

Aus: Beratungsverfahren Methodenbewertung 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 Schwangerschaften mit besonderen Risiken

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6009/2019-09-19_B_Mu-RL_NIPT_Anlage-ZD.pdf, S.552, S.569ff.)

Lfd. Nr.	Institution/ Organisation	Stellungnahme/Änderungsvorschlag/Begründung	Würdigung	Änderung Beschlussentwurf ja/nein
44	DGKL (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: 3. Die Limitationen von NIPT sollten der Patientin im Beratungsgespräch deutlich kommuniziert werden (u.a. Übergewicht, Heparintherapie, maternale/fetale Mosaik, vanishing twin, Tumor oder Stammzelltransplantation der Mutter).</p> <p>Begründung: Es sollte deutlich gemacht werden, dass NIPT unabhängig vom Ergebnis, aber abhängig von bestimmten gesundheitlichen und/oder methodischen Gegebenheiten keine absolute Sicherheit/Zuverlässigkeit bieten kann und nur unter optimalen Bedingungen eine Sensitivität von >99% erreichbar ist.</p>	Zur Beratung siehe Zeile 2	ja
63	DGKL (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: 1. Es sollte sichergestellt werden, dass NIPT nur im qualitätsgesicherten Labor von fachlich hierfür qualifizierten Ärzten (Facharztvorbehalt) durchgeführt werden.</p> <p>Begründung: Da es sich bei NIPT um aufwendige und komplexe Laborverfahren handelt, muss gewährleistet werden, dass zum einen die Analysen in einer qualitätsgesicherten labormedizinischen Einrichtung durchgeführt werden. Zur Qualitätssicherung sollte hier ein gesichertes Ringversuchssystem eingeführt werden. Solange keine externen Ringversuche verfügbar sind, ist ein geeignetes System interner und externer Qualitätssicherungen zu etablieren.</p> <p>Zum anderen setzt auch die Interpretation der Ergebnisse eine umfassende Sachkenntnis und Erfahrung voraus, sodass an dieser Stelle für die Befundung ausschließlich qualifizierte Personen (z.B. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin) herangezogen werden sollten.</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

		<p>Stellungnahme: 2. Die Qualität der zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien eingesetzten NIPT muss kontinuierlich überprüft werden.</p> <p>Begründung: Die Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen unterliegt den Richtlinien der Bundesärztekammer RiliBÄK, nach denen eine regelmäßige Kontrolle, i.d.R. 4x jährlich, durchzuführen ist. Dies ist gerade auch bei Testverfahren, die noch weiterentwickelt werden, unerlässlich zur Prüfung der Testqualität.</p>		
64	DGKL (02.05.2019)	<p>Stellungnahme: 4. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, auf die bei den verschiedenen Anbietern bzw. Methoden von NIPT unterschiedliche benötigte Menge an Ausgangsmaterial (cffDNA) hinzuweisen.</p> <p>Begründung: Da für NIPT verschiedene Methoden angewandt werden, machen die Hersteller unterschiedliche Angaben bezüglich des mindestens benötigten Ausgangsmaterials (cffDNA). Aktuell variieren die Angaben der Mindestmenge an cffDNA für eine erfolgreiche Testdurchführung zwischen 4% und 2,4 bzw. 2,7%.</p> <p>Dieser Punkt ist insbesondere für Patientinnen relevant, bei denen methodisch die Testdurchführung insgesamt schwieriger ist (siehe Punkt 3). Es erscheint daher sinnvoll deutlich zu machen, dass bei diesen Risikogruppen ein Test gewählt werden muss, für den nur eine geringere Menge an cffDNA benötigt wird, um die Gefahr von Testversagern zu minimieren.</p> <p>Stellungnahme: 5. Die Bestimmung des Anteils zellfreier fetaler DNA vor Testdurchführung sollte als Voraussetzung für die Befundung festgelegt werden.</p> <p>Begründung: Ohne die Bestimmung der zellfreien fetalen DNA (cf)DNA Fraktion, können falsch negative unauffällige Ergebnisse in den NIPT Verfahren auftreten. Wenn für die Diagnostik keine ausreichende Menge der (cf)DNA vorliegt und unter der Nacheisgrenze des Testverfahrens liegt, darf kein negativer Befund ausgegeben werden. Dies sollte entsprechend auf dem Befund vermerkt werden. Aufgrund der besonderen Bedeutung der NIPT auch als Grundlage der weitreichenden Entscheidungen der Eltern ist eine NIPT ohne Bestimmung der (cf)DNA Fraktion inakzeptabel.</p> <p>Stellungnahme: 6. Sofern die derzeit auf einer Untersuchung basierenden Angaben tatsächlich konkret übernommen werden sollten, möchten wir noch auf eine Diskrepanz in</p>	Zu den Qualitätsanforderungen siehe Zeile 55	ja

	<p>den Angaben zu Spezifität und Sensitivität zwischen dem Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen hinweisen.</p> <p>Grundsätzlich sollten Sensitivität und Spezifität allgemeiner definiert werden und sich nicht nur auf einen derzeit verfügbaren Test beziehen.</p> <p>Begründung: Im Beschlussentwurf sind unter Teil B.4. die „Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e)“ aufgeführt:</p> <p>„Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte zur Abklärung von Trisomien 13, 18 und 21 im Rahmen von prospektiven diagnostischen Kohortenstudien untersucht wurden und für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 99,13 % und eine Spezifität von mindestens 99,95 % und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99,97 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99,94 % aufweisen.“</p> <p>In den Tragenden Gründen findet man ebenfalls diese Angaben gemäß des IQWiG Abschlussberichts unter Punkt 2.3 „Bewertung der Testgüte von NIPT“.</p> <p>Allerdings findet sich weiter hinten unter Punkt 2.5.1 „Festlegung einer Mindesttestgüte“ folgende Aussage: „Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und</p> <p>eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen.“</p> <p>Stellungnahme: 7. Wir empfehlen, einen Hinweis auf die heterogene Sensitivität und des positiven prädiktiven Werts der NIPD für die unterschiedlichen Trisomien aufzunehmen.</p> <p>Begründung: Die niedrigere Sensitivität und der niedrigere positiv prädiktive Wert der NIPD zur Bestimmung der autosomalen Trisomien 13 und 18 gegenüber der Trisomie 21 sollte klargestellt werden, damit die beratenden Ärzte dies entsprechend vermitteln können.</p>		
--	---	--	--

Zeile 2 (S.524): Zur Beratung: Beschlussentwurf wurde ja im Bereich entsprechend angepasst: Mu-RL B.3. (neu) e) unter „Aufklärung und Beratung: „Die Beratung hat ergebnisoffen stattzufinden und dient dem Ziel einer eigenständigen informierten Entscheidung der

Schwangeren. Die Bedeutung der gesuchten Zielerkrankungen ist in verständlicher Form zu erläutern. Die möglichen Folgen einer Entscheidung für diesen Test sind in die Beratung einzubeziehen. Insbesondere ist das jederzeitige Recht auf Nichtwissen, auch für Teilergebnisse des NIPT, zu betonen.

Das Recht auf Nichtwissen bedeutet auch das Recht Revision des zunächst die Diagnostik auslösenden Erkenntnisbedarfes. Die PatV trägt diesen Beratungsinhalt nicht mit.

Zeile 55 (S.559 ff.): Die Eckpunkte der geforderten Qualität sind nun im Beschlussentwurf definiert: „Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung garantieren und deren Testgüte zur Abklärung der jeweils gegenständlichen Trisomien im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht wurde, wobei für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99 % nachgewiesen sein müssen. Die Studienergebnisse müssen entsprechend den wissenschaftlichen Standards vollständig veröffentlicht worden sein.“

Die durchführenden Labore haben durch geeignete kontinuierliche Qualitätssicherungsmaßnahmen die hier geforderte Testgüte sicherzustellen.