

Stellungnahme

der Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.

Bundesvereinigung Lebenshilfe e. V.

Bundesgeschäftsstelle
Leipziger Platz 15
10117 Berlin

Bundesvereinigung@Lebenshilfe.de
www.lebenshilfe.de

23. Januar 2018

Zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):

Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften

Stand 11. Dezember 2017

Die Bundesvereinigung Lebenshilfe setzt sich seit 1958 als Selbsthilfevereinigung, Eltern- und Fachverband für Menschen mit geistiger Behinderung und ihre Familien ein. In über 500 Orts- und Kreisvereinigungen, 16 Landesverbänden und mehr als 4.000 Einrichtungen der Lebenshilfe sind ca. 130.000 Mitglieder aktiv. Die Ziele der Lebenshilfe sind umfassende Teilhabe und Inklusion sowie die Umsetzung der Behindertenrechtskonvention der Vereinten Nationen in Deutschland.

I. Vorbemerkung

Methoden der vorgeburtlichen Diagnostik auf Behinderungen des Kindes sind für die von der Lebenshilfe vertretenen Menschen und ihre Familien von großer Bedeutung.

Daher hat die Bundesvereinigung Lebenshilfe schon in der Vergangenheit zu vorgeburtlicher Diagnostik Stellung genommen und äußert sich hiermit auf den Vorbericht des IQWiG zur nichtinvasiven Untersuchung auf Trisomien, die auf der Untersuchung nichtzellulärer DNA im mütterlichen Blut beruht.

Der G-BA hat dem IQWiG folgende Fragestellung aufgegeben:

„Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.“

Grundlage des Berichtes ist eine Auswertung der vorliegenden Studien und die Berechnung dreier Szenarien zur Trisomie 21; wie auch im Vorbericht ausgeführt sind für die Trisomien 13 und 18 auf Grundlage der aktuellen Studienlage keine Aussagen zu treffen. Daher bezieht sich die Stellungnahme der Bundesvereinigung Lebenshilfe allein auf die Situation bei Trisomie 21.

Die Szenarien zur Berechnung der Folgen unterschiedlicher Strategien vorgeburtlicher Diagnostik auf Trisomie 21 vergleichen den Einsatz von Verfahren zur Risikoabschätzung im ersten Szenario, mit der Kombination von Verfahren zur Risikoabschätzung mit NIPD und schließlich mit dem Einsatz von NIPD bei allen Schwangeren unabhängig von ihrem individuellen Risiko, was allerdings vom Projekttitel „Nicht invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften“ abweicht.

II. Stellungnahme im Einzelnen:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:

Im Vorbericht wird ausgeführt, dass von insgesamt 19 Studien zur Untersuchung der NIPD auf Trisomie 21 14 Studien ein hohes Verzerrungspotential haben. So konnte z.B. in 14 Studien nicht geklärt werden, ob die Auswahl der Studienteilnehmerinnen zufällig oder selektiv vorgenommen wurde, erfolgte in vier Studien nur eine teilweise Berücksichtigung der eingeschlossenen Teilnehmerinnen bei der Auswertung oder fanden in fünf Studien die Untersuchungen ohne Verblindung statt und blieb in neun Studien offen, inwieweit eine allein phänotypische Untersuchung auf Trisomie 21 als Nachuntersuchung geeignet ist.

Dennoch wurden auch die Studien mit hohem Verzerrungspotential zur Berechnung der unterschiedlichen Szenarien einbezogen. Dies führt jedoch zu anderen Ergebnissen bezogen auf die Vorhersagekraft und Validität der gepoolten Ergebnisse – aus unserer Sicht widerspricht dies einer nach objektiven Kriterien durchgeführten Analyse.

Auf Seite zehn des Vorberichts werden die Ergebnisse für Spezifität und Sensitivität allein aus den Studien mit niedrigem Verzerrungspotential dargestellt, bei denen sich naturgemäß größere Konfidenzintervalle als bei dem Einschluss aller Studien ergeben; dies würde sich auch auf die in den Szenarien dargestellten Häufigkeiten auswirken.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik:

Nach der Literaturrecherche und Auswertung der Studien werden drei Szenarien berechnet, mit Darstellung der Zahlen zu richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Ergebnissen bezogen auf die Diagnose einer Trisomie 21. Weiterhin wird ausgehend von der Annahme, dass eine invasive Bestätigungsuntersuchung erfolgt, die Anzahl invasiver Pränataldiagnostik (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) und zu erwartender eingriffsinduzierter Aborte berechnet.

Hierbei ergibt sich erwartungsgemäß, dass bei der Anwendung der NIPD als Zweitlinienstrategie die Anzahl invasiver Diagnostik rückläufig wäre, allerdings nicht alle Feten mit Trisomie 21 identifiziert würden. Für die Durchführung der NIPD an allen Schwangeren unabhängig von einem etwaigen Risiko ergibt sich zwar weiterhin ein Rückgang der invasiven Diagnostik zu heutigem Stand, allerdings eine Erhöhung im Vergleich zu dem Zweitlinienansatz. Gleichzeitig steigt – ebenfalls erwartungsgemäß und testlogisch – der Anteil der falsch positiven Ergebnisse, bei Testung aller Schwangeren liegt er in der Punktschätzung bei 18% der positiv getesteten Schwangeren. In natürlichen Zahlen ausgedrückt würden 238 von 100 000 Schwangeren das richtig positive Ergebnis einer Trisomie 21 erhalten und 53 Frauen das falsch positive Ergebnis einer Trisomie 21, das heißt ihr Kind weist entgegen dem positiven Testergebnis keine Trisomie 21 auf. Bezieht man das Konfidenzintervall ein erhalten unter Einbeziehung aller Studien 233-239 Frauen ein richtig positives Ergebnis und 21-131 Frauen ein falsch positives Ergebnis – damit wäre es sogar möglich, dass ein Drittel der Frauen ein falsch positives Ergebnis erhält.

Legt man der Berechnung der Szenarien nur die Zahlen zugrunde, die aus Studien mit geringem Verzerrungspotential hervorgehen, verändern sich aufgrund der größeren Konfidenzintervalle insbesondere die Spannen: Bei einer Testung aller Schwangeren erhielten dann 225- 240 Frauen ein richtig positives Ergebnis, aber bis zu 5916 Frauen ein falsch positives Ergebnis. Ist schon bei Nutzung aller Studien die Anzahl der Frauen, die ein falsch positives Ergebnis erhalten, unangemessen hoch, steigt es immens an, wenn nur die zuverlässigen Studien zugrunde gelegt werden. Die Ursache hierfür ist zum Einen die statistische Kraft, die bei Nutzung aller Studien erheblich ansteigt. Die zweite Ursache ist jedoch, dass bei niedrigem Risiko sich das Verhältnis von richtig positiven zu falsch positiven Ergebnissen deutlich verschlechtert. Ein ganz objektiver Grund dafür, Tests nur bei

erhöhtem Risiko durchzuführen, worauf auch der Ethikrat in seiner Stellungnahme von 2013 hinweist¹.

In der Bewertung der Analyseergebnisse wird auf ethische Bedenken zur Anwendung der NIPD hingewiesen, die allerdings nicht ausgeführt würden, da sie dem G-BA bekannt seien. In den abschließenden Kommentaren wird darauf verwiesen, dass nicht sicher sei, dass alle Frauen mit positivem Ergebnis eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen würden.

Zusammenfassend wird die Darstellung der drei Szenarien aus Sicht der Lebenshilfe der Beurteilung der Folgen auf die gesundheitliche Versorgung von Schwangeren nicht gerecht. Schon die Annahme des Szenarios einer Reihenuntersuchung auf Trisomie 21 widerspricht den gesetzlichen Rahmenbedingungen wie auch dem Ziel einer inklusiven Gesellschaft. Auf die Effekte des Einschlusses aller Studien wird ebenfalls nicht hingewiesen.

Dabei ist schon medizinisch eine Testung aller Schwangeren unabhängig von ihrem jeweiligen Risiko problematisch, da die Anzahl der falsch hohen Ergebnisse bei niedriger Inzidenz im Verhältnis zu richtig positiven Ergebnissen automatisch ansteigt, wie schon im Vergleich der Szenarien im Bericht eindrucksvoll deutlich wird.

Diese Tatsache führt zu kritischen Anmerkungen in der Projektbeschreibung zum europäischen „Screening of fetal aneuploidies whereby non-invasive prenatal test“ (http://www.eunetha.eu/sites/default/files/Project_Plan_OTCA03_Aneuploidies%20screening%20by%20NIPT_%20FINAL.pdf), die im Vorbericht des IQWiG vollständig fehlen. In dieser Projektbeschreibung wird ausgeführt: „1.2. Prenatal genetic screening NIPT testing can be offered to women with different risks

¹ Deutscher Ethikrat 2013, Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, S. 64: „Aufgrund der Nichtinvasivität der neuen Testverfahren besteht die Möglichkeit, dass die Nachfrage nach pränatalen Gentests künftig steigen könnte. In diesem Zusammenhang sind zu erwartende Fehldiagnosen zu berücksichtigen, insbesondere falsch positive Testergebnisse, die eine invasive Folgeuntersuchung oder einen Schwangerschaftsabbruch nach sich ziehen können. Bei einem nichtinvasiven Test auf Trisomie 21, 18 und 13, wie er gegenwärtig in Deutschland als PraenaTest von der Firma Lifecodexx GmbH angeboten wird, wird derzeit von einer Falsch-positiv-Rate von ca. 0,3 Prozent ausgegangen. Die Bedeutung einer solchen Rate lässt sich in einer Beispielrechnung wie folgt veranschaulichen: Die Wahrscheinlichkeit, mit einem von Trisomie 21 betroffenen Kind schwanger zu werden, liegt bei der Gruppe von Frauen mit erhöhtem Risiko, für die der Test derzeit ausschließlich empfohlen wird, bei ungefähr einem Prozent. Geht man von 30.000 schwangeren Frauen mit diesem Risiko aus, die alle einen nichtinvasiven Test auf Trisomie 21 mit einer Falsch-positiv-Rate von 0,3 Prozent in Anspruch nehmen, erwartet man neben 300 tatsächlich von einer Trisomie 21 betroffenen Schwangerschaften (1 Prozent von 30.000), zusätzlich 89 falsch positiv gestestete Fälle unter den verbleibenden 29.700 nicht betroffenen Schwangerschaften (0,3 Prozent von 29.700). Von insgesamt 389 Testergebnissen, die auf eine Trisomie 21 hindeuten, wären in diesem Beispiel fast ein Viertel falsch positiv. Ein noch höherer Anteil wäre zu erwarten, falls künftig sinkende Testkosten und der frühzeitig mögliche nichtinvasive Zugang zum Test dazu verleiten würden, den Test auch bei Schwangeren mit geringerem Trisomie-Risiko einzusetzen. Bei einem Risiko für Trisomie 21 von ca. 1:700122 wäre beispielsweise damit zu rechnen, dass ca. zwei Drittel der Trisomie-21-Diagnosen falsch positiv wären und nur ein Drittel korrekt.“

of developing fetal aneuploidies, leading to important ethical considerations, NIPT testing could create a great demand that is probably not justified on health grounds in some risk groups." "3.1. NIPT are being offered as accurate test which could avoid invasive testing, and this could have led to great expectations regarding their application, leading to an non-justified demand in some groups. Pressure can also be imposed on parents to avoid a child with anomalies and lead to possible discrimination of people with anomalies." (Seite 25).

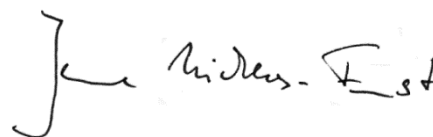
Folgt man den Autoren des Vorberichts darin, dass es keineswegs immer zu einer invasiven Bestätigungsuntersuchung kommen wird, sondern auch allein auf Grundlage des Ergebnisses der NIPD eine Entscheidung zur Beendigung der Schwangerschaft vorgenommen wird, zeigt sich die ethische Problematik umso deutlicher.

Die ethische Dimension dieses Tests war zwar kein expliziter Bestandteil des Auftrages an das IQWiG, die Bundesvereinigung Lebenshilfe möchte jedoch abschließend noch darauf hinweisen, dass sie die durch Einführung der NIPD möglichen ungezielten Untersuchungen auf Behinderung für sehr bedenklich hält. Die Testverfahren zielen auf die selektive Diagnostik von Menschen mit Trisomien, werten damit Menschen mit Behinderung ab und verstärken den Druck auf Frauen, dieses für sie gesundheitlich unbedenkliche Verfahren anzuwenden, um eine mögliche Behinderung ihres Kindes auszuschließen.

Zu befürchten ist, dass sich das Regel-Ausnahme-Verhältnis, das bisher für die Inanspruchnahme invasiver Testverfahren zur Feststellung des Down-Syndroms galt, umkehrt und die NIPD – trotz gegenteiliger Versicherung - faktisch zu einem Screeningverfahren wird. Die Lebenshilfe sieht dadurch den Lebenswert von Menschen mit Down-Syndrom in Frage gestellt und befürchtet, dass Familien, die sich für ein Kind mit Behinderung entscheiden, noch stärker als bisher unter Rechtfertigungsdruck geraten.

Der NIPD verstößt damit auch gegen Artikel 8 der UN-BRK, der die Vertragsstaaten verpflichtet schädliche Praktiken gegenüber Menschen mit Behinderung zu bekämpfen.

Für die Bundesvereinigung Lebenshilfe ist daher sehr zweifelhaft, ob dieser Vorbericht dem G-BA die notwendigen Grundlagen für eine Entscheidung zur NIPD geben kann. Daher fordern wir eine umfassende und objektiven Anforderungen genügende Bewertung der Testverfahren wie in Health-Technology-Assessments international üblich.



Berlin, den 23. Januar 2018

Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust
Bundesgeschäftsführerin

Zusätzliche Literatur:

1. Deutscher Ethikrat 2013, Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung: <http://www.ethikrat.org/publikationen/stellungnahmen/die-zukunft-der-genetischen-diagnostik>, zuletzt aufgerufen 24. Januar 2018
2. EUnetHTA: Screening of fetal aneuploidies whereby non-invasive prenatal test: http://www.eunetha.eu/sites/default/files/Project_Plan_OTCA03_Aneuploidies%20screening%20by%20NIPT_%20FINAL.pdf, zuletzt aufgerufen am 24. Januar 2018