



GBCOG



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12 • D – 10117 Berlin

Stellungnahme des

Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)

und der

Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

vereint im

German Board and College of Obstetrics and Gynecology (GBCOG)

zu den tragenden Gründen und dem Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften

29.04.2019 – Die DGGG und der BVF teilen die Auffassung des G-BA, dass es sich bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften, dargestellt im Beschlussentwurf zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL), um keine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt. Vielmehr handelt es sich um eine individuell indizierte vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung im Sinne des GenDG (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a GenDG). Daher gelten für diese genetischen Untersuchungen die Regelungen des GenDG sowie die entsprechenden Richtlinien der GEKO vollumfänglich. Diese umfassen die Bereiche Aufklärung (1) und genetische Beratung (2) bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (3) sowie die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG (4).

Die DGGG und der BVF würden es begrüßen, wenn dieser Sachbezug zum GenDG klarer im Beschlussentwurf bzw. in der Mu-RL selbst dargestellt werden könnte, zumal der Aufklärung und genetischen Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (siehe B 4, e-g der Mu-RL) eine besondere Bedeutung zukommt. Das Angebot der Beratung durch Eltern von Menschen mit Trisomien und andere Selbsthilfeorganisationen und den Kontakt zu diesen herzustellen, erscheint auch aus Sicht der DGGG sinnvoll.

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Prof. Dr. Anton Scharl

Präsident des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V. (BVF)
Dr. Christian Albring

Sprecher GBCOG
Prof. Dr. Diethelm Wallwiener

Stellvertretender Sprecher GBCOG
Prof. Dr. Uwe Wagner

Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
**Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt,
Prof. Dr. Frank Louwen**

Vertreter des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V. (BVF)
**Dr. Klaus König,
Doris Scharrel**



GBCOG



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

Aus Sicht des GBCOG bleibt die Bedeutung einiger verwendeter Begriffe des vorliegenden Beschlussentwurfs für den Anwender unklar. Hier sind insbesondere die Umschreibungen: „Schwangerschaften mit besonderem Überwachungsbedarf“ (B), „Risikoschwangerschaften“ (B 1.) und „bei besonderen Risiken“ (B 4.) zu nennen. Die Bedeutung der verwendeten Umschreibungen sowie deren Bezug zueinander und zum Regelungskontext der Mu-RL sollte nachvollziehbar definiert werden und im Kontext verständlich sein.

Zu begrüßen ist, dass die NIPT-Verfahren einem Qualitätssicherungsverfahren unterzogen werden sollen. Hier ist die Publikation der Testgüte, die in prospektiven Kohorten-Studien ermittelt wurde und die in Journalen mit einem Peer-Review-Verfahren publiziert wurden, essentiell. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein zeitgemäßes Qualitätssicherungsverfahren eine kontinuierliche Überprüfung der Testgüte voraussetzt. Hier ist es Aufgabe der Mutterschafts-Richtlinien festzulegen, wer die kontinuierliche Qualitätssicherung der vorgeburtlichen genetischen Analysen durchführen soll und wie diese zu erfolgen hat.

Ein zentraler Qualitätsparameter des NIPT-Verfahrens stellt die „fetal fraction“ (FF) dar, die den Anteil der schwangerschafts-spezifischen freien DNA an der Gesamtheit der im mütterlichen Blut befindlichen freien DNA widerspiegelt. Sollte eine FF von üblicherweise 4 % unterschritten werden, kann keine Auswertung erfolgen. Dies betrifft etwa 2-3 % der NIPT-Untersuchungen. Wenn keine FF ermittelt wird, werden die NIPT-Methoden ein unauffälliges Ergebnis anzeigen, obwohl nicht ausreichend schwangerschafts-spezifische DNA vorlag. Dadurch kann eine Trisomie 21, 18 und 13 undiagnostiziert bleiben, was zwangsweise zu einer Verminderung der angegebenen Sensitivität für den Test führt. In dem Beschlussentwurf zur Mutterschafts-Richtlinie wird die Bestimmung der FF nicht eingefordert. Dies erscheint wenig nachvollziehbar.

Die Sensitivität für Trisomie 21 in Höhe von 99,13 % und eine Spezifität in Höhe von 99,95 % sowie eine Spezifität für Trisomie 18 und 13 in Höhe von 99,94 % und 99,97 % ist im klinischen Alltag wohl nicht zu erreichen. So berichteten Taylor-Philips et al. (5) in ihrer Meta-Analyse im Normkollektiv von einer Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 von 95,9 % und 99,9 % und selbst im Hochrisiko-Kollektiv lag die Sensitivität und Spezifität bei 97,0 % und 99,7 %. Die Detektionsrate nimmt unter anderem durch fehlende Berücksichtigung der „fetal fraction“ ab.

Auch die Spezifität für Trisomie 18 und 13 in dieser Höhe kann nur zulasten der Sensitivität gehen, die – wie im IQWIG-Bericht richtigerweise aufgezeigt – deutlich hinter der Sensitivität für Trisomie 21 liegt.



Im Einzelnen noch zu den nachfolgenden Unterpunkten:

Zu 2.4 Tragende Gründe: Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

„ [...] Die medizinische Notwendigkeit einer Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer Trisomie kann sich im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft in der Auseinandersetzung der Schwangeren mit ihrem individuellen Risiko zum Vorliegen einer Trisomie ergeben. Dabei kommt es weder auf das quantifizierte Risiko an, das grundsätzlich mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, noch lässt sich eine Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen. Vielmehr kann die Schwangere auch erst durch die mit der Schwangerschaft verbundene Änderung der Lebenslage und die im Rahmen der Schwangerenbetreuung intensiviertere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken in eine Situation geraten, in der die Klärung der Frage geboten ist, ob durch die Schwangerschaft und deren Folgen eine für die Schwangere schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes oder eine Belastung erwächst. Diese kann angesichts der individuellen Umstände der Schwangeren so schwer und außergewöhnlich sein, dass sie die zumutbare Obergrenze übersteigt.“

Mit diesen Ausführungen zum Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit steht prinzipiell jeder Schwangeren im Laufe der Schwangerschaft ein Zugang zur NIPT offen. Findet die genannte "Notwendigkeit" ihren Ursprung im Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V? Eine (frauen-)ärztliche Indikationsstellung am Einzelfall im Hinblick auf leistungsrechtliche Ansprüche gegenüber der GKV, entfällt. In der gesellschaftlichen Wahrnehmung wird der gesamthafte Prozess einer NIPT jedoch als ärztliche Maßnahme verortet. Im Rahmen der Entscheidungsfindung wird die Möglichkeit für einen Schwangerschaftsabbruch in untrennbare Nähe gesetzt. Der schwangerschaftsimmanente Wunsch nach einem „gesunden Kind“ und die Bestätigung durch einen Test, hier mittels NIPT, erfolgt ohne Berücksichtigung sonst üblicher Kriterien des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 12 SGB V.

Durch Abkehr von bisher geübten Verfahren zur Durchführung einer invasiven Pränataldiagnostik, unter Bezug auf ein, wie auch immer geartetes, quantifizierbares Risiko bzw. eine Risikoschwelle, hin zu einer neuen Indikationsstellung bei nicht invasiver Pränataldiagnostik – hier NIPT –, mit einer von der Schwangeren individuell erlebten Risikokonstellation, ggf. auch allein bedingt durch die Tatsache überhaupt schwanger zu sein und den sich daraus ergebenden lebensverändernden Bedingungen, ergibt sich ein tief greifender Paradigmenwechsel.

Allein eine Änderung der Lebenslage, die mit Schwangerschaft und Schwangerschaftsfolgen bedingte intensiviertere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Risiken, ohne Kriterien der Quantifizierbarkeit, erwächst für jede Schwangere aufgrund dieser Qualität eine mögliche schwerwiegende Beeinträchtigung des seelischen Gesundheitszustandes, die eine derart außergewöhnliche Belastung darstellen kann, dass sie alleine bei Annahme einer möglichen



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

genetischen Erkrankung ihres Kindes, hier Trisomie 21, 18, 13, ihre persönliche und zumutbare Opfergrenze übersteigt.

Man kann sagen: Für die Schwangere in ihrer Erlebnis- und Lebensrealität erwächst alleine aus der gefühlten Möglichkeit des Auftretens einer genetischen Erkrankung und der gefühlten Beeinträchtigung, unabhängig vom objektiv festzustellenden Risiko, der (Rechts-)Anspruch auf Durchführung einer nicht-invasiven Pränataltestung für die Chromosomen 13, 18 und 21.

Oder noch einfacher ausgedrückt: Gibt die Schwangere eine ausreichende Angst oder Sorge an, so reicht diese subjektive Angst oder Sorge aus, um als „Indikationsstellung“/Handlungsgrundlage zur Durchführung einer nicht-invasiven Pränataltestung herangezogen zu werden.

Daraus ergibt sich nach unserem Dafürhalten ein komplett anderes Verhalten im Hinblick auf die Inanspruchnahme derartiger Testverfahren durch die Schwangeren. Unseres Erachtens muss man von einer möglichen Inanspruchnahme durch mindestens 90 % der Schwangeren für dieses Testverfahren ausgehen.

Gestützt wird diese Annahme einerseits durch die Inanspruchnahme dieser oder gleichwertiger Testverfahren von Schwangeren im benachbarten europäischen Ausland und durch die bundesweite Inanspruchnahme des Ultraschall IIb-Screenings zwischen der 18. und 22. SSW nach den Mutterschafts-Richtlinien. Für die Optionen des 2. Ultraschall-Screenings besteht eine informierte Entscheidungsfreiheit, unterstützt durch ein Informationsblatt, ausgearbeitet vom IQWiG. Dieser Entscheidungsweg wird in aller Regel bereits vor dem ersten Ultraschall-Screening durch Abgabe der Informationsschrift eingeleitet. Vor Durchführung des US IIb-Screenings wird dieses ein weiteres Mal besprochen. Die reale Inanspruchnahme des Ultraschalls IIb-Screenings beläuft sich in Deutschland auf annähernd 100 % der GKV-Versicherten.

Der zeitliche Ablauf von über 10 Schwangerschaftswochen im Für und Wider eines erweiterten US-Screenings ist nicht vergleichbar mit der belastenden Kürze der Zeit in der Entscheidungsfindung eines NIPT-Prozesses.

„[...] Weist das Ergebnis des NIPT auf das Vorliegen einer Trisomie hin, ist, sofern deswegen eine Beendigung der Schwangerschaft eine sich daraus ergebende Handlungsoption darstellt, die weiterführende Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung indiziert.“

Dieser Aussage ist unbedingt zuzustimmen, zumal bei der Annahme einer hochfrequenten Inanspruchnahme davon auszugehen ist, dass gerade bei Patientinnen aus dem Nichttrisikokollektiv bei Vorliegen der entsprechenden Sensitivität und Spezifität der Testverfahren von einer falsch Positivrate ausgegangen werden muss, aus der sich ergibt, dass bei ca. 30 % der positiv getesteten Embryonen/Feten sich im Nachgang nach Durchführung der invasiven Pränataldiagnostik ein unauffälliges Ergebnis in der Gendiagnostik herausstellen wird.



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

Den Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschlusses ist nicht zu entnehmen, wie bei Schwangeren verfahren werden soll, bei denen kein auswertbares Ergebnis erzielt werden kann.

Bei den aktuellen Testqualitäten der vorliegenden Verfahren beläuft sich diese Zahl auf immerhin 2-3 % der Testdurchführungen. Soll bei diesen Schwangeren auf eine weitere invasive Technik verzichtet oder diese angewandt werden?

Eine Anwendung nach der 12. Schwangerschaftswoche – wenn auch nicht weiter differenziert nach p.c. oder p.m. – erscheint uns nach den Ausführungen in den tragenden Gründe ethisch vertretbar und wirtschaftlich sinnvoll. Unseres Erachtens kommt hier jedoch weniger die Methode der Amniozentese, als die der Chorionzottenbiopsie zur weiteren Abklärung in Betracht. Dieses Vorgehen erscheint uns sinnvoll, da gerade die Wartezeit zwischen auffälligem Befund und Zeitpunkt einer durchführbaren invasiven Diagnostik nicht drei Wochen, sondern für das Ergebnis wenige Tage darstellt. Ferner kann die Chorionzottenbiopsie bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche bei annähernd vergleichbarer Risikokonstellation für Komplikationen durchgeführt werden.

Zu 2.5.2 Tragende Gründe: Durchführungsbestimmungen

„ [...] Liegen bereits auffällige Befunde vor, die ohnehin eine invasive Abklärungsdiagnostik erforderlich erscheinen lassen, kann das Ziel einer Vermeidung dieser Maßnahmen durch den NIPT nicht erreicht werden. Daher soll in diesen Fällen kein NIPT durchgeführt werden.“

Wir sehen es als zwingend notwendig an, vor Durchführung einer NIPT eine zusätzliche Sonographie durchzuführen. Einerseits zur exakten Bestimmung des Gestationsalters, andererseits zur Beurteilung der Vitalität, Bestimmung der Anzahl der Embryonen bzw. Feten, und des Weiteren zur Beurteilung des Vorliegens sonomorphologisch auffälliger Kriterien, die nach den tragenden Gründen den Verzicht auf eine NIPT gebieten. Bestehen Auffälligkeiten bei sonomorphologischer Beurteilung des Embryos bzw. Feten wird die Beratung eine primäre invasive Diagnostik für sinnvoll erachten.

Diese Ultraschalluntersuchung ist unseres Erachtens eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung zu der bisherigen ersten Screening-Ultraschalluntersuchung im 1. Trimenon und erfordert eine zusätzliche Leistungsbeschreibung.

Zu 2.5.3 Tragende Gründe: Aufklärung und Beratung

Bisher gibt es im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für die gesetzlich vorgeschriebene fachgebundene Beratung gemäß § Gendiagnostikgesetz (GenDG) keine entsprechende Bewertungsziffer. Da es sich einerseits um eine komplett neue Situation hier bei der Beratung von NIPT im Vergleich zu den bisherigen Beratungsinhalten, z. B. bei Durchführung einer



German Board and College of Obstetrics and Gynecology

invasiven Technik handelt, bedarf es auch an dieser Stelle einer neuen und gesonderten Vergütung im EBM für diese Art und Weise der Beratung, welche der Systematik geschuldet gesondert honoriert werden muss. Diese Anmerkung vorweg im Hinblick auf ein Bewertungsverfahren der Leistung und auf die zu erwartende Inanspruchnahme der NIPT durch gesetzlich versicherte Schwangere.

Zu 2.7 Tragende Gründe: Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Da es sich um eine komplett neue Methode im Leistungsgefüge der GKV handelt, kann man richtigerweise keine Vorhersage einer exakten Bewertung zur Wirtschaftlichkeit abgeben. Jedoch kommen nach unserer Einschätzung auf die Kostenträger bei der zu erwartenden Inanspruchnahme des NIPT-Verfahrens erhebliche Mehrkosten zu. Dieses künftige Finanzvolumen darf keinesfalls den betreuenden Frauenärztinnen und Frauenärzten angelastet oder geschuldet werden. Die Beratungen werden mehrzeitig zusätzlich zur Schwangerenvorsorge stattfinden. Allein die subjektive Einschätzung der schwangeren Patientin wird, wie bereits oben ausgeführt, nach den tragenden Gründen ausreichen, das Testverfahren NIPT in Anspruch zu nehmen.

Weiterhin bleibt im Beschlussentwurf die Abgrenzung unklar, wie der Umgang mit weiteren Leistungen nicht invasiver Pränataltestung, hier Bestimmung der Gonosomen oder Microdeletionssyndrome (bspw. di-George-Syndrom), erfolgen soll.

Zu Beschlussentwurf I. 2. c) cc)

„[...] Teil B Nummer 4 e) Untersuchungen an fetaler DNA aus mütterlichem Blut zur Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 (NIPT) [...]“.

Entscheidet sich die Schwangere zur Testung Trisomie 13, 18 und 21 und zeitgleich zur zusätzlichen Durchführung der gonosomalen Beurteilung und Detektion von Microdeletionssyndromen, so ist dies auf Laborseite wohl als individuelle Gesundheitsleistung zu werten. Folglich muss die ärztliche Aufklärung und Beratung zur Option gonosomaler Beurteilung, Detektion von Microdeletionssyndromen und zukünftig weiterer Gentests, ausdrücklich als individuelle Gesundheitsleistung durch die Frauenärztinnen und Frauenärzte abgrenzbar sein. Die Mu-RL muss den Leistungsumfang des NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 abschließend katalogisieren.

Dass die NIPT-Untersuchung nicht vor der 12. SSW eingesetzt werden soll, ist in den tragenden Gründen vonseiten der PatV nachvollziehbar aufgeführt. Um möglichen Unklarheiten in der Definition der Schwangerschaftswoche vorzubeugen, wäre es sinnvoller, die Grenze als 14+0 SSW post menstruationem zu definieren.



Literatur

(1) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. – zuletzt geändert am 28.04.2017. Bundesgesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

(2) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 54 (11): 1248-1256. (URL: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?blob=publicationFile>, zugegriffen am 15.04.2019).

(3) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56 (7): (1028–1029).
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Vorgaburtl-Untersuchung.pdf?blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

(4) Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. – in der Fassung vom 06.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1): 163-168. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf?blob=publicationFile, zugegriffen am 15.04.2019).

(5) Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A (2016) 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(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. Review.