–1291. doi: 10.1093/bioinformatics/bty806. PMID: 30219853
 75. Nicolaides KH: Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011 Jan;31(1):7–15. doi: 10.1002/pd.2637. PMID: 21210475
 76. Kagan KO, Wright D, Valencia C et al.: Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):1968–75. doi: 10.1093/humrep/den224. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18544579
 77. Duque JAP, Ferreira CF, Zachia SA et al.: The natural history of pregnancies with prenatal diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13: Retrospective cases of a 23-year experience in a Brazilian public hospital. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 suppl 1):286–296. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0099. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31170277; PMCID: PMC6687345
 78. Burke AL, Field K, Morrison JJ: Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):F152–4. doi: 10.1136/archdischild-2011-301589. Epub 2012 May 6. PMID: 22562870
 79. Barry SC, Walsh CA, Burke AL et al.: Natural history of fetal trisomy 13 after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2015 Jan;167A(1):147–50. doi: 10.1002/ajmg.a.36824. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25339456
 80. Nishi E, Takasugi M, Kawamura R et al.: Clinical courses of children with trisomy 13 receiving intensive neonatal and pediatric treatment. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1941–1949. doi: 10.1002/ajmg.a.40350. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30152146

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Alexander Scharf, MBA
Praxis für Pränatalmedizin Mainz
Am Brand 22
55116 Mainz
info@praenatalmedizin-scharf.de



Prof. Dr. med.
Alexander Scharf