



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Präsidentin

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin
Geburtshilfe
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universität Regensburg – St. Hedwig

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063
+49 (0) 9131-85-33507
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-
erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

17.01.2018

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum Projekt S16-06 Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13,18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die im IQWIG-Gutachten genannten Studien belegen die hohe Testgüte des NIPT-Screenings (non-prenatal invasive testing) als Screeningmethode für Trisomie 21. Die angegebene Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 in Höhe von 99,1% und 99,95% sind konkordant mit den veröffentlichten Meta-Analysen [1] [2]. Zutreffend wird die Testgüte im Screening auf Trisomie 18 und 13 als derzeit nicht ausreichend robust eingeschätzt.

Die o.g. hohe Sensitivität und Spezifität der NIPT für Trisomie 21 wird jedoch nur bei Ausschluß der Testversager aus den Studienkollektiven erzielt. In einer Meta-Analyse von Studien mit mehr als 1000 NIPT-Untersuchungen wurden von Yaron die Testversagerquoten in Abhängigkeit von der Analyseverfahren berechnet. Beim „massively parallel sequencing“ lag die Testversagerquote bei 1,58%, beim „targeted sequencing“ bei 3,0% und bei dem „single-nucleotide polymorphism“-Verfahren bei 6,39% [3].

Im Kollektiv der NIPT-Testversager wird eine deutlich erhöhte Aneuploidie-Rate beschrieben [4]. Wenn die Testversager als screen-positiv gewertet werden, woraus sich die Empfehlung zur invasiven Abklärung ergibt, sinkt die Spezifität des NIPT-Screenings für Trisomie 21 entsprechend einer Meta-Analyse Taylor-Phillips et al. auf 98,1% ab [5]. Mehrere wissenschaftliche Gesellschaften raten daher dazu, dass bei Schwangeren mit NIPT-Testversagen eine Chromosomenanalyse mittels Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie erfolgen sollte [6] [7].



2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M.

First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. first-trimester combined screening - a randomized controlled study.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep 19. doi: 10.1002/uog.18905.

Prospektive randomisierte Studie an einem deutschen Zentrum bei der die Patientinnen nach einer unauffälligen Ultraschalluntersuchung in zwei Gruppen randomisiert wurden: bei einer Gruppe wurde eine Risikobeurteilung für Trisomie 21 mittels zellfreier DNA durchgeführt, in der zweiten Gruppe erfolgte die Risikobeurteilung mittels kombinierten Ersttrimester-Screenings. Der primäre Outcome-Parameter war die Falsch-Positivrate. In beide Gruppen wurden jeweils 688 Patientinnen randomisiert. In der zellfreien DNA-Gruppe wurde kein falsch-positiver Fall beobachtet, in der Ersttrimesterscreening-Gruppe lag die Falsch-Positivrate signifikant höher bei 2,5%. Insgesamt entschieden sich in der ersten Studiengruppe nur 2 (0,3%) Frauen während des weiteren Verlaufs der Schwangerschaft zur invasiven Diagnostik. In der zweiten Studiengruppe lag der Anteil bei 1,7% (12 Frauen).

Flöck A, Tu NC, Rüländ A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A.

Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine.

Arch Gynecol Obstet. 2017 Nov;296(5):923-928. doi: 10.1007/s00404-017-4517-3

In dieser Arbeit wurde die Testgüte des zellfreien DNA-Analyse in Deutschland in der klinischen Routine untersucht. Das Studienkollektiv beinhaltete 2232 Untersuchungen auf Trisomie 21. Die Sensitivität lag bei 100% (43 von 43 Fällen), die Spezifität 99,8%.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,

-

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

In dem Gutachten ist klar dargestellt, dass das NIPT als Screeningmethode für Trisomie 21 eine Reduktion der Anzahl der invasiven Diagnostik und der resultierenden Aborte in der Schwangerschaft bewirkt. Bei Abwägen der beiden Screeningszenarien, NIPT als generelles Screening versus NIPT im Risikokollektiv, sollten neben ethischen Erwägungen auch Kosten-Nutzen-Analysen erfolgen. Dabei muss die o.g. Testversagerquote ebenso berücksichtigt werden wie die niedrigere Inzidenz der Trisomie 21 im Vergleich zu anderen angeborenen Erkrankungen und Komplikationen in der Schwangerschaft. Die Häufigkeit der Trisomie 21 hängt vom mütterlichen Alter ab und liegt in Deutschland bei ca. 1:500 Lebendgeburten. Die Häufigkeit anderer Erkrankungen liegt selbst nach Ausschluss genetischer Erkrankungen bei 203,35 / 10.000, d.h. bei etwa 1:50. Bei Einschluss genetischer Erkrankungen erhöht sich das Risiko auf 253,31 / 10.000, d.h. auf 1:39. (Eurocat-Register, <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>).



Angesichts der deutlich höheren Häufigkeit von fetalen Fehlbildungen im Vergleich zur Trisomie 21 muss die Detektion von fetalen Erkrankungen mit dem Ziel einer Verbesserung der Prognose auf der Basis der Mutterschaftsrichtlinien gegenüber dem isolierten und kostenintensiven Screening für Trisomie 21 Vorrang haben.

Die Fachgesellschaft empfiehlt einen indikationsbezogenen Einsatz des NIPTs bei einem erhöhten Risiko für Trisomie 21. Sollte sich die Bestimmung des Risikokollektivs an einem Risiko-Schwellenwert orientieren, so wird ein niedrigerer Schwellenwert als der vorgeschlagene 1:300 empfohlen.

Die pränatale Diagnose der meisten fetalen Erkrankungen erfolgt mittels Ultraschalldiagnostik als zentraler Bestandteil der vorgeburtlichen Betreuung. Bei Nachweis fetaler Fehlbildungen jeglicher Art inklusive einer erhöhten Nackentransparenz besteht das Risiko für Chromosomenstörungen, die nicht mittels NIPT erkannt werden können [8]. Deshalb ist in diesen Fällen eine genetische Untersuchung mittels invasiver Diagnostik (Fruchtwasserpunktion und Chorionzottenbiopsie) und nicht das NIPT-Verfahren indiziert. Aus diesem Grund empfehlen andere Fachgesellschaften wie die ISUOG und die DEGUM, dass vor einer NIPT-Analyse eine Ultraschalluntersuchung erfolgt [7,9].

Da es sich bei der NIPT-Analyse nicht um ein diagnostisches Verfahren sondern um einen Screeningtest handelt, sollte jeder positive Befund im NIPT als Indikation zur invasiven Diagnostik gewertet werden.

Die Stellungnahme wurde von

Frau PD Dr. Ute Germer, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Universität Regensburg

Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan, Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Herrn Prof. Dr. Ulrich Gembruch, Universitätsklinikum Bonn

verfasst.

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG



Referenzen

1. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017 Apr 11;35:156.
2. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD: The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017 Jan 1;124:32–46.
3. Yaron Y: The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016 May;36:391–396.
4. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al.: Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015 Apr 23;372:1589–1597.
5. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan 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 Jan 18;6:e010002.
6. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015 Sep;126:e31–7.
7. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, et al.: ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017 Jun;49:815–816.
8. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al.: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012 Dec 6;367:2175–2184.
9. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M, et al.: Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med* 2015 Oct;36:507–510.