

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Herr Prof. Hecken
Unparteiischer Vorsitzender

Herr Dr. Harald Deisler
Unparteiisches Mitglied

Frau Dr. Klakow-Franck
Unparteiisches Mitglied

Kassenärztliche Bundesvereinigung

GKV-Spitzenverband

Berlin, 4. Juli 2016

Antrag auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 SGB V

1	Einführung.....	3
1.1	Aktuelle Versorgungssituation	3
1.1.1	Schwangerenvorsorge im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien	3
1.1.2	Risikoschwangerschaften	4
1.1.3	Pränataldiagnostik	5
1.2	Aneuploidien.....	6
1.2.1	Trisomie 21 (Down-Syndrom).....	6
1.2.2	Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	6
2	Methode	7
2.1	Beschreibung der Methode.....	7
2.2	Einbettung der NIPD in die Schwangerenvorsorge	7
2.2.1	NIPD als Alternative oder Ergänzung zur invasiven Diagnostik	7
2.2.2	Vorläufige Aussagen zum Nutzen der NIPD	9
2.2.3	Angaben zur Zielpopulation und erforderlichen Rahmenbedingungen	9
2.3	Aufklärung und Beratung	9
2.3.1	Gesetzliche Grundlagen zur ärztlichen Aufklärung in der Pränataldiagnostik..	10
2.3.2	Informierte Entscheidung der risikoschwangeren Frauen	10
3	Therapeutische Konsequenzen	10
4	Wirtschaftlichkeit	11
5	Internationale Perspektiven	12
6	Gesellschaftlich-ethische Perspektiven	14
7	Literatur.....	15
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	16
8.1	Tabellenverzeichnis.....	16
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	17

1 Einführung

Der unparteiische Vorsitzende und die unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband stellen hiermit einen Antrag gemäß § 135 Absatz 1 SGB V zur Bewertung der Untersuchungsmethode der nicht-invasiven molekulargenetischen Analyse zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos von autosomalen Trisomien 13, 18 und 21, kurz: nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD).

Seit der Einführung von diagnostischen Maßnahmen zur Bestimmung des Risikos von fetalen Aneuploidien in der Mutterschaftsvorsorge (Erstfassung vom 10. Dezember 1985) haben sich vor dem Hintergrund der Entwicklung in der Medizin und Technik, der Rechtsprechung und der gesellschaftlichen Diskussion um ethische Problemfelder in der Medizin Veränderungen ergeben, die Anlass zur Beratung über eine entsprechende Anpassung der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) geben.

Auch im Rahmen der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft nach der Richtlinie des G-BA kann es zu einer Situation kommen, in der die Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 vorgenommen werden soll.

Kenntnisse über diagnostische Alternativen, wie sie die NIPD zu bieten scheint, sind sowohl bei der betreuenden Gynäkologin oder dem Gynäkologen als auch bei vielen risikoschwangeren Frauen weit verbreitet. Inzwischen wird der Bluttest auch in einer Reihe von qualifizierten pränataldiagnostischen Praxen und Kliniken für Selbstzahler angeboten. Die Untersuchung bedeutet für Frauen und Paare eine nicht unerhebliche finanzielle Belastung.

Es ist daher angezeigt zu prüfen, ob im Vergleich zu bisher im Rahmen der GKV erbringbaren Untersuchungen wie der invasiven Chorionzottenbiopsie (Biopsie der Plazenta) bzw. Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) ein nicht-invasiver Test wie die NIPD eingesetzt werden kann. Hierbei wird mittels zellfreier fetaler DNA aus dem Blut der Risikoschwangeren auf autosomale Trisomien 13, 18 und 21 getestet. Dadurch sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter und Kind sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und durch frühzeitige Interventionen abgewendet werden (vgl. Mutterschafts-Richtlinien).

1.1 Aktuelle Versorgungssituation

1.1.1 Schwangerenvorsorge im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien

Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter und Kind abgewendet, Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und einer Behandlung zugeführt werden. Maßgeblich für die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung angebotenen Leistungen sind die seit dem 10. Dezember 1985 geltenden Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien).

Die ärztliche Betreuung im Sinne des § 24d SGB V umfasst insbesondere:

- Untersuchungen und Beratungen während der Schwangerschaft, wofür in der Regel insgesamt 10 Standard-Untersuchungen vorgesehen sind. Es wird der Impfschutz geprüft und ggf. auf Antikörper und Röteln getestet. Die schwangere Frau wird auf Chlamydien untersucht, Blutgruppe und Rhesusfaktor werden bestimmt und es werden ein Test auf Gestationsdiabetes, ein Lues- und ein HIV-Test angeboten.

- Pro Schwangerschaftsdrittel ist eine Ultraschalluntersuchung vorgesehen. Dabei wird vor allem geprüft, ob eine Mehrlingsschwangerschaft vorliegt, die Lage des Ungeborenen, die zeitgerechte Entwicklung und die Herzaktivität. Bei diesen Routine-Ultraschalluntersuchungen werden selbstverständlich auch Auffälligkeiten gesehen, die eine weitere Abklärung erforderlich machen können.

1.1.2 Risikoschwangerschaften

Vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.

Es gibt zahlreiche Gründe, aus denen eine Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingestuft wird. Ergibt sich aus der gesundheitlichen Vorgeschichte (Anamnese) der Schwangeren oder durch die erhobenen Befunde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für mögliche Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft oder bei der Geburt bzw. besteht ein erhöhtes Risiko für das Leben und die Gesundheit von Mutter und/oder Ungeborenen, ist eine Schwangerschaft gemäß der Mutterschafts-Richtlinien (Abschnitt B.1) als Risikoschwangerschaft einzustufen.

Eine solche Einstufung hat regelhaft zur Folge, dass die risikoschwangere Frau noch engmaschiger untersucht und betreut wird. Die Vorsorgeuntersuchungen, die sich an die Erstuntersuchung anschließen, werden daher je nach Einschätzung der Frauenärztin oder des Frauenarztes in kürzeren Intervallen als üblich vorgenommen (siehe 1.1.1).

Bei einer Schwangerschaft ohne zusätzliche Risiken sind neben dem Ultraschall bei der Erstuntersuchung zwei weitere Ultraschalluntersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft vorgesehen. Bei einer Risikoschwangerschaft können häufigere Ultraschalluntersuchungen sowie eine weiterführende Ultraschalluntersuchung vorgenommen werden.

Im Rahmen der Betreuung einer Risikoschwangerschaft übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen einige zusätzliche Untersuchungen.

Ein wesentliches Ziel beim Angebot dieser Untersuchungen ist es, bereits in der Aufklärung über die möglichen Untersuchungsinhalte auch auf das Recht auf Nichtwissen insbesondere gegenüber unbeeinflussbaren Auffälligkeiten hinzuweisen.

Davon unabhängig können auch ohne Feststellung einer Risikoschwangerschaft auf eigene Kosten zusätzliche Untersuchungen wahrgenommen werden.

Durch die Untersuchungen können sowohl Auffälligkeiten festgestellt werden, die einer Behandlung zugeführt werden können, als auch solche, die neben der Kenntnis keine weiteren Einflussmöglichkeiten eröffnen. Auch wenn die Ultraschalluntersuchung in verschiedenen Detaillierungsgraden angeboten wird, kann nicht von vorne herein gewährleistet werden, dass die Ergebnisse auf therapierbare Auffälligkeiten beschränkt bleiben.

Sofern zusätzliche Untersuchungen vorgenommen werden sollen, muss eine ärztliche Beratung erfolgen. Die betreuende Gynäkologin oder der Gynäkologe sind nach höchstrichterlicher Rechtsprechung verpflichtet, über die Möglichkeiten und Grenzen pränataler Diagnostikmöglichkeiten zu informieren, wenn aufgrund konkreter Risikofaktoren die Gefahr einer Schädigung der Leibesfrucht erhöht ist (BGH, Urteil vom 22.11.1983, Az. VI ZR 85/82, Rn. 10).

Zunächst steht die Frage im Mittelpunkt, wie weitgehend mögliche Auffälligkeiten, die als Risiken betrachtet werden, den möglichen Untersuchungen zugeführt werden. Wird dieser Weg beschritten, ist im Rahmen der Betreuung der Frage nachzugehen, welche Belastung

für die Schwangere aus den Unsicherheiten entsteht, die mit der gewählten Untersuchung einhergehen.

Dabei ist zu unterscheiden zwischen

- den Unsicherheiten, die durch die Schwangerschaft und das mögliche Ergebnis der Schwangerschaft mit Blick auf die persönliche Zukunft verbunden sind und
- der Unsicherheit die durch die Art der durchgeführten Untersuchung in Bezug auf das Untersuchungsergebnis bestehen bleibt.

Wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen – beispielsweise ist für autosomale Trisomien insbesondere das Alter der schwangeren Frau maßgeblich (statistisch bekommt eine von 1.000 Frauen im Alter von 30 Jahren ein Kind mit Trisomie 21, mit 35 Jahren sind es drei von 1.000 und mit 40 Jahren zehn von 1.000.) - müssen Ärztinnen und Ärzte die schwangere Frau auch ohne ausdrückliche Nachfrage umfassend über diese Risiken informieren und auch auf die Möglichkeit einer invasiven Untersuchung hinweisen. Zudem muss die Ärztin oder der Arzt eine umfassende Aufklärung und Beratung anbieten und bei einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung gemäß §§ 9 und 15 Absatz 3 Gendiagnostikgesetz (GenDG) zusätzlich auf den Anspruch einer Beratung in einer Schwangerschaftsberatungsstelle hinweisen (eine ausführliche Beschreibung erfolgt in Abschnitt 2.3.1).

Das individuelle Risiko wird aus der Kombination verschiedener Untersuchungsergebnisse und statistischen Werten (Alter und SSW) errechnet. Dabei gilt das Risiko von 1:300 als Grenzwert. Bei einem höheren Risiko, zum Beispiel von 1:150, werden ein sogenannter erweiterter Ultraschall sowie eine invasive Untersuchung (z.B. Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) zur Bestimmung der Chromosomen empfohlen.

Letztendlich liegt es im Wesentlichen an der Gesamtkonstitution der Schwangeren, ob die Feststellung, dass mit großer Wahrscheinlichkeit eine Trisomie beim Ungeborenen vorliegt, durch die eine Lebensfähigkeit des Kindes nicht grundsätzlich in Frage gestellt wird, als ein psychisch belastendes Risiko erlebt wird.

1.1.3 Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik umfasst alle medizinischen Untersuchungen der Risikoschwangeren und des ungeborenen Kindes, die sich auf den Schwangerschaftsverlauf, Krankheiten der Mutter, welche die Schwangerschaft beeinträchtigen können, sowie die Gesundheit des Kindes beziehen. Dazu gehören neben den in den Mutterschafts-Richtlinien verankerten Vorsorgeuntersuchungen auch solche Untersuchungen, die den risikoschwangeren Frauen zusätzlich angeboten werden. Unabhängig von der unterschiedlichen Finanzierungsform gehören alle Untersuchungen zur Pränataldiagnostik, die Auskunft über die Gesundheit des Ungeborenen beziehungsweise über das Vorliegen einer Fehlbildung oder Erkrankung geben sollen.

Die verschiedenen Untersuchungen lassen sich in nicht-invasive und invasive Pränataldiagnostik einteilen.

Zu den nicht-invasiven Untersuchungen zählen insbesondere das Erst-Trimester-Screening (ETS), das im Zeitraum von der 11+0 bis 13+6 Schwangerschaftswoche (SSW) mittels Ultraschallmessung der Nackentransparenz (Scheitel-Steiß-Länge des Fetus in Relation zur Größe der Nackentransparenz) in Kombination mit einer Blutuntersuchung durchgeführt wird und der Triple-Test, bei dem im Zeitraum 16+0 bis 18+6 SSW eine Blutuntersuchung stattfindet.

Diese Untersuchungen können auf Chromosomenveränderungen hinweisen und sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt grundsätzlich nicht zu Lasten der Krankenkassen erbringbar.

Das Ergebnis der vorgenannten Tests wird ggf. durch weitere nicht-invasive Untersuchungen (z.B. Feinultraschall) oder invasive Testverfahren (z.B. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) überprüft.

Empfiehl die Ärztin oder der Arzt eine Pränataldiagnostik, wird das weitere Vorgehen mit der werdenden Mutter abgestimmt. Derzeit liefert nur die mit Eingriffsrisiken behaftete invasive Pränataldiagnostik (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie), welche zu Lasten der Krankenkasse erbringbar ist, eine sichere Diagnose. Dabei müssen die Risiken der invasiven Methoden mit der verbleibenden prognostischen Restunsicherheit bei den bislang verfügbaren oben beschriebenen nicht-invasiven Methoden individuell abgewogen werden. Das schwerwiegendste Risiko ist eine aus dem invasiven Eingriff resultierende Fehlgeburt, welche in 0,5 bis 1% (Tabor et al. 2010) der Fälle auftreten kann. Diese invasiven Eingriffe sind in den Mutterschafts-Richtlinien seit der Neufassung am 10. Dezember 1985 enthalten.

1.2 Aneuploidien

Autosomale Trisomien gehören zu den Aneuploidien. Darunter versteht man eine numerische Chromosomenveränderung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass Nicht-Vielfache der normalen Anzahl von 23 Chromosomen vorliegen. In der Regel liegen mehr als zwei Kopien eines einzelnen Chromosoms (z.B. Trisomie) vor. Zudem gibt es noch so genannte eingeschränkte Aneuploidien, bei denen nur vereinzelte Chromosomenabschnitte betroffen sind, oder Formen, die nicht alle Zellen betreffen (genetisches Mosaik). Die häufigsten Aneuploidien sind Trisomien, von denen drei autosomale Chromosomen pro Körperzelle (Trisomie 13, 18 und 21) vorliegen (siehe Tabelle 1). Je ausgeprägter die Aneuploidie, desto schwerwiegender sind die gesundheitlichen Konsequenzen.

1.2.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Kinder mit Trisomie 21 haben meist eine verlangsamte Entwicklung zunächst des Bewegungsapparates, später meist auch in der geistigen Entwicklung. Die Symptome sind bei den Kindern individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Einige Kinder und später auch erwachsene Menschen mit dieser Trisomie brauchen viel Pflege und Zuwendung, andere leben überwiegend selbstständig. Wie stark das Kind insgesamt beeinträchtigt sein wird, lässt sich in der Schwangerschaft nicht vorherbestimmen. Mit der Trisomie 21 verbundene Fehlbildungen können zum Teil vorgeburtlich im Ultraschall erkannt werden. Ungefähr die Hälfte dieser Kinder hat einen Herzfehler, dessen Behandelbarkeit von der Art und Ausprägung abhängig ist und damit verbunden auch ihre weitere Entwicklung mit beeinflusst. Etwa zehn Prozent haben eine Darmverengung oder einen Darmverschluss, was nur operativ behoben werden kann.

1.2.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

Kinder mit diesen Chromosomenstörungen weisen oft schwere Fehlbildungen des Gehirns und/oder anderer Organe wie Darm oder Herz auf. Die meisten sterben bereits während der Schwangerschaft oder in den ersten Lebensmonaten (Morris et al. 1999).

In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Merkmale der für diesen Beratungsantrag relevanten autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 zusammengefasst.

Tabelle 1: Merkmale der relevanten autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 (Nelson 2007)

Syndrom	Inzidenz	typische Merkmale
Trisomie 21 (Down-Syndrom)	1/600-800 Geburten	mentale Retardierung, Gesichts- und weitere Dismorphien, häufig kongenitale Herzfehler, erhöhtes Risiko für Leukämie, Alzheimer-Demenz, Diabetes mellitus, Sterilität, Hör- und Sehfehler
Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	1/10.000 Geburten	Lippenspalte, Fehlbildungen der Hände, Augen und Ohren, kleiner Kopf, Malformation des Gehirns und des Herzens, genitale Anomalien
Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	1/6.000 Geburten	bei Geburt untergewichtig, schmale Hüften mit eingeschränkter Beweglichkeit, kurzes Sternum, kleiner Kopf, Fehlbildungen der Füße, kardiale und renale Malformation, mentale Retardierung

2 Methode

2.1 Beschreibung der Methode

Neben den bereits in Abschnitt 1.1.3 aufgeführten Methoden wird in Deutschland seit 2012 ein weiteres nicht-invasives Verfahren, auch als NIPD (nicht-invasive Pränataldiagnostik) bezeichnet, zur nicht-invasiven Diagnostik genetischer Störungen des Ungeborenen angeboten, das aber bisher nicht zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden kann.

Anwendungsbereiche sind neben der hier genannten Diagnostik von Chromosomenveränderungen beispielsweise auch die Diagnostik der Rhesus-Gruppe des Feten bei Rhesus-negativen Müttern und die vorgeburtliche Geschlechtsbestimmung bei einem Risiko für eine geschlechtsgebundene Erkrankung. Bei diesem Verfahren wird aus mütterlichem Blut freie embryonale oder fetale DNA isoliert und zur genetischen Diagnostik verwendet.

Zellfreie, zirkulierende fetale DNA (cffDNA) ist ab SSW 4/5, zuverlässig nach 7+0 SSW im mütterlichen Plasma nachweisbar und macht etwa 10 bis 20 % der gesamten DNA aus.

Laut Angaben des Herstellers des in Deutschland bislang einzigen zertifizierten Tests, ist die Durchführung von Tests auf autosomale Trisomien 13, 18 und 21 ab der 10+0 SSW möglich (zu diesem Zeitpunkt wird der Test in den USA angeboten). Nach einem positiven Testergebnis sollte geklärt werden, ob das Ergebnis mit einer invasiven Amniozentese bestätigt werden soll.

2.2 Einbettung der NIPD in die Schwangerenvorsorge

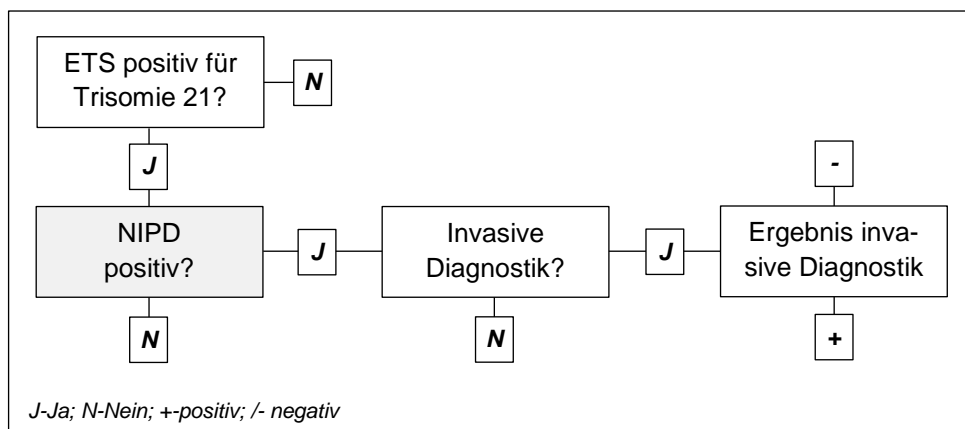
Es ist allgemein bekannt, dass die Risiken einer Schwangerschaft mit dem mütterlichen Alter ansteigen. Ursächlich dafür sind u. a. die abnehmende Eizellqualität sowie eine höhere Rate an Chromosomenveränderungen. Etwa 20 Prozent der Schwangeren in Deutschland (ca. 130.000) sind zum Entbindungszeitpunkt ihres ersten Kindes 35 Jahre und älter. Kommen weitere Risikofaktoren hinzu, muss die Ärztin oder der Arzt auch über die Möglichkeiten und Grenzen der invasiven Pränataldiagnostik aufklären und ggf. der Risikoschwangeren die gemäß Mutterschafts-Richtlinien zur Verfügung stehenden Tests anbieten.

2.2.1 NIPD als Alternative oder Ergänzung zur invasiven Diagnostik

Mit der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) kann das Risiko einer autosomalen Trisomie (bislang 13, 18 und 21) beim ungeborenen Kind ermittelt werden. Insbesondere für die Testung auf eine mögliche Trisomie 21, welche die häufigste Chromosomenveränderung

darstellt, kann auf wissenschaftliche Studien mit hoher Qualität verwiesen werden. Studiendaten der Meta-Analyse von Gil et al. (siehe Tabelle 2) zeigen, dass die Testgüte der NIPD mit einer Sensitivität von 99,2% (95% CI 98,5-99,6 im Fixed Effect Model) sowie einer Falsch-Positiv-Rate von 0,09% (95% CI 0,05-0,13 im Fixed Effect Model) beinahe die Testgüte der invasiven Untersuchungsmethoden erreicht (Gil et al. 2015). Somit könnte die NIPD die Aussage eines vorgeschalteten Erst-Trimester-Screenings (ETS) ergänzen. In der nachfolgenden Abbildung ist dargestellt, wie die NIPD als ergänzende Maßnahme nach der Feststellung eines erhöhten Risikos im ETS, Einbettung in die Pränataldiagnostik finden könnte (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Einbettung der NIPD in die Pränataldiagnostik (modifiziert nach Hulstaert et al. 2014)



In der Meta-Analyse von Gil et al. sind zur Trisomie 21 insgesamt 24 Primärstudien mit unterschiedlichen Schwangerenpopulationen eingeschlossen worden. Bis auf fünf Studien (Nicolaidis 2012, Song 2013, Bianchi 2014, Comas 2014, Quezada 2015) handelt es sich aber laut Autoren überwiegend um Primärstudien, in welche Risikoschwangere eingeschlossen waren. So ist das Ergebnis dieser Meta-Analyse für die Beurteilung der zusammengefassten Testgüte durchaus aussagekräftig. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der fünf Studien in Routinepopulationen mit denen der Studien in Risikokollektiven vergleichbar sind (Gil et al. 2015).

Die Studiendaten zur Testung auf Trisomie 18 (siehe Tabelle 2a) zeigen, dass die NIPD eine Sensitivität von 96,3% [95% CI 94,3-97,9 im Fixed Effect Model] und eine Falsch-Positiv-Rate von 0,12% [95% CI 0,08-0,17 im Fixed Effect Model] aufweist. Für Trisomie 13 (siehe Tabelle 2) wird eine zusammengefasste Sensitivität von 91,7% (95% CI 86,9-95,5 im Fixed Effect Model) mit einer Falsch-Positiv-Rate von 0,11 % (95% CI 0,06-0,16 im Fixed Effect Model) benannt (Gil et al. 2015).

Die Sensitivität des Erst-Trimester-Screenings ist bei Trisomie 13 und 18 mit 95,4% (Wright et al. 2014) ähnlich hoch wie bei der NIPD (vgl. Tabelle 2). Daher empfehlen Gil et al. die Testung auf diese Trisomieformen nicht losgelöst von Trisomie 21 vorzunehmen (Gil et al. 2015).

Tabelle 2: Vergleich der Entdeckungsraten/Sensitivitäten unterschiedlicher Pränataldiagnostikmethoden für die Trisomieformen 13, 18 und 21

	ETS ^{a)}			NIPD ^{b)}			Invasive Diagnostik ^{c)} (Amniozentese)		
	T13	T18	T21	T13	T18	T21	T13	T18	T21
Sensitivität	95,4	95,4	93,3	91,7	96,3	99,2	k.D.	k.D.	99,3
Falsch-positive Rate	1,3	1,3	1,3	0,11	0,12	0,09	k.D.	k.D.	0,002

a) Wright et al. 2014, b) Gil et al. 2015; c) Hulstaert et al. 2014; Angaben in %; k.D. keine Daten

Insbesondere in Bezug auf die Sensitivität des Erst-Trimester-Screenings bleibt offen, inwiefern eine Übertragung von unter Studienbedingungen erzielten Ergebnissen unter realen Bedingungen in der Versorgung, die insbesondere bei der dazugehörigen Ultraschalluntersuchung von der Erfahrung der Untersucherin oder des Untersuchers und der Gerätequalität abhängt, möglich ist (vgl. IQWiG 2008, Abschlussbericht – Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Sensitivität hinsichtlich der Entdeckungsraten fetaler Anomalien).

2.2.2 Vorläufige Aussagen zum Nutzen der NIPD

Ein Einsatz der NIPD bei Risikoschwangerschaften gemäß Mutterschafts-Richtlinien wäre zu befürworten, wenn die Ergebnissicherheit der NIPD bereits für sich genommen (bzw. soweit erforderlich in Verbindung mit weiteren nicht-invasiven Tests) hoch genug ist, um auf den Einsatz invasiver Untersuchung verzichten zu können. Als Folge könnte die Zahl von invasiven Eingriffen und der mit solchen einhergehenden Komplikationen verringert werden.

Um die Zahl der invasiven Eingriffe zu verringern, muss beachtet werden, dass dies von vornherein nur in solchen Fällen in Betracht kommt, in denen allein die Risiken des Vorliegens von Trisomie 21, 18 oder 13 abgeklärt werden sollen. Der Test ist nämlich nicht geeignet, um fetale Fehlbildungen oder andere Entwicklungsstörungen auszuschließen oder sonstige spezielle molekulargenetische Untersuchungen zu ersetzen, mit denen etwa erbliche Stoffwechsel-, Blut-, Skelett oder Muskelerkrankungen festgestellt werden können (vgl. Abschnitt 2.3).

2.2.3 Angaben zur Zielpopulation und erforderlichen Rahmenbedingungen

Es ist zu prüfen, ob die NIPD ausschließlich denjenigen schwangeren Frauen angeboten werden soll, deren Unsicherheit allein auf ein erhöhtes Risiko einer Trisomie 21, 18 und 13 beim Ungeborenen nach einem Erst-Trimester-Screening bezogen ist.

Die Zielpopulation ist auf Risikoschwangerschaften einzugrenzen, bei denen die Frau eine NIPD als Alternative zur invasiven Diagnostik vorzieht.

Für den Fall, dass ein auffälliger NIPD-Befund vorliegt, sollte eine vorgeburtliche Abklärung mittels invasiver Chromosomendiagnostik durchgeführt werden.

2.3 Aufklärung und Beratung

Aus der Tatsache, dass vorgeburtliche Untersuchungen, die sowohl Vor- als auch Nachteile und Risiken haben können, ausschließlich auf freiwilliger Basis erfolgen und dies eine informierte Entscheidung der risikoschwangeren Frau voraussetzt, ergibt sich umfassender Auf-

klärungs- und Beratungsbedarf. Die ärztliche Aufklärung muss wissenschaftlich fundiert erfolgen, wobei insbesondere

- die Vor- und Nachteile der jeweiligen Untersuchung,
- welche möglichen Erkrankungen oder Fehlbildungen des ungeborenen Kindes diagnostiziert werden können,
- welche entsprechende Behandlung möglich ist,
- wie die jeweilige Untersuchung durchgeführt werden soll,
- die Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses und
- die möglichen Konsequenzen, die sich für die Schwangerschaft ergeben können

für die risikoschwangere Frau verständlich dazulegen sind.

Darüber hinaus sind Ärztinnen oder Ärzte, die risikoschwangere Frauen betreuen, verpflichtet, auf die Möglichkeit einer kostenlosen psychosozialen Beratung und Begleitung bei Schwangerschaftsberatungsstellen hinzuweisen.

2.3.1 Gesetzliche Grundlagen zur ärztlichen Aufklärung in der Pränataldiagnostik

Die ärztliche Aufklärungspflicht ist umfassend im Patientenrechtegesetz (§630e BGB) geregelt. Ziel der ärztlichen Aufklärung ist demnach die Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes.

Im Gendiagnostikgesetz (GenDG) wird die ärztliche Aufklärung zur vorgeburtlichen Risikoabklärung geregelt und festgelegt, dass vor einer schriftlicher Einwilligung in eine genetische Untersuchung, die ärztliche Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung zu erfolgen hat. Vor einer genetischen Untersuchung müssen Ärztinnen oder Ärzte außerdem über die Möglichkeit der genetischen Beratung bei einer humangenetischen Beratungsstelle gemäß GenDG informieren.

Zudem resultiert bereits aus dem Behandlungsvertrag zwischen der Ärztin oder dem Arzt und der schwangeren Frau die ärztliche Pflicht, auf das Angebot der Pränataldiagnostik hinzuweisen. Stellt sich nach der Geburt des Kindes heraus, dass zum Zeitpunkt der Schwangerschaft eine erkennbare medizinisch-soziale Indikation zum Schwangerschaftsabbruch feststellbar gewesen wären, kann dies u.U. einen Schadensersatzanspruch der Eltern gegenüber der Ärztin bzw. dem Arzt begründen.

2.3.2 Informierte Entscheidung der risikoschwangeren Frauen

Frauen und Paare sollten durch eine Versicherteninformation, welche die ärztliche Aufklärung unterstützt, sowohl über die bereits bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-Richtlinien als auch über den neuen nicht-invasiven Bluttest (NIPD auf Trisomie 21, 18 und 13) informiert und bei ihrer selbstbestimmten Entscheidung unterstützt werden. Wichtig ist dabei, dass neben dem Recht auf Wissen und der Partizipation am wissenschaftlichen Fortschritt auch das Recht auf Entscheidungsfreiheit und Nichtwissen gewahrt bleibt.

Das IQWiG sollte vor diesem Hintergrund mit der Erstellung der Versicherteninformation beauftragt werden.

3 Therapeutische Konsequenzen

Die hier beantragte nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) ist eine molekulargenetische Untersuchungsmethode. Es ist zu prüfen, ob diese Methode - im Vergleich zu denen bisher zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren invasiven Methoden - zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft Ergebnisse mit hoher Aussagekraft und ohne Fehlgeburtstri-

ko liefern kann und somit einen Nutzen aufweist. Sofern ungewisse Befunde in der Schwangerschaftsvorsorge (z.B. Ultraschall) eine seelische Belastung für die Schwangere darstellen, kann der Test möglicherweise diese Unsicherheit verringern ohne selber (da kein Fehlgeburtsrisiko mit ihm verbunden ist) zur Gesundheitsgefährdung der werdenden Mutter und des Feten zu werden. Ein negatives Ergebnis wird aller Wahrscheinlichkeit nach zu einer schnelleren seelischen Entlastung der werdenden Mutter beitragen. Ist der Test auffällig, kann dies ein Hinweis auf einen chromosomalen Defekt bedeuten. Eine ggf. erforderliche weiterführende Diagnostik, ein angepasstes Betreuungs- und Geburtsmanagement und ggf. die Auseinandersetzung mit einer möglichen Erkrankung des Feten können frühzeitig erfolgen.

Die Indikation zur Verfolgung dieser diagnostischen Möglichkeit ergibt sich in erster Linie aus dem Grad der Beunruhigung den die Schwangere durch die im Rahmen der Betreuung eröffneten Risiken erfährt. Welche Risiken dabei welche Ängste, Befürchtungen oder Beunruhigungen auslösen, ist zunächst nicht von den angebotenen Untersuchungen abhängig. Bedenklich ist es allerdings, wenn allein der abschreckende Charakter einer Untersuchung, wie er einer Amniozentese oder einer Chorionzottenbiopsie zu eigen ist, der Minderung der mit der Unsicherheit verbundenen Belastung entgegensteht.

Für die meisten Chromosomenveränderungen, die durch die NIPD (Anwendung ab der 10. SSW) entdeckt werden können, stehen keine Therapien für die Kinder zur Verfügung. Allerdings kann auch angeführt werden, dass ein frühes Wissen über die Chromosomenabweichung des Kindes seine Startbedingungen verbessern könnte. Sei es durch die Wahl eines geeigneten Krankenhauses oder der Planung kinderärztlicher Behandlung direkt nach der Geburt, bspw. beim Vorliegen eines Herzfehlers. Herzfehler gehören zu den häufigsten Auffälligkeiten, die meist bei den Ultraschalluntersuchungen um die 20. SSW entdeckt werden. Die Ausprägung kann unterschiedlich schwer sein. Eine frühe Kenntnis ermöglicht eine sorgfältige Geburtsplanung und kompetente medizinische Versorgung des Neugeborenen in einem Spezialzentrum.

Wegen der im Abschnitt 1.2 beschriebenen gesundheitlichen Risiken, die mit den Trisomien für die Kinder einhergehen (siehe Tabelle 1), wird eine Entbindung in dafür geeigneten geburtshilflichen Einrichtungen empfohlen.

Sofern für die Frau ein Schwangerschaftsabbruch eine Möglichkeit darstellt, um die durch das konkretisierte Risiko durchlebte seelisch-persönliche Krise zu bewältigen, ist zu prüfen, ob dieser möglicherweise in einem früheren Stadium, meist per Vakuumaspiration und damit schonender als zu einem Zeitpunkt, der eine Geburtseinleitung erforderlich macht, durchführbar ist.

4 Wirtschaftlichkeit

Die beantragte Methode stellt bisher noch keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland dar. Daher fehlen weitgehend valide Daten zur Einschätzung der Wirtschaftlichkeit. Die Kosten eines nicht-invasiven Pränataltests betragen derzeit nach Herstellerangaben ca. 400 bis 660 Euro.

Es ist davon auszugehen, dass eine unter bestimmten Voraussetzungen in der Versorgung angewandte nicht-invasive Pränataldiagnostik hinsichtlich einer fetalen Aneuploidie zu Mehrkosten führen wird. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Anwendung der Methoden Amniozentese und Chorionzottenbiopsie, verbunden mit einer Verringerung der eingriffsbezogenen Komplikationen, sinken werden.

Welche Gesamtkosten durch die Anwendung eines nicht-invasiven Testes zur Pränataldiagnostik als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung entstehen, hängt im Wesentlichen davon ab, bei welcher Gruppe von Risikoschwangerschaften der Test angewendet wird. Dies ist im Rahmen des Verfahrens der Methodenbewertung zu überprüfen.

5 Internationale Perspektiven

In allen Gesundheitssystemen, in denen die Einführung der NIPD diskutiert wird, wird ein primäres Screening aller Schwangeren abgelehnt, so dass in der Regel eine NIPD erst nach einem Erst-Trimester-Screening oder Zweit-Trimester-Screening auf Down-Syndrom alleine oder auf mehrere Trisomien mit einem erhöhten Risiko (aber unterschiedlichen Risikoschwellen) durchgeführt wird. In allen Programmen wird die NIPD als zusätzliche diagnostische Abklärung interpretiert, so dass im Falle eines auffälligen Befundes eine invasive Diagnostik mittels Amniozentese erfolgen sollte.

Bezüglich des Stellenwerts der NIPD in anderen Ländern sind folgende Informationen, insbesondere hinsichtlich der Kostenerstattung und der Einbettung in die jeweilige Versorgungslandschaft, in der Tabelle 3 abgebildet.

Informationen konnten für Niederlande, Frankreich, Belgien, England, Österreich, Schweiz, Israel, USA (Kalifornien) und Kanada (British Columbia) gefunden werden. In einigen Ländern wird aktuell untersucht, ob und wie die NIPD eingeführt werden könnte. In England und den Niederlanden werden Studien bzw. Pilotversuche durchgeführt, die bisher nicht zu definitiven Entscheidungen geführt haben. In einigen Ländern wurden systematische Übersichtsarbeiten und Modellierungen durchgeführt bzw. Expertisen in Auftrag gegeben (Belgien, Frankreich, Niederlande, Österreich). In diesen Ländern konnte noch keine abschließende Entscheidung identifiziert werden. In der Schweiz ist die NIPD für Schwangere mit einem erhöhten Risiko seit Juli 2015 Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung. Außerhalb Europa wurden zwei Regionen gefunden, die NIPD finanzieren (Medicaid in Kalifornien, British Columbia).

Tabelle 3: NIPD (hier: cffDNA-Test) als Bestandteil der internationalen Versorgung

Land	Kommentar	Quellen
Niederlande	<ul style="list-style-type: none"> · Piloteinführung im April 2014 durch das Gesundheitsministerium genehmigt; cffDNA-Test kann angeboten werden, wenn im kombinierten Erst-Trimester-Screening ein erhöhtes Risiko festgestellt wurde · cffDNA als primäres Screening wird aktuell abgelehnt · nach aktuellen Umfrageergebnissen wird eine höhere Akzeptanz von pränatalem Trisomiescreening aufgrund der höheren Testgenauigkeit und dem geringeren Bedarf an invasiver Diagnostik erwartet 	Beulen et al. 2014 Health Council of the Netherlands. 2013
England, Schottland, Wales (NHS)	<ul style="list-style-type: none"> · derzeit wird im NHS Frauen nach einem kombinierten Screening eine invasive Diagnostik angeboten, wenn das Risiko für Trisomie >1:150 liegt · der cffDNA-Test ist derzeit nur in Privatpraxen verfügbar, die Blutproben werden in Hongkong oder in den USA analysiert · im Rahmen des RAPID-Studienprojekts wird die Einführung des cffDNA-Tests derzeit in mehreren Zentren für Trisomien 13, 18, 21 und Turner-Syndrom 	Hill et al. 2014 Morris et al. 2014; http://www.rapid.nhs.uk/ ; http://legacy.screening.nhs.uk/fetalanomalies

	<p>nach kombiniertem Screening erprobt, wenn das Risiko erhöht ist (1:1.000 bis 1:150); u.a. werden Teilnahmebereitschaft und Akzeptanz evaluiert sowie Aufklärungsmaterialien/ Versicherteninformation getestet; es wird erwartet, dass die Teilnahmebereitschaft durch NIPD steigen wird</p> <ul style="list-style-type: none"> · seit Juni 2015 liegt ein Konsultationsdokument des UK National Screening Committee vor, in dem der cffDNA-Test unter den folgenden Konditionen im NHS eingeführt werden soll: wenn das Risiko für Trisomie 13, 18 oder 21 nach kombiniertem Screening $\geq 1:150$ liegt und nach positivem cffDNA-Testergebnis eine invasive Bestätigungsdiagnostik angeboten wird · der Test soll explizit nicht als primärer Screeningtest für alle Schwangeren angeboten werden 	
Israel	<ul style="list-style-type: none"> · seit Sommer 2013 ist der cffDNA-Test über zusätzliche Krankenversicherungen verfügbar; die Auswertung der Blutproben erfolgt tw. in den USA · lt. Homepage des Gesundheitsministeriums muss der cffDNA-Test im Rahmen des Down-Syndromscreenings privat bezahlt werden 	<p>Petherick 2013; http://www.health.gov.il/English/Topics/Genetics/checks/during_pregnancy/Pages/screening_tests.aspx</p>
Schweiz	<ul style="list-style-type: none"> · seit Juli 2015 ist der cffDNA-Test für die Trisomien 13, 18 und 21 nach erhöhtem Risiko im kombinierten Erst-Trimester-Screening auf Kassenkosten verfügbar (erhöhtes Risiko definiert als $\geq 1:1.000$); bei positivem Ergebnis wird eine Amniozentese empfohlen 	<p>http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/0263/00264/06709/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t.lnp6l0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2YUq2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c.JjKbNoKSn6A--</p>
Österreich	<ul style="list-style-type: none"> · auf der Webseite von Gesundheit Österreich findet sich der Hinweis, dass der cffDNA-Test derzeit in Österreich keine Leistung der Krankenversicherung darstellt, sondern nur als private Leistung verfügbar ist 	<p>https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/praenataldiagnostik-nicht-invasive-untersuchungen.html</p>
Frankreich	<ul style="list-style-type: none"> · derzeit wird der Stellenwert der NIPD untersucht, bis dahin ist der Test als Kassenleistung nicht verfügbar (S. 5) · HAS hat ein Gutachten in Auftrag gegeben, das den cffDNA-Test auf Down-Syndrom untersucht; das Gutachten enthält auch eine internationale Bestandsaufnahme (S. 83, Stand: Sept. 2015) 	<p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf</p>
außerhalb Europa	<ul style="list-style-type: none"> · USA: der cffDNA-Test ist seit Nov. 2013 im kalifornischen Medicaid-System nach positivem Erst- oder Zweit-Trimester-Screening und nach genetischer Beratung verfügbar · Kanada: in British Columbia wird der cffDNA seit Nov. 2015 finanziert bei 1) Schwangeren mit positivem kombiniertem Serummarker- und Ultraschallscreening; 2) Frauen mit vorhergehender Trisomie in der Schwangerschaft; 3) Risiko für Down-Syndrom $> 1:300$ auf der Basis des kombinierten Tests 	<p>http://www.cdph.ca.gov/programs/GDSP/Documents/6x9%20Patient%20Booklet%20Consent%20August%202015.pdf</p> <p>http://www.perinatalservicesbc.ca/health-professionals/professional-re-sources/screening/prenatal-genetic/non-invasive-prenatal-testing-%28npt%29</p>

6 Gesellschaftlich-ethische Perspektiven

Medizinisch-wissenschaftlicher Fortschritt ist meist wechselseitig verbunden mit gesellschaftlichen Veränderungsprozessen; dies gilt in besonderer Weise für die NIPD. In der Vergangenheit wurde in zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema (u.a. Deutscher Ethikrat 2013; Deutscher Bundestag: Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Abgeordnetenfrage 2015; Staatliche Koordinierungsstelle nach Art. 33 UN-BRK 2013; Leopoldina - Diskussion 2014; Pro Familia - Dokumentation 2012; Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik 2014a, 2014b) unterstrichen, dass die Einbettung der NIPD in die bestehende Versorgungslandschaft einer sorgfältigen Abwägung bedarf.

Der G-BA hat den gesetzlichen Auftrag, über seine Richtlinien eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten nach wissenschaftlichen Kriterien abzusichern. In dem hiermit beantragten Prüfungsverfahren sollten die Mitglieder der Gremien des G-BA in ihren Beratungen zur evidenzbasierten medizinischen Bewertung der NIPD unter anderem die diskutierten Befürchtungen einer möglichen Indikationsausweitung der Pränataldiagnostik und einer damit einhergehenden potenziellen Gefahr der selektiven Verhinderung von Schwangerschaften, insbesondere mit fetaler Trisomie 21, im Blick behalten. Darum wird dem Aspekt in diesem Antrag großer Wert beigemessen, dass werdende Eltern Unterstützung bei einer informierten Entscheidung im Umgang mit dem verfügbaren genetischen Wissen benötigen.

Prof. Josef Hecken
Unparteiischer Vorsitzender

Dr. Harald Deisler
Unparteiisches Mitglied

Dr. Regina Klakow-Franck
Unparteiisches Mitglied

Kassenärztliche Bundesvereinigung

GKV-Spitzenverband

7 Literatur

Allyse M, Sayres LC, Goodspeed TA, Cho MK. Attitudes towards non-invasive prenatal testing for aneuploidy among US adults of reproductive age. *J Perinatol* 2014; 34 (6): 429–34.

Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 53–61.

Bundesgerichtshof, Urteil vom 22.11.1983, Az. VI ZR 85/82, Rn. 10 [zitiert nach juris.de]

Bundesamt für Gesundheit [Schweiz]. Faktenblatt Pränatal-Screening für Trisomie. 7. Juli 2015; www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/06709/index.html?lang=de&download=NHzLp-Zeg7t,Inp6l0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2YUq2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-- (Zugriff am 04.01.2016).

Deutscher Bundestag – 18. Wahlperiode. Drucksache 18/4574 vom 09.04.2015. Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Abgeordnetenfrage; <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/045/1804574.pdf> (Zugriff am 08.01.2016).

Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat; 2013.

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. 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.

Haute Autorité de Santé (HAS). Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant (volet 1). Stand: September 2015. Saint-Denis (FRA): HAS 2015; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf (Zugriff am 22.12.2015).

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. Executive Summary. Den Haag (NED): Health Council of the Netherlands 2013; http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_201335NIPT_bij_verhoogd_risico_op_trisomie.pdf (Zugriff am 22.12.2015).

Hill M, Wright D, Daley R, Lewis C, McKay F, Mason S, Lench N, Howarth A, Boustred C, Lo K, Plagnol V, Spencer K, Fisher J, Kroese M, Morris S, Chitty LS. Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 229.

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 222. D/2014/10.273/36.

IQWiG. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien – Abschlussbericht. IQWiG-Berichte; Jahr: 2008 Nr. 31. Veröffentlicht am 17.06.2008. https://www.iqwig.de/download/S05-03_Abschlussbericht_Ultraschallscreening_in_der_Schwangerschaft.pdf (Zugriff am 08.01.2016).

Leopoldina. Auf dem Wege zur perfekten Rationalisierung der Fortpflanzung? Perspektiven der neuesten genetischen Diagnostik; Dokumentation des Leopoldina-Gesprächs am 16. und 17. Februar 2013 in Halle (Saale). Hrsg. Propping P, Schott H. Halle : Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina; 2014.

Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One* 9(4):e93559, 2014.

Nelson, Textbook of Pediatrics, 18. Auflage; 2007, Chapter 81.

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik (2014 a) Gemeinsame Stellungnahme zur geplanten Erprobungsrichtlinie „Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests“. 2014a.

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik (2014b) Neue Bluttests und Praxis der Pränataldiagnostik fördern Diskriminierung und untergraben Bemühungen um Inklusion. Stellungnahme zum 5. Jahrestag des Inkrafttretens der UN-Behindertenrechtskonvention am 26. März 2014.

Öffentliches Gesundheitsportal Österreich. Pränataldiagnostik: Nicht-invasive Untersuchungen (online). Stand: 20.11.2014. Wien (AUT): Bundesministerium für Gesundheit 2014; <https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/praeataldiagnostik-nicht-invasive-untersuchungen.html> (Zugriff am 22.12.2015).

Perinatal Services BC. Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects (Obstetric Guideline 17). Vancouver (CAN): Perinatal Services BC 2014; <http://www.perinataleservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/PrenatalScreeningGuideline.pdf> (Zugriff am 21.12.2015).

Petherick A. Cell-free DNA screening for trisomy is rolled out in Israel. *Lancet* 2013; 382 (9895): 846.

pro familia Bundesverband. Nicht-invasive molekulargenetische Pränataldiagnostik (NIPD). Fachgespräch zur Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage und Konsequenzen für die KlientInnenaufklärung 4. Juli 2012 in Berlin.

Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986) zuletzt geändert am 20. August 2015 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 09.11.2015 B1 in Kraft getreten am 10. November 2015; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1080/Mu-RL_2015-08-20_iK-2015-11-10.pdf (Zugriff am 08.01.2016).

Snijders RJ, Sundberg K., Holzgreve W., Henry G.; Nicolaides KH. Maternal age and gestationspecific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Mar;13(3):167–70.

Staatliche Koordinierungsstelle nach Art. 33 UN-BRK. Bioethik- Menschen mit Behinderungen - UN-BRK. Positionspapier der Staatlichen Koordinierungsstelle nach Art. 33 UN-BRK. 2013; http://www.behindertenbeauftragte.de/gzb/DokumenteKoordinierungsstelle/Downloads/17LP_FAFreih eit/20130123_Bioethik_Positionspapier.pdf;jsessionid=B8C801E4A076E8D4AE32AA40053EF2EC.2_cid345?_blob=publicationFile (Zugriff am 08.01.2016).

Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27(1):1–7. doi: 10.1159/000271995.

UK National Screening Committee (UK NSC). The UK NSC recommendation on Down's syndrome screening in pregnancy (online). Stand März 2011. <http://legacy.screening.nhs.uk/downs> (Zugriff am 22.12.2015).

Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118–26.

Zhao W, Chen F, Wu M, Jiang S, Wu B, Luo H, Wen J, Hu C, Yu S. Postnatal Identification of Trisomy 21: An Overview of 7,133 Postnatal Trisomy 21 Cases Identified in a Diagnostic Reference Laboratory in China. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0133151.

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Merkmale der relevanten autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 (Nelson 2007).....	7
Tabelle 2:	Vergleich der Entdeckungsraten/Sensitivitäten unterschiedlicher Pränataldiagnostikmethoden für die Trisomieformen 13, 18 und 21.....	9
Tabelle 3:	NIPD (hier: cffDNA-Test) als Bestandteil der internationalen Versorgung.....	12

8.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Einbettung der NIPD in die Pränataldiagnostik (modifiziert nach Hulstaert et al. 2014).....	8
--------------	---	---