PRÄNATALMEDIZIN

Der *PraenaTest* aus pränatalmedizinischer Sicht

Alexander Scharf

Seit dem 2. Juli 2012 wird auf dem deutschen Gesundheitsmarkt mit dem* PraenaTest *der Firma LifeCodexx ein neuartiges nichtinvasives Testverfahren für die pränatalmedizinische Diagnostik einer freien fetalen Trisomie 21 angeboten. Mit der Einführung einher ging eine nicht in allen Fällen klare und korrekte Berichterstattung in den Medien. Was leistet dieser Test, was nicht, und in welchen Fällen ist sein Einsatz sinnvoll?

Grundlage des innovativen Testverfahrens ist die Beobachtung, dass sich im Blut schwangerer Frauen ab der 4. SSW frei zirkulierende fetale DNA-Fragmente (cffDNA) befinden. Über das Bestimmungsprinzip des NGS – Next Generation Sequencing (= massively parallel (shotgun) sequencing) wird in einer mütterlichen Blutprobe die Verteilung der fetalen Erbinformation direkt untersucht. Dies ermöglicht mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit eine Aussage zu der Fragestellung, ob der Fetus von einer freien Trisomie 21 betroffen sein könnte oder nicht. Der *PraenaTest* wurde nach Durchlaufen eines entsprechenden Zertifizierungsverfahrens als ein dem Medizinproduktegesetz unterliegendes, CE-zertifiziertes In-vitro-Diagnostikum in Verkehr gebracht.

Klinische Bedeutung

Der *PraenaTest* testet in seiner gegenwärtigen Entwicklungsstufe ausschließlich die Möglichkeit für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms (Trisomie 21). Dieses tritt – über alle mütterlichen Altersklassen hinweg betrachtet – mit einer Gesamthäufigkeit von 1:700 und damit in 0,14 % aller Schwangerschaften auf. Andere mögliche fetale Störungen bleiben hierbei unberücksichtigt: Körperliche Fehlbildungen betreffen etwa 2 % aller Feten, andere genetische Erkrankungen (Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X, strukturelle Chromosomenanomalien, seltene Syndrome und monogene Erbleiden) treten mit einer summarisch vergleichbaren Häufigkeit von etwa 0,1 % bei Feten auf. Viele dieser Störungen können mit einer hohen Empfindlichkeit durch den kombinierten Nackentransparenztest in Verbindung mit einer gleichzeitig durchgeführten frühen systematischen fetalen Ultraschall-Fehlbildungsdiagnostik (sog. erweiterter NT-Test, frühe Fehlbildungsdiagnostik) unter Einschluss einer gezielten Herzdiagnostik (frühe fetale Echokardiografie) erfasst werden.

Da der bisherige nichtinvasive Goldstandard „kombinierter NT-Test" auf sehr breite Weise die mutmaßliche fetale Gesundheit überprüft und erkennt – etwa 80 % der schweren fetalen körperlichen Fehlbildungen, 90–95% der Fälle von Trisomie 18, Trisomie 13 und Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X), viele seltene Fälle, bei denen Teile der fetalen DNA fehlen (sog. Mikrodeletionssyndrome) und eine Fülle sonstiger seltener genetischer oder körperlicher Syndrome –, kann der *PraenaTest* diesen Goldstandard nicht ersetzen, sondern nur wirkungsvoll ergänzen: Die Stärke des kombinierten NT-Tests ist seine hohe Sensitivität und die diagnostische Breite des Verfahrens. Seine – nicht der Methodik anzulastende, sondern in der niedrigen Prävalenz des Down-Syndroms begründete – vordergründige Schwäche ist seine in Bezug auf die Detektion des Down-Syndroms verbesserungswürdige Spezifität bzw. sein niedriger positiver Vorhersagewert: Nur etwa 10 % der auffällig getesteten und in der Folge punktierten Feten sind tatsächlich Merkmalsträger des Down-Syndroms. Von daher war die Reduktion der Falsch-positiv-Rate beim kombinierten NT-Test ein bereits seit langer Zeit von verschiedenen Forschungsgruppen erkanntes Ziel in der Fortentwicklung dieses Verfahrens.

Genau an dieser Stelle hilft der *Praena Test*, indem er innerhalb dieser Risikogruppe – ausschließlich für die Trisomie 21 – weiter weitgehend richtig sortiert: Der *PraenaTest* erfasst mit hoher Genauigkeit – nicht jedoch absoluter Sicherheit – sowohl diejenigen Feten, die tatsächlich eine Trisomie 21 tragen, als auch jene Feten, die trotz auffälligen NT-Ergebnisses für Trisomie 21 in Wahrheit hiervon nicht betroffen sind. Dadurch ermöglicht der *PraenaTest* der Schwangeren, die ausschließlich die Frage nach freier Trisomie 21 beim Feten geklärt haben möchte, in dieser Situation die Sinnhaftigkeit der sich aus dem auffälligen NT-Test ergebenden Empfehlung zur invasiven Diagnostik mit einem zweiten, an dieser Stelle präziseren Testverfahren zu überprüfen. Damit hilft der *PraenaTest* – nur bei der freien Trisomie 21 –, unnötige Punktionen an tatsächlich gesunden Feten zu vermeiden, ohne dass die Zahl der nötigen Punktionen bei tatsächlich kranken Feten gesenkt wird. Insoweit fungiert der *PraenaTest* entgegen der landläufigen Wahrnehmung nicht als Ersatz für eine invasive Diagnostik; vielmehr ist seine (gegenwärtige) Funktion diejenige, die Präzision des bisherigen Goldstandards „kombinierter NT-Test" zu steigern.

Grenzen – Testleistungszahlen

Da der Test prinzipiell nicht alle Ursachen für ein Down-Syndrom erfasst, auf die Verteilung und Konzen-

2 25.07.2012 15:35:52

tration fetaler DNA-Fragmente testet, die aus der fetalen Plazenta, nicht aber dem Feten selbst stammt (Problem der Zellmosaike in 1–2 % aller Untersuchungsfälle) und ein Laborverfahren darstellt, das nicht den vollständigen, originären Chromosomensatz untersucht, sondern durch Umwandlungsprozesse veränderte fetale DNA-Fragmente (d. h. nur Teile des fetale Genoms), kann dieses Bestimmungsverfahren ein Down-Syndrom weder mit 100%iger Sicherheit erkennen noch mit 100%iger Sicherheit ausschließen. Infolgedessen kann es auch bei der Anwendung dieses Verfahrens – wenngleich selten – zu Fällen kommen, in denen ein Down-Syndrom nicht erkannt wird (falsch-negatives Ergebnis) oder aber fälschlicherweise ausgewiesen wird, obwohl der Fet in Wirklichkeit hiervon nicht betroffen ist (falsch-positives Ergebnis).

Aus diesem Grund handelt es sich hierbei, wie der Handelsname bereits sagt, um einen medizinischen Test, nicht aber (und entgegen der Darstellung in der Laienpresse) um ein medizinisches Diagnoseverfahren. Die an Hochrisikokollektiven ermittelte Testsensitivität bewegt sich zwischen 95 % (deutschsprachige Multicenterstudie) und 98,6 %, die Falsch-positiv-Rate bei 0,2 % (Palomaki 2011). Daten für ein durchschnittliches Screeningkollektiv liegen bisher nicht vor. Im Schnitt ist einer von 300 Befunden falsch. In 2–3 % der Untersuchungen gelingt keine Analyse aus dem mütterlichen Blut. Ein auffälliger Befund muss daher immer durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden.

Zugang zur Untersuchung, Zeitfenster, Ergebnismitteilung, Kosten, Forensik

Der *PraenaTest* sollte angeboten werden, wenn ein kombinierter NT-Test ein auffälliges oder für die Schwangere nicht hinreichend klares Testergebnis erbracht hat und diese eine Abklärung mittels invasiver Diagnostik nicht wünscht. Das Verfahren ist ab 11+0 SSW validiert und zugelassen. Vor diesem Zeitpunkt ist die notwendige Ultraschalldiagnostik nicht aussagekräftig genug und die Menge fetaler DNA-Fragmente im mütterlichen Blut nicht verlässlich ausreichend für die Analyse. Da der NT-Test als Voraussetzung für den *PraenaTest* frühestens ab der 11+0 SSW durchgeführt wird, ist damit das typische Zeitfenster für den *PraenaTest* zwischen der 12+0 SSW und der 14+6 SSW.

Zwischen der Blutentnahme für den *PraenaTest* und dem Vorliegen des Ergebnisses vergehen 10 bis 14 Tage. LifeCodexx führt dabei als Dienstleistung ausschließlich eine Laboruntersuchung und Berechnung durch. Ein ärztlich validierter Laborbefund wird nicht erstellt. Alle ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit dem Test erfolgen durch den Pränatalmediziner, gegebenenfalls zusätzlich durch den Humangenetiker.

Da es sich beim *PraenaTest* um ein genetisches Suchverfahren handelt, fällt es unter die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes. Damit ist der *PraenaTest* ein Verfahren, das explizit vom Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen ist und als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten wird. Die reinen Laborkosten für den *PraenaTest*, die die Firma LifeCodexx (als praxisunabhängige Fremdleistung) der Patientin gegenüber berechnet, belaufen sich auf knapp 1.250 Euro.

Dabeit geht die Firma LifeCodexx als nicht-medizinisch geführter Labordienstleister, der auf dem Gesundheitsmarkt ein neues medizinisches Testprodukt anbietet, mit der Inanspruchnahme dieser Dienstleistung mit der Patientin direkt einen privatrechtlichen Vertrag ein. Hinzu kommen die Kosten für die ärztlichen, medizinisch notwendigen zusätzlichen gynäkologisch-pränatalmedizinischen Leistungen (= eigentliche ärztliche Leistung: humangenetisch-pränatalmedizinische Beratung vor und nach Testdurchführung, Ultraschalluntersuchung NT-Messung, frühe fetale Fehlbildungsdiagnostik), die fakultativ vorher durchzuführende fachhumangenetische Beratung und die ärztlichen Laborleistungen (biochemische Bestimmungen beim kombinierten NT-Test). Die Kosten werden von den jeweiligen Leistungserbringern getrennt ebenfalls als IGeL in Rechnung gestellt. Zwischen den beratenden Ärzten (Pränatalmedizin bzw. Humangenetik) und der Firma LifeCodexx gibt es im Umgang mit dem neuen Testverfahren *PraenaTest* keine wirtschaftlichen Beziehungen.

Das Verfahren ist in vielerlei Hinsicht neu. Dadurch, dass es am Schnittpunkt zwischen spezieller klinischer Humangenetik und Pränatalmedizin angesiedelt ist, der anbietende Arzt vom Labor keinen ärztlich validierten Befund erhält und diesen eingebettet in eine humangenetische Beratung vor und nach Testdurchführung richtig interpretieren und der Patientin vermitteln muss, lastet das gesamte forensische Risiko auf dem Arzt, der den Test anbietet.

Aktuelle gesellschaftliche Diskussion

Die Einführung des *PraenaTests* wird von der Gesellschaft sehr aufmerksam wahrgenommen. Die mediale Berichterstattung spielt dabei eine nicht immer glückliche Rolle: Einerseits wurden sachlich falsche Erwartungen geschürt („Ersatz für Fruchtwasseruntersuchung"), zum anderen menschlich nachvollziehbare, inhaltlich allerdings nicht haltbare Ängste und Abwehrreflexe gegen diese medizinische Neuerung befördert. In einer demokratischen, pluralistischen Gesellschaft ist es notwendig und erwünscht, dass sich eine möglichst große Zahl von Personen und Gruppierungen bei neuen Entwicklungen in eine öffentliche Diskussion einbringt. Dabei muss der Klang der

3 25.07.2012 15:35:52

Stimmen vielstimmig sein und, auch dies bleibt nicht aus, gelegentlich kontrovers:

Am 5.7.2012 wurde das vom Behindertenbeauftragten der Bundesregierung in Auftrag gegebene juristische Gutachten mit dem Titel „Gutachterliche Stellungnahme zur Zulässigkeit des Diagnostikprodukts PraenaTest" der Öffentlichkeit präsentiert.

Dabei kommt der Autor zu der Schlussfolgerung, der *PraenaTest* sei als Medizinprodukt nicht verkehrsfähig, da er gezielt und im Hinblick auf Art. 3 Abs. 3 des Grundgesetzes („Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden") unangemessen die Sicherheit und Gesundheit der Ungeborenen gefährde. Auch sei der *PraenaTest* nicht medizinisch im Sinne des Gendiagnostikgesetzes, da im GenDG nur solche vorgeburtlichen Untersuchungen zulässig seien, die einem medizinischen Heilzweck dienten. Da die Trisomie 21 nicht heilbar sei, könne der *PraenaTest* keinem Heilzweck dienen und sei folglich nicht durch das GenDG rechtlich abgedeckt.

Wenn die juristische Herleitung in diesem Gutachten inhaltlich zutreffend wäre, so müssten die von ihm für die Anwendung des *PraenaTests* gezogenen Schlussfolgerungen (illegal, Förderung der Selektion, Gefährdung der Gesundheit Dritter, im Widerspruch zu Art. 3 Abs. 3 GG und § 15 (1) GenDG) auch für alle bisherigen pränatalmedizinisch-diagnostischen Verfahren gelten. Das hieße, die etablierten und rechtlich zulässigen pränatalmedizinischen Verfahren wären illegal. Damit stellt sich der Autor des Gutachtens gegen die gültige Rechtsregelung und die damit verbundene ständige Rechtsprechung für diesen Bereich.

Ordnungspolitisch ist die Diskussion um den *PraenaTest* mittlerweile entschieden. Das Sozialministerium Baden-Württemberg als zuständige Aufsichtsbehörde kam nach Prüfung der strittigen Frage, ob die Inverkehrbringung des *PraenaTests* rechtlich zulässig sei, zu folgenden Schlüssen: Es gibt nach Gendiagnostikgesetz keine rechtliche Grundlage, den Bluttest zu untersagen. Vorgeburtliche genetische Untersuchungen dürfen durchgeführt werden, wenn sich Eigenschaften feststellen lassen, die die Gesundheit des Kindes vor oder nach der Geburt beeinträchtigen – dies ist bei Trisomie 21 der Fall. Auch nach dem Medizinprodukterecht gibt es keinen Grund, das Inverkehrbringen zu untersagen.

Die eigentliche Kernfrage, die sich mit der Einführung des *PraenaTests* für den Pränatalmediziner stellt, ist, ob das neue Verfahren in seiner Anwendung eine grundsätzliche Änderung für die medizinische Diagnostik bedeutet und ob sich hieraus neue, andere Handlungskonsequenzen für die Schwangeren und die sie betreuenden Ärzte ergeben. Hier lautet die Antwort für beide Fragen eindeutig NEIN. Das neue Verfahren stellt eine Ergänzung zum etablierten medizinischen Regelwerk ausschließlich in der Form dar, dass es helfen kann, die Falsch-positiv-Rate beim kombinierten NT-Test zu senken. Damit trägt es dazu bei, unerwünschte Fehlgeburten bei gesunden Feten zu vermeiden. Der *PraenaTest* in verantwortungsbewussten Händen schützt Leben, statt es zu gefährden.

Fazit: Gute Ergänzung des kombinierten NT-Tests – kein Ersatz für invasive Verfahren

Der *PraenaTest* ist ein neuartiges nichtinvasives Testverfahren auf Vorliegen einer freien fetalen Trisomie 21. Da die im mütterlichen Blut untersuchte fetale DNA nicht direkt vom Kind, sondern aus seiner Plazenta stammt, kann es beim *PraenaTest* biologisch verursacht durch Plazentamosaike, aber auch methodenbedingt selten zu falsch-positiven und falsch-negativen Befunden kommen. Aus diesen Gründen handelt es sich beim *PraenaTest* um einen medizinischen Test, nicht aber um ein medizinisches Diagnoseverfahren: Auch ein auffälliger *PraenaTest* muss durch ein invasives Verfahren in seiner Diagnose gesichert werden. Die Stärke des *PraenaTests* ist seine im Vergleich zum kombinierten NT-Test deutlich höhere Trennschärfe bei der freien Trisomie 21. Seine Schwäche ist seine im Vergleich zum kombinierten NT-Test deutlich niedrigere diagnostische Breite: Der *PraenaTest* macht nur eine Aussage zur freien Trisomie 21.

Andere, durch den nichtinvasiven Goldstandard des kombinierten und um eine frühe Fehlbildungsdiagnostik erweiterten NT-Tests nach Nicolaides erfassbare genetische Störungen, körperliche Fehlbildungen und fetale Syndrome werden durch den Test nicht erfasst. Daher ist die Durchführung des *PraenaTests* ohne einen vorher erfolgten erweiterten NT-Test ethisch nicht vertretbar, medizinisch nicht State of the Art und damit juristisch gesehen ein Beratungs- und Behandlungsfehler („Kunstfehler"). Seine gegenwärtige Funktion ist es, die Präzision des bisherigen Goldstandards „kombinierter NT-Test" zu steigern, indem er die Falsch-positiv-Rate des NT-Tests ausschließlich bei Trisomie 21 substanziell (von 5 % auf etwa 0,2 %, d. h. um den Faktor 25) senkt. Damit besitzt der *PraenaTest* das Potenzial, die Frequenz der komplikationsbehafteten invasiven Prozeduren an gesunden Feten nachhaltig zu reduzieren.

Autor

Prof. Dr. med. Alexander Scharf, MBA, MHM (FH)
Praxis für Pränatalmedizin
Darmstadt – Prof. Scharf
Karlstr. 45
64283 Darmstadt
www.praenatalmedizin-darmstadt.de

4 25.07.2012 15:35:52