



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Nicht-invasive pränatale Tests (NIPT) Informierte Entscheidung für die Gesundheitspolitik

Dienstag 9. Oktober 2018, 10:00 bis ca. 15:30
Bibliothek der Gesellschaft der Ärzte, Frankgasse 8, 1090 Wien

Protokoll: Dr.ⁱⁿ Ingrid Metzler

Inhalt

| | |
|--|-----|
| Begrüßung und Einführung..... | 6 |
| NIPT-Fakten zur informierten Entscheidung <i>Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dieter Bettelheim</i> | 7 |
| Diskussion im Anschluss..... | 57 |
| NIP Tests Ethische Herausforderungen <i>Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. Dagmar Schmitz</i> | 59 |
| Diskussion im Anschluss..... | 73 |
| Choice architecture, nudging and NIPT <i>MA Michal Stanak, AKC</i> | 75 |
| Diskussion im Anschluss..... | 85 |
| Interdisziplinäre Beratung von Familien bei positiven Testergebnissen als Entscheidungshilfe <i>Dr.ⁱⁿ med. Emese Szent-Iványi</i> | 86 |
| Diskussion im Anschluss..... | 99 |
| Politisch-ethischer Diskurs und Entscheidungsfindung in Deutschland <i>Priv. Doz. Dr. med. Matthias Perleth</i> | 101 |
| Diskussion im Anschluss..... | 121 |



Einladung zum Symposium

Nicht-invasive pränatale Tests (NIPT) Informierte Entscheidung für die Gesundheitspolitik

Termin: Dienstag 9. Oktober 2018, 10:00 bis ca. 15:30

Ort: Bibliothek der Gesellschaft der Ärzte, Frankgasse 8, 1090 Wien

Hintergrund der Veranstaltung

NIPTs werden intensiv vermarktet und erzeugen massiven Nachfragedruck. Sie befinden sich im Spannungsfeld zwischen Persönlichkeitsrecht (Selbstbestimmungsrecht) der Schwangeren und potentiellen Haftungsansprüchen gegenüber ÄrztInnen. Das Symposium möchte die Basis für eine informierte Entscheidungsfindung für die österreichische Gesundheitspolitik bereitstellen.

Programm

Moderation: **Mag.^a Andrea Fried**, Medinform

10:00 Begrüßung und Einführung

10:15 Fakten zu Pränataldiagnostik – Teststrategien und Auswirkungen

- ✦ **Univ.-Prof. Dr. Dieter Bettelheim**, Univ. Klinik für Frauenheilkunde (Abt. für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin) im Allgemeinen Krankenhaus Wien, Österr. Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin

11:05 Ethische Herausforderungen heute und in Zukunft

- ✦ **Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Dagmar Schmitz**, Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Deutschland
- ✦ **Michal Stanak, MA, AKC**, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien

12:15 Mittagspause

13:15 Interdisziplinäre Beratung von Familien bei positiven Testergebnissen als Entscheidungshilfe

- ✦ **Dr.ⁱⁿ Emese Szent-Iványi**, ärztliche Leiterin der Down-Syndrom Ambulanz, Wien

14:05 Politisch-ethischer Diskurs und Entscheidungsfindung in Deutschland

- ✦ **Priv. Doz. Dr. Matthias Perleth**, Leiter der Abteilung Fachberatung Medizin in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses, Deutschland

ca. 15:30 Ende des Symposiums

Beschränkte TeilnehmerInnenzahl!

Anmeldung bitte bis **Donnerstag 20. September** unter: office@hta.lbg.ac.at



Begrüßung und Einführung

- Begrüßung durch Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Claudia Wild (CW): Erklärung zum Hintergrund dieser Veranstaltung:
 - Im März 2018: Auftrag an HTA-Institut, einen Bericht zur NIPT zu erstellen.
 - Im Rahmen eines europäischen HTA-Netzwerks wurde bereits an einem Bericht gearbeitet, der Evidenz für fünf unterschiedliche NIPT-Strategien untersucht hat. Dieser Bericht wurde im April 2018 publiziert.
 - Daher Beschluss: statt eines Assessments, das sich nur auf Österreich bezieht, Organisation einer Diskussionsveranstaltung, um Problematik der NIPT breiter zu diskutieren.
 - Ankündigung: Von dieser Diskussionsveranstaltung wird es eine Dokumentation geben, um das Wissen auch festzuhalten.
- Begrüßung durch Mag.^a Andrea Fried (Moderation):
 - Ziel der Veranstaltung ist, Diskussion zu ermöglichen. NIPT sei ein klassisches „wicked problem“.
 - NIPT werde oft als „einfacher“ oder „risikoarmer Bluttest“ für Schwangere dargestellt, der Trisomie 21 (Down Syndrom) zuverlässig erkennen kann.
 - Derzeit ist der NIPT überwiegend eine privat zu zahlende Leistung.
 - In Deutschland gebe es im Moment eine Diskussion, ob Krankenkassen die Kosten von NIPT übernehmen sollen. Dies werde vor allem als ethische Frage diskutiert.
 - NIPT werfe eine Reihe von Fragen auf, wie etwa: Ist es vertretbar, risikoreichere Tests anzubieten, wenn es risikoärmere gibt? Wie gehen wir mit Kosten um? Steuern wir auf eine „Down Syndrom freie“ Welt zu? Wer berät Frauen vor dieser Diagnostik und über möglichen Konsequenzen? Welche Tests werden vorhanden sein? Was wird das mit unserer Gesellschaft tun

NIPT-Fakten zur informierten Entscheidung

Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dieter Bettelheim
Frauenklinik,-Medizinische Universität Wien





Geburtshilfe
und feto-maternal
Medizin



Univ. Prof. Dr. Dr.h.c. Dieter Bettelheim
Frauenklinik-Meduni Wien

NIPT-Fakten zur informierten Entscheidung



DEPARTMENT OF OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Überblick

Kontraindikationen

Auswirkungen in der Praxis

NIPT-Fakten zur informierten Entscheidung

FAHRPLAN

- Kurzer Rückblick in der Entwicklung der Screeningmethoden
- Was kann NIPT durch die Untersuchung der cfDNA ?
- Auslaufmodell invasive Diagnostik?
- Warum trotzdem Ultraschall ?
- Aktuelle Empfehlung der Fachgesellschaften

Pränataldiagnostik

ABTEILUNG FÜR
Geburtshilfe
und fetomaternalen
Medizin

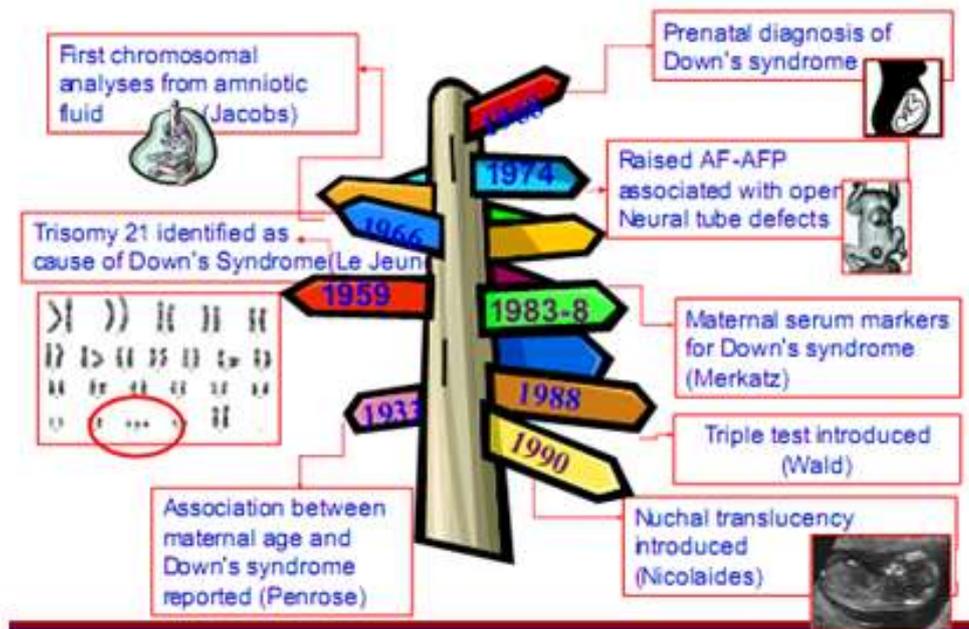


DEPARTMENT OF OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

ACG
GEBURTSHILFE
UND FETOMATERNALE
MEDIZIN

UNIVERSITÄT
WIEN
MEDIZINISCHES
FAKULTÄT

SCREENING FOR ANEUPLOIDY



ULTRASCHALL

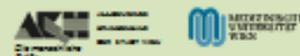
- **ungefährlich**
- **kostengünstig**
- **reproduzierbar**
- **dokumentierbar**
- **nicht invasiv**



MKP Untersuchungen:
(werden von Sozialversicherung übernommen)

ABTEILUNG FÜR
Geburtshilfe
und feto-maternalen
Medizin

- im Rahmen des Mutter-Kind-Passes werden drei Ultraschalluntersuchungen empfohlen, und zwar in der
- **8.-12. Schwangerschaftswoche**
- **18.-22. Schwangerschaftswoche**
- **30.-34. Schwangerschaftswoche**
- Diese drei Ultraschalluntersuchungen sind freiwillig, das heißt, sie werden von der Krankenkasse bezahlt, sind aber nicht für den vollen Erhalt des Kinderbetreuungsgeldes notwendig.



MKP Untersuchungen: (werden von Sozialversicherung übernommen)

ABTEILUNG FÜR
Geburtshilfe
und feto-maternale
Medizin

- Basis SSW 18-22:
 - HA
 - Schwangerschaftsalter
 - FW Menge
 - Plazentasitz
 - Mehrlinge
- Basis SSW 30-34
 - HA
 - Wachstum
 - Plazentasitz
 - Kindeslage
 - FW Menge



MKP Untersuchungen: (werden von Sozialversicherung übernommen)

ABTEILUNG FÜR
Geburtshilfe
und feto-maternale
Medizin

- Basis SSW 18-22:
 - HA
 - Schwangerschaftsalter
 - FW Menge
 - Plazentasitz
 - Mehrlinge
- Basis SSW 30-34
 - HA
 - Wachstum
 - Plazentasitz
 - Kindeslage
 - FW Menge

•Frühschwangerschaft:
–HA
–Ausschluss von Tub.
–Mehrlinge?



Weitere US Untersuchungen in Ordination: **KEIN FB Screening**-lediglich orientierend, keine Kostenübernahme



- Es besteht eine Informationspflicht über die Möglichkeit der

„ERWEITERTEN UNTERSUCHUNGEN“

1. ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG
SSW 8 - 12

SSW + Tage errechnet _____

SSW + Tage laut Ultraschall _____

vitales fetales Herz nein ja

Herzaktion nein ja

SSU des Embryos in mm _____

Mehrfachschwangerschaft ja
Anzahl: monochorial dichorial

erweiterte Untersuchungsbedingungen nein ja

Aufklärung über weitere pränataldiagnostische Untersuchungen erfolgt nein ja

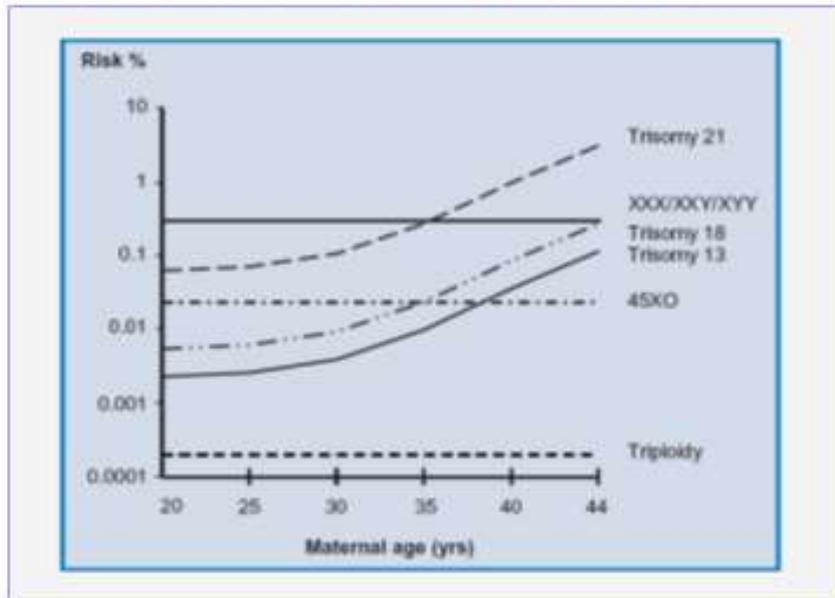
Datum: _____

Dr. med. Ultraschall

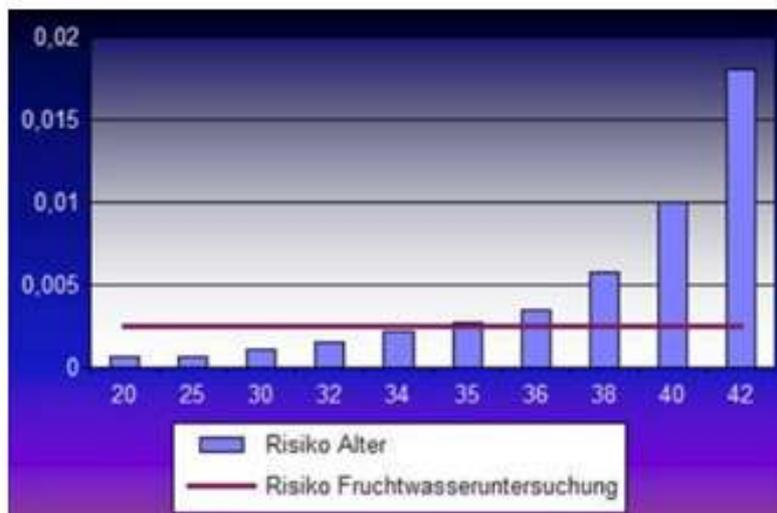
21



Risk for Chromosomal Anomalies



Snijders et al 1995



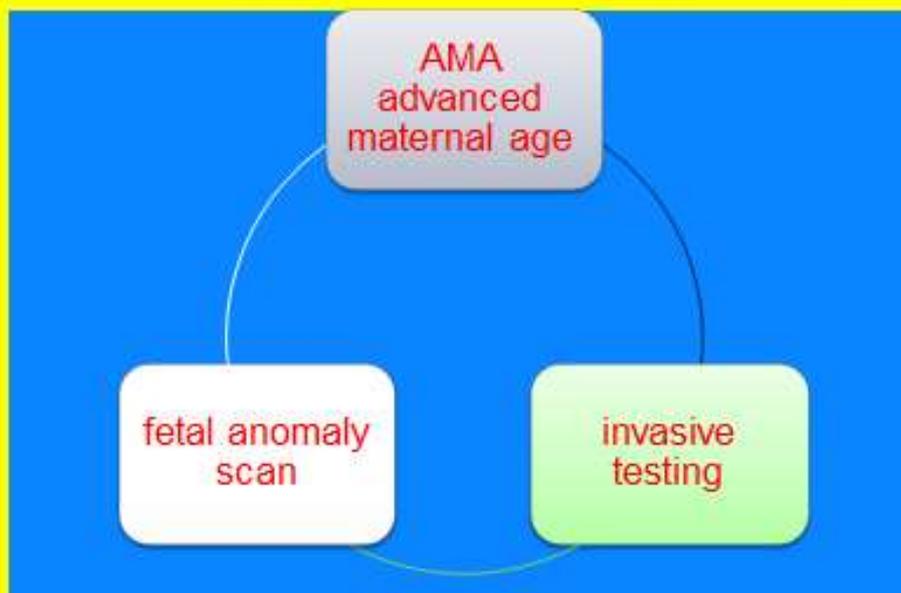
Geschätztes Hintergrundrisiko f. Trisomie 21

Trisomy 21: estimated risk (1/number given in the table) by maternal age and gestation.

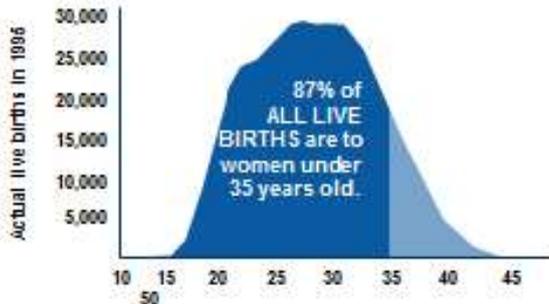
| Age (yrs) | Gestation (wks) | | | | | | | | | |
|-----------|-----------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 25 | 30 | 35 | Birth |
| 20 | 804 | 898 | 981 | 1053 | 1117 | 1175 | 1294 | 1388 | 1464 | 1527 |
| 21 | 793 | 887 | 968 | 1040 | 1103 | 1159 | 1277 | 1370 | 1445 | 1507 |
| 22 | 780 | 872 | 952 | 1022 | 1084 | 1140 | 1258 | 1347 | 1421 | 1482 |
| 23 | 762 | 852 | 930 | 999 | 1060 | 1114 | 1227 | 1317 | 1389 | 1448 |
| 24 | 740 | 827 | 903 | 969 | 1029 | 1081 | 1191 | 1278 | 1348 | 1406 |
| 25 | 712 | 795 | 868 | 933 | 989 | 1040 | 1146 | 1229 | 1297 | 1352 |
| 26 | 677 | 756 | 826 | 887 | 941 | 989 | 1090 | 1169 | 1233 | 1286 |
| 27 | 635 | 710 | 775 | 832 | 883 | 928 | 1022 | 1097 | 1157 | 1208 |
| 28 | 586 | 655 | 715 | 768 | 815 | 856 | 943 | 1012 | 1068 | 1113 |
| 29 | 531 | 593 | 648 | 695 | 738 | 776 | 855 | 917 | 967 | 1008 |
| 30 | 471 | 526 | 575 | 617 | 655 | 688 | 758 | 813 | 858 | 895 |
| 31 | 409 | 457 | 499 | 536 | 568 | 597 | 658 | 706 | 745 | 776 |
| 32 | 347 | 388 | 423 | 455 | 482 | 507 | 559 | 599 | 632 | 659 |
| 33 | 288 | 322 | 352 | 378 | 401 | 421 | 464 | 498 | 525 | 547 |
| 34 | 235 | 262 | 286 | 307 | 326 | 343 | 378 | 405 | 427 | 446 |
| 35 | 187 | 210 | 229 | 246 | 261 | 274 | 302 | 324 | 342 | 356 |
| 36 | 148 | 165 | 180 | 193 | 205 | 216 | 238 | 255 | 269 | 280 |
| 37 | 115 | 128 | 140 | 150 | 159 | 168 | 185 | 198 | 209 | 218 |
| 38 | 88 | 98 | 107 | 115 | 122 | 129 | 142 | 152 | 160 | 167 |
| 39 | 67 | 75 | 82 | 88 | 93 | 98 | 108 | 116 | 122 | 128 |
| 40 | 51 | 57 | 62 | 67 | 71 | 74 | 82 | 88 | 93 | 97 |
| 41 | 38 | 43 | 47 | 50 | 53 | 56 | 62 | 66 | 70 | 73 |
| 42 | 29 | 32 | 35 | 38 | 40 | 42 | 46 | 50 | 52 | 55 |
| 43 | 21 | 24 | 26 | 28 | 30 | 31 | 35 | 37 | 39 | 41 |
| 44 | 16 | 18 | 20 | 21 | 22 | 23 | 26 | 28 | 29 | 30 |

Snijders RJM&Nicolaides 1996 Ultrasound Markers for Fetal chromosomal defects

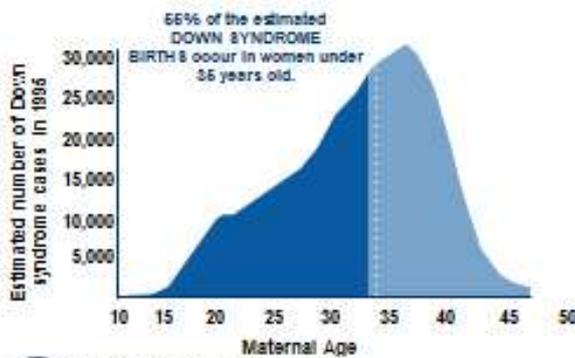
PND 1980 to 1990



Importance of prenatal screening in women of any age



Majority of babies born with Down syndrome are in women under 35 years of age

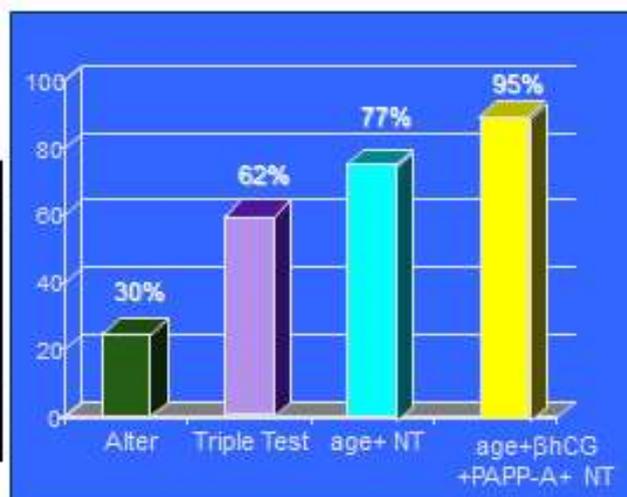


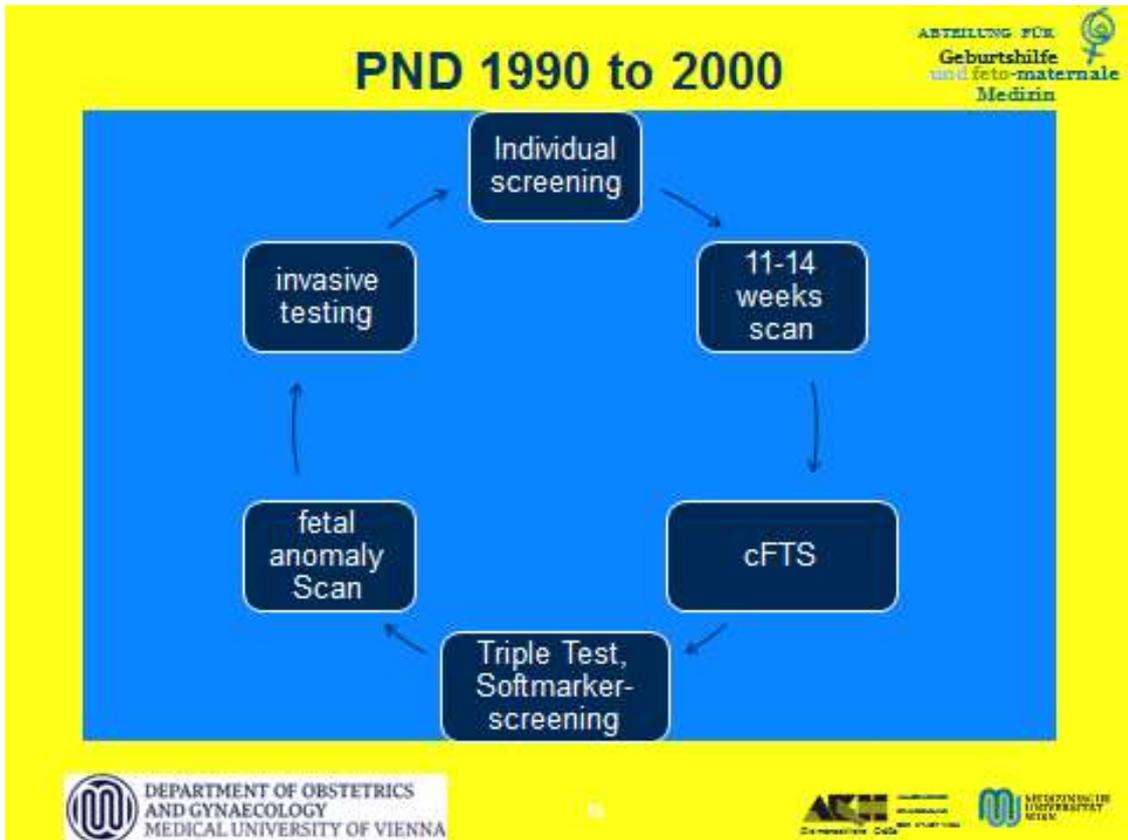
The California Prenatal Screening Program, March 2001. Provider Handbook 2000. Retrieved from www.cdph.ca.gov/programs/pns

Individual risk calculation- first trimester Screening and detection rate

Alter + β hCG + PAPP-A + Nackentransparenz (NT)

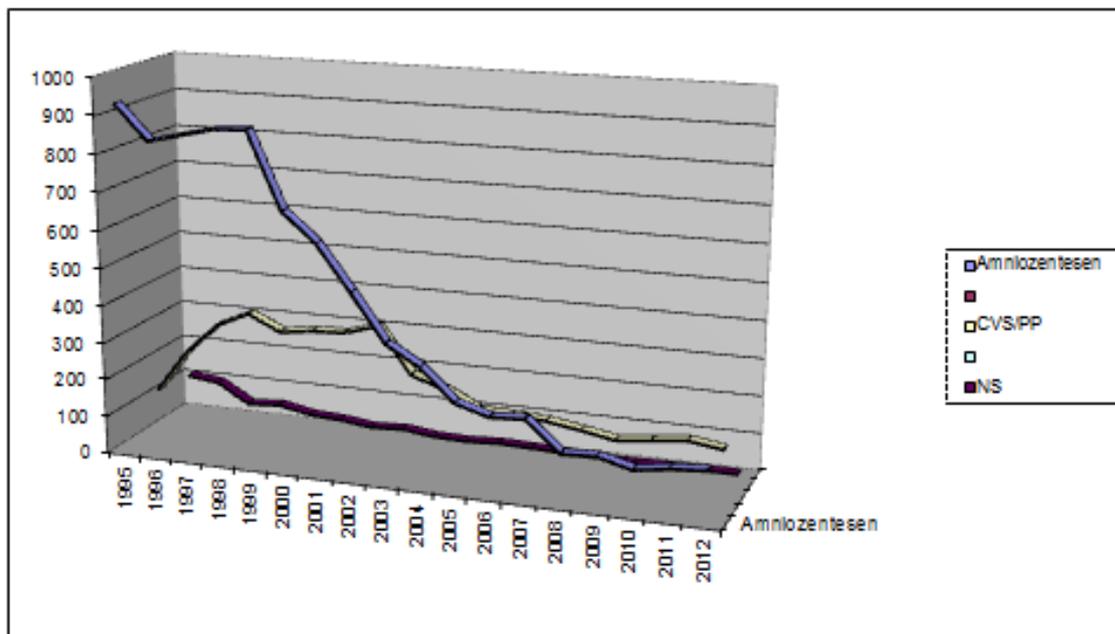
5%
invasive
Diagnostik





Invasive pränataldiagnostische Eingriffe an der Universitätsfrauenklinik Wien

ABTEILUNG FÜR
 Geburtshilfe
 und feto-maternale
 Medizin



DEPARTMENT OF OBSTETRICS
 AND GYNAECOLOGY
 MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

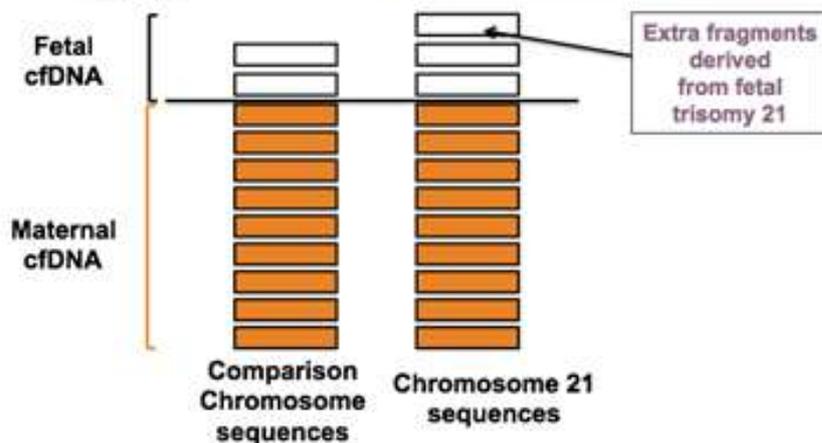
CELL FREE FETAL DNA (CFF-DNA) IN MATERNAL BLOOD

- Detectable from 4 weeks post conception
- Originates from trophoblast (placenta)
- Cleared from circulation 30 minutes of delivery
- Up to 10% of total circulating cell free DNA
 - Problem in multiple pregnancies

Screening auf T21

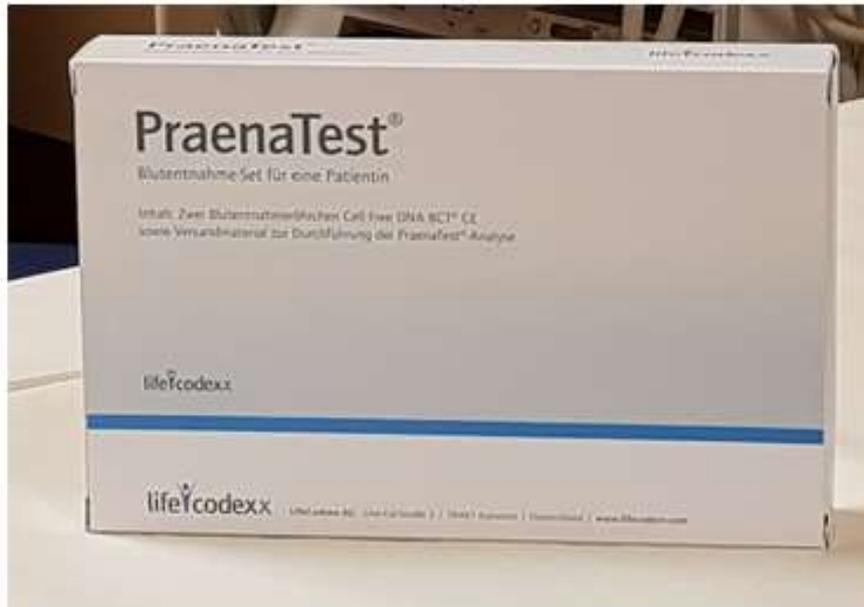


DEPARTMENT OF OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA



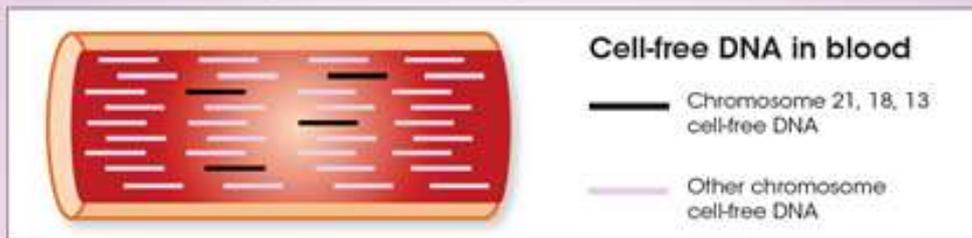
★ Overabundance of chromosome 21 cfDNA fragments in T21, although small, can be measured with DNA sequencing

August 2012



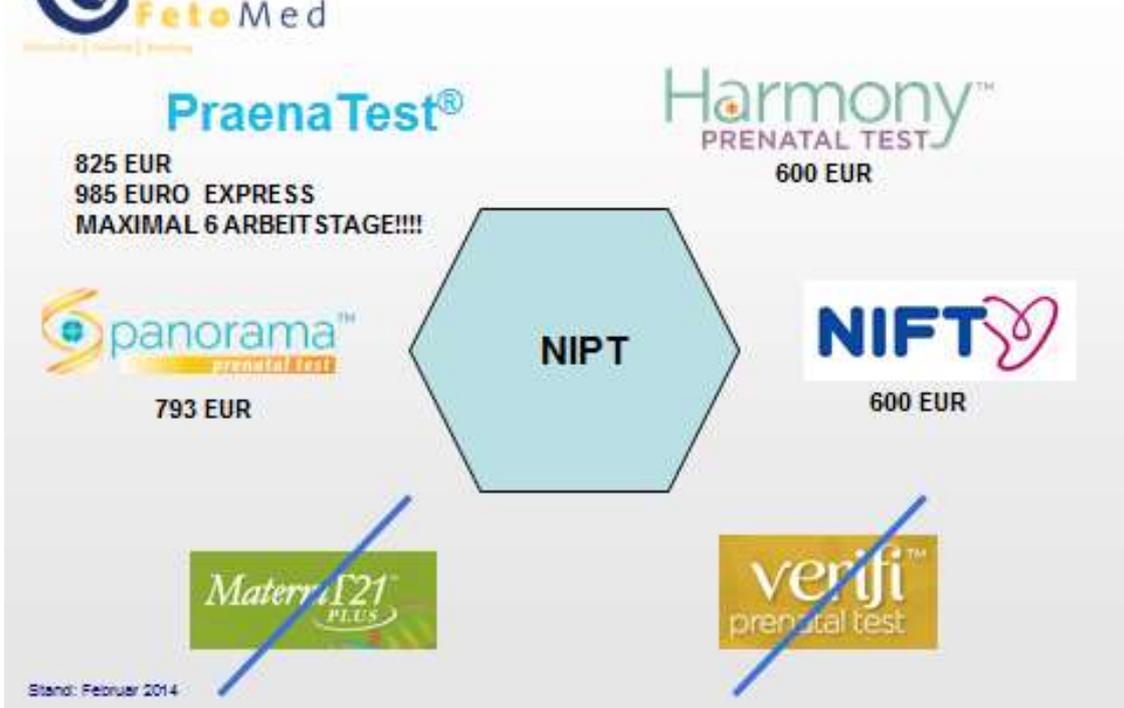
The Advantages of Directed Analysis

- Cell-free DNA are short DNA fragments from chromosomes found in circulation
- In pregnancy, cell-free DNA from the fetus and mother are both present in maternal blood³
- Efficient, directed analysis for accurate trisomy detection





COMMERCIALLY AVAILABLE NIPT TESTS IN AUSTRIA



LIMITIERENDE FAKTOREN:

ABTEILUNG FÜR
Geburtshilfe
und feto-maternale
Medizin

- Preisfrage
- "Zeitverlust" von etwa 10-14 Tagen (dtzt. 3-6)
- Bedeutung der "fetal fraction" der cfDNA <4%
- Zunahme der fetal fraction mit Placentagröße und SSW

"Old fashioned" invasive Diagnostik sollte bei Feten mit besonders verbreiteter NT (>3,5mm bzw > 95.Perzentile) oder bei Fehlbildungen (z.B. Omphalocele, Holoprosencephalie, Megavesica, Zwerchfellhernie) angeboten werden.
Auch in Fällen von (vorher) unauffälligem NIPT .

Fetal fraction

- Reduzierte fetal fraction führt zu Testversagern
- zwischen 0,5% und 6,4% der Tests bringen kein Ergebnis
- ursächlich ist ein geringer Anteil von plazentarer DNA
 - mit dem Schwangerschaftsalter und den biochemischen Parametern PAPP-A und PIGF positiv korreliert

Fetal fraction vermindert bei:

- mit dem maternalen Körpergewicht und dem Alter sowie reproduktionsmedizinischen Maßnahmen negativ korreliert
- Heparinbehandlung bei Schwangeren führt ebenso zu einem reduzierten Anteil v. plazentarer DNA
- In der Gruppe der Test Versager findet sich eine erhöhte Rate von Trisomie 13, Trisomie 18 und Triploidien.
- **Daher frühe US Feindiagnostik und invasive Abklärung indiziert**

Gestational Age and Maternal Weight Effects on Fetal Cell-Free DNA in Maternal Plasma

Wang F, Batey A, Strüble C, Musci T, Song K, Oliphant A.

22384
Einlingsschwangerschaften
>SSW 10

| Maternal Weight (kg) | Pregnancies with ≥4% fetal cell-free DNA (%) |
|----------------------|--|
| <50 | >99 |
| ≥60 & <60 | >99 |
| ≥60 & <70 | >99 |
| ≥70 & <80 | >99 |
| ≥80 & <90 | 96 |
| ≥90 & <100 | 96 |
| ≥100 & <110 | 95 |
| ≥110 & <120 | 90 |
| ≥120 & <130 | 86 |
| ≥130 & <140 | 81 |
| ≥140 | 71 |



NEXT Study



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy

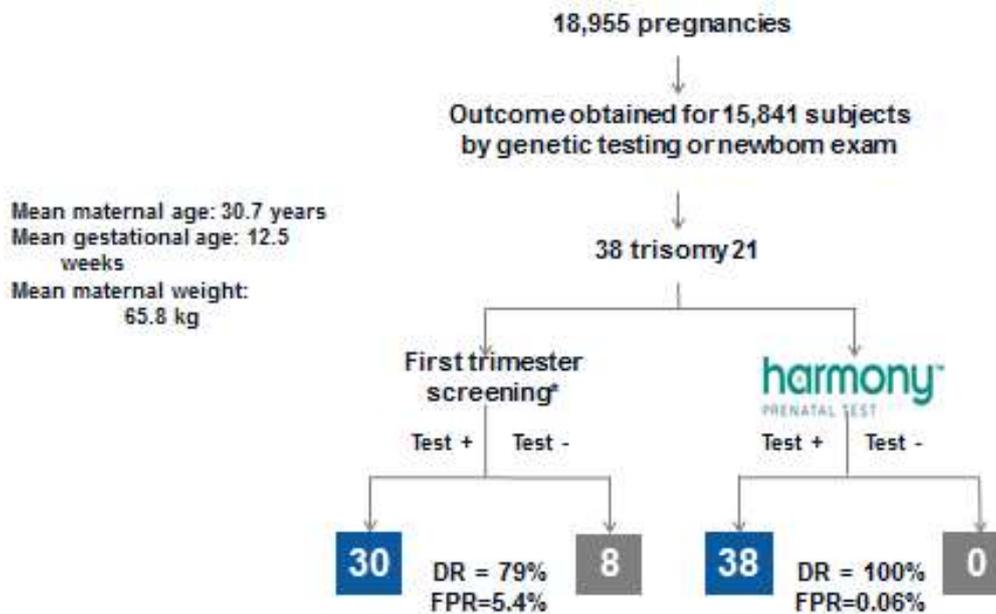
Mary E. Norton, M.D., Bo Jacobsson, M.D., Ph.D., Geeta K. Swamy, M.D., Louise C. Laurent, M.D., Ph.D., Angela C. Ranzini, M.D., Herb Brar, M.D., Mark W. Tomlinson, M.D., Leonardo Pereira, M.D., M.C.R., Jean L. Spitz, M.P.H., Desiree Holleman, M.S.N., M.P.H., Howard Cuckle, D.Phil., M.B.A., Thomas J. Musci, M.D., and Ronald J. Wapner, M.D.

Largest blinded prospective NIPT study to date
35 clinical sites in 6 countries (US, EU)

Norton M, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 23;373(17):1583-91.



NEXT Study - Overview



Norton M, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.
%CG and PAPP-A, nuchal translucency measurement
DR = detection rate; FPR = false positive rate

NEXT Study - Conclusions

- **Harmony** is statistically superior to first-trimester screening for the detection of trisomy 21 in a general pregnancy population

- **Significantly higher detection rate:**

- Harmony: 100%
- FTS: 79%

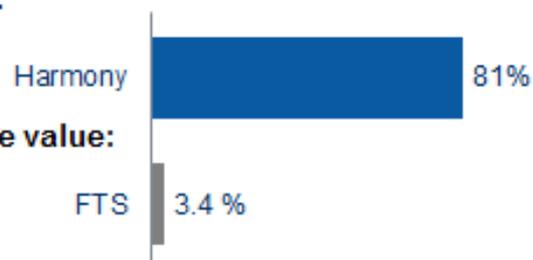
- **90-fold lower false-positive rate:**

- Harmony: 1 in 1,756
- FTS: 1 in 19

- **20-fold higher positive predictive value:**

- Harmony: 81%
- FTS: 3.4%

PPV for Trisomy 21



Norton M, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.

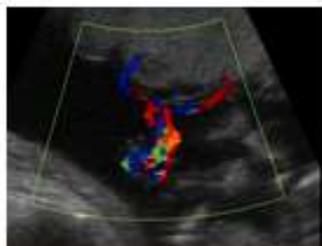
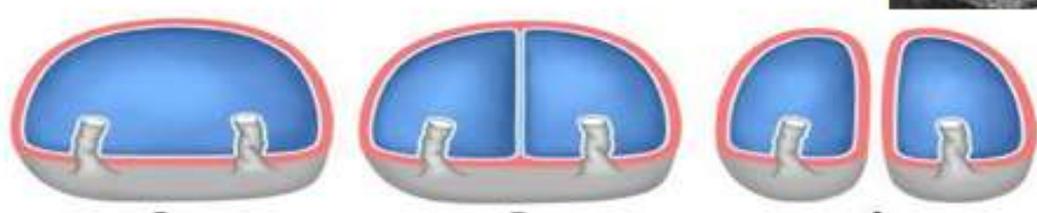
cfDNA Performance: meta-analysis Singletons (*all methods*)

| | Detection Rate | False positive rate | n Trisomie |
|------|----------------|---------------------|------------|
| T 21 | 99,7% | 0.04% | 1963 |
| T 18 | 97,9% | 0,04% | 563 |
| T 13 | 99% | 0.2% | 119 |

Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis.
Gil M, Nicolalde KH, Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep;50(3):302-314.

MC- Zwillingschwangerschaften

Diagnose der Chorionizität



Monoamniot



Monochorial



Dichorial

NIPT cfDNA bei Zwillingen: Komplexere Situation als bei Einlingsschwangerschaften

monozygot-gen. ident

- Es werden von den Feten die selben Allele der cfDNA in den mütterlichen Kreislauf eingebracht.
- Es besteht daher eine mit einer Einlingsschwangerschaft vergleichbare Risikobewertungsmethode

dizygot- genetisch verschieden

- Jeder der beiden Feten kann **unterschiedlich große** Mengen von cfDNA in den mütterl.Kreislauf einbringen.
- Daher könnte es sein dass die cfDNA Menge eines Feten mit Trisomie 21 unter dem Schwellwert von 4% liegt während z.B. die gesamte FF 9% beträgt

Fetal Fraction Estimate in Twin Pregnancies Using Directed Cell-Free DNA Analysis
Craig A. Struble a, Argyro Syngelaki b, Arnold Olghari a, Ken Song a,
Kypros H. Nicolaides b, c
a Ancestry Diagnostics, Inc., San Jose, Calif., USA; b Herta and Paul Amirian Research Centre of Fetal Medicine,
King's College Hospital, and c Department of Fetal Medicine, University College Hospital, London, UK
Fetal Diagn Ther. DOI: 10.1159/000355853 published online Dec.7 2013



NIPT cfDNA bei dizygoten Zwillingen:

- Diese minimale cfDNA Menge beachtend steigt somit die Chance auf Untersuchungsergebnisse die kein verwertbares Ergebnis bringen und eine Testwiederholung notwendig machen.
- Die Wahrscheinlichkeit des falsch negativen Ergebnisses wird jedoch dadurch extrem gesenkt
- Es muss daher durch den Test sichergestellt sein dass von jedem der beiden dizygoten Mehrlingen die minimale FF der cfDNA mindestens 4% beträgt

Fetal Fraction Estimate in Twin Pregnancies Using Directed Cell-Free DNA Analysis
Craig A. Struble a, Argyro Syngelaki b, Arnold Olghari a, Ken Song a,
Kypros H. Nicolaides b, c
a Ancestry Diagnostics, Inc., San Jose, Calif., USA; b Herta and Paul Amirian Research Centre of Fetal Medicine,
King's College Hospital, and c Department of Fetal Medicine, University College Hospital, London, UK
Fetal Diagn Ther. DOI: 10.1159/000355853 published online Dec.7 2013



NIPT bei MC und DC Zwillingen

- Im Vergleich zu anderen Risikoberechnungsmethoden ist die Detektionsrate höher und die falsch positiv Rate viel !!! niedriger

| | Serum biochemistry + NT | Cell-free DNA |
|-----------|-----------------------------------|---|
| Detection | 80 – 90% | 95% |
| FPR | 5 – 8% | "0" |
| Reference | Spencer 2000 Mabon et al. 2013 | Canick 2012, Luo 2013, Gil 2013, Huang 2014, Benlicapra 2014 |

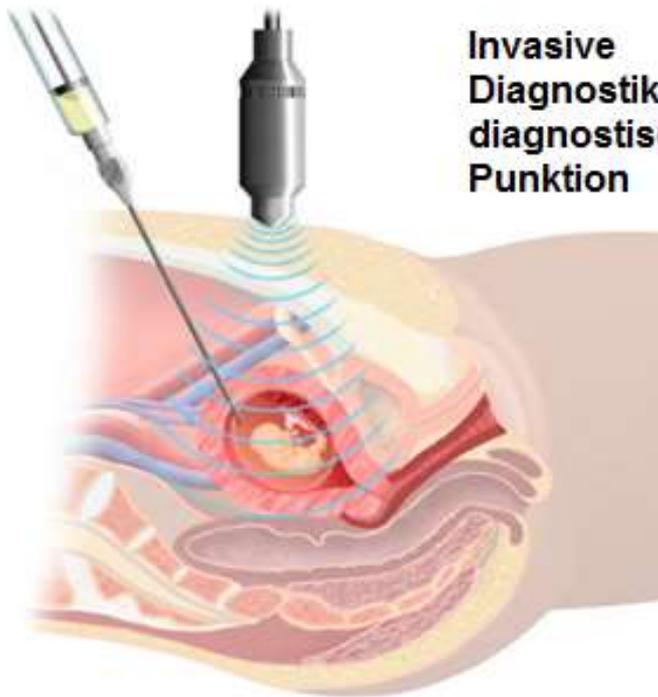
- Besondere Bedeutung hat der Anteil der fetalen DNA im mütterlichen Blut.
- Mütterliches Gewicht und St.p.IVF sind bedeutende Einflussgrößen für den Anteil der fetalen DNA .
- Ergebnisse mit „no result“ oder „re draw“ bzw. „re test“ zu einem späteren Schwangerschaftszeitpunkt sind möglich
- Alternative: Invasive Abklärung

Vanishing twin

- cfDNA Test sollte hier nicht durchgeführt werden.
- Oftmals sind Aneuploidien kausal für den Tod des Einen- möglicherweise nur mehr rudimentär darstellbaren- co- twins.
- Es kann auch nach mehreren Wochen zu falsch auffälligen Befunden kommen

- CAVE:

St. p. IVF und Adipositas



Invasive Diagnostik- diagnostische Punktion

- risk of miscarriage
- Not possible before 11 weeks


 DEPARTMENT OF OBSTETRICS
 AND GYNAECOLOGY
 MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA



Invasive Pränataldiagnostik- ein Auslaufmodell?


 DEPARTMENT OF OBSTETRICS
 AND GYNAECOLOGY
 MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

SSW 16: Amniozentese Vs Ultraschall

Randomisierte Studie – Schwangere von 25-34

| | Amnio 2,302 | Ultraschall 2,304 |
|---------------------|----------------|----------------------|
| Fehlgeburt | 1.7% | 0.7% |
| Frühgeburt | 3.7% | 3.1% |
| Extremitätendefekte | 0.8% | 1.2% |
| RDS | 1.1% | 0.5% |
| Pneumonie | 0.7% | 0.3% |

Fehlgeburten durch AC = 1%

Tabor et al 1986



DEPARTMENT OF OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

D. Bettelheim
Brigitte Kolinek
A. Schaller
G. Bernaschek

Zur Komplikationsrate bei invasiven, intrauterinen Eingriffen an einer pränataldiagnostischen Schwerpunktabteilung

Complication Rates of Invasive Intrauterine Procedures in a Centre for Prenatal Diagnosis and Therapy

Zusammenfassung

Studienziel: Die retrospektive, komplikationsbezogene Analyse aller invasiven pränataldiagnostischen Eingriffe im Dienste der Qualitätssicherung und der exakten Patientenaufklärung. **Methode:** In einem zweijährigen Beobachtungszeitraum wurden an einer pränataldiagnostischen Spezialabteilung 2256 ultraschallgeleitete invasive Eingriffe durchgeführt. Unter Zuhilfenahme einer Computerdatenbank werden 2066 Patientinnen nachverfolgt. Die Erfassung der Komplikationen wird im Zeit-

Abstract

Aim: A retrospective analysis of all complications occurring after invasive pränatal procedures was performed in order to have exact data for patient information and quality control in our department. **Method:** During a period of two years 2256 invasive ultrasound-guided procedures were performed. With the help of a computer data base, the follow-up of 2066 patients was possible. We retrospectively investigated all cases of severe complications resulting in intrauterine foetal death or abortion within 18 days after the invasive procedure. Results: Complication rate for the

Ultraschall in Medizin 2002 81; 119-122



DEPARTMENT OF OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Ergebnisse: Amniozentesen

1506 Amniozentesen; med.Gestationsalter SSW

16+6

Gesamtkomplikationsrate: 21 Fälle; 1,56%
„leichte“ Komplikationen: 9 Fälle ; 0,67%
„schwere“ Komplikationen: 12 Fälle; 0,89 %
10 Fälle von „schweren“ Komplikationen bei
Einlingsschwangerschaften; 0,74%
470 „Ausbildungsamniozentesen“ (=31,21%); 7 Fälle
von schweren Komplikationen (=1,49%)
1036 AC von Fachärzten durchgeführt(=68,8%): 5
Fälle von „schweren“ Komplikationen **(0,49%)**.



- Elektronische Literaturstudie 2000-2014
- >1000 Eingriffe
- Metaanalyse führt zu gewichteten gepoolten Schätzungen

324 AB bei 42716 AC- 0,81% loss rate 0,67% Kontrollgruppe

207 AB bei 8899 CVS- 2,18 % loss rate 1,79 % Kontrollgruppe

AC Risiko absolut: 0,11%

CVS Risiko absolut: 0,22%

Fehlgeburtenraten heute ?

CVS 0,2% = 1:500

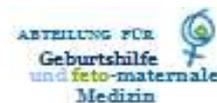
Amniozentese 0,1% = 1:1000



Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies

C. B. WULFF^{*†}, T. A. GERDS[‡], L. RODE^{*§}, C. K. EKELUND^{*}, O. B. PETERSEN[¶], A. TABOR^{*†} and the Danish Fetal Medicine Study Group

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47:38–44



Austria / Germany / Switzerland

Leitlinie (Empfehlung) NIPT cfDNA 2015

Leitlinie (Empfehlung) ETS-NIPT –frühe FB Diagn. und diagn. Punktionen



Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis

Ultraschall in der Medizin 2015;38:507-510

40

**ETS-NIPT-Empfehlung-DEGUM-ÖGUM-SGUM-
Kozłowski-UiM2018 Juli 2018**

ABTEILUNG FÜR
Geburtshilfe
und feto-maternale
Medizin 

Zusammenfassung & Empfehlungen

 Thieme

**Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF
Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher
Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und
diagnostischen Punktionen**

**DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the
Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound,
Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures**

Autoren

Peter Kozłowski¹, Tilo Burkhardt², Ulrich Gembruch³, Markus Gerner⁴, Christiane Köhler⁵, Karl-Oliver Kagan⁶,
Constantin von Kälénberg⁷, Philipp Klentzsch⁸, Eberhard März⁹, Hans Steinke¹⁰, Sevgi Torcanli¹¹, Klaus Vetter¹²,
Thomas Schramm¹³

Institute

- 1 pränatal.de, Prenatal Medicine and Genetics, Düsseldorf, Germany
- 2 Clinic of Obstetrics, University Hospital Zurich, Switzerland
- 3 Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, Medical University Bonn, Germany
- 4 Department of Obstetrics and Prenatal Medicine HEIOS, Dr. Hans-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden, Germany
- 5 Prenatal Medicine, Erfurt, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Peter Kozłowski
Pränatal-Medizin und Genetik Düsseldorf, pränatal.de,
Graf-Adolf-Str. 35, D-40210 Düsseldorf, Germany
Tel.: ++49(211)3845715
Fax: ++49(211)3845733
kozowski@pränatal.de

ZUSAMMENFASSUNG

Take Home Message

Aufklärung

- **Arztvorbehalt**

(Patientenrechtegesetz und Gendiagnostikgesetz):

über Wesen Bedeutung und Tragweite der genetischen
Untersuchung muss aufgeklärt werden angemessene
Bedenkzeit ist gefordert

**Stellungnahme der deutschen
Gesellschaft für Humangenetik
12.11.2012**

Aufgrund der nicht erforderlichen Abwägung von
Eingriffsrisiken gegen die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheit
oder gesundheitliche Störung des Kindes darf die cfDNA-
Analyse keiner Schwangeren vorenthalten werden bzw. muss
allen Schwangeren verfügbar gemacht werden.

§ 630 BGB Deutschland

- Die Vollständigkeit der Beratung und der Darstellung der diagnostischen Alternativen kann in Frage gestellt werden nachdem ein Kind geboren wurde bei welchem eine grundsätzlich pränatal erkennbare Störung vorliegt.
- wenn sich das Risiko verwirklicht, über das hätte aufgeklärt werden müssen, haftet der Arzt für den Schaden sofern er nicht beweisen kann dass er über dieses Risiko und alle Möglichkeiten seiner Erkennung umfassend aufgeklärt hat. (Patientenrechtegesetz Paragraph 630 BGB Deutschland; Ärztegesetz , Krankenanstaltengesetz und ABGB in Österreich)
- diese Verpflichtung besteht ungeachtet der Tatsache dass die Kosten für das FTS, der cfDNA Untersuchung bzw. der US FB Diagnostik im Regelfall von der Schwangeren selbst zu tragen ist.

1. CfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.

Qualifizierter Ultraschall?

► Tab. 2 Kategorien der Erkennbarkeit wichtiger Fehlbildungen bei 11^{wo} - 13^{wo} Wochen.

| (fast) immer erkennbar | potenziell erkennbar | selten oder nie erkennbar |
|---|---|---|
| An-/Exencephalie Holoprosencephalie Omphalocele Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie Megazystis | Hand- und Fußfehlbildungen Zwerchfellhernie letale Skelettdysplasie schwere Herzfehler Spina bifida aperta Gesichtsspalten | Mikrocephalie Balkenfehlanlage Ventrikulomegalie Tumoren Ovarialzysten Lungenläsionen gastrointestinale Obstruktionen |

Akranie SSW 12



Akranie SSW 12

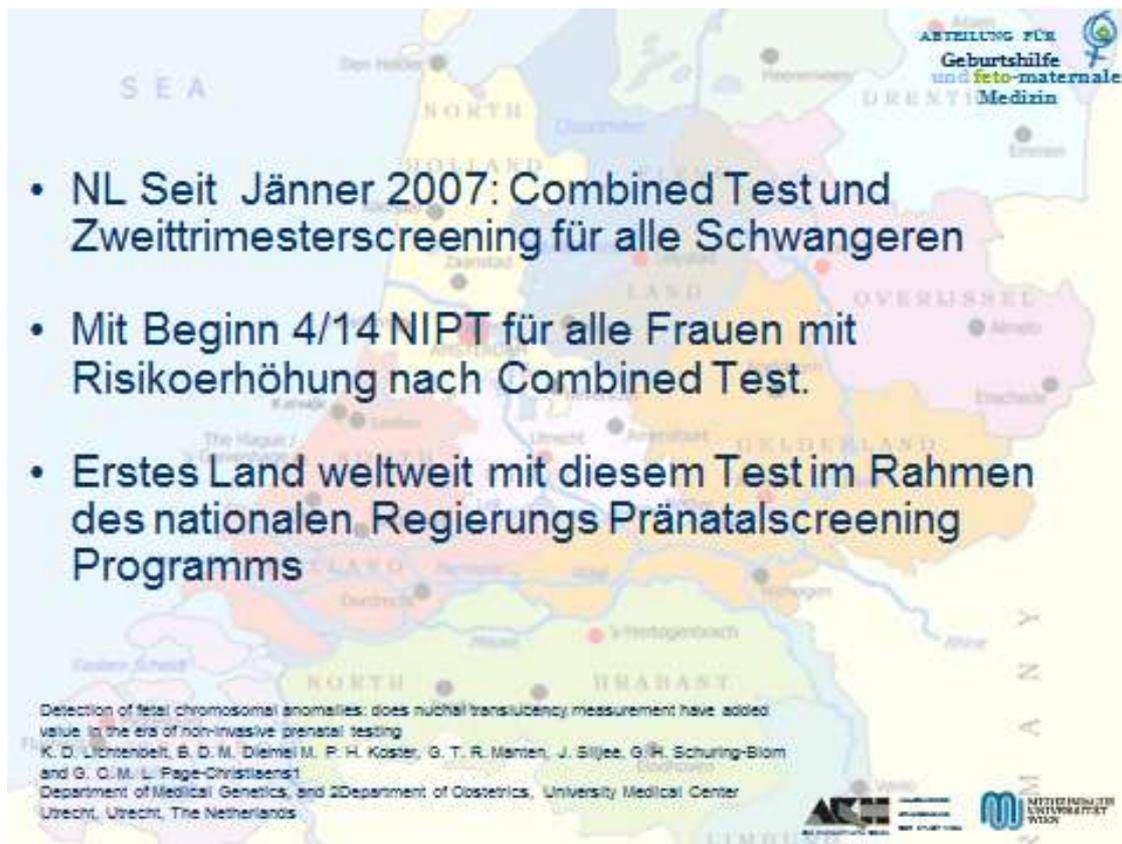


45

Spina bifida SSW 12



45



ABTEILUNG FÜR Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

- NL Seit Jänner 2007: Combined Test und Zweittrimesterscreening für alle Schwangeren
- Mit Beginn 4/14 NIPT für alle Frauen mit Risikoerhöhung nach Combined Test.
- Erstes Land weltweit mit diesem Test im Rahmen des nationalen Regierungs Pränatalscreening Programms

Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing
 K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diebel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Sijpe, G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiebers
 Department of Medical Genetics, and 2Department of Obstetrics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

ACG, M, NEDERLANDSE UNIVERSITEIT UTRECHT

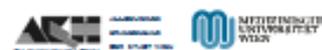
KEIN NIPT

NT ≥ 3.5 mm,
Weil:

- FB
- Andere chromosomale Anomalien als TR 13,18,21
- genetische , syndromhafte Krankheitsbilder vorliegen können

Hier ist invasive Abklärung mit Karyotypisierung & Micro Array Methode der ersten Wahl

Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing
 K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diebel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Sijpe, G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiebers
 Department of Medical Genetics, and 2Department of Obstetrics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands



Studienziel bzw. Fragestellung:

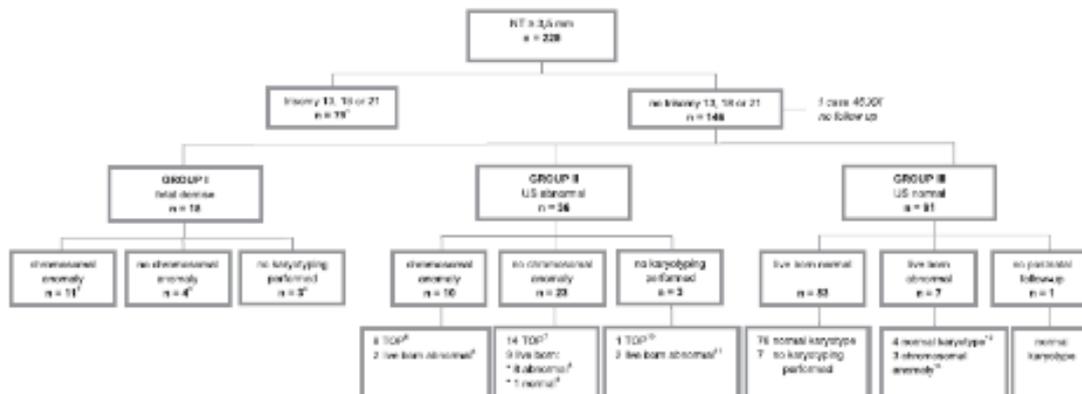
Prozentsatz der Schwangerschaften mit NT > 3,5 mm
und einer klinisch relevanten Chromosomenstörung
(=andere als Trisomie 13,18,21)

Wieviele dieser wären also durch NIPT unentdeckt
geblieben

Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal
translucency measurement have added value in the era of
non-invasive prenatal testing

K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diemel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Siljee,
G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiaens

Detection of fetal chromosomal anomalies:
does nuchal translucency measurement have
added value in the era of non-invasive
prenatal testing



Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal
translucency measurement have added value in the era of
non-invasive prenatal testing

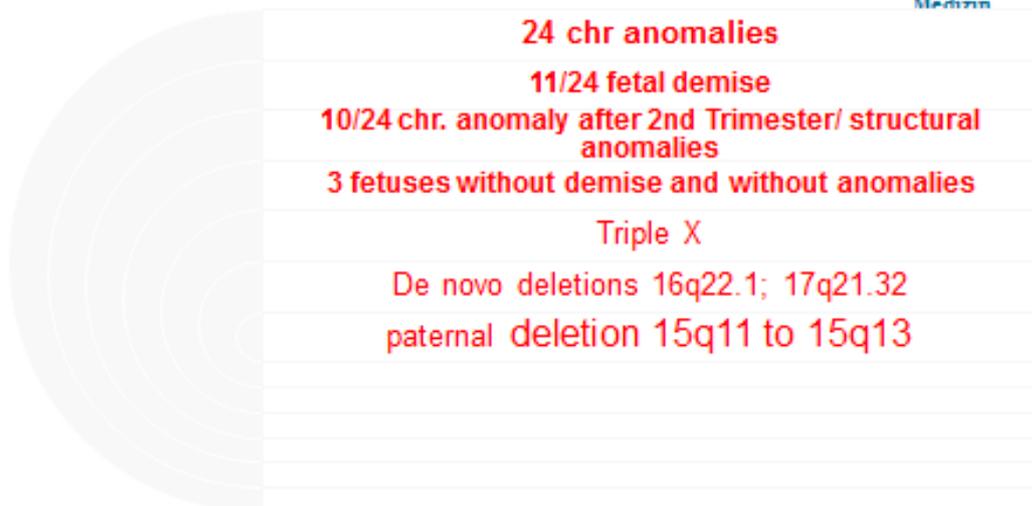
K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diemel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Siljee,
G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiaens

Department of Medical Genetics, and 2Department of Obstetrics, University
Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands



Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing

K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diemel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Siljee, G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiaens



Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing

K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diemel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Siljee, G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiaens

Zusammenfassung

- Bei 10,7% der Schwangerschaften mit NT > 3,5mm wäre Chromosomenstörung durch Verwendung von NIPT übersehen worden
- Die meisten Feten mit chromosomalen Anomalien hatten allerdings IUFT oder wären beim Organscreening (FB) aufgefallen.
- Dieses nationale holländische Screening Programm spricht für limitierten klinischen Benefit der NT (unstrittig für Chromosomenstörungen) bei gleichzeitig möglichem NIPT.

Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing

K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diemel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Siljee, G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiaens



Fetale Fehlbildungen

- In 34 Fällen: Fetale Fehlbildungen ohne Chromosomenstörungen
- TOP in 15 Fällen (44,1%).
- In 11 Fällen Vitium

Der Verzicht auf das sonographische Ersttrimesterscreening führt zu einer Verzögerung der Diagnose dieser Fehlbildungen bis in das 2. Trimester

NB: In Holland ist das sonographische Ersttrimesterscreening nicht weit verbreitet da es nicht genügend ausgebildete FÄ gibt.

Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing

K. D. Lichtenbelt, B. D. M. Diemel M. P. H. Koster, G. T. R. Manten, J. Siljee, G. H. Schuring-Blom and G. C. M. L. Page-Christiaens

NICHT diagnostisch

2. cfDNA-Tests sind Screening-Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch einen invasiven Eingriff (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) abzuklären, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.

Geburtshilfe
und feto-maternal
Medizin



NIPT

≠

NIPD

Indikation zur invasiven Diagnostik

- NT >95 Perzentile bzw >3,5mm
- Fetale Fehlbildungen
- Frühe Wachstumsrestriktion
- Erhöhtes Risiko nach ETS (Cut off)
- Auffällige maternale Biochemie



- Wunsch der Schwangeren

Enlarged NT (≥ 3.5 mm) in the first trimester – not all chromosome aberrations can be detected by NIPT

362 Feten zur invasiven Diagnostik nach DG der verbr. NT (≥ 3.5 mm).

311 CVS

51 AC

Chromosomale Untersuchung mit QF-PCR, Karyotypisierung und whole genome SNP array.

- In einem signifikanten Prozentsatz (2-10%) der Fälle würden durch NIPT chromosomale Aberrationen unerkannt bleiben
- Zeitverzug durch NIPT ebenso evident; -"Verschleppung" der definitiven Diagnose bei etwa 30%
- Eminent hohe Bedeutung des "PRETEST Counselling"

Enlarged NT (≥ 3.5 mm) in the first trimester – not all chromosome aberrations can be detected by NIPT

Malgorzata I. Srebnik, Merel C. de Wit, Karin E. M. Diderich, Lutgarde C. P. Govaerts, Marieke Joosten, Maarten F. C. M. Knapen, Marix J. Bos, Gerda A.G. Looije-Bruinsma, Mieke Konijnen, Azile T. J. I. Go, Robert Jan H. Galjaard and Diane Van Opstal
Department of Clinical Genetics, Erasmus Medical Center, Wytemaweg 80,
3015, CN, Rotterdam, The Netherlands

Srebnik *et al. Molecular Cytogenetics* (2016) 9:69

„Neue Indikationen“ zur invasiven Diagnostik

Positiver NIPT-Befund muss durch

geeignete Form der invasiven

Diagnostik bestätigt werden

Situation bei St. P. NIPT

- „Genetisches Sonogramm“ vs. Fehlbildungen im 2 Trimenon
- Form der invasiven Abklärung nach pos. NIPT

Welche Punktion ist geeignet?

- Bei Diskordanz zwischen NIPT und Sonographie:
Amniozentese Methode der Wahl
- Falls NIPT und Sono „übereinstimmen“ auch **CVS**
möglich

Nach Diagnose von isolierten oder komplexen fetalen Fehlbildungen :

- ⇒ große Varianz der zugrundeliegenden genetischen Befunde
- ⇒ Analyse mit cfDNA unzureichend und kontraindiziert
bei 7%-8% werden, strukturelle chromosomale
Aberrationen gefunden die mit cfDNA unentdeckbar wären

Genetik bei Fehlbildungen

- rund 30 % eine mittels FISH diagnostizierbare Trisomie
- Karyogramm weitere 5 % unbalancierte chromosomale Fehlverteilungen.
- Microarray-Analyse bei weiteren 6 % pathogene „copy number variants“, das sind Mikrodeletionen oder -duplikationen.

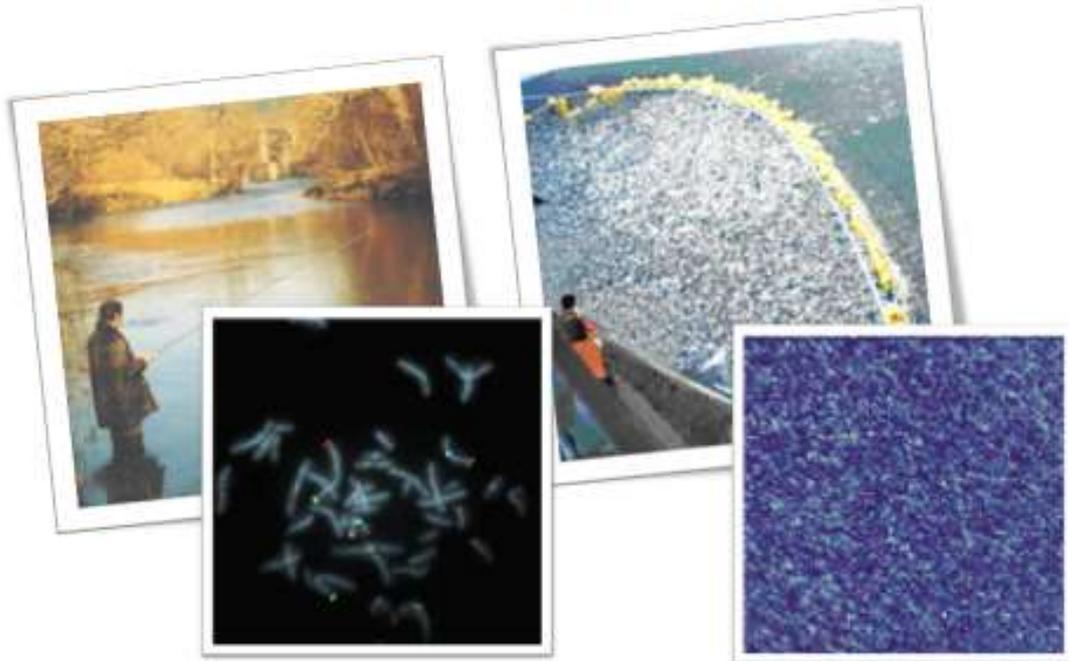
Chitty, Prenatal Diagnosis 2017

Welche genetische Labordiagnostik aus den gewonnenen Zellen ist dann möglich?

- Klassische Karyotypisierung (G-Banden Technik 7-10 Mio. Basen)
- FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
- *Quantitative Echtzeit-Polymerase Kettenreaktion (qPCR)*
- *Molekulargenetische submikroskopische Untersuchung mit vergleichender genomischer Hybridisierung (Array CGH) 25000-100000 Basen*
- Einzelgenanalyse

FISH

MICROARRAY



WHAT EXACTELY IS A MICORARAY?

"Gene chip" that allows very rapid, automated, simultaneous analysis of thousands of different DNA sequences

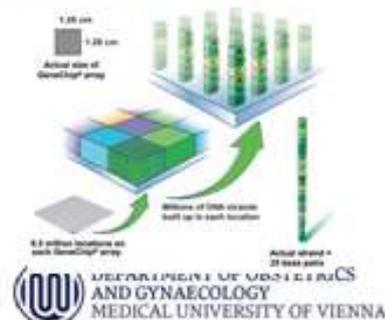
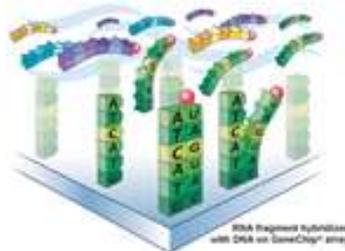


DNA-Microarray ist ein technisches Verfahren aus der Halbleiterindustrie um eine Identifikation und Aktivitätsmessung an bestimmten Genen vorzunehmen.

Ende der 1980er Jahre von Stephen P. A. Fodor entwickelt.
Der erste kommerziell vertriebene DNA-Chip wurde im Jahr 1994 von der Firma Affymetrix auf den Markt gebracht.

Microarray

- Für diese Untersuchungsmethoden werden das zu analysierende genetische Material auf etwa 1 cm² große Glas- oder Nylonsubstrate aufgebracht.
- Die einzelnen Felder auf dem Microarray sind dabei mit unterschiedlichen Fragmenten aus einzelsträngiger, fluoreszenzmarkierter DNA oder RNA beschichtet.
- Die zu untersuchende Probe wird zunächst mit einem weiteren Fluoreszenzfarbstoff markiert und anschließend auf das Microarray aufgebracht.
- Liegt eine der auf dem Microarray komplementäre Nukleinsäuresequenz vor, so kommt es zur Bindung der Probe an das Substrat. Dabei entsteht eine Mischfarbe aus den beiden Fluoreszenzfarbstoffen, die dann mit Hilfe hochauflösender Laserkamera, auf ihre Position, Wellenlänge und Intensität detektiert werden kann.



ANALYSIS OF RESULTS

The collage illustrates the workflow from sample collection to data analysis. On the left, a person in a white lab coat holds a microarray chip. In the center, a computer monitor displays a microarray image with the word 'Allele' overlaid. To the right, there are several software interfaces: a central window showing a grid of spots with color-coded intensity, a window titled 'RefSeq' showing gene information, and a window titled 'OMIM' showing clinical information. Arrows indicate the flow of data from the microarray to the analysis software.

Sekundäres SCREENING auf T21



3. CfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Ersttrimester Screening mittels Combined-Test eingesetzt werden.

M.Schmidt et al, Ultraschall in der Medizin 2015,36:507-510

72

Sekundäres SCREENING auf T21



- „Intermediäres Risiko“
- 1:10 und 1:1000
- (oder 1:50 und 1:2500)

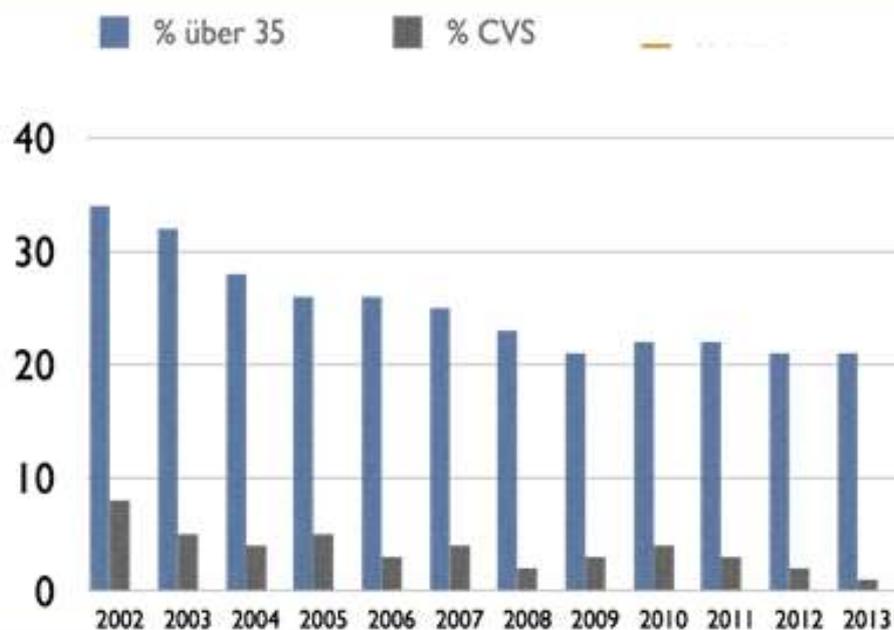
UNIQA übernimmt NIPT Kosten ab > 1:2500



73

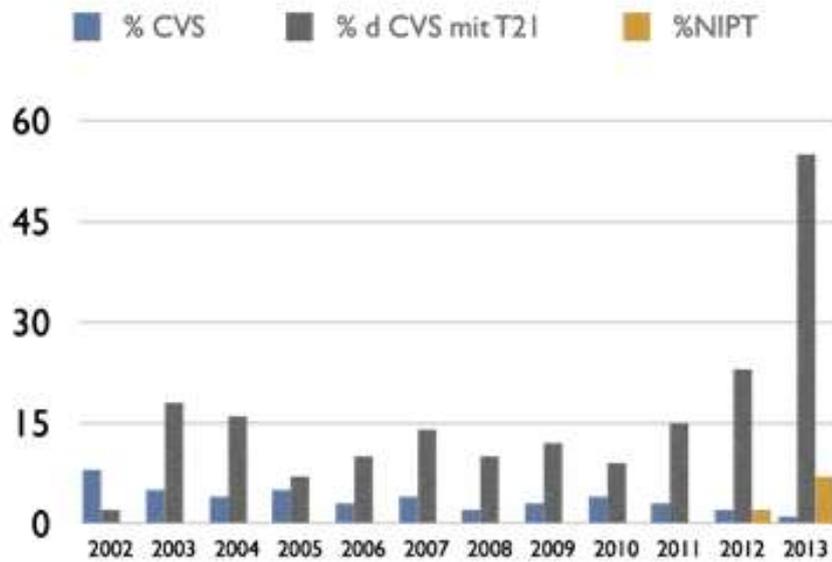
ERFAHRUNGEN UND ZAHLEN AUS DER PRAXIS

Private Fetalmedizin Ordination Screening



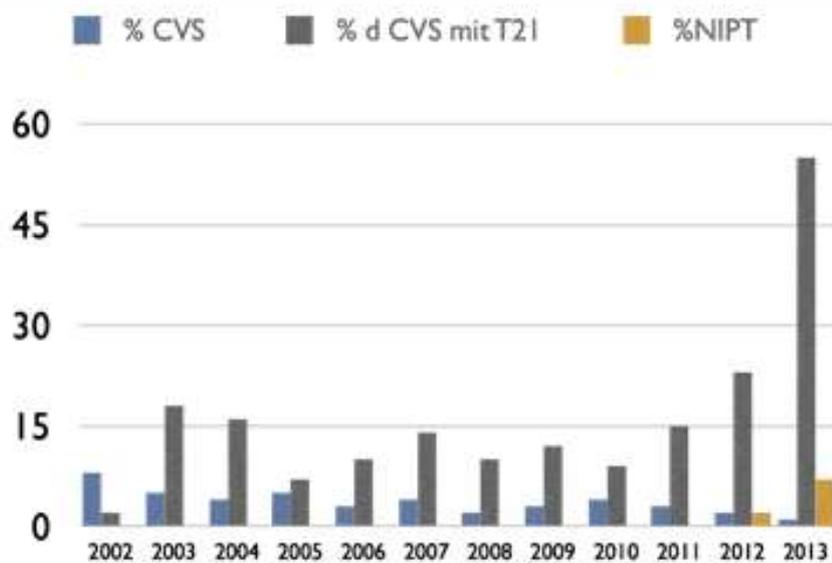
2002-2013

Private Fetalmedizin OrdinationScreening

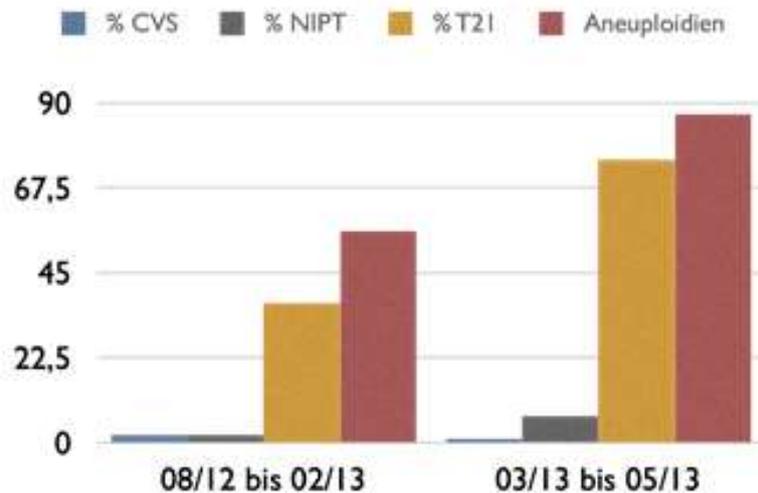


2002-2013

Private Fetalmedizin OrdinationScreening



2002-2013



8/12-5/13



First-line Screening auf T21

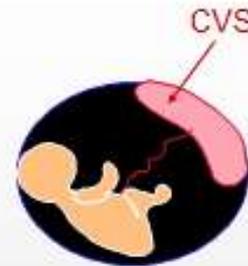


4. cfDNA-Tests können auch als primäres Screening-Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.



FetoMed

PRIMÄRES SCREENING



Harmony™
PRENATAL TEST

SSW 10+:

- Bestimmung GA (SSL)
- NIPT Blutabnahme
- CT Blutabnahme (Papp-A, PLGF)

SSW 12+:

- Detailliertes Erstrimester US Screening
- Besprechung NIPT Ergebnis und PE/UGR Risiko
- Entscheidung über invasive PND

- NIPT: Hohes Risiko
- Fehlbildung(en)
- NT $\geq 3,5$ mm

Quelle: Kypros Nicolaides, NIPT website auf www.riiasax.com

80



DEPARTMENT OF OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

6. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Expanding NIPT menus

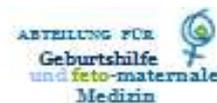


- Sex chromosome conditions
 - Monosomy X
 - XXX, XXY, XYY, XXYY
 - Expanded panels

| Prevalence |
|---|
| - 22q11 deletion syndrome 1/1,000 ² – 1/2,500 ³ |
| - 1p36 deletion syndrome 1/10,000 ⁴ |
| - Prader Willi syndrome (15q11.2 - paternal) 1/10,000 ⁵ |
| - Angelman syndrome (15q11.2 – maternal) 1/12,000 ⁶ |
| - Cri-du-chat syndrome (5p15.3) 1/50,000 ⁷ |
| - Wolf Hirschhorn syndrome (4p16.3) 1/50,000 ⁸ |
| - Jacobsen syndrome (11q23) 1/100,000 ⁸ |
| - Langer Giedion syndrome (8q24.1) unknown (rare) |
- } Combined prevalence:
1 in 500 live births¹

1. March of Dimes, December 2009. Retrieved January 2013 at http://www.marchofdimes.com/baby/birthdefects_chromosomal.html. 2. Grati et al. Prenat Diagn. 2015 Aug;35(8):801-9 3. Burn and Goodship. (1996) Congenital heart disease. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd edn. Vol. 1, pp. 767-828. 4. Shapiro et al. Am J Hum Genet. Sep 1997; 61(3):642-650. 5. Cassidy et al. Eur J Hum Genet 2009; 17: 3-13. 6. Clayton-Smith et al. J Med Genet. 1992;29:412-5. 7. Niebuhr E. Hum Genet. 1979 Nov 16;44(3):227-75. 8. Orphanet Report Series – Prevalence and incidence of rare diseases. Number 1, January 2015.

Quelle Max Schmid



- Sex chromosome conditions
 - Monosomy X
 - XXX, XXY, XYY, XXYY
 - Expanded panels

| Prevalence |
|---|
| - 22q11 deletion syndrome 1/1,000 ² – 1/2,500 ³ |
| - 1p36 deletion syndrome 1/10,000 ⁴ |
| - Prader Willi syndrome (15q11.2 - paternal) 1/10,000 ⁵ |
| - Angelman syndrome (15q11.2 – maternal) 1/12,000 ⁶ |
| - Cri-du-chat syndrome (5p15.3) 1/50,000 ⁷ |
| - Wolf Hirschhorn syndrome (4p16.3) 1/50,000 ⁸ |
| - Jacobsen syndrome (11q23) 1/100,000 ⁸ |
| - Langer Giedion syndrome (8q24.1) unknown (rare) |
- } Combined prevalence:
1 in 500 live births¹

1. March of Dimes, December 2009. Retrieved January 2013 at http://www.marchofdimes.com/baby/birthdefects_chromosomal.html. 2. Grati et al. Prenat Diagn. 2015 Aug;35(8):801-9 3. Burn and Goodship. (1996) Congenital heart disease. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd edn. Vol. 1, pp. 767-828. 4. Shapiro et al. Am J Hum Genet. Sep 1997; 61(3):642-650. 5. Cassidy et al. Eur J Hum Genet 2009; 17: 3-13. 6. Clayton-Smith et al. J Med Genet. 1992;29:412-5. 7. Niebuhr E. Hum Genet. 1979 Nov 16;44(3):227-75. 8. Orphanet Report Series – Prevalence and incidence of rare diseases. Number 1, January 2015.

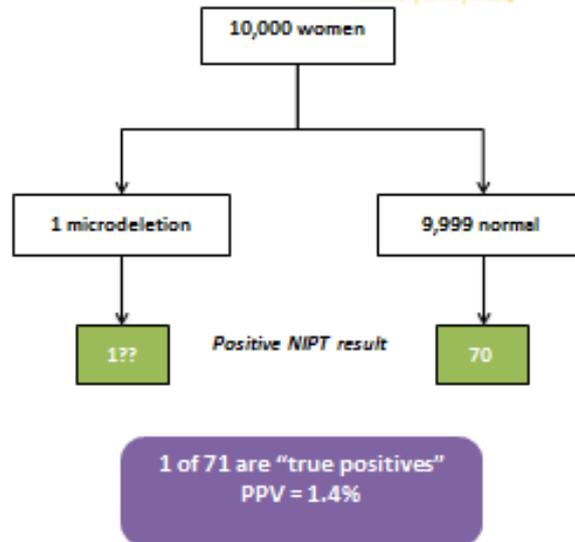
Positive predictive value (PPV) for a rare condition



Example: 1p36 deletion
 Deletions range from: 1.5 Mb to >10.5 Mb¹
 15% of deletions < 3Mb¹
 MPSS only analyzed for >3Mb deletions²

Prevalence:
 1 in 10,000²

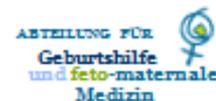
Test accuracy:
 60-97% detection²
 0.7% false positive²



1. Hellstedt et al, Am J Hum Genet. 2003;72:1200-12.
 2. Shapiro et al, Am J Hum Genet. 1997;61:542-50.
 3. NIPT lab commercial claims on website (accessed March 9, 2015) – no published data

Quelle: Max Schmid

Take Home Message



- Mikrodeletionen und Duplikationen (CNV) sind nur aus fetalen Proben mittels Array CGH „sicher“ zu finden
- Zuverlässige Erkennungsraten lassen sich bei der Untersuchung der cfDNA nicht berechnen
- „hohe“ falsch positiv Rate (>1%) bei geringer Prävalenz ergibt positiv prädiktive raten von nur 4-5 % für die meisten pathol. CNV
- Theoretische Detektion maternaler CNV's oder maternaler Tumore
- ⇒ cfDNA Screening für patholog. CNV's ist nicht empfohlen

Take Home Message

- Das FTS (=ETS) mit früher Organ Beurteilung bzw. Fehlbildungsdiagnostik und Einbeziehung von maternalen und biochemischen Parametern stellt die Entscheidungsgrundlage für Art und Umfang weiterer Untersuchungen dar.
- Es werden mehr als 50% der relevanten fetalen Fehlbildungen erkannt.
- verbreiterte Nackentransparenz und oder auffällige maternale Biochemie sind hinweisend auf genetische und strukturelle Anomalien.
- Es können Bereiche hoher, mittlerer (= intermediärer) und geringer Wahrscheinlichkeiten herausgearbeitet werden.
- Das individuelle Bedürfnisprofil der Schwangeren für das weitere Vorgehen muss so ermittelt werden.
- Im Kollektiv jüngerer Schwangere und bei altersbedingt geringer Prävalenz oder bei seltenen submikroskopischen Strukturanomalien ist der PPV des Screenings trotzdem gering.
- Eingriffs assoziierte Verlustraten nur 1 bis 2 auf 1000.
- Testversagen = höhere Rate pathologischer Befunde.

NIPT Inseleösung- kein US

- Alle Fehlbildungen würden "primär" übersehen werden
- Die Möglichkeit der invasiven Abklärung und die Inanspruchnahme der submikroskopischen detaillierten Untersuchungstechniken würde fehlen
- Die NIPT Limits würden negiert werden

NT Screening-US Screening

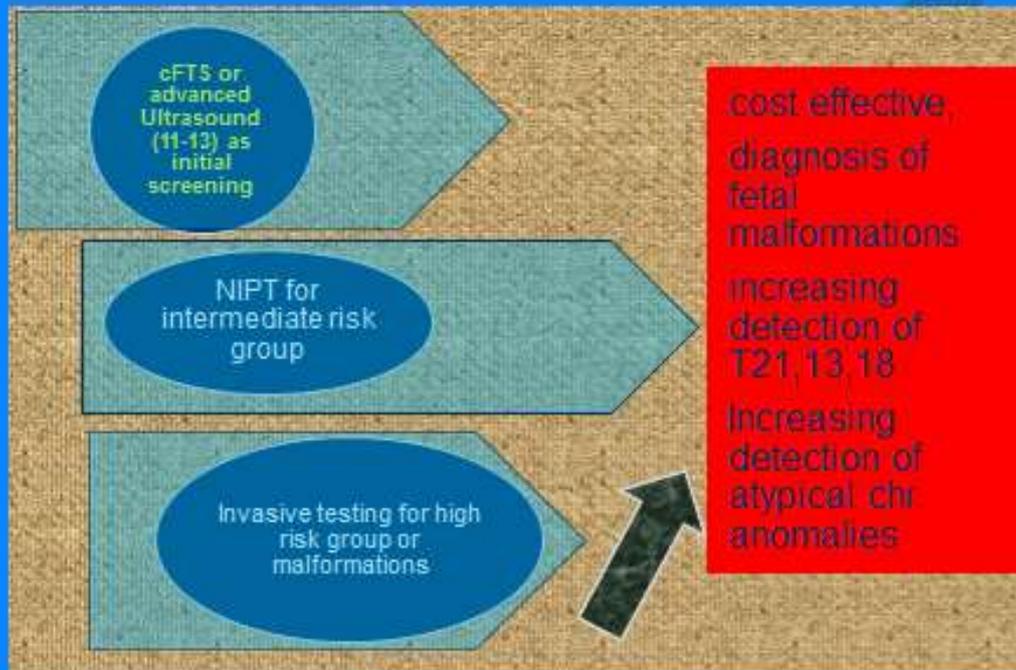
- **Ultraschall immer noch sehr wichtig**
 - billiger
 - schneller
 - von den Klientinnen gewünscht
 - ermöglicht Screening nach strukturellen Auffälligkeiten und anderen ungünstigen Schwangerschaftsausgängen

Zusammenfassung

- **WAS NIPT KANN**
 - Screening auf T21 (T13,T18)
 - Primäres Screening in allen Altersgruppen
 - Sekundäres Screening nach Combined Test

- **WAS NIPT KANN NICHT**
 - Diagnose
 - Screening auf Fehlbildungen (NTD)
 - Screening auf Plazentainsuffizienz
 - Screening auf Frühgeburt
 - eingeschränkt: Mikrodeletionen, XO

The best out of 2 worlds



Coverage By Public Health Systems Varies Across Markets NIPT

Primary Model is currently available in BE, NL and PT (Azores Island)

| | Contingent Model/ High Risk | Primary Model |
|-------------------|---|--|
| National | UK, risk >1:150, in place from 2018, price ~ 275 £ | BE, all pregnant women, 260 € per test from July '17 NL, all pregnant women, 460 € (175 € copayment), only WGS by Genetic centers (TRIDENT 2) |
| | FR, risk >1:1000, in place in 2018, price tbd | |
| | DE, evaluation for high risk ongoing, decision in 2019 | |
| | CH, risk >1:1000, only MPS, price 800 CHF | |
| | NO, >1:250 based on FTS for women ≥38, in place soon | |
| | AU, assessment in development, decision in 2018 | |
| Regional/Targeted | ES, public tenders, high and intermediate risk, price tbd | PT, The Azores region, NIPT first line for women over 35 years |
| | IT, public tenders, high/intermediate risk, price ~ 250 € | |
| | DK, high and intermedium risk, price ~ 4,200 KR | |
| | SE, covered from public hospital budget for high risk in some regions | |
| | FI, covered by some public hospitals for high risk | |
| | CA, Ontario and British Columbia cover for high risk CN, some developed cities provide reimbursement, 1400 – 2400 CNY per test | |

Diskussion im Anschluss

10.15 Uhr Fakten zu Pränataldiagnostik – Teststrategien und Auswirkungen

Vortrag Univ.-Prof. Dr. Dieter Bettelheim (DB), Univ. Klinik für Frauenheilkunde im Allgemeinen Krankenhaus Wien, Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin

- Moderatorin: Fragt nach der Praxis im AKH.
- Antwort DB:
 - Weist auf das Paradox hin, dass „Gesundheit nichts kosten darf“, im Gegensatz zu anderen Lebensbereichen, wie etwa zu Autos. Das AKH sei für eine gewisse Klientel zuständig, das traditionell eher schlechter ausgestattet ist. Es stelle den NIPT kostenfrei für Schwangerschaften „mittleren Risikos“ bereit. Auf Nachfrage der Moderation erklärt DB, dass es sich dabei um eine Risikogruppe handle, die mit Risikoberechnungen im Ersttrimesterscreening (Ultraschall), erhoben werde. Dieses Screening werde entlang von Qualitätskriterien durchgeführt. Diese Qualitätskriterien einzuhalten sei wichtig. Noch könnten auf zellfreier DNA basierende Tests (NIPT) kostenfrei abgegeben werden.
 - Im privaten Bereich müsse jede Beratung eine Information über NIPT inkludieren. Freilich sei unklar, ob das in der Praxis auch passiere und angesichts der knappen dafür zur Verfügung gestellten Ressourcen auch wirklich durchgeführt werden könne.
 - DB weist auf den Widerspruch hin, dass Gynäkologen zwar zur Aufklärung über Pränataldiagnostik verpflichtet seien, sie dafür aber kaum bezahlt werden. DB meint, es wäre „alles ein klein bisschen verlogen.“
- Frage aus Publikum (HTA): Weist darauf hin, dass es verschiedene Tests von verschiedenen Anbietern gebe und fragt, ob sich (in Österreich/Wien) der Harmony-Test tatsächlich durchgesetzt habe und warum dem so sei. Zudem fragt sie, was in der Praxis mit den Proben passiere, wenn diese bei einer NIPT außer Haus geschickt werden.
- Antwort DB: Alle Proben werden temperatur- und bruchgeschützt versandt, damit ihnen nichts passieren kann. Es gebe mehrere Standorte von NIPT-Anbietern in Europa und eine Zentrale in den USA. Die verschiedenen Anbieter arbeiten mit unterschiedlichen Systemen. Der Zeitverlust zwischen den USA und Europa sei nicht relevant. („Blut nach Los Angeles zu schicken dauert nicht länger als bis zum Bodensee.“) Der Harmony-Test habe sich deswegen durchgesetzt, weil es sich dabei um den Test mit den meisten wissenschaftlichen Arbeiten handle.
- Anmerkung aus Publikum (Patientenanwaltschaft): Berichtet über Beschwerden von Frauen darüber, dass Tests privat bezahlt werden müssen. Dabei würden viele Frauen von der falschen Prämisse ausgehen, dass es notwendig sei, diese Tests zu machen, obwohl „Risiken im Promillebereich“ liegen. Frauen werde oft Angst gemacht und die Pränataldiagnostik sei ein „sehr großes Geschäft“. Man müsste deutlich differenzierter darüber diskutieren, dass einerseits Frauen „flächendeckend eingeredet“ wird, dass sie riskieren, etwas zu übersehen, wenn sie Privatleistungen nicht in Anspruch nehmen, obwohl Risiken sehr niedrig seien. Insbesondere wäre es falsch, Frauen zu „diffamieren“, etwa indem ihnen vorgeworfen wird, dass ihnen etwas „nichts wert“ sei, wenn sie sich auf

die im Mutter-Kind-Pass vorgesehenen Untersuchungen beschränken, und keine privat zu bezahlenden zusätzlichen Tests machen würden.

- Antwort DB: Risiken sind nicht im Promillebereich sondern höher. Hängen von Alter der schwangeren Frau und Schwangerschaftswoche ab. Frauen würden auch nicht von ÄrztInnen verängstigt werden. Umgekehrt würden ÄrztInnen von Gerichten „gegängelt“ werden. Insbesondere höchstgerichtliche Urteile haben den Druck auf die Pränataldiagnostiker erhöht.
- Frage nach Lebendgeborenen mit Down Syndrom
- Moderation hält fest: „Wir haben leider keine Daten.“
- Anmerkung aus dem Publikum (aktion leben Österreich): Es wäre wichtig, den Hinweis auf Pränataldiagnostik im Mutter-Kind-Pass mit einem Hinweis auf Schwangerenberatung zu ergänzen. Der aktion leben wäre es ein Anliegen, dass der Hinweis auf die Schwangerenberatung in den MUKI-Pass und in das Begleitheft kommt.
- Anmerkung aus dem Publikum (Gynäkologie): An frühem Ultraschall in der Schwangerschaft führe kein Weg vorbei. Vorteil von NIPT wäre die sehr frühe Entdeckung.
- Antwort DB: Sieht Gefahr, dass keine weiteren Untersuchungen gemacht werden, wenn NIPT flächendeckend eingeführt wird.
- Anmerkung aus dem Publikum (Gynäkologie): Eine Blutabnahme sei für jeden möglich, aber Ultraschall sei von den Fähigkeiten abhängig.
- Frage von Moderation: Fragt nach Beratung.
- Antwort DB: Idealerweise sollten Frauen schon vorher wissen, warum sie Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen und was heraus kommen könnte; in der Praxis sei es aber oft so, dass eine schwangere Frau „nur das Gute erhofft“, und dann „aus allen Wolken fällt“, wenn Ergebnis anders als erwartet sei. Am AKH gebe es den Vorteil von mehreren Psychologinnen, die Patientinnen „auffangen“ können. Wichtig wäre, Frauen zu informieren, was es alles gebe, und sie auch darauf hinzuweisen, dass sie dann entscheiden müssen.
- Moderation: Berichtet von eigenen Erfahrungen mit dem „Tripple-Test“ vor 19 Jahren und den Schwierigkeiten, dessen Ergebnisse zu verstehen.
- Antwort DB: Meint, dass sich das in der Zwischenzeit verbessert habe, weil nun eine direkte Kommunikation mit Patientinnen vor und nach den Untersuchungen stattfinde.
- Moderation: Wer bezahlt NIPT am AKH?
- Antwort DB: Unklar, wer das bezahlt. Ärztlicher Direktor habe das 2012 beschlossen. In Diskussion wird ergänzt, dass das AKH aus dem eigenen Budget bezahle – vermutlich mit günstigeren Vertragsbedingungen mit dem Testanbieter.
- Frage aus Publikum (HTA): Es gebe die Sorge, dass Wien ein Einzugsgebiet für andere Bundesländer wäre. Bestätigt die Praxis diese Sorge?
- Antwort DB: Das könne stimmen. Aber an AKH sei jeden Tag ein Frauenarzt damit beschäftigt, Patientinnen zu „scrutinieren“; viele Frauen werden wieder an andere Spitäler weiter geschickt, weil AKH ein begrenztes Kontingent (von 2.500 Geburten pro Jahr) habe.

NIPT Tests Ethische Herausforderungen

Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. Dagmar Schmitz
Uniklinik RW TH Aachen



Nicht-invasive pränatale Tests

Ethische Herausforderungen

Dagmar Schmitz

Übersicht

1. Die Struktur ethischer Herausforderungen
2. Ärzte und Schwangere
3. NIPT – eine Chance?
4. Eckpunkte einer möglichen Regulierung
5. Offene Fragen



By Lennart Nilsson, 1965

1. Indikation oder Information? Die Rolle des Arztes im Umgang mit nicht-invasiver Pränataltestung
 - BMBF ELSA Diagnostik
 - Ethisch-theoretische und empirische Analyse des ärztlichen Handlungsfeldes im Umgang mit NIPT
 - 2013 – 2016
 - U.a. Schmitz D, Henn W, Rolfes V, Ohnhäuser T. Gut gerüstet? Ärztliche Beratung im Kontext genetischer Pränataldiagnostik in Deutschland, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2017; 77(01): 31-35

2. The fetus as a patient – a sustainable approach to clinical interactions in new fetal medicine?
 - BMBF Internationale Klausurwochen
 - 2015 – 2017
 - Schmitz D, Clarke A, Dondorp W. The fetus as a patient. A contested concept and its normative implications. Routledge 2018

Die Struktur ethischer Herausforderungen

Internal Morality

- Medizin als praktische Wissenschaft
- Intrinsisches Ziel ärztlichen Handelns ist das Patientenwohl

Professionsethische Ausformulierung

“The proper function of this morality is not to solve problems, but rather to give physicians an identity as professionals.”

Arras, J.D. A method in search of a purpose: The internal morality of medicine. The Journal of Medicine and Philosophy, Volume 26, Issue 8, 1 January 2001, Pages 643–662.

- Nicht statisch, - kontinuierlich im Diskurs mit gesellschaftlichen Erwartungen

Die Struktur ethischer Herausforderungen

External Morality

- Ethik der Würde und Rechte

Medizinethische Ausformulierung

- Achtung und Unterstützung der Selbstbestimmtheit von Patienten
- Gerechtigkeit im Gesundheitswesen

Seite 5

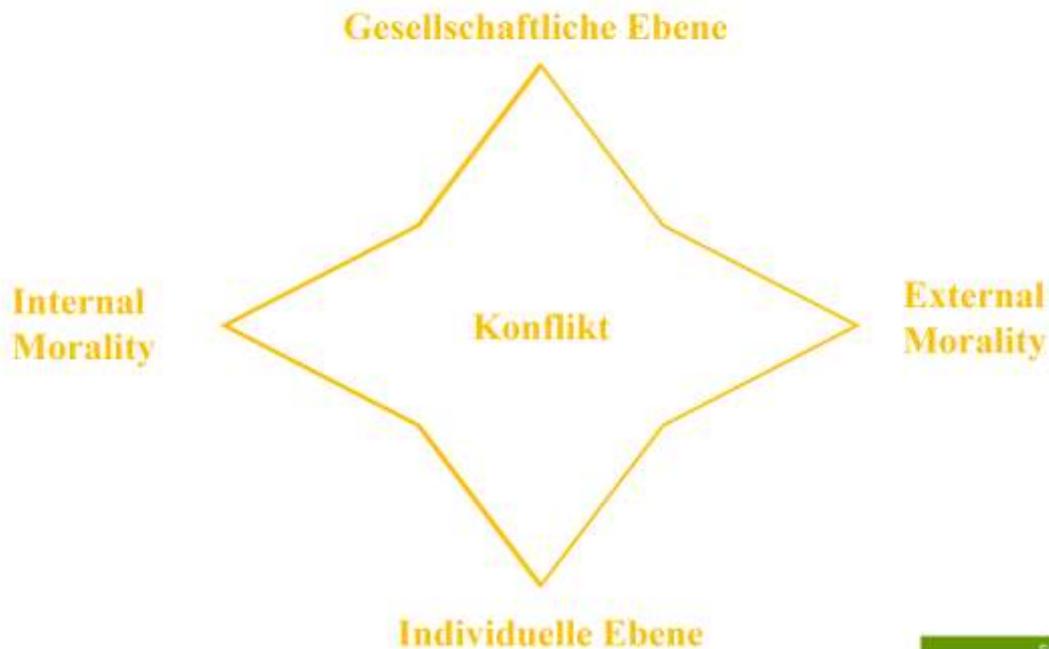
Die Struktur ethischer Herausforderungen

Ärztliche Verpflichtungen (nach Gregory/Percival):

- Wiss. und klinische Kompetenz
- Schutz und Förderung von Patienteninteressen als primäre Sorge und Motivation
- Sicherung und Stärkung der öffentl. Vertrauensstellung von Ärzten

Seite 6

Die Struktur ethischer Herausforderungen



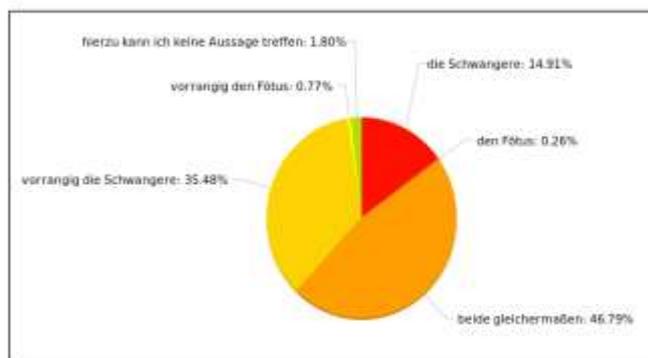
Seite 7

Ärzte und Schwangere - Internal Morality

Individuelle Ebene

Defizitäre Ausformulierung der "internal morality" im Bereich Pränataldiagnostik

- Wer ist der Patient?
- Wie kann im Kontext von Pränataldiagnostik sein Wohl verfolgt werden?



"Wen würden sie im Kontext von Pränataldiagnostik als ihren Patienten bezeichnen?" (Pilotstudie Aachen 2014, TN: 417 Gyn)

Seite 8

Ärzte und Schwangere - Internal Morality

Gesellschaftliche Ebene

- Normative Dimension des Krankheitsbegriffes in der Pränataldiagnostik vernachlässigt
- Diagnostikangebot als Legitimation für (Be-)Handlungsbedarf?
- Medizinisch/naturwissenschaftliche Deutungshoheit?

Seite 9

Ärzte und Schwangere - External Morality

Individuelle Ebene

- Häufig insuffiziente Beratungs- und Entscheidungsprozesse im Bereich der Pränataldiagnostik
- Zeitmangel und Ausbildungsdefizite auf professioneller Ebene, Mangel an Begleitforschung zu Entscheidungsprozessen
- Implementierung neuer Technologien marktgetrieben

Seite 10

Ärzte und Schwangere - External Morality

Gesellschaftliche Ebene

- Finanzielle Barrieren im Zugang zu pränataldiagnostischen Verfahren
- Fehlende Einbeziehung wichtiger gesellschaftlicher Gruppen in Regulierungsprozesse



The views of people with Down syndrome on the Non-Invasive Prenatal Test (NIPT)

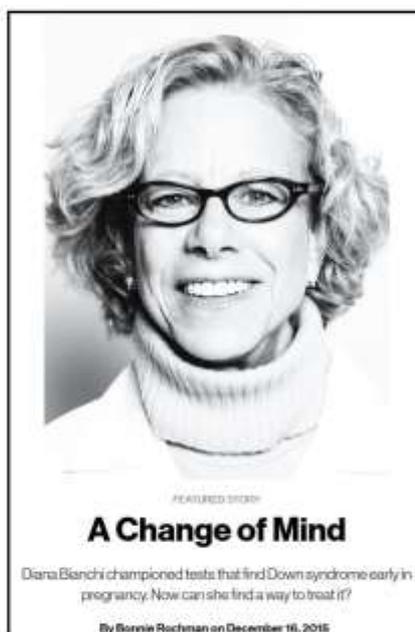
Written by
Dr Robert Berry (Project Evaluation and Social Psychology) and
Andrew Haxell (Healthcare Ethics for Educational Development,
Applied and Behavioral University of Warwick)

We were supported in this report on the authors' own and not
those of the National Council on Disability in Warwick.



Seite 11

NIPT als Chance? – Internal Morality



(MIT Technology Review)

Ärzteschaft

Pränatalmediziner fordern klare Regeln für nichtinvasive pränatale Tests

Donnerstag, 16. August 2016



©/www.photostock.com

(Deutsches Ärzteblatt)

Seite 12

NIPT als Chance? External Morality



Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Non-invasive prenatal testing: ethical issues

Nuffield Council of Bioethics 2017

“Women and couples should be able to access NIPT to enable them to find out, if they wish, whether their fetus has a significant medical condition or impairment, but only within an environment that enables them to make autonomous, informed choices, and when the potential wider harms of NIPT are minimized.” (Key recommendations)



Eckpunkte einer möglichen Regulierung



Seite 15

Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Patientenwohl

- Ärzte müssen Position beziehen
- die Schwangere ist primäre Adressatin der Pränatalmedizin
- Ärztliche Verpflichtung gegenüber
 - dem Wohl der Schwangeren!
 - dem fetalen Wohl?
 - dem Wohl des zukünftigen Kindes?

L. McCullough, F. Chervenak. The Fetus as a Patient: An Essential Ethical Concept for Maternal-Fetal Medicine. (J Mat. Fet. Med. 1996 5:115-119)

Seite 16

Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Krankheitsbegriff

- In Aufklärung und Beratung vor Pränataldiagnostik klare Trennung zwischen präventiven/therapeutischen und selektiven Zielsetzungen
- Es gibt keine medizinische Indikation für eine Diagnostik ohne präventiv-therapeutische Zielsetzung
- Konsequenzen?

A. Clarke.
Is non-directive genetic counselling possible.
(The Lancet 1991, 338:998-1001)

Seite 17

Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Autonomie

- Schutz der Autonomie der Schwangeren
- Schutz der Rechte des zukünftigen Kindes
- Kein Diagnostikangebot, das z.B. das Recht auf Nichtwissen des zukünftigen Kindes verletzen könnte.

Joel Feinberg
"The child's right to an open future" In: Aiken, W., LaFollette, H. (eds.) Whose child? Littlefield, Adams & Co, 1980, p. 124 - 153.

Seite 18

Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Gerechtigkeit

- Fair equality of opportunity
 - Diagnostik als Kassenleistung nur bei präventiver oder therapeutischer Zielsetzung?
 - In den übrigen Fällen Erstattung der Kosten auf Antrag bei fehlenden finanziellen Möglichkeiten?

Seite 19

Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Gerechtigkeit

- Gesellschaftlicher Diskurs zu Regulierungsprozessen
 - Bei präventiv/therapeutischer Zielsetzung
 - Bei informativ/selektiver Zielsetzung
- Unter Einbezug aller relevanten Gruppen

Jürgen Habermas,
Erläuterungen zur Diskursethik.
Suhrkamp 1991

Seite 20

Eckpunkte einer möglichen Regulierung

Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening.

Dondorp W et al. on behalf of the European Society of Human Genetics and the American Society of Human Genetics.

EJHG 2015:23, 1438-1450



Seite 21

Eckpunkte einer möglichen Regulierung



Internal Morality (Empfehlungen)

- Ausweitung auf Mikrodeletionen etc. aktuell nicht empfohlen
- Keine Vermischung von selektiven und präventiven Zielsetzungen
- Proaktive (professions-)ethische Debatte zu den zukünftigen Zielen von Pränataldiagnostik
- Proaktive (professions-)ethische Debatte zum Umgang mit dem fetalen Patienten (Konflikt zur Verpflichtung gegenüber der reproduktiven Autonomie)

Seite 22

External Morality (Empfehlungen)

- Verantwortung des Gesetzgebers
 - Fairer Zugang zu Ressourcen
 - Qualitätskontrollen (Labor, Beratung, Qualifikation der Ärzte)
- Proaktive gesellschaftliche Debatte zu den zukünftigen Zielen von Pränataldiagnostik
- Proaktive gesellschaftliche Debatte zum Umgang mit dem fetalen Patienten (Schutz des Rechtes of Nichtwissen des zukünftigen Kindes, Konflikt zwischen reproduktiver Autonomie und elterlicher Verantwortung)

Seite 23

Offene Fragen

Warum Pränataldiagnostik?

- In präventiv/therapeutischer Zielsetzung (medizinische Indikation)
- zur Stärkung der Selbstbestimmtheit der Schwangeren (informative/selektive Zielsetzung)

Grenzen der Pränataldiagnostik?

- Aussagekraft der (genetischen) Information
- Rechte des zukünftigen Kindes
- Gesellschaftlich gesetzte Grenzen

Seite 24

Danke für ihre Aufmerksamkeit!

Diskussion im Anschluss

11.05 Uhr Ethische Herausforderungen heute und in Zukunft

Vortrag Priv-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Dagmar Schmitz (DS)

- **Moderation** bedankt sich für Zeitdisziplin. Begrüßt Christiane Druml von der österreichischen Bioethikkommission, auch, weil die eben geschilderte Diskussion auch in Österreich zu führen sei.
- **Frage aus dem Publikum** (HTA): Bedankt sich für Zusendung eines Artikels zum Fall „Dänemark“ und fragt, was in der Praxis passiere, wenn Pränataldiagnostik PND und NIPT flächendeckend angeboten werden? Wie gehen andere Länder damit um?
- **Antwort DS:** Entscheidend sei nicht das Testverfahren an sich, sondern wie dieses eingesetzt werde. In Dänemark gebe es ein flächendeckendes Screening mit hoher Inanspruchnahme und hohen Abbruchraten nach einer Down Syndrom-Diagnose. Das habe sich durch die Hinzufügung von NIPT in das Screening nicht verändert. Im Vergleich zu anderen Ländern zeige sich, dass die Art des Zugangs zur PND den gesellschaftlichen Umgang damit präge, weil diese „ein Signal“ setze. Die Datenlage sei international jedoch schlecht, insbesondere in Österreich wissen wir ganz wenig. [...] Das wäre wohl unterschiedlich. In den USA gehe man von Abbruchraten um 70% aus, in Großbritannien seien diese deutlich höher, scheinen jedoch in der letzten Zeit zu sinken. Warum dem so sei, wisse man nicht. Wichtig wäre aber, ethische Debatten nicht nur hier anzusetzen. Man müsse immer bedenken, was signalisiert werde.
- **Frage aus dem Publikum:** Gibt es einen Zusammenhang mit Verschränkung von Angeboten?
- **Antwort DS:** Dieser Zusammenhang wurde in Publikationen nicht gesehen. Allerdings sei der Zeitdruck durch NIPT weniger hoch, es sei möglich, dass es nun mehr Zeit zum Überlegen gebe. Das könne schon eine Bedeutung haben, auch durch andere Art der Schwangerschaftsabbrüche zu einem früheren als zu einem späteren Zeitpunkt. Eine Hypothese sei insgesamt, dass es durch die NIPT mehr Zeit gebe und dadurch Abbruchraten insgesamt nicht steigen, sondern sinken könnten. Aber es gebe keine guten Daten zu den lebendgeborenen (Down Syndrom-)Kindern nach PND, auch in Deutschland nicht. Daher fehle letztlich Evidenz.
- **Moderation:** Hinweis auf steigendes Alter von Müttern und gleichbleibende Zahlen von Down Syndrom trotz Abbrüchen.
- **Frage aus dem Publikum** (Bioethik-Kommission): Gibt es Diskurse in diesen Ländern? Ist da in Dänemark etwas passiert? Wurde das diskutiert? Wie stellen sich Betroffene zu diesem Thema?
- **Antwort DS:** Es gebe insgesamt sehr wenige Debatten. Ein Grund dafür sieht DS in der starken „Medikalisierung von Schwangerschaften“. Insbesondere in Dänemark habe es keine nennenswerte gesellschaftliche Debatte gegeben, eine solche würde nun in Großbritannien entstehen, auch in den Niederlanden. In den Niederlanden gebe es insgesamt einen anderen Umgang mit Schwangerschaften. In Deutschland gehe man davon aus, dass 75% aller schwangeren Frauen eine spezielle PND machen, das sei in den Niederlanden, wo Hebammen eine größere Bedeutung haben, anders. Insgesamt seien es aber nur einzelne Länder, die eine Debatte fordern. Allerdings würde auch die Ausweitung von NIPT von Down Syndrom zu andern/weiteren Syndromen dazu führen,

dass es eine stärkere Debatte geben könnte. NIPT sei ja nicht nur mehr ein „Problem von Down Syndrom“.

- **Anmerkung aus dem Publikum** (Bioethik-Kommission): Festhalten von drei Aspekten: Erstens, in diesem Bereich sei nicht nur die Medikalisierung von Bedeutung, sondern auch Aspekte unserer Geschichte und unserer Weltanschauung, die Debatten erschweren. Das habe sich auch in den Diskussionen um die Reproduktionstechnologien gezeigt. Zweitens, NIPT sei keine einzelne Maßnahme, die alleine das Ergebnis präjudiziere, es gebe auch ein anderes, unterstützendes Umfeld, daher wäre keine singuläre Antwort möglich. Drittens, Wachstumsmodelle aus dem 18. Jahrhundert würden belegen, dass Schwangerschaften schon viel früher im Fokus der Medizin waren – jedoch nicht im ersten Trimester, sondern zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft. Das habe sich nun verändert, was auch zu einer besseren Betreuung geführt habe. Ärzte, Hebammen und Frauen würden alle zur Schwangerschaft gehören.
- **Antwort DS:** Merkt an, dass es tatsächlich ein drastisches Sinken von Sterblichkeit gegeben habe, auch durch Rückgang der Anzahl von Schwangerschaften. Dennoch sei eine Schwangerschaft keine Krankheit, die medizinisch behandelt werden müsse.
- **Anmerkung aus Publikum** (Hebamme): Der Rückgang der Müttersterblichkeit liege vor allem an der Verbesserung der Hygiene.
- **Anmerkung aus Publikum** (Hersteller): Wir als kleines Österreich könnten uns andere Länder, wie Großbritannien, als Beispiel nehmen. UK habe das beste und effizienteste System, um Entscheidungen zu treffen. Dort habe etwa ein zentrales Screeningkomitee 2015 Empfehlungen zu NIPT abgegeben. Darauf folgte eine Studie, die wiederum bewertet wurde, eine öffentliche Anhörung und eine Empfehlung. Darauf aufbauend wäre NIPT als „Second-line-Screening“ eingeführt worden. Second-line bedeute, dass es zunächst ein PND Down Syndrom-Screening als „First-line-Screening“ gebe, orientiert an WHO-Kriterien. Auf dessen Ergebnisse würde NIPT aufbauen und Frauen im intermediären Risikobereich angeboten werden. Die NEXT Studie habe gezeigt, dass der Vorteil von NIPT nicht in den hohen Detektionsraten liege, sondern in der niedrigen Falsch-Positiven-Rate. NIPT habe wenig Falsch-Positive und würde daher weniger Frauen beunruhigen.
- **Anmerkung aus Publikum** (Gynäkologie): Die vorgetragenen Konzepte seien hilfreich, aber die Verbindungen zwischen den einzelnen Bereichen schwierig. Vieles aus der forensischen Debatte (und damit aus der „external morality“) würde etwa in die „internal morality“ einfließen. Auch die im Vortrag eingeforderte „Definitionshoheit von Krankheit“ wäre schwierig, wie das Beispiel des Schwangerschaftsdiabetes zeige. Dessen Diagnose ermögliche eine Vorsorge in der Schwangerschaft und auch eine Prävention von Diabetes Typ II nach der Schwangerschaft. Es gehe nicht nur um genetische Dimension, sondern um psychosoziale Dimensionen, die auch berücksichtigt werden sollen.
- **Antwort DS:** Stellt klar, dass sie nicht sagen wollte, dass professionelle Expertise gänzlich bei Schwangeren liegen sollte; es gehe um subjektives Gefühl des Krankseins. Die meisten Menschen mit Down Syndrom fühlen sich nicht krank.
- **Antwort aus Publikum** (Gynäkologie): Feststellung, dass Down Syndrom „ja auch keine Krankheit“ sei.

Choise architecture, nudging and NIPT

**MA Michal Stanak, AKC
LBI-HTA**



Choice architecture, nudging, and NIPT



- Stanak Michal, LBI-HTA, NIPT Veranstaltung 09.10.2018



NOT only a matter of WHAT?

BUT

a matter of HOW?

(IF we go for NIPT)

Bowel cancer screening

Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

A

B

18
Doctor
Appointment

C

National Bowel Cancer
Screening Program Kit

Bowel Cancer Australia. National Bowel Cancer
Screening Program, 2007+
<https://www.bowelcanceraustralia.org/national-bowel-cancer-screening-program>

Bowel Cancer Australia



b. Mailing the FOBT kit to residence vs invitation to pick up the kit at the clinic.

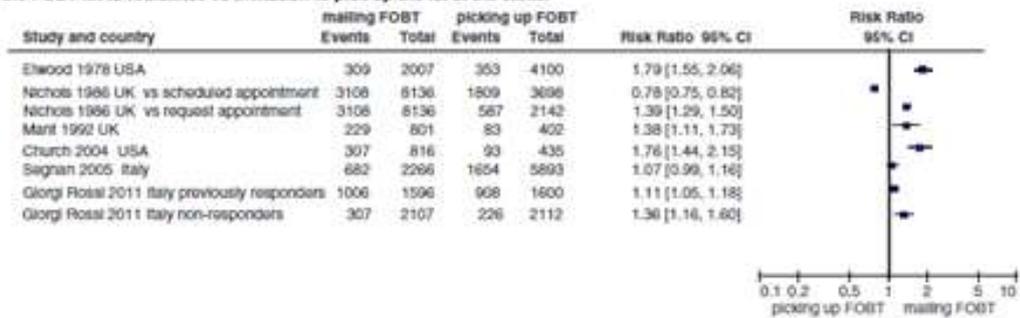


Figure 7 Effect of mailing self-sampling devices to increase participation in non-responders. This method applies only to cervical and colorectal cancer with devices for HPV testing (a) and faecal occult blood testing, respectively (b).



L. Camilloni, E. Ferroni, B.J. Cendales, A. Pezzarossi, G. Furnari, P. Borgia, et al.,
Methods to increase participation in organised screening programs: a
systematic review, BMC Public Health 13 (1) (2013) 464.



- **Default** bias... Reduction of **friction**
cost... Reduction of „**hassle** factor“ ...





What is nudging?



...in any situation of decision-making, when the choices are laid out...

Cognitive bias
+
Intention
=
NUDGE



What is nudging?



...in any situation of decision-making, when the choices are laid out...

Cognitive bias
+
~~Intention~~
=
~~NUDGE~~

Choice architecture



Perinatal Care at the threshold of viability

Part II: Decision-making at the threshold of viability and ethical challenges at neonatal Intensive Care Units (NICUs)

Final Report

Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

HTA



Contents lists available at ScienceDirect

Patient Education and Counseling

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pateducou



Nudging in screening: Literature review and ethical guidance

Bjørn Hofmann^{a,b,*}, Michal Stanak^{c,d}

^a Institute for the Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology, Gjøvik, Norway

^b Centre of Medical Ethics, University of Oslo, Oslo, Norway

^c Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, Austria

^d Faculty of Philosophy and Education, University of Vienna, Vienna, Austria



ARTICLE INFO

Article history:
Received 17 November 2017
Received in revised form 13 March 2018

ABSTRACT

Objectives: Nudging is the purposeful alteration of choices presented to people that aims to make them choose in predicted ways. While nudging has been used to assure high uptake and good outcome of screening programs, it has been criticized for being paternalistic, undermining free choice, and shared

Focusing bias
Sunk-cost
Anchoring
Institutional
Loss-aversion
Bandwagon
Framing



Nudging and NIPT?

- Non-invasiveness
= **reduction**
friction/hassle
- Attempts to
become standard
practice
= **default**



Bjerregaard L et al. 2017; The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. Dan Med J. 64(4). pii: A5359.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385172>



- Biases are...



Focusing bias
Sunk-cost
Anchoring
Institutional
Loss-aversion
Bandwagon
Framing



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Challenges with nudging: Transparency



Challenges with nudging: Underlying value judgments



Practical questions

- What will be the defaults (for which group of patients will it be introduced)?
- How will be the information presented? Leaflets? Framing? Salience?
- What will be the role of authorities in the process? Doctors' recommendation? Doctor-patient communication?
- How can one improve the understanding of patients through the use nudging?

Thanks for your attention



- Michal Stanak, michal.stanak@hta.lbg.ac.at



Diskussion im Anschluss

Kurzvortrag Michal Stanak, MA, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien

- **Anmerkung Moderation:** Hinweis auf eine rezente Broschüre der Stadt Wien über die PND, die nicht zu werten versucht und in leichter Sprache verfasst ist.
- **Anmerkung aus dem Publikum** (Gynäkologie): Unterstreicht, dass das „Framing“ im Entscheidungsprozess wichtig sei, wie auch neurowissenschaftlich bewiesen sei. Daher sei es wichtig, Werte zu klären. Werte hängen auch vom Kontext ab.

Interdisziplinäre Beratung von Familien bei positiven Testergebnissen als Entscheidungshilfe

Dr.ⁱⁿ med. Emese Szent-Iványi
Down-Syndrom-Ambulanz, Wien





Interdisziplinäre Beratung von Familien bei positiven Testergebnissen als Entscheidungshilfe

Dr.ⁱⁿ Emese Szent-Iványi
DSA Ingrid Teufel
Mag.^a Miriam Janauschek (Karenz)
Dr.ⁱⁿ Karin J. Lebersorger (externe Mitarbeiterin)
Barbara Bauer, Bakk. BSc

Oktober 2018

1



Geschichtliche Hintergründe der Ambulanz

- Gründung am 21.03.2006, dem ersten Welt-Down-Syndrom-Tag, abgeleitet vom dreifachen Vorhandensein des Chromosoms 21
- Angebot, Menschen mit Down-Syndrom und ihren Familien und Betreuungspersonen medizinische, psychologische und sozialarbeiterische Unterstützung zu bieten.
- Erstberatungen immer im interdisziplinären Setting - Down-Syndrom spezifisches Wissen-
 - Ärztin
 - Psychologin
 - Sozialarbeiterin

Oktober 2018

2



Einblicke in die interdisziplinäre Arbeit der Down-Syndrom Ambulanz Wien der KA Rudolfstiftung

Wer wird beraten?

- Menschen mit Down-Syndrom vom Neugeborenenalter bis ins Erwachsenenalter und deren Angehörige
- In zehn Jahren wurden etwa 700 PatientInnen in der Ambulanz beraten
- Jährlich gibt es etwa 800 PatientInnenkontakte
- Etwa **15-20 Eltern** pro Jahr kommen **nach auffälliger Pränataldiagnostik** → tendenziell steigende Zahl

Oktober 2018

3



Gründe einer Vorstellung in der DS-Ambulanz nach auffälliger Pränataldiagnostik

- Zuweisung durch Spezialzentren für Pränataldiagnostik, durch die Abteilung für Gynäkologie und fetomaternale Medizin des AKHs, niedergelassenen FA, vereinzelt auch Selbstmelder
- Hilfestellung bei der Entscheidung Abbruch versus pro Kind, Fragen nach medizinischen Risiken, Entwicklungsperspektiven, zur Lebenswelt, Basisinformationen über gesetzliche und standardisierte Förder- und Hilfsangebote, Erarbeitung eines individuellen Lebensplans mit einem Kind mit Down-Syndrom
- Kurzfristiges Terminangebot notwendig, da ein Entscheidungsdruck durch den oft schon zeitlich festgelegten Abbruchstermin besteht

Oktober 2018

4



Erstberatung nach der Geburt

- Etwa 25-30 Neugeborene werden pro Jahr vorstellig
- Nach Zuweisung überwiegend durch Wiener Geburtenabteilungen, vereinzelt auch aus Wien nahen Wohngebieten, niedergelassenen FA, Selbstmelder
- Bei bekannter und in der Schwangerschaft nicht diagnostizierter Trisomie 21
- geburtsnahes Terminangebot, meist innerhalb der ersten Lebenswoche

Oktober 2018

5



Erstberatung nach der Geburt

- Erstinformation über Down-Syndrom-spezifische Entwicklung, notwendige medizinische Untersuchungen,
- Basisinformationen über gesetzliche und standardisierte Förder- und Hilfsangebote,
- Erklärung und Übergabe des Down-Syndrom Gesundheitsboxes
- psychologische Intervention bei Schockzuständen und Trauer

Oktober 2018

6

Neugeborenen-Infobox



Oktober 2018



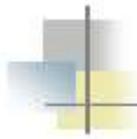
7

Neugeborenen-Infobox

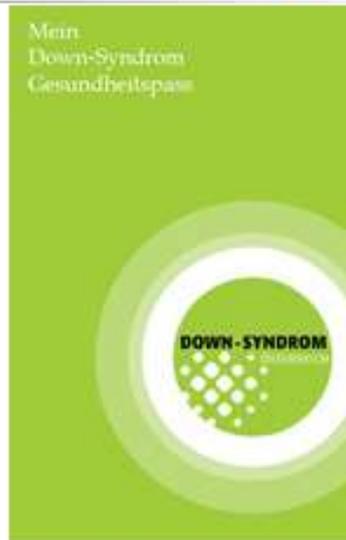
- Entwicklung der Neugeborenen-Infobox in enger Kooperation mit Down-Syndrom Österreich
- Intention der Neugeborenen-Infobox: möglichst früh gebündelte Information und Aufklärung
- Finanzierung und Ausgabe der Box erfolgt in ganz Österreich, wobei es bundesländerweise unterschiedliche Regelungen bei der Finanzierung und Übergabe gibt.
- Wien: Ausgabe erfolgt nur über die Down-Syndrom Ambulanz und über die Kinderkardiologie im AKH Wien. Die Finanzierung in Wien wird von der Krankenhausstiftung der KA Rudolfstiftung übernommen.

Oktober 2018

8



Down-Syndrom-Gesundheitspass



Oktober 2018

Down Syndrom

9



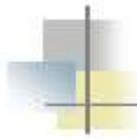
Down-Syndrom-Gesundheitspass

1. Kinderarztvorgespräch
Neugeborenenzeit (MaKiPass, 1. Lebensjahr)

| | Diagnose | Behandlung |
|---|----------|------------|
| 1) Gewicht, Länge, Kopfumfang (20 Perzentile, ab 1 Jahr 30) | | |
| 2) Chromosomenanalyse | | |
| 3) Kardio-kardiologische Untersuchung inkl. Herzultraschall | | |
| 4) Schilddrüsenfunktion (TSH, T4 frei) | | |
| 5) Hämoglobin | | |
| 6) Knochendichte und Differenzialblutbild | | |
| 7) Hämoglobin (OAE, wenn negativ ad EEG) | | |
| 8) Augen (Katarakt) | | |
| 9) Hörbeurteilung / Logopädie | | |
| sonstige Untersuchungen | Diagnose | Behandlung |
| | | |
| Ärztliche Hinweise | | |
| | | |

Oktober 2018

10



Down-Syndrom-Gesundheitspass

Vorsorgeuntersuchungen: Erwachsenenalter

| | Datum | Datum | Datum | Datum | Datum |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1) Gewicht, Länge, BMI (jährlich) | | | | | |
| 2) Schädelvolumen, KBR, DAI, Statistikon, 10-AJC (evtl. einjährlich) | | | | | |
| 3) HNO (Gehörtestung) (evtl. einjährlich) | | | | | |
| 4) Augen (evtl. einjährlich) | | | | | |
| 5) Zahnärztliche Untersuchung (jährlich) | | | | | |
| 6) Beratung Ernährung / Bewegung / Freizeitaktivitäten | | | | | |
| 7) Orthopädie (evtl. einjährlich) | | | | | |
| 8) Ziliarkammerung (alle 3-5 Jahre) | | | | | |
| 9) Überprüfung Impfstoffe / Auffrischungsimpfungen (alle 3 Jahre) | | | | | |
| 10) Präventiv-Cyberologie (jährlich) | | | | | |
| Sonstige Untersuchungen / Therapien | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Oktober 2018

11



Weitere Tätigkeiten – Vernetzung und Wissenstransfer

- Netzwerkarbeit mit der Wiener Kinder und Jugendhilfe: in Fällen von Gefährdungsvermutung z.B. bei Überforderung/Überlastung von Angehörigen, bei Fremdunterbringung, Zusammenarbeit mit Pflegeeltern von Kindern mit Down-Syndrom
- Zusammenarbeit mit Gerichten: Anfragen von Sachwaltern für Stellungnahmen für das Gericht
- Kooperation mit dem Wiener Stadtschulrat: Wissensvermittlung über DS-spezifische Entwicklung und Besonderheiten bis zur Initiierung eines pädagogischen Kompetenzzentrums für Down-Syndrom im Herbst 2018
- Vortragstätigkeiten in verschiedenen Bildungseinrichtungen, anderen Spitälern, ...

Oktober 2018

12



Konzept der interdisziplinären Pränatalberatung

- Haltgebender Raum für alle Emotionen
- Anerkennung des traumatischen Potentials der Diagnosestellung
- Begleitung im Abschied vom „Wunschkind“
- Hilfestellung zur Entscheidungsfindung durch Sachinformation
- Perspektiven geben anhand von Lebensgeschichten von Menschen mit Down-Syndrom

Oktober 2018

13



Was kann PND bei Eltern auslösen?

- Primäre Intention für die Inanspruchnahme von PND ist der Wunsch nach Sicherheit und Beruhigung. Ein positives Testergebnis entspricht dem Gegenteil, was zu einer traumatischen Krise führen kann!
- Emotionale Distanzierung zum Fötus, gleichzeitig Schuldgefühle deswegen
- Scham, kein gesundes Kind zeugen, auf die Welt bringen zu können.
- Angst, der Situation nicht gewachsen zu sein, das eigene Kind nicht lieben zu können

Oktober 2018

14



Was kann PND bei Eltern auslösen?

- Phasen der traumatischen Krise:
- **Schockphase:** Toben, Rückzug, Gefühl der Betäubung
- **Reaktionsphase:** Apathie, Verzweiflung, Depressivität, Aggressivität, Wut, Trauer
- **Bearbeitungsphase:** Zukunftspläne schmieden
- **Neuorientierung:** Beruhigung, Stabilisierung
- Schwierigkeit in Schock- oder Reaktionsphase selbstverantwortliche Entscheidungen zu treffen!

Oktober 2018

15



Abschied vom imaginären Kind

- Psychoanalytische Sichtweise:
- Elternschaft beginnt nicht mit der Zeugung oder Geburt
- Innere Repräsentanz eines imaginären Kindes in unterschiedlichen Lebensphasen (bereits in Kindheit in Form des Symbolspielens)
- Imaginäres Kind: Wünsche, Zuschreibungen, Vorstellungen, Phantasien
- Reales versus imaginäres Kind: große Diskrepanz bei behindertem Kind
- Verzweiflung, Enttäuschung, Kränkung, Resignation, Demütigung, Trauer, Aggression, Versagensgefühl, Hilflosigkeit, Wut, Scham

Oktober 2018

16



Häufig gestellte Fragen:

- Körperliche und kognitive Entwicklung; gibt es „Schweregrade“ von Down-Syndrom
- Spezifische gesundheitliche Risiken für Menschen mit Down-Syndrom
- Aussehen des Kindes (bleibt es so?): z.B. hervortretende Zunge und Mundschluss
- Wie entscheiden sich andere Paare?
- Besuch des Kindergartens: ab wann möglich? Schule: Integration, Inklusion möglich? Berufliche Möglichkeiten
- Förderungsmöglichkeiten, Familienentlastung, finanzielle Unterstützung

Oktober 2018

17



„Wie ändert sich unser Leben?“

- Gesellschaftliche Diskriminierung: Rechtfertigungsdruck für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom (ist es heutzutage noch notwendig wissentlich ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären?)
- Gibt es noch Kinder mit Down-syndrom (wird das Kind Freunde haben)?
- Sorge über die Ermöglichung bereits gemachter Lebenspläne (z.B. Rückkehr in die Arbeitswelt) Sorge der lebenslangen Verantwortung: wer kümmert sich um das erwachsene Kind mit Down-Syndrom wenn die Eltern alt werden, nachdem die Eltern gestorben sind

Oktober 2018

18



„Wie ändert sich unser Leben?“

- Der Verarbeitungsprozess verläuft je nach Persönlichkeitsstruktur
- Scham vor den eigenen Eltern, vor Freunden (Gefühl des Versagens)
- Schuldzuweisung an sich selber oder an den Partner. Sorgen über die Auswirkung auf die Paarbeziehung der Eltern und auf Geschwister
- Phantasien der Eltern (Bestrafung des Schicksals, ethisch-moralische Konflikte)

Oktober 2018

19



Anforderungen an die ProfessionistInnen

- Unterstützung bei der Wiedererlangung der Handlungs- und Entscheidungsfreiheit
- Balance zwischen Nähe und Distanz zu KlientInnen
- Verfügbar sein, Folgegespräche anbieten
- Wertfreie, neutrale Haltung
- Negative Gefühle des Gegenüber aushalten, nicht beschwichtigen!
- Reflexionsfähigkeit über die eigenen Gefühle beim Thema PND
- regelmäßige Fortbildungen, Supervision

Oktober 2018

20

Perspektiven

- Information über DS Netzwerk: Spielgruppe, Elternforum, NG-Box, Schultasche, Institut 3x21, Institut Leoben, Jugendtreff
- Angebote für DS-spezifische/ inklusive Gruppen im Sport-, Freizeit- und Kulturbereich
- Auf Wunsch Vernetzung mit anderen Familien (sprach-, alters- und kulturbezogen)

Oktober 2018

21

Das Team der Down-Syndrom Ambulanz



Oktober 2018

22



Down-Syndrom Ambulanz - Kontakt

Krankenanstalt Rudolfstiftung
Boerhaavegasse 13
1030 Wien

Telefon: 01 711 65 75980

E-Mail: ambulanz@down-syndrom.at

Website: www.down-syndrom-ambulanz.at

Diskussion im Anschluss

13.15 Uhr Interdisziplinäre Beratung von Familien bei positiven Testergebnissen als Entscheidungshilfe

Vortrag Dr.ⁱⁿ Emese Szent-Ivány (ES), ärztliche Leitung der Down-Syndrom Ambulanz, Wien

- **Moderation:** Bedankt sich für praxisnahen Vortrag.
- **Frage aus Publikum:** Welche Ressourcen stehen der Ambulanz zur Verfügung?
- **Antwort ES:** Die Ambulanz habe 20 Stunden pro Monat zur Verfügung. Alle daran beteiligten Akteure, wie KinderärztInnen und AllgemeinmedizinerInnen, versuchen jedoch, zusätzliche Zeit zu einzubringen.
- **Frage aus Publikum (Patientenanwaltschaft):** Merkt an, dass es wichtig sei, Druck und Zeitdruck aus Entscheidungen zu nehmen. Fragt nach Statistiken zu Entscheidungen. Nehmen manche Eltern Beratung eher in Anspruch als andere? Gibt es kulturelle Unterschiede und wie wird damit umgegangen?
- **Antwort ES:** Da Eltern nicht „nachtelefoniert“ werde, gebe es keine Statistiken zu Entscheidungen. Eindruck, dass sich Paare tendenziell eher dann an die Beratung wenden, wenn sie offen für eine Weiterführung der Schwangerschaft sind.
- **Anmerkung aus Publikum (Gynäkologie):** Unterstützt die Vermutung, dass es bei den Paaren, die sich an Ambulanz wenden, einen „gewissen Bias“ gebe. Eltern, die bereits eine Entscheidung gegen die Fortsetzung einer Schwangerschaft getroffen haben, würden Beratung der Down-Syndrom Ambulanz eher nicht in Anspruch nehmen. In Österreich gebe es keine Zahlen zu Abbruchraten nach Diagnosen von Down Syndrom. In Deutschland werde von Abbruchrate von 90-95% ausgegangen.
- **Anmerkung ES:** Diese (hohen Abbruchs-)Zahlen seien aus der Beratungssituation der Ambulanz nicht nachvollziehbar, auch nicht aus den Rückmeldungen aus den Bundesländern.
- **Moderation:** Hält fest, dass der Mangel an Evidenz und Daten Schwierigkeiten mit sich bringe. Fragt, ob der Zeitpunkt der Diagnose etwas an der Akzeptanz verändere.
- **Antwort ES:** Berichtet vom Eindruck von einer quantitativen Steigerung von Beratungsgesprächen zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft (rund um Organscreening). Allerdings sei unklar, ob das auch signifikant sei. Insgesamt schein mehr PND in Anspruch genommen zu werden. Es gebe aber immer auch Eltern, die eine Down Syndrom-Diagnose ihres Kindes erst nach der Geburt bekommen.
- **Moderation:** Wann ist eine Down Syndrom-Diagnose leichter zu verarbeiten?
- **Antwort ES:** Mütter, die erst später von Down Syndrom erfahren, berichten manchmal froh darüber zu sein, während der Schwangerschaft nicht vor Entscheidungen gestellt worden zu sein.
- **Frage aus Publikum:** Gibt es kulturelle Veränderung? Müssen Frauen sich rechtfertigen, „es nicht rechtzeitig erfahren“ zu haben?
- **Antwort ES:** Berichtet von Spannungen in Beziehungen, in denen Männer Druck auf Frauen in Richtung PND machen. Bericht von einem Fall einer Frau, die heimlich keine PND gemacht hat, im Unwissen ihres Mannes.
- **Moderation:** Frage nach Kooperation mit anderen Netzwerken.

- **Antwort ES:** Ambulanz sei vernetzt und arbeite mit anderen zusammen. Ambulanz bemühe sich, dass jede Familie begleitet werde. Aber nicht alle Familien können von Ambulanz selbst betreut werden, weil in dieser zu wenige Ressourcen vorhanden seien. Insbesondere gebe es auch keine Ressourcen, um einzelne Fälle weiterzuverfolgen.

Politisch-ethischer Diskurs und Entscheidungsfindung in Deutschland

Priv. Doz. Dr. med. Matthias Perleth
G-BA, Deutschland



Politisch-ethischer Diskurs und Entscheidungsfindung in Deutschland

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH (Berlin)

Symposium
Nicht-invasive pränatale Tests (NIPT)
Informierte Entscheidung für die Gesundheitspolitik

Wien, 9.10.2018

Agenda

- › **bisherige Beratungen und Kritik**
- › **Behauptungen und Fakten**
- › **zum politisch-ethischen Diskurs in Deutschland**
- › **Erkenntnisse und Ausblick**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Seite 2 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Petrek

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Herr Prof. Hecken
Unparteiischer Vorsitzender

Herr Dr. Harald Deisler
Unparteiliches Mitglied

Frau Dr. Klakow-Franck
Unparteiliches Mitglied

Kassenärztliche Bundesvereinigung

GKV-Spitzenverband

Berlin, 4. Juli 2018

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

Beschluss

 **Gemeinsamer Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung einer Versicherteninformation über die bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) sowie der Einbindung von Eckpunkten, die sich gegebenenfalls aus einer zukünftigen Änderung der Mu-RL ergeben

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 623

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

Abschlussbericht

Auftrag: S16-06
Version: 1.0
Stand: 30.04.2018



Gemeinsamer Bundesausschuss

Seite 3 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen © 2018, Dr. Matthias Perleth

9 von 10...

welt  Abonnement  Ticker  Suche

HOME » GESUNDHEIT » Pränataldiagnostik: Neun von zehn Paaren lassen bei Trisomie abtreiben

Frauen entscheiden sich immer später für ein Kind – und das soll dann möglichst perfekt sein. „Die Anspruchshaltung der Eltern ist größer geworden“, sagt Ralf Schild, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM). „Idealerweise soll ein Kind makellos sein, auch wenn gerade das höhere Alter der Mutter dem widerspricht.“ Babys mit schweren Erbgutstörungen oder Organfehlbildungen haben zwar bessere Lebenschancen als je zuvor. Doch nur noch selten werden sie ihnen gewährt. „Neun von zehn Frauen lassen bei einer Trisomie einen Abbruch machen.“

Quelle: <https://www.welt.de/gesundheit/article138186630/Neun-von-zehn-Paaren-lassen-bei-Trisomie-abtreiben.html>



Gemeinsamer Bundesausschuss

Seite 4 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen © 2018, Dr. Matthias Perleth

Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt (Jahre)

| Jahr | Lebendgeburtenfolge | | | |
|------|---------------------|--------------|--------------|---------------------------|
| | erstes Kind | zweites Kind | drittes Kind | viertes und weiteres Kind |
| 2009 | 28,8 | 31,3 | 32,8 | 34,2 |
| 2010 | 28,9 | 31,4 | 32,8 | 34,2 |
| 2011 | 29,1 | 31,5 | 33 | 34,2 |
| 2012 | 29,2 | 31,6 | 33 | 34,2 |
| 2013 | 29,3 | 31,7 | 33 | 34,2 |
| 2014 | 29,5 | 31,8 | 33 | 34,2 |
| 2015 | 29,6 | 31,8 | 33 | 34,1 |
| 2016 | 29,6 | 31,8 | 32,9 | 33,9 |

Alter bei 1. Kind seit 2009 um ca. 1 Jahr gestiegen

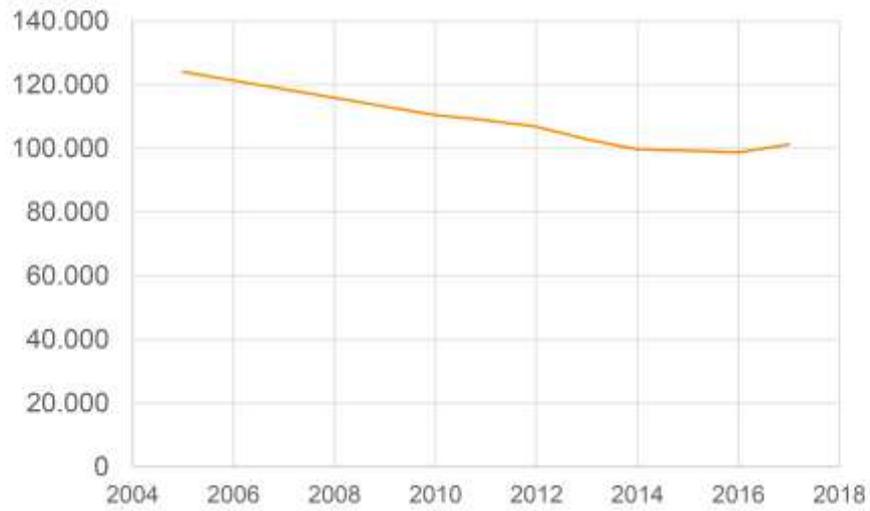
Quelle: destatis, Stand. 2.8.2018



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 5 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

Schwangerschaftsabbrüche insgesamt



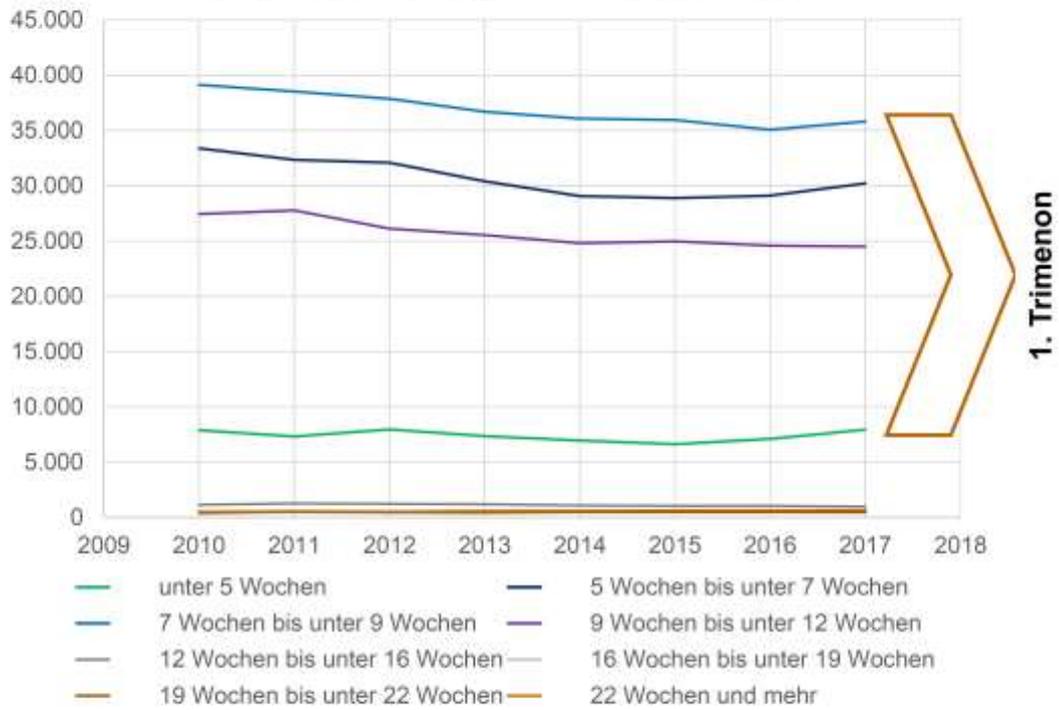
Quelle: Statistik der Schwangerschaftsabbrüche, Statistisches Bundesamt, Stand: 2.8.2018



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 6 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

Abbruch nach Schwangerschaftswoche

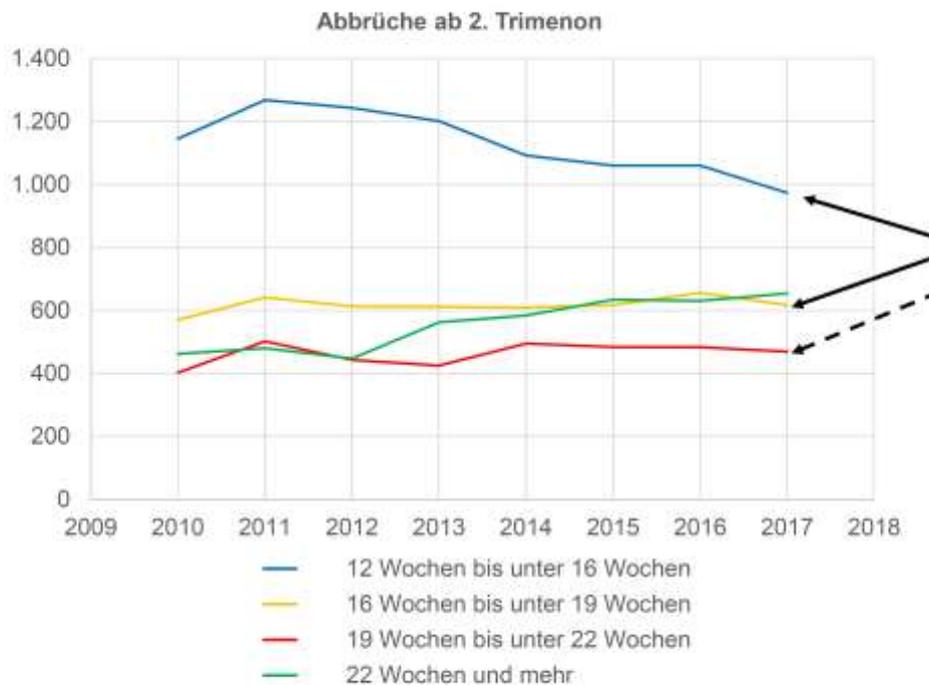


Quelle: Statistik der Schwangerschaftsabbrüche, Statistisches Bundesamt, Stand: 2.8.2018



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 7 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth



Quelle: Statistik der Schwangerschaftsabbrüche, Statistisches Bundesamt, Stand: 2.8.2018



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 8 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

Kostenerstattung durch Krankenkassen

- **viele (gesetzliche) Krankenkassen erstatten im Rahmen von Satzungsleistungen (freiwillige Zusatzleistungen) Kosten für den Triple-Test und Ultraschall („Ersttrimesterscreening“)**

lt. Erhebung des Webportals krankenkasseninfo.de bezahlen oder bezuschussen N=47 (43%) der Krankenkassen aller Kassenarten das ETS

bis zu 300€ werden erstattet

keine öffentlich zugänglichen Daten zur Erstattung des Pränatests

Quelle: www.krankenkasseninfo.de/test/triple-test



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 9 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

Frequenzstatistik, ambulante Versorgung: Effekt des „Ersttrimesterscreenings“?

Amniozentesen

| JAHR | ANZAHL |
|------|--------|
| 2015 | 12.330 |
| 2016 | 10.931 |
| 2017 | 9.265 |

Chorionzottenbiopsien

| JAHR | ANZAHL |
|------|--------|
| 2015 | 4101 |
| 2016 | 4244 |
| 2017 | 4112 |

Konsistent mit
Ergebnissen aus
mehreren
monozentrischen
Studien:
Rückgang der
Anzahl der
invasiven
Fruchtwasser-
untersuchungen

Quelle: GKV-Frequenzstatistik der kassenärztlichen Bundesvereinigung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 10 | 15. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

EUROCAT-Registerdaten

- **Aus Deutschland meldet Sachsen-Anhalt Daten an das Register**

Trisomie-21-Fälle (absolute Anzahl) und Prävalenz (je 10.000), 2012-2016 (kumulativ)

| | Lebend-geborene (N) | Fetale Todesfälle >20. SSW (N) | Schwangerschaftsabbrüche N (%) | Summe (N) | Lebend-geborene (Rate) | Lebend-geb. & Fetale Todesfälle (Rate) | Summe (Rate) |
|----------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|------------------------|--|--------------|
| Sachsen-Anhalt | 61 | 2 | 88 (58) | 151 | 7,07 | 7,28 | 17,44 |
| <i>Alle Register</i> | 3106 | 162 | 4414 (57) | 7682 | 9,66 | 10,13 | 23,81* |



Quelle: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables>

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 11 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt

• Daten aus Jahresberichten 2012-2016, Trisomie 21

| | Lebend-geborene (N) | Fetale Todesfälle >20. SSW (N) | Schwangerschaftsabbrüche N (%) | Summe (N) | Rate insgesamt |
|------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|----------------|
| 2012 | 12 | 0 | 12 (50) | 24 | 14,1 |
| 2013 | 13 | 2 | 28 (65) | 43 | 25,4 |
| 2014 | 14 | 2 | 18 (53) | 34 | 19,7 |
| 2015 | 11 | 0 | 15 (58) | 26 | 14,8 |
| 2016 | 9 | 0 | 15 (63) | 24 | 13,2 |

„In sechs Fällen wurden die Chromosomen-Abweichungen des Kindes zuerst nicht-invasiv im mütterlichen Blut nachgewiesen.“ (Jahresbericht 2016, S. 66)



Quelle: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring.html>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Seite 12 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen © 2018, Dr. Matthias Perleth

Angaben des Herstellers Lifecodexx („Factsheet“)

80.000 PraenaTest®-Analysen erfolgreich durchgeführt

Seit der Markteinführung im August 2012 wurden bis heute mehr als 80.000 PraenaTest®-Analysen erfolgreich durchgeführt. Ungefähr jede zweite Blutprobe war von einer Schwangeren aus Deutschland.

54% der Schwangeren waren über 35 Jahre alt

Bei über 60% der Schwangeren erfolgte die Testdurchführung zwischen der SSW 11+0 und SSW 14+0. 54% der Frauen waren älter als 35 Jahre. Bei 25% der betroffenen Frauen wurde der PraenaTest® nach einem auffälligen Ersttrimesterscreening oder Ultraschall durchgeführt. Auf die Gesamtheit aller PraenaTest®-Analysen entfielen 96% auf Einlingsschwangerschaften und 4% auf Zwillingschwangerschaften.



Weitere Fakten

- 35,4% der schwangeren Frauen waren zwischen 36 und 40 Jahre alt
- 36,7% der betroffenen Frauen zeigten Auffälligkeiten im Ersttrimesterscreening oder Ultraschall
- Bei 52,6% der Schwangeren erfolgte die Testdurchführung zwischen der SSW 12+0 und SSW 14+6



Quelle: <https://lifecodexx.com/fuer-aerzte/download-center/> (Stand: 7.8.2018)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Seite 13 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen © 2018, Dr. Matthias Perleth

Informationen zum Pränatest auf www.lifecodexx.de (bezogen auf Trisomie 21)

| | Test positiv | Test negativ | Informationen für Schwangere |
|--------------------------|--------------------|-----------------|--|
| Trisomie liegt vor | 74 | 1 | „...stellt mit hoher Sicherheit fest, ob eine der untersuchten Chromosomenstörungen vorliegt... |
| Trisomie liegt nicht vor | k.A. | k.A. (733) | oder nicht.“ |
| | Sensitivität 98,7% | Spezifität 100% | „Die Studien zeigen, dass bei 99,8% aller Blutproben von Einlingsschwangerschaften das Ergebnis bei der Bestimmung der Trisomien 13,18 und 21 richtig war. Das bedeutet, dass von 1000 untersuchten Blutproben 998 Ergebnisse korrekt bestimmt wurden“ |



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Seite 14 | 16. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

interfraktionelles Positionspapier



Jens Beeck
Mitglied des Bundestages
FDP

Rudolf Henke
Mitglied des Bundestages
CDU

Dr. Kirsten Kappert-Gonther
Mitglied des Bundestages
Grüne

Pascal Kober
Mitglied des
Bundestages
FDP

Corinna Ruffer
Mitglied des
Bundestages
Grüne

Dagmar Schmidt
Mitglied des
Bundestages
SPD

Ulla Schmidt
Mitglied des
Bundestages
SPD

Uwe Schummer
Mitglied des Bundestages
CDU

Kathrin Vogler
Mitglied des Bundestages
Linke

Harald Weinberg
Mitglied des Bundestages
Linke

Vorgeburtliche Bluttests - wie weit wollen wir gehen?

(vom 3.7.2018)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Seite 15 | 18. Oktober 2018 | Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zu Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen
© 2018, Dr. Matthias Perleth

interfraktionelles Positionspapier

- **Anlass: Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts bzw. Aufforderung des G-BA (Hecken) an den Bundestag zur Debatte**

„...zwingend notwendig, eine parlamentarische Diskussion und Willensbildung zu der Fragestellung herbeizuführen, ob und wie weit molekulargenetische Testverfahren in der Schwangerschaft zur Anwendung gelangen können.“

- **Fragestellungen (u.a.)**

„Wie könnte ein Verfahren aussehen, mit dem die Einführung ethisch umstrittener Diagnostik- und Therapieverfahren künftig bewertet wird?“

„Durch welche Instanz und in welchen Rahmen sollen diese ethischen Fragestellungen behandelt werden?“



Deutscher Ethikrat 2013

- Empfehlung B3: „Die Mehrheit der Mitglieder ist der Auffassung, dass eine nichtinvasive pränatale Gendiagnostik ebenso wie eine Chorionzotten-Biopsie und Amniozentese nur durchgeführt werden sollte, wenn ein erhöhtes Risiko für eine genetisch bedingte Erkrankung oder Fehlbildung vorliegt.“ (S. 179)
- „Die Mehrheit der Mitglieder des Ethikrates hält wegen der hier aufgeworfenen grundlegenden Probleme im Hinblick auf die Anerkennung und Inklusion von Menschen mit Behinderung und die grundsätzliche Bedeutung für das Eltern-Kind-Verhältnis die Einführung eines über die Pflichtberatung nach § 218a Abs. 1 StGB hinausgehenden Schutzkonzepts für erforderlich. Einige Mitglieder des Ethikrates empfehlen in diesem Zusammenhang wegen der ohnehin erforderlichen Beratung nach § 2a Abs. 1 Schwangerschaftskonfliktgesetz keine weitere Regulierung.“ (S. 180)



Deutscher Ethikrat 2013

- „Ein noch höherer Anteil [falsch-positiver] 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. 1:700 wäre beispielsweise damit zu rechnen, dass ca. zwei Drittel der Trisomie-21-Diagnosen falsch positiv wären (...).“ (S. 65)
- „...dass insbesondere bei einem (...) frühen Einsatz einer nichtinvasiven pränatalen Gendiagnostik in der 10. Schwangerschaftswoche ein Teil der Schwangeren, die ein positives Testergebnis erhalten, die Diagnosesicherung durch einen invasiven Test ablehnt und einen Abbruch der Schwangerschaft unmittelbar (...) anstrebt. Sollte ein solches Entscheidungsverhalten (...) üblich werden, wäre die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche nach einem falsch positiven Testergebnis in etwa so hoch wie die Zahl der Fehlgeburten, die sich ereignen würden, wenn alle Schwangeren von vornherein eine invasive Pränataldiagnostik in Anspruch genommen hätten.“ (S. 66)



Deutscher Ethikrat 2013

- **Widerspruch zur UN Behindertenkonvention (2008)**
Recht auf gesellschaftliche Inklusion, Diskriminierungsverbot
(Geltung auch für Ungeborene?)
- **Selbstbestimmung und Fortpflanzungsfreiheit der Schwangeren**
„Insbesondere die Niedrigschwelligkeit dieses Tests könnte dazu führen, dass er ohne ausreichende selbstbestimmte Folgenabschätzung zum Einsatz kommt.“ (S. 151)
„Die individuelle Entscheidung einer Schwangeren zu einem Schwangerschaftsabbruch nach einem entsprechenden PND-Befund sei unter den Voraussetzungen des § 218a Abs. 2 StGB auf jeden Fall zu respektieren.“ (S. 158)
„impliziter Zwang“ schränkt ggf. Autonomie ein (S. 159)
- **Selbstbestimmung des zukünftigen Kindes**
betrifft Erkrankungen, die sich später manifestieren



4 bioethische Prinzipien nach Beauchamp und Childress (1977)

- **Autonomieprinzip**
Recht auf Entscheidungsfreiheit und informierte Entscheidung
- **Nicht-Schaden**
Unterlassen schädlicher Eingriffe
- **Fürsorgeprinzip**
Verpflichtung zu aktivem (Be-)Handeln
- **Gerechtigkeit**
faire Verteilung von Gesundheitsleistungen



Erkenntnisse

- unzureichende Datenlage für Deutschland
 - u.a. aufgrund fehlender Diagnosedaten in der Statistik der Schwangerschaftsabbrüche und fehlender publizierter Daten (bzw. Forschung) zur Inanspruchnahme von pränatalen Tests in der ambulanten Versorgung
 - Anhaltspunkte aus Statistiken, dass ETS weit verbreitet ist und bereits Fakten geschaffen wurden
- Schwangerschaftsabbrüche in den letzten Jahren insgesamt rückläufig
 - bisher kein Trend bei Abbrüchen ab 2. Trimenon erkennbar
 - keine bundesweiten bzw. repräsentativen Zahlen zur Häufigkeit von Abtreibungen bei Trisomie 21 verfügbar, populationsbezogene Register zeigen eine Spanne von 48-65%
- Hinweise aus Befragungen, dass Beratungspraxis Defizite aufweist und informierte Entscheidungen nicht immer stattfinden
- in (internationalen) Surveystudien bevorzugen Schwangere pränatale Untersuchungen, die
 - ein geringes prozedurales Risiko haben und
 - mögliche Fehlbildungen *ausschließen*



Ausblick

- **der Vorsitzende des G-BA, Hecken, geht davon aus, dass der cffDNA-Test in den Leistungskatalog der GKV übernommen wird (diverse Interviews)**
- **die GKV-SV-Vorsitzende Pfeiffer geht ebenfalls davon aus (Meldung Dt. Ärzteblatt v. 30.8.2018)**
- **umfassendes Stellungnahmeverfahren geplant**
aber: die im G-BA Beteiligten verweisen auf eine notwendige ethische Debatte im Bundestag (die noch aussteht)
Dilemma des G-BA: es gibt kein Ersttrimesterscreening und somit auch keine Risikobestimmung; gleichzeitig Sorge der Beteiligten, dass sich der Pränatest verselbständigt
- **mögliche Debatte im Bundestag:**
TAB-Gutachten wird in Kürze erwartet
- **Wiederaufleben der Abtreibungsdebatte und Instrumentalisierung durch Aktivisten?**



Diskussion im Anschluss

14.05 Uhr Politisch-ethischer Diskurs und Entscheidungsfindung in Deutschland

Vortrag Priv.-Doz. Dr. Matthias Perleth (MP), Leiter der Abteilung Fachberatung Medizin in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses, Deutschland

- **Anmerkung aus Publikum** (Hersteller): Verweist auf von Oliver Kagan (Tübingen) publizierte retrospektive Studien, die Daten aus Sachsen-Anhalt im Vortrag unterstützen. Kagan habe auch zu Unterschieden zwischen der Einführung von NIPT in Gebieten publiziert, in denen das Erst-Trimester-Screening (ETS) etabliert ist (und NIPT als „contingent screening“ eingeführt werde(n könnte)) und jenen, in denen es kein ETS gibt (und NIPT als „first line screening“ eingeführt werde(n müsste)). Verweist auf „signifikante Unterschiede in der Qualität der Tests“. Zu beachten sei, dass es einerseits Labore gebe, die selbst Tests entwickelt haben, wie etwa LifeCodexx, und andererseits Labore, die lokal eine CE-validierte „Kit-Lösung“ von einem anderen Hersteller implementieren. Eine CE/IVD-Zertifizierung sei wichtig, ebenso ein Blick auf publizierte Studien der Hersteller, um Testqualität zu beurteilen. Die Informationen, die Firmen auf Websites zur Verfügung stellen, seien nicht ausreichend. Auf Nachfrage aus dem Publikum erfolgt Erklärung, dass 2012 alle NIPT in drei Laboratorien durchgeführt wurden (zwei in den USA, eines in China). Das habe sich seither durch die Herstellung von Kits rapide verändert. Diese haben es Laboren ermöglicht, Tests dezentralisiert durchzuführen. Allerdings gebe es keine publizierten Zahlen zur Verbreitung von Tests. Zieht in Zweifel, ob der Praenatest der Firma LifeCodexx in Deutschland tatsächlich so prominent angenommen werde, wie im Vortrag von MP angenommen wurde.
- **Anmerkung aus Publikum II** (Arbeitskreis Frauengesundheit): Merkt an, dass es „extrem unethisch“ sei, einen Test „Harmony Test“ zu nennen (wie das Ariosa/Roche Diagnostics mache).
- **Frage aus Publikum:** In der Beratungspraxis scheint es mehr Fälle von Paaren zu geben, die eine Down Syndrom-Diagnose beim Organscreening im zweiten Schwangerschaftstrimester bekommen. Ist die Zahl tatsächlich größer geworden?
- **Antwort MP:** Aufgrund von Zahlen von Eurocat werde davon ausgegangen, dass es (in Europa) wegen des steigenden Alters von Müttern insgesamt mehr Down Syndrom-Fälle gebe. Dieser durch das Alter induzierte Anstieg werde durch Schwangerschaftsabbrüche wieder reduziert. Es zeige sich aber, dass mittlerweile mehr Kinder mit Down Syndrom von Frauen über 35 als von jüngeren Frauen geboren werden.
- **Moderation:** Fragt nach einem Blick in die Zukunft.
- **Antwort aus Publikum** (Hersteller): Eine zentrale Frage sei, ob alles, was technisch (bereits) möglich sei, auch angeboten werden solle. Einiges technisch Mögliche wäre medizinisch nicht sinnvoll. Das Screening auf seltene Mikrodeletionen sei ein Beispiel dafür. Wichtig sei, die von der WHO festgelegten Screeningkriterien einzuhalten. In den Niederlanden würde Frauen ein „whole genome NIPT“ angeboten, obwohl es dafür keine Evidenz gebe. Unbestritten sei jedoch, dass noch viel mehr technisch möglich sein werde. Daher sei es wichtig, sich Gedanken über diese Fragen zu machen, auch über andere Themen, wie „carrier screening“; PGS/PGD (Präimplantationsdiagnostik); oder Phänomene wie 23andMe. Insbesondere in Österreich seien wir gefordert, uns Gedanken darüber zu machen, wie wir damit umgehen wollen.

- **Moderation:** Fragt nach dem Forum, in dem über diese Themen gesprochen werden kann.
- **Frage aus Publikum (HTA):** Wie kann Down Syndrom ein Nebenbefund bei einem NIPT sein? Welcher Pränataldiagnostiker führt einen NIPT zur Geschlechtsbestimmung durch?
- **Antwort ES:** Frau habe das so erzählt, sie wollte eigentlich keine PND machen, aber das Geschlecht wissen; es könnte sich jedoch um einen Einzelfall handeln.
- **Anmerkung aus Publikum (HTA):** Vorwurf habe nicht der Frau gegolten.
- **Anmerkung aus Publikum (Hebamme):** Würde sich mehr Auseinandersetzung mit den folgenden Fragen wünschen: Wie geht es den Frauen? Wer berät die Frauen? Was brauchen die Frauen? Mehr Dokumentationen wären wichtig. Letztlich wäre das immer eine „Grauzone“, aber wenn „wir etwas lernen wollen, brauchen wir Zahlen“. Mit „informed choice“ seien schon die Ärzte überfordert. Wie sollen das dann Frauen verstehen? Insbesondere wie es Frauen nach einem Schwangerschaftsabbruch gehe, sei ein Tabu. Dabei wäre es sehr wichtig, „dort hinzuschauen“.
- Kurze Diskussion darüber, welche Zahlen über Abbrüche und Fetozide in Österreich vorhanden sind. Für Wien seien diese gut dokumentiert – und der Privatmedizin entzogen, auch um eine verlässliche Aufarbeitung zu ermöglichen. Gleichzeitig fehlen etwa Zahlen aus Innsbruck. Es gebe keine österreichdeckenden Zahlen zu Schwangerschaftsabbrüchen nach PND. Es gebe aber ein Ost-West-Gefälle (mit höheren Zahlen im Osten). Zudem gebe es unterschiedliche Praktiken in Ethikkommissionen (manche würden „Einstimmigkeit“ fordern, andere entscheiden nach Mehrheitsprinzip).
- **Moderation** hält dazu fest: „Wir wissen sehr, sehr wenig.“
- **Anmerkung aus Publikum (aktion leben Österreich):** Psychische Dimensionen seien wichtig. Frauen würden mit PND häufig überfordert werden. Kaum haben sie sich für eine Schwangerschaft entschieden, werden sie mit PND konfrontiert und häufig verunsichert. Das habe auch Auswirkungen auf die weitere Entwicklung der Kinder, weil die Eltern-Kind-Beziehung in der Schwangerschaft beginnt.
- **Moderation** hält die Notwendigkeit der Fortsetzung der Diskussion abschließend fest. Themen:
 - Screening, wenn es keine Therapie gibt
 - Haftung von Ärzten
 - Ist Down Syndrom Krankheit?
 - Screening nur für Reiche
 - Medikalisierung von Schwangerschaft
 - Wo ist Beratung für Frauen?
 - Ganz viele Fragen am Ende.
- Claudia Wild bedankt sich. Sie hält fest, dass sich viele Entscheidungen hinter HTA verstecken. In Deutschland gebe es einen Diskurs auf einem höheren Niveau. Auch in Österreich brauchen wir Prozesse, in denen Wissens Elemente in Entscheidungen einfließen, denen jedoch ein Diskurs vorangehen muss. Dieser Diskurs müsse nachvollziehbar gestaltet werden.