

Wie verlässlich ist ein auffälliges Testergebnis beim NIPT auf die Trisomien 21, 18, 13 für die einzelne Schwangere?

Das Testergebnis des NIPT wird angegeben als „auffällig“ bzw. „unauffällig“.

Die Schwangere mit einem unauffälligen Testergebnis bspw. zu Trisomie 21 kann davon ausgehen, dass ihr Kind mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Trisomie hat.

Je jünger die Schwangere ist, die ein auffälliges Testergebnis für eine Trisomie 21 erhält, desto größer ist die statistische Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ergebnis falsch-positiv ist.

Der folgende Text erklärt die Gründe dafür – und die haben viel mit Statistik zu tun.

1. Die Testgüte des NIPT: Von richtig-positiven und richtig-negativen Ergebnissen...

Die Trefferquote des NIPT und damit seine Testqualität wird mit den Kennziffern **Sensitivität** und **Spezifität** angegeben. Je höher die Sensitivität und Spezifität sind, desto höher ist die Aussagekraft des Tests, also seine Testgüte, und desto geringer ist die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse.

- Die **Sensitivität** gibt Auskunft auf die Frage:
Wieviel Prozent der Schwangeren, die tatsächlich ein Kind mit Trisomie 21 erwarten, werden vom Test auch korrekt identifiziert (richtig-positiv)?
- Die **Spezifität** gibt Auskunft auf die Frage:
Wieviel Prozent der Schwangeren, die tatsächlich kein Kind mit Trisomie 21 erwarten, werden vom Test auch korrekt identifiziert (richtig-negativ)?

Ein Beispiel für die Kennziffern zur Trisomie 21 aus dem Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018:

Die Sensitivität (richtig-positiv) für Trisomie 21 liegt bei 99,13 %. Die Spezifität (richtig-negativ) für Trisomie 21 beträgt 99,95 %.

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentose-verfahren/s-projekte/s16-06-nicht-invasive-praenataldiagnostik-zur-bestimmung-des-risikos-autosomaler-trisomien-13-18-und-21-bei-risikoschwangerschaften.7776.html>

Grundsätzlich gilt für Suchtests wie den NIPT:

- Je größer die Gruppe der „Merkmalsträger“ in der Testgruppe ist – im Fall des NIPT also die Zahl der Schwangeren mit einem Kind mit Trisomie 21 –, desto verlässlicher ist das Ergebnis.
- Weil grundsätzlich die Zahl der werdenden Kinder *ohne* eine Trisomie viel höher ist als die mit einer Trisomie, ist auch die **Spezifität** (richtig-negativ) des Tests auf Trisomien höher und damit verlässlicher als die Sensitivität (richtig-positiv).

Das bedeutet:

Die Schwangere mit einem unauffälligen Testergebnis kann davon ausgehen, dass ihr Kind mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Trisomie hat.

2. Die Bedeutung des prädiktiven Vorhersagewert für die einzelne Schwangere: Wie verlässlich ist ein auffälliges Testergebnis?¹

Die Kennziffern *Sensitivität* und *Spezifität* geben Auskunft über die Testqualität des NIPT. Sie sagen noch nichts darüber aus, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Schwangere mit einem auffälligen Testergebnis auch tatsächlich ein Kind mit einer Trisomie 21 erwartet.

Der entscheidende Wert für die einzelne Frau (und ihre Ärzt*in) ist der sog. prädiktive Vorhersagewert, als positiver (PPV) bzw. als negativer (NPV) Vorhersagewert.

Nur dieser positive bzw. negative Vorhersagewert gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, mit der die Schwangere mit einem auffälligen Testergebnis auch tatsächlich ein Kind mit bspw. Trisomie 21 bzw. die Schwangere mit einem negativen Testergebnis auch tatsächlich ein Kind ohne Trisomie 21 erwartet.

Die Bedeutung der Prävalenz

Für die Berechnung dieses Vorhersagewerts wird die **Prävalenz**, d.h. die statistische Wahrscheinlichkeit für die Trisomien, als weitere Variable mit einbezogen.

Und das ist im Fall der Trisomien vor allem das **Alter** der Schwangeren: Je älter die Schwangere ist, desto höher ist die statistische Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) für ein Kind mit Trisomie. Und umgekehrt gilt: Je jünger die Schwangere ist, desto geringer ist diese statistische Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit einer Trisomie.

Bei einer 40-jährigen Schwangeren liegt die Prävalenz für die Trisomie 21 bei ca. 1 zu 100, bei einer 20-jährigen Schwangeren lediglich bei ca. 1 zu 1.177.

Die Berücksichtigung dieser Prävalenz in der Berechnung führt deshalb dazu, dass der positive Vorhersagewert bei verschiedenen Altersgruppen stark voneinander und auch stark von der hohen Sensitivität/Spezifität des NIPT abweichen kann.

Warum ist das so? Auch hier gilt:

- Je größer die Gruppe der „Merkmalsträger“ in der Testgruppe ist, desto verlässlicher ist das Ergebnis.
- Und: weil in der Altersgruppe der 40-Jährigen die statistische Wahrscheinlichkeit eines Kindes mit einer Trisomie höher ist als in der Altersgruppe der 20-Jährigen, ist der positive Vorhersagewert für diese Gruppe höher und damit verlässlicher als bei der Gruppe der 20-Jährigen.

Das bedeutet:

Für die Schwangere mit einem auffälligen Testergebnis für eine Trisomie ist die Information über den positiven Vorhersagewert entscheidend, unabhängig von der prinzipiell hohen Testgüte des NIPT.

¹ Weitere Informationen: *Gießelmann, Kathrin*: Nichtinvasive Pränataltests: Risiko für Fehlinterpretation, in: Deutsches Ärzteblatt, Heft 7/2020, Seiten 320-324 (<https://www.aerzteblatt.de/archiv/212522/Nichtinvasive-Pranataltests-Risiko-fuer-Fehlinterpretation>)

Deshalb ist es sehr problematisch, dass die Herstellerfirmen und Anbieter der Tests beinahe ausschließlich die Zahlen für die Sensitivität bzw. Spezifität des Tests kommunizieren und nicht auch über die Bedeutung des prädiktiven Vorhersagewerts für die einzelne Schwangere informieren - und dass die Medien dieses Narrativ übernehmen.

3. Eine Kalkulationstabelle: Der prädiktive Vorhersagewert des NIPT auf die Trisomien 13, 18 und 21 nach dem Alter der Schwangeren

Die folgende Tabelle ist eine Übersicht über den prädiktiven Vorhersagewert für die Trisomien 21, 18 und 13, bezogen auf das Alter der Schwangeren. Die Berechnung erfolgt auf einer validen Datengrundlage und bezieht sich auf Schwangere aus einem sog. Hochrisiko-Kollektiv, also auf Schwangere, bei denen es z. B. aus Voruntersuchungen Hinweise auf eine Trisomie gab².

Der prädiktive Vorhersagewert zu einem auffälligen Testergebnis des NIPT für die Trisomien 21, 18 und 13 nach dem Alter der Schwangeren															
https://perinatalquality.org/Vendors/NSGC/NIPT/															
Trisomie 21						Trisomie 18					Trisomie 13				
Alter	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	FPF (%)	NPV (%)	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	FPF (%)	NPV (%)	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	FPF (%)	NPV (%)
20	99,2	99,91	48	52	>99	96,3	99,87	14	86	>99	91,0	99,87	6	94	>99
25	99,2	99,91	51	49	>99	96,3	99,87	15	85	>99	91,0	99,87	7	93	>99
30	99,2	99,91	61	39	>99	96,3	99,87	21	79	>99	91,0	99,87	10	90	>99
35	99,2	99,91	79	21	>99	96,3	99,87	39	61	>99	91,0	99,87	21	79	>99
40	99,2	99,91	93	7	>99	96,3	99,87	69	31	>99	91,0	99,87	50	50	>99
45	99,2	99,91	98	2	>99	96,3	99,87	90	10	>99	91,0	99,87	76	24	>99

Abkürzungen:

Sens.: Sensitivität

PPV: richtig-positiver Vorhersagewert

NPV: richtig-negativer Vorhersagewert

Spez.: Spezifität

FPF: falsch-positiver Vorhersagewert

Die Tabelle zeigt Folgendes:

Für die **Trisomie 21** liegt die Sensitivität des Tests zwar bei 99,2 % und die Spezifität bei 99,91 %. Bei einem *auffälligen* Testergebnis zur Trisomie 21 weichen die positiven Vorhersagewerte (PPV) für die einzelne Schwangere jedoch stark davon ab:

- Die 20-jährige Schwangere mit einem auffälligen Testergebnis zu Trisomie 21 hat eine statistische Wahrscheinlichkeit von nur 48 %, dass das Testergebnis richtig-positiv ist.
- Bei der 40-jährigen Schwangeren mit einem auffälligen Testergebnis zu Trisomie 21 liegt die statistische Wahrscheinlichkeit für ein richtig-positives Testergebnis zwar bei 93 %, aber damit immer noch deutlich unter der Sensitivität des Tests von 99,2 %.

² Link zur Berechnung des Vorhersagewerts: <https://perinatalquality.org/Vendors/NSGC/NIPT/>.

Die Datengrundlage für diese Berechnung ist die NIPT-Meta-Analyse von Gil et al. 2015 (Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH., Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):249-266. doi:10.1002/uog.14791).

Das bedeutet:

Je *jünger* die Schwangere ist, die ein auffälliges Testergebnis erhalten hat, desto höher ist die statistische Wahrscheinlichkeit, dass dieses Testergebnis *falsch-positiv* ist, ihr Kind also *keine* Trisomie 21 hat.

Bei der **Trisomie 18** und noch mehr bei der **Trisomie 13** ist die Sensitivität und Spezifität niedriger als bei der Trisomie 21. Zugleich gibt es eine noch höhere Diskrepanz zwischen der Sensitivität bzw. Spezifität und den jeweiligen positiven Vorhersagewerten (PPV), und zwar in allen Altersgruppen. Der Grund dafür ist, dass die Prävalenz für ein Kind mit Trisomie 13 oder 18 in allen Altersgruppen deutlich niedriger ist als bei der Trisomie 21.

Bei der **Trisomie 18** liegt die Sensitivität des Tests bei 96,3 % und die Spezifität bei 99,87 %.

- Bei der 20-jährigen Schwangeren mit einem *auffälligen* Testergebnis zur Trisomie 18 liegt die statistische Wahrscheinlichkeit bei 14 %, dass das Testergebnis richtig-positiv ist.
- Bei der 40-jährigen Schwangeren mit einem *auffälligen* Testergebnis zur Trisomie 18 liegt die statistische Wahrscheinlichkeit bei 69 %, dass das Testergebnis richtig-positiv ist. Das bedeutet: Auch bei der 40-jährigen Schwangeren mit einem auffälligen Testergebnis hat *fast jedes dritte Kind keine* Trisomie 18.

4. Das Fazit:

- Die Berechnungen des positiven Vorhersagewerts zum NIPT auf die Trisomien 21, 18 und 13, die auch das Alter als Variable mitberücksichtigen, machen deutlich, warum ein *auffälliges* Testergebnis zu diesen Trisomien prinzipiell invasiv abgeklärt werden muss, *bevor* ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wird. Dies ist die einheitliche Forderung der medizinischen Fachgesellschaften.
- Diese Forderung gewinnt noch zusätzlich an Bedeutung angesichts des faktisch indikationslosen Zugangs zum NIPT als Kassenleistung, wie ihn der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) am 19.9.2019 beschlossen hat (<https://www.g-ba.de/beschluesse/3955/>). Die Prognose etwa des Berufsverbands der Frauenärzte nach diesem Beschluss lautet: ca. 70 Prozent der 700.000 Schwangeren in Deutschland werden den NIPT auf diese Trisomien als Kassenleistung nutzen.
- Das bedeutet: Nicht nur die Schwangeren mit einer statistisch erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Trisomie werden einen kassenfinanzierten NIPT auf Trisomien machen, sondern auch Schwangere aus dem sog. Niedrigrisiko-Kollektiv, also jüngere Frauen. Dies wiederum hat – statistisch zwingend – zur Folge, dass die Zahl der falsch-positiven Testergebnisse steigen wird.

Viele Schwangere werden durch diese falschen Testergebnisse in Angst und Schrecken versetzt werden. Sie werden möglicherweise vermehrt eine mit einem Eingriffsrisiko behaftete invasive Abklärung vornehmen lassen und/oder sie werden in Panik einen Schwangerschaftsabbruch innerhalb der 12-Wochen-Frist erwägen.

Im November 2020

Rückfragen und weitere Informationen:

Claudia Heinkel

Pua-Fachstelle für Information, Aufklärung, Beratung zu Pränataldiagnostik und Reproduktionsmedizin

Diakonisches Werk Württemberg
Heilbronner Straße 180
70191 Stuttgart

Tel.: 0711 / 1656-341

heinkel.c@diakonie-wuerttemberg.de

www.diakonie-wuerttemberg.de/NIPT