

Neubewertung der nicht-invasiven Pränataltests (NIPT)

Seit Juli 2022 sind die nicht-invasiven Pränataltests (NIPTs) zur Risikoabklärung des Fetus auf mögliche Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 Kassenleistung in Deutschland, wenn die Schwangere gemeinsam mit ihrer Gynäkologin/ihrer Gynäkologen zur Überzeugung gelangt, dass der Test in ihrer Schwangerschaft notwendig ist. Die Inanspruchnahme der NIPTs ist auf Basis dieser offenen Indikationsstellung erwartungsgemäß stark gestiegen. Ausdrücklich werden die NIPTs in Deutschland jedoch nicht als Screeningmethode beschrieben.

Kritiker der NIPT-Untersuchungen sorgen sich darum, dass die vom Gendiagnostikgesetz geforderte Beratung in der ambulanten Versorgung nicht adäquat durchgeführt werde und die NIPTs unabhängig von einer medizinischen Relevanz durchgeführt würden [Deutscher Bundestag Drucksache 20/10515]. Daher würde den Schwangeren auch nicht ausreichend vermittelt, dass NIPTs mit einer gewissen Rate zu falsch-positiven Befunden führen können.

Zu den Fakten:

- Jedes Gewebe hat einen gewissen Zellumsatz, neue Zellen entstehen, alte sterben ab, so auch die Plazenta. Die aus den absterbenden Zellen der Plazenta freiwerdende DNA gelangt in das mütterliche Blut, und das ist diejenige DNA die bei den NIPTs analysiert wird. Aus diesem Grund kann der Test keine „absolute Richtigkeit“ haben, denn es wird keine zellfreie fetale DNA, sondern zellfreie plazentare DNA untersucht. Schon seit der Einführung der Chorionzottenbiopsie ist bekannt, dass es in ca. 1-2% der Fälle zu genetischen Diskrepanzen (sog. Mosaik) zwischen den Zellen des Fetus und den Zellen der Plazenta kommen kann, was dann zu vermeintlich falsch positiven Befunden führt. Mit den NIPTs ist daher nie eine „absolute Richtigkeit“ erreichbar, und im Falle von Auffälligkeiten sind daher immer weitergehende diagnostische Untersuchungen indiziert.
- Das größere Problem im Hinblick auf die Bewertung von falsch positiven Befunden ist aber die korrekte Einordnung der Daten. Ein für die Schwangere wichtiger Richtwert ist der positive prädikative Wert (PPW). Dieser bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der ein positiv getestetes Individuum auch tatsächlich das Zielmerkmal des Tests aufweist. Der positive prädikative Wert hängt u.a. von der Prävalenz des Zielmerkmals (hier die Trisomien 21, 18 und 13) ab. Je geringer die Prävalenz ist, desto geringer wird auch der positive prädikative Wert, denn die auffälligen Befunde werden dann vermehrt durch falsch positive Befunde verursacht. Bei sehr jungen Schwangeren ist die Prävalenz einer Trisomie 21, 18 oder 13 als sehr gering einzustufen, damit erhöht sich automatisch die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse.

Aufgrund des geringen prädiktiven Wertes bei jungen Schwangeren mit einer niedrigen Prävalenz für die Trisomien 13, 18 oder 21, kommt es dadurch bei vielen Kritikern zu einer Fehlinterpretation der Leistungsfähigkeit der NIPTs, obwohl diese Tests bezogen auf die Erkennung der häufigsten Aneuploidien eine bisher nicht gekannte Genauigkeit bzw. Sensitivität von bis zu >99% aufweisen [Dungan et al., 2022].

So wurde in der Bundestagsdebatte am 24. April 2024 u.a. angemerkt, dass NIPTs gerade mit Blick auf junge Frauen eine besorgniserregend hohe Rate von falsch positiven Ergebnissen anzeigen und besonders bei jungen Schwangeren häufig zu falsch positiven Ergebnissen führen. Das ist im Grundsatz richtig, für eine valide Einschätzung sollten jedoch die relativen und die absoluten Zahlen differenziert betrachtet werden: Wie aus einer aktuellen großen Studie

hervorgeht, liegt bei unter 25-jährigen der Anteil der auffälligen NIPT Ergebnisse bei 0,2% und der PPW beträgt 50%. Somit beträgt für eine 25-jährige oder jüngere Schwangere die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Testergebnisses maximal 0,1% (50% von 0,2%). Auch wenn in der sehr jungen Altersgruppe bis zu 50% der auffälligen Befunde falsch positiv sind, bedeutet dies, dass der weit überwiegende Anteil der untersuchten jungen Schwangeren ein richtiges Ergebnis erhält, denn die allermeisten der Getesteten haben eine unauffällige Chromosomenkonstellation bezogen auf die 3 häufigsten autosomalen Trisomien [Eiben et al., 2024].

Fazit:

Es ist sicherlich begrüßenswert, die Auswirkungen der Kassenzulassung des NIPT zeitnah mit aussagekräftigen Daten zu monitoren, jedoch sollte eine sich daran anschließende Diskussion am aktuellen statistischen und medizinischen Sachstand orientieren, um hieraus die Strategie für die NIPT ggf. neu auszurichten.

Der Vorstand des BVDH

Literaturangaben:

Deutscher Bundestag Drucksache 20/10515

Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, Erwin A, Best RG; ACMG Board of Directors. Electronic address: documents@acmg.net. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023 Feb;25(2)

Bernd Eiben, Ralf Glaubitz, Peter Kozlowski, Gudrun Göhring, Jörg Schmidtke & Michael Krawczak (2024): Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT): Aktuelle gesundheitspolitische Initiativen und inhaltliche Missverständnisse. <https://doi.org/10.1515/medgen-2024-2043>