

Nichtinvasive Pränataltests

Risiko für Fehlinterpretation

Wie gut können diagnostische Tests Krankheiten vorhersagen? Am Beispiel nichtinvasiver Pränataltests (NIPT) wird deutlich, wie sicher negative Ergebnisse und gleichzeitig irreführend positive Befunde sein können – vor allem bei schwangeren Frauen ohne erhöhtes Trisomierisiko.



Noch in diesem Monat wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen Entwurf einer Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik vorlegen. Die NIPT-Entscheidungshilfe für werdende Eltern soll bis Ende 2020 beschlossen werden, noch bevor die nichtinvasiven Bluttests für Trisomie 21 (Down-Syndrom), 13 (Patau-Syndrom) und 18 (Edwards-Syndrom) 2021 bei Risikoschwangerschaften als Kassenleistung eingeführt werden.

Im Vorfeld der Veröffentlichung äußerte der Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner (BVNP) deutliche Kritik an der bisherigen Darstellung des IQWiG und dem hierauf fußenden G-BA-Beschluss zur Änderung der Mutterschaftsrichtlinien. Die praktische Aussagekraft des Bluttests sei deutlich geringer als kommuniziert, so der BVNP.

Der Kern des Problems liegt bei den statistischen Werten für Spezifität und Sensitivität, die beim NIPT, aber auch bei anderen diagnostischen Tests, meist im Fokus stehen. Weit seltener ist hingegen die Rede vom prädiktiven Vorhersagewert. Dabei hätte vor allem der positiv prädiktive Wert (PPV) bei diesem Bluttest für Schwangere „eine wesentliche Bedeutung“, sagte Dr. rer. medic. Klaus Koch, Leiter des Ressorts Gesundheitsinformation beim IQWiG, auf Nachfrage des *Deutschen Ärzteblatts* (DÄ). Sensitivität und Spezifität hätten ihre Berechtigung, würden aber oft fehlinterpretiert, warnte Koch. „Ohne ausführliche Erläuterung führen sie leicht dazu, dass ein Test überschätzt wird und weitere Untersuchungen deshalb als überflüssig angesehen werden.“

Auch der Direktor von Cochrane Deutschland, Prof. Dr. med. Jörg Meerpohl, betonte die Bedeutung

des prädiktiven Werts für Schwangere sowie für Patientinnen und Patienten bei diagnostischen Tests. Denn aus Sicht der Schwangeren mit positivem Testergebnis stünde die Frage im Fokus: „Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass mein Kind tatsächlich erkrankt ist“, erklärte der Experte vom Institut für Evidenz in der Medizin an der Universitätsklinik Freiburg dem DÄ. Für Mediziner und Wissenschaftler hätten hingegen die allgemeinen Maße der Testgüte, Spezifität und Sensitivität durchaus Relevanz.

Die Prävalenz entscheidet

Die Sensitivität eines klinischen Tests bezieht sich dabei auf die Fähigkeit des Tests, Patienten mit einer Krankheit korrekt zu identifizieren (richtig-positiv). Die Spezifität eines Tests gibt hingegen die Fähigkeit an, Patienten ohne die Krankheit korrekt zu identifizieren (richtig-negativ).

Der prädiktive Vorhersagewert bestimmt im Gegensatz dazu die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bei positivem Testergebnis wirklich krank und bei negativem Ergebnis gesund ist. Dafür wird die Prävalenz der Erkrankung hinzugezogen, die abhängig vom Alter, dem Basisrisiko oder auch der Vortestwahrscheinlichkeit schwanken kann (Grafik 1). Diese zusätzliche Variable kann bei diagnostischen Tests zu stark abweichenden Risikowerten führen (Grafik 2).

Prädiktive Werte oft unbeachtet

Tatsächlich zeigt sich in Abhängigkeit des Alters eine weit schlechtere Vorhersagekraft, als es Sensitivität und Spezifität vermuten lassen, die unabhängig vom Alter und Basisrisiko der Patientengruppe für eine Trisomie 21 immer über 99 Prozent liegen. Die Prävalenz für Trisomie 21 beim Kind in der 16. Schwangerschaftswoche für eine Frau im Alter von 22 Jahren beträgt 0,08 Prozent (8 von 10 000). Bei einem positiven Bluttest auf Trisomie 21 liegt die Wahrscheinlichkeit, dass das Testergebnis richtig-positiv ist, daher nur bei 49 Prozent (positiv prädiktiver Wert, PPV). Ist das Testergebnis negativ, ist es mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 Prozent korrekt (negativ prädiktiver Wert, NPV).

Erst mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und somit auch der PPV für eine Trisomie 21. In einem Alter von 42 Jahren sind immerhin 96 Prozent der positiven NIPT-Ergebnisse korrekt.

„Beim NIPT hat insbesondere der positiv prädiktive Wert eine wesentliche Bedeutung, weil er die Aussage vermittelt, dass ein positiver NIPT keine sichere Diagnose ist“, erklärte Koch. Je nach Risiko der Frau weise ein erheblicher Teil der Kinder trotz positivem Ergebnis doch keine Trisomie auf. Zur Abklärung seien daher weitere Untersuchungen nötig.

Anbieter von NIPT-Tests kommunizieren dennoch fast ausschließlich Spezifität und Sensitivität. Auch der G-BA argumentiere einzig über Spezifität und Sensitivität, kritisierte Privatdozent Dr. med.

Alexander Weichert, Perinatalmediziner an der Charité-Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum. „Prävalenz in Abhängigkeit des mütterlichen Alters bleibt im G-BA-Beschluss zum NIPT unerwähnt. Dabei spielt sie eine entscheidende Rolle.“ Wie mit einem positiven NIPT-Testergebnis umgegangen werden sollte, würde im G-BA Beschluss zur Änderung der Mutterschaftsrichtlinien völlig außer Acht gelassen, bemängelte zudem Prof. Dr. med. Alexander Scharf, Präsident des BVNP.

Die Aussagekraft des PPV ist auch einigen NIPT-Anbietern bewusst: „Jedoch ist der prädiktive Wert im Bewusstsein der Bevölkerung und auch vieler Fachkollegen und -kolleginnen noch nicht ausreichend angekommen“, sagte der Humangenetiker Prof. Dr. rer. nat. Bernd Eiben, Leiter des „prä-natalen Screenings“ (Ersttrimesterscreening und NIPT) in der amedes Gruppe, Anbieter des fetalis-Tests. Auch wenn der PPV klarer sei, fürchtet er, dass Sensitivität und Spezifität auch in nächster Zeit weitaus häufiger erwähnt werden.

Die Eurofins LifeCodexx GmbH betont hingegen auf Anfrage, dass der PraenaTest mit der Zielsetzung entwickelt worden sei, einen negativen prädiktiven Wert nahe 100

Prozent über alle Kollektive aufzuweisen, um die Schwangeren mit einem negativen Testergebnis sicher entlasten zu können. „Sein hoher negativer prädiktiver Wert kann zudem helfen, unnötige invasive Eingriffe zu verhindern“, schreibt der NIPT-Anbieter dem DÄ. Roche Diagnostics teilte zudem mit, dass gerade positive Testergebnisse „immer durch diagnostische Verfahren, wie zum Beispiel eine Fruchtwasseruntersuchung, bestätigt werden“ müssten. Der NIPT sei nicht zu Diagnosezwecken bestimmt. Im Gegensatz zu den invasiven Verfahren handelt es sich um ein zielgerichtetes Screening. Auf Anfrage bestätigte der Anbieter des Harmony-Tests: „Grundsätzlich ist der PPV in der Beschreibung des Risikos aussagekräftiger als Spezifität und Sensitivität.“ Die Berechnung des PPV sei jedoch abhängig vom Vortestrisiko (beispielsweise Prävalenz, Alter der Frau, Ultraschallbefunde) und müsse sehr individuell berechnet und besprochen werden. Als Hilfestellung dient eine Tabelle im White Paper des Unternehmens.

Kommunikation mit Defiziten

Die Notwendigkeit der Berechnung und die Variabilität prädiktiver Diagnosewerte führe dazu, dass Ärzte Spezifität und Sensitivität in der Kommunikation häufig präferieren würden, vermutete Meerpohl. „Die Kommunikation zwischen Arzt und Patient ist an dieser Stelle nicht optimal“, so der Cochrane-Direktor. Diese Einschätzung teilte auch der Berliner Perinatalmediziner Weichert von der Klinik für Geburtsmedizin der Berliner Charité: „Das tatsächliche Risiko wird in der Öffentlichkeit und auch von Herstellern oft nicht realistisch kommuniziert.“

Der größere Informationsgehalt prädiktiver Werte für Patienten und Schwangere gelte aber nicht nur für den NIPT – sondern für alle diagnostischen Tests gleichermaßen, betonte Meerpohl und nannte unter anderem den D-Dimer-Test bei Verdacht auf eine Lungenembolie, den HIV-Test oder bildgebende Verfahren als Beispiele. Der Arzt aus Frei-

GRAFIK 1

Berechnung auf Grundlage der Vierfeldertafel

Testergebnis	krank	nicht krank
pos. Ergebnis	richtig positiv (A)	falsch positiv (B)
neg. Ergebnis	falsch negativ (C)	richtig negativ (D)

Sensitivität (Sens.) = $\frac{a}{(a+c)}$

Spezifität (Spez.) = $\frac{d}{(b+d)}$

Postiv prädiktiver Wert (PPV) = $\frac{(Sens. \times \text{Prävalenz})}{((Sens. \times \text{Prävalenz}) + (1 - Spez.)(1 - \text{Prävalenz}))}$

Negativ prädiktiver Wert (NPV) = $\frac{Spez. \times (1 - \text{Prävalenz})}{((1 - Sens.) \times \text{Prävalenz} + Spez. \times (1 - \text{Prävalenz}))}$

burg machte aber auch auf eine Schwierigkeit im Umgang mit prädiktiven Werten aufmerksam: „Die Prävalenz oder Vortestwahrscheinlichkeit ist oftmals nicht gut bekannt. Auch sind positive prädiktive Werte vor allem bei sehr niedriger Prävalenz (< 1 zu 1 000) häufig niedrig. Das heißt, ein positives Testergebnis bedeutet nicht zwangsläufig, dass auch eine Erkrankung vorliegt.“ Positive Bluttestergebnisse für Trisomie 18 und 13 seien daher „fehleranfälliger“ als die für Trisomie 21.

Schon jetzt nehmen immer mehr Schwangere einen Bluttest auf kindliche Chromosomenanomalie auf eigene Kosten in Anspruch – auch solche, die kein erhöhtes Risiko haben: „Seitdem der nichtinvasive Pränataltest immer günstiger wird, erleben wir regelmäßig schwangere Frauen, die einen NIPT ohne humangenetische Beratung über die Aussagekraft und Limitationen und ohne differenzierten vorherigen Ultraschall haben durchführen lassen“, warn-

te der Berliner Ultraschallexperte Weichert. Viele Schwangere würden den Bluttest als Alternative zu Ultraschalluntersuchungen verstehen, obwohl hier weit mehr als nur das Trisomierisiko untersucht werde.

Zudem ist Weichert der Ansicht, dass ausschließlich Experten die komplexen Ergebnisse des nichtinvasiven Pränataltests vermitteln sollten. Eine gute Aufklärung über das tatsächliche Risiko und die Aussagekraft statistischer Risikowerte sei essenziell, um Kurzschlussreaktionen wie etwa einen Schwangerschaftsabbruch zu vermeiden.

Erste Zahlen zu NIPTs

Erste Zahlen dazu, wie viele Schwangere auch ohne erhöhtes Risiko einen nichtinvasiven Pränataltest durchführen lassen, konnten zwei der drei Anbietern beantworten: Die Eurofins LifeCodexx GmbH teilte mit, dass etwa 15 Prozent der Blutproben, die das Diagnostikunternehmen erhält, von

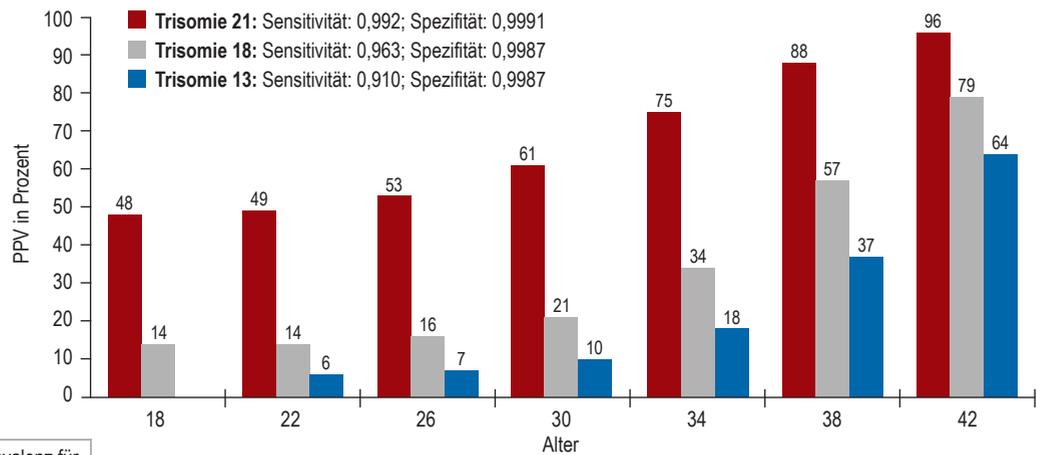
Schwangeren stammen würden, die jünger als 30 Jahre seien.

Der NIPT-Anbieter amedes hat die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche bei inzwischen mehr als 25 000 NIPTs erfasst. Betrachte man die Indikationsgruppen der jungen Schwangeren im Alter unter 30 und der Schwangeren über 35 Jahre, seien dabei etwa 25 Prozent aller in diesen Gruppen gefundenen und invasiv bestätigten Trisomien 21 in der jüngeren Altersgruppe zu finden gewesen, verrät Eiben. „Wir waren überrascht, dass sich etwa zehn Prozent der Eltern mit invasiv bestätigtem Trisomie-21-Befund dennoch für das Kind entscheiden.“

Das zeigt nach Meinung des Humangenetikers auch die Bedeutung der obligaten genetischen Beratung in Deutschland, die im Gendiagnostikgesetz festgelegt ist. „Die meisten Frauen mit einem auffälligen Ergebnis beim nichtinvasiven Bluttest folgen unserer Empfehlung, eine Nachuntersuchung durchzuführen“, so der Leiter des pränatalen Screenings. **Kathrin Giebelmann**

GRAFIK 2

Positiv prädiktiver Vorhersagewert (PPV) in Abhängigkeit von Prävalenz und Alter



Prävalenz für	18	22	26	30	34	38	42
Trisomie 21	8 von 10 000	8 von 10 000	10 von 10 000	14 von 10 000	27 von 10 000	68 von 10 000	200 von 10 000
Trisomie 18	2 von 10 000	2 von 10 000	2 von 10 000	3 von 10 000	7 von 10 000	18 von 10 000	51 von 10 000
Trisomie 13	–*	1 von 10 000	1 von 10 000	2 von 10 000	3 von 10 000	8 von 10 000	25 von 10 000

Der positiv prädiktive Vorhersagewert (PPV) gibt beim NIPT die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine schwangere Frau bei positivem Testergebnis tatsächlich ein Kind mit Trisomie 21 (rot), 18 (grau) oder 13 (blau) zur Welt bringt. Im Gegensatz zur Sensitivität und Spezifität hängt der PPV von der Prävalenz ab. Der negative prädiktive Wert (NPV) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine schwangere Frau bei negativem Testergebnis tatsächlich ein Kind ohne Trisomie zur Welt bringt. Der NPV liegt in allen Altersklassen immer bei mehr als 99 Prozent.

* Für die Altersgruppe der 18-Jährigen liegen nicht genügend Daten vor.