

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Medizinische Grundlagen	2
2.2	Beschreibung der Methode	3
2.3	Bewertung der Testgüte von NIPT	3
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	3
2.5	Regelungen zur Qualitätssicherung	6
2.5.1	Festlegung einer Mindesttestgüte	6
2.5.2	Durchführungsbestimmungen	6
2.5.3	Aufklärung und Beratung	6
2.6	Weitere Änderungen	7
2.7	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	8
5.	Verfahrensablauf	8
6.	Fazit	8

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der Antrag auf Bewertung der Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde vom Spitzenverband Bund der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie vom unparteiischen Vorsitzenden und den unparteiischen Mitgliedern des G-BA am 4. Juli 2016 gestellt.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 4 SGB V beschlossenen Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien [Mu-RL]) regeln die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinische Grundlagen¹

Die Trisomien 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edward-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom) gehören zu den autosomalen Aneuploidien. Sie zeichnen sich durch eine numerische Abweichung des normalerweise doppelten Chromosomensatzes aus. Die Ausprägung der Symptomatik und der Fehlbildungen ist bei diesen 3 Aneuploidien unterschiedlich.

Für die Trisomien 13 und 18 berichtet beispielsweise die Organisation EUROCAT (European Surveillance of congenital Anomalies) eine mittlere Inzidenz von 2,09 respektive 5,67 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015. Lebend geborene Kinder haben eine ungünstige Prognose. Eine kanadische Studie berichtet von einer medianen Überlebenszeit von 12,5 Tagen für Kinder mit Trisomie 13 und von 9 Tagen für Kinder mit Trisomie 18. Knapp 19,8 % der in dieser Studie beobachteten Kinder mit Trisomie 13 erreichten das 1. Lebensjahr und 12,9 % das 10. Lebensjahr. Für Kinder mit Trisomie 18 werden in dieser Studie die 1-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate mit 12,6 % und 9,8 % angegeben. Für das Down-Syndrom berichtet die EUROCAT eine Inzidenz von 23,88 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2011 bis 2015. Die Prognose ist deutlich besser als diejenige bei den Trisomien 13 und 18. Die mediane Lebenserwartung liegt bei über 50 Jahren. Im Ausprägungsgrad weisen die Symptomatik und die Fehlbildungen starke Unterschiede auf. Die freie Trisomie ist die häufigste Form der Trisomie 21 mit etwa 95 % der Fälle, daneben stehen die Formen Translokationstrisomie und Mosaiktrisomie.

Aneuploidien sind bereits pränatal durch die Chromosomenanalyse kindlicher Zellen diagnostizierbar. Dazu können mittels invasiver Verfahren Proben kindlichen Gewebes gewonnen werden. Die gebräuchlichsten Verfahren hierzu sind die Amniozentese (AC) und die Chorionzottenbiopsie (CVS), die ab der 16. respektive 12. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) durchgeführt werden können. Mütterliche Komplikationen werden als sehr selten beschrieben. Die häufigste fetale Komplikation ist die eingriffsbedingte Fehlgeburt. Ihre

¹ In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG S16-06, Stand: 30.04.2018, Kapitel 1 zitiert

Rate wird zum Beispiel im Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit 0,5 bis 2 % angegeben; die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM) geht von einer Spanne zwischen 0,2 und 1 % aus.

2.2 Beschreibung der Methode²

Bei der NIPT im Sinne dieses Beschlusses handelt es sich um Tests, bei denen durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut das Risiko der fetalen Trisomien 13, 18 und 21 bestimmt werden kann. Dabei werden bei kommerziellen Tests unterschiedliche Verfahren angewendet, zum Beispiel Random massively parallel Sequencing (rMPS), Digital Analysis of selected Regions (DANSR) und die SNP-Analyse (SNP: Single Nucleotide Polymorphism). Laut Herstellerbeschreibung kann die NIPT ab der 10. SSW p. m. eingesetzt werden. Die NIPT ist als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) erhältlich.

Die invasive Testung (auch) auf Aneuploidien ist seit 1975 Bestandteil der Mu-RL des G-BA. In diesem Rahmen ist die Durchführung invasiver Diagnostik an das Vorliegen besonderer Risiken gebunden. Die besonderen Risiken als Voraussetzung für eine Indikation (auch) für invasive pränatale Diagnostik sind nicht abschließend definiert; ausschlaggebend sind anamnestiche wie auch diagnostische Merkmale.

Für die Trisomien 13, 18 und 21 gibt es keine kurativen Therapien. Für körperliche Fehlbildungen, beispielsweise Duodenalatresien oder Herzfehler, besteht zum Teil die Möglichkeit operativer Korrekturen, im Übrigen erfolgt die Therapie symptomatisch; für Kinder mit Downsyndrom haben sich spezifische (Früh-)Förderangebote etabliert.

2.3 Bewertung der Testgüte von NIPT

Gemäß IQWiG Abschlussbericht liegen die Sensitivität und die Spezifität der NIPT zur Erkennung der Trisomie 21 bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnte die Sensitivität nicht robust geschätzt werden.

Aus Sicht des G-BA liegen hingegen für die Spezifität der Tests auf Trisomien 13 und 18 robuste Belege aufgrund enger Konfidenzintervalle vor: Diese beträgt für die Testung auf Trisomie 13 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]) und für die Testung auf Trisomie 18 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).

Aus diesen Angaben wurden die entsprechenden Parameter für diesen Beschluss abgeleitet.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die medizinische Notwendigkeit des Testes gründet einerseits auf der Invasivität der Materialgewinnung bei den bisherigen diagnostischen Vorgehensweisen und andererseits auf der in der Bewertung ermittelten Testgüte. Die hohe Spezifität vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass durch falsch positive Ergebnisse unnötige invasive Abklärungsmaßnahmen induziert werden. Die hohe Sensitivität erlaubt es, bei negativem Ergebnis auf invasive Testverfahren zu verzichten. Allerdings ist die Sensitivität bei den Zielerkrankungen Trisomie 13 und 18 (aufgrund ihrer Seltenheit) weniger robust einschätzbar als bei der Trisomie 21.

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

² In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG S16-06, Stand: 30.04.2018, Kapitel 1 zitiert

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 Opfergrenze übersteigt.

Um sicherzustellen, dass die NIPT - nicht wie eine Reihenuntersuchung - allein aufgrund eines statistisch erhöhten Risikos für eine Trisomie 13, 18 oder 21 durchgeführt werden kann, wurde die Regelung in Abschnitt B.4 e) Satz 2 aufgenommen.

Um eine informierte Auseinandersetzung mit dieser Situation zu ermöglichen, sieht die Mu-RL seit 1975 die invasive Materialgewinnung zur zytogenetischen Diagnostik vor. Der dazu nötige Eingriff ist mit einem Schadenspotential verbunden. Der schwerwiegendste Schaden ist eine Fehlgeburt, welche in 0,5 bis 1% (Tabor et al. 2010) der Fälle auftreten kann. Durch die Anwendung eines NIPT mit der im Beschlusssentwurf geforderten Testgüte kann die nachfolgende invasive Diagnostik entfallen, sofern durch die robuste Einschätzung über das Nichtvorliegen einer Trisomie weitere Konsequenzen für den Schwangerschaftsverlauf nicht mehr gegeben sind. 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.

DKG; KBV; GKV-SV	PatV
	<p>1. Die vorgenannten invasiven Verfahren werden in der Regel nach der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. Weil mit Einführung des NIPT als Kassenleistung die mit Abortrisiko einhergehenden Verfahren verringert werden sollen, soll der NIPT selbst auch erst ab der vollendeten 12. SSW durchgeführt werden.</p> <p>2. Bei früherer Durchführung des Testes besteht die Gefahr, dass dadurch in großer Zeitnot Schwangerschaftsabbrüche bei positivem NIPT erfolgen, ohne dass die Frauen die medizinisch gebotene invasive Diagnostik in Anspruch nehmen, da die Frauen von der vermeintlichen hohen Sicherheit des Testes ausgehen.</p> <p>3. Hat eine Schwangerschaft die 12. SSW erreicht, besteht nur noch ein Restrisiko von 2 % für körperliche Fehlbildungen und von 0,2 % für die hier zu Regelungen veranlassenden genetischen Dispositionen: Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13. Davon entfällt deutlich mehr als die Hälfte auf das Down-Syndrom. Da ohne ärztliche Eingriffe bis zur vollendeten 12. SSW eine große Zahl von Schwangerschaften durch Abort beendet werden, gibt es keine ausreichenden Gründe, NIPT zur Erkennung fetal-</p>

ler Erkrankungen vor Ablauf dieses Zeitfensters als angemessen oder gar notwendig zu bestimmen. Die Folge wäre nämlich überwiegend unnötiges Leid und Kosten.

4. Der Anteil der fetalen DNA im Blut der Mutter steigt im Verlauf der Schwangerschaft. Vor der 12. SSW ist auch deshalb die Quote der nicht interpretierbaren Testergebnisse hoch. Nicht verwertbare Ergebnisse verunsichern jedoch die werdende Mutter zusätzlich. Sie verursachen auch zusätzliche und vermeidbare Kosten für die Wiederholungsuntersuchung.

Auch daher ist eine frühe Testung medizinisch nicht sinnvoll.

Dieser Grund führte in anderen europäischen Ländern, in denen der NIPT zur Leistung der Gesundheitsvorsorge geworden ist, zur Festlegung eines späteren Testzeitpunkts.

5. Eine frühe Durchführung des NIPT ist weiterhin deshalb nicht sinnvoll, weil es sich bei dem Test eben nicht um eine Diagnostik, sondern lediglich um eine Risikoeinschätzung handelt.

Die angegebene hohe Sensitivität erreicht der Test nur, wenn man die Testergebnisse auf Frauen mit hohem Risiko reduziert und Frauen ausschließt, bei denen die Durchführung aus gesundheitlichen Gründen problematisch ist (Übergewicht, Mehrlingschwangerschaften, vorangegangene Stammzelltransplantation etc.).

Bei jungen Frauen mit einem statistisch geringen Risiko erlangt man hingegen bis zu einem Drittel falsch positive Ergebnisse.

Nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften ist daher bei positivem Testergebnis und fortbestehendem Klärungswunsch der Frau zwingend eine invasive Folgediagnostik durchzuführen.

Diese kann in Form der Fröhamniozentese erst ab der 15. Woche erfolgen.

Eine frühe Durchführung des Tests führt daher gegebenenfalls dazu, dass die Frauen bis zu 5 Wochen nach Vorliegen des Testergebnisses auf die Diagnostik warten müssten.

Diese lange Phase der Unsicherheit ist enorm belastend.

	Die Durchführung des Testes vor der 12. SSW ist daher auch aus diesem Grund medizinisch nicht sinnvoll.
--	---

2.5 Regelungen zur Qualitätssicherung

2.5.1 Festlegung einer Mindesttestgüte

Die Anwendung der NIPT zur Klärung der Frage einer Trisomie 13, 18 oder 21 kann erfolgen, wenn dadurch im Rahmen dieser Fragestellung die Durchführung einer Amniozentese oder einer Chorionzottenbiopsie auf eine möglicherweise erforderliche Bestätigungsdiagnostik beschränkt bleiben kann.

Dies ist dann erreichbar, wenn die verwendeten Verfahren der NIPT eine Mindesttestgüte aufweisen.

Es sollen daher Tests verwendet werden, die für die Testung der Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 % und für die Trisomie 13 und 18 eine Spezifität von mindestens 99 % aufweisen. Entsprechende Studien müssen in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht worden sein.

2.5.2 Durchführungsbestimmungen

Um den NIPT gemäß Herstellerangaben durchführen zu können, ist die sonographische Bestimmung des Gestationsalters und die Bestimmung der Anzahl der Embryonen bzw. Feten erforderlich. Die Vorgabe zur Übermittlung des Testergebnisses mit den Angaben „hohe“ oder „niedrige Wahrscheinlichkeit“ für das Vorliegen einer Trisomie sowie die Empfehlungen, dass bei hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie eine invasive Abklärungsdiagnostik erfolgen soll, stützt sich auf eine im Auftrag der AG erstellte wissenschaftliche Begutachtung dieser Frage.

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.

2.5.3 Aufklärung und Beratung

Die Aufklärung zur Testdurchführung erfolgt unter der verpflichtenden Verwendung der Versicherteninformation zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie, 13, 18 und 21. Die Versicherteninformation selbst wird in einem zweiten Schritt nach dem Beschluss zur Anwendung der NIPT als Anlage der Mu-RL beraten werden und in einem folgenden Stellungnahmeverfahren vorgelegt. Der Beschluss zur Anwendung der NIPT tritt erst mit dem noch zu fassenden Beschluss zur Erweiterung der Mu-RL mit der Anlage X (Versicherteninformation) in Kraft.

Die Aufklärung und Beratung gemäß § 2a Abs. 1 SchKG erfolgt, da bei einem positiven Testergebnis weitere Handlungsoptionen abzuwägen sind. In der Mu-RL wurde bereits vor den jetzt vorgenommenen Änderungen auf die Vorgaben des Schwangerschaftskonfliktgesetzes bei der Aufklärung und Beratung verwiesen da auch zuvor durch die im Rahmen dieser Richtlinie durchgeführten Untersuchungen entsprechende Konstellationen zu berücksichtigen waren. Diese Passage wurde nun prominenter platziert und von Anlage 1c in den Teil B.4 verschoben.

DKG; GKV-SV; KBV	PatV
	<p>In Ergänzung zur Beratung durch qualifizierte Ärzte und Ärztinnen nach GenDG muss den Schwangeren eine Beratung durch Menschen, denen das Leben mit Trisomie aus eigener Erfahrung vertraut ist, angeboten werden. Nur diese können wirklich darüber informieren, was es bedeutet, wenn ihr Kind mit einer Trisomie zur Welt kommt. Die werdende Mutter erhält Informationen über die Besonderheiten beim Leben mit einem Menschen mit Trisomie, aber auch Informationen darüber, inwiefern das Leben mit einem Menschen mit Trisomie eine bereichernde Erfahrung sein kann. Diese Beratung soll bevorzugt durch Eltern von Menschen mit Trisomie erfolgen, hilfsweise durch andere Angehörige oder Angehörigenvertretungen der Selbsthilfe.</p>

Neben den in die Richtlinie aufgenommenen Regelungen zur Qualitätssicherung gelten unverändert die Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

2.6 Weitere Änderungen

Gegenstand des aktuellen Beschlussvorhabens ist die Anwendung der NIPT, welche insbesondere mit der Ergänzung von Buchstabe e) in Teil B.4 umgesetzt wird. Im Zuge dieser Ergänzung der Mu-RL leiten sich darüber hinaus folgende sprachliche Anpassungen ab:

- Änderung der Überschrift in Kapitel B der Mu-RL zur Klärung, dass B.1 und B.4 nicht direkt aufeinander bezogen sind
- In der Präambel von Teil B.1 wird definiert, welche anamnestischen Besonderheiten und Befunde zur Feststellung einer Risikoschwangerschaft führen können. Mit der Ergänzung wird nun präzisiert, dass dies „nach ärztlicher Beurteilung im konkreten Einzelfall“ erfolgen soll. Die Änderungen der Überschriften in Teil B.1 Abschnitt I. und II. zielen auf eine bessere Verständlichkeit ab.
- Die Änderungen der Präambel in Teil B.4 enthalten die Klarstellung, dass im Einzelfall eine Schwangerschaft mit besonderen Risiken festgestellt werden kann, sowie notwendige Vorgaben, die in Zusammenhang mit der Anwendung der NIPT unter Buchstabe e) Beachtung finden müssen. Dazu gehört der Verweis auf die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes.
- Die Streichung des Halbsatzes in der Klammer zu B.4 c) zu den nicht routinemäßig in der Schwangerschaftsvorsorge durchzuführenden kardiotokographischen Untersuchungen ist eine Folgeänderung, die sich aus der Anpassung der Präambel in Teil B.4 ergibt.

2.7 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Die beantragte Methode stellt bisher noch keinen Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland dar. Daher fehlen weitgehend valide Daten zur Einschätzung der Wirtschaftlichkeit.

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.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

4. Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Absatz 10 SGB V ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der G-BA gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO die in den Beschlussskizzen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Nach dem vorliegenden Beschluss wird die Mu-RL im nächsten Schritt um eine neue Informationspflicht erweitert. Die Empfehlungen zur Qualitätssicherung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu Untersuchungen an fetaler DNA gemäß B.4 e) sehen vor, dass die Ärztin bzw. der Arzt zur Unterstützung der Beratung zu Untersuchungen auf Trisomie 13, 18 und 21 eine Versicherteninformation (Anlage X) zu verwenden hat. Aufklärung und Beratung als solche zählen nicht zu den Informationspflichten im Sinne des Standardkosten-Modells. Allerdings entsteht den Leistungserbringern Aufwand durch die Beschaffung und Bevorratung der schriftlichen Informationsmaterialien. Dieser Aufwand entspricht jedoch in erster Linie einem aus inhaltlichen Vorgaben resultierenden Erfüllungsaufwand, welcher an dieser Stelle vom G-BA nicht zu quantifizieren ist.

5. Verfahrensablauf

[wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

6. Fazit

[wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken