

Non-invasive Genetische Pränatale Testung – ein ethischer Diskurs*

Non-Invasive Genetic Prenatal Testing – An Ethical Discourse

Autor

J. W. Dudenhausen

Institut

Weill Cornell Medical College und Qatar Foundation, Doha, Katar

Schlüsselwörter

- non-invasive pränatale Testung
- genetische Beratung
- fetales Genom

Key words

- non-invasive prenatal testing
- genetic counseling
- foetal genome

eingereicht 30.04.2014
angenommen 17.07.2014
nach Überarbeitung

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1385921>
Z Geburtsh Neonatol 2014;
218: 238–241
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0948-2393

Korrespondenzadresse

Prof. Joachim W. Dudenhausen
Sidra Medical and Research
Center
P. O. Box 26999
Doha
State of Qatar
Joachim.Dudenhausen@charite.
de

Zusammenfassung

Die Einführung der non-invasiven genetischen pränatalen Testung in die pränatale Diagnostik führt zu einer verbesserten Diagnostik der meisten autosomalen Aneuploidien und zu einer verminderten Anwendung invasiver Methoden. Andererseits ergeben sich durch die mögliche Anwendung als Screening Methode vielfältige ethische Fragen, die von der fachlichen und der gesellschaftlichen Öffentlichkeit bearbeitet und beantwortet werden müssen.

Der non-invasive genetische pränatale Test (NIPT) als Methode der Sequenzierung zell-freier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut wurde in Deutschland, Österreich und der Schweiz 2012 in die pränatale Diagnostik eingeführt. Dieses geschah nach Evaluierung durch einige Studien, die eine hohe Sensitivität und hohe Spezifität sowie sehr gute negative Voraussagewerte für die meisten autosomalen Aneuploidien (Trisomie 21, 18 und 13) und Monosomie X in der Gruppe der Gebärenden über 35 Jahre und den Schwangeren mit bekanntem genetischen Risiko zeigten.

Einsatz der NIPT als diagnostische Methode in indizierten Fällen oder als Screening-Test?

Verschiedene wissenschaftliche Organisationen und Expertengruppen haben die cffDNA Testung im mütterlichen Blut im high-risk Kollektiv nach Beratung empfohlen, andere anerkennen als Indikation das Alter der Mutter (entsprechend der Alterskorrelation numerischer Chromosomenstörungen) [1,5,7]. Im low-risk Kollektiv ist der Einsatz der NIPT in der Diskussion. 3 größere Studien [2,4,9] haben auch in dieser Gruppe gezeigt, dass die statisti-

Abstract

The non-invasive genetic prenatal testing (NIPT) provides better diagnostic results for the autosomal aneuploidies and decreases the rate of invasive diagnostic methods. With NIPT the possibility for a real screening method is given while posing a lot of ethical questions which have to be answered by the scientific and public communities.

schen Ergebnisse der NIPT besser sind als mit dem Standard-Screening. Bei dem jetzigen Stand des Wissens wird der Einsatz der NIPT im Gesamtkollektiv aller Schwangeren eher sehr kritisch gesehen. Es wird der Einsatz bei Indikation (in der Vorgeschichte oder bei auffälligem Ultraschallbefund bspw. oder Alter der Mutter) bevorzugt. Hier wird vor allem das Argument herangezogen, dass mit studiengesichert geringerer Komplikationsrate beim Einsatz der NIPT gegenüber invasiven Methoden wie Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie gerechnet werden kann. Damit ist die Senkung der eingriffsbedingten Fehlgeburtssrate ein wichtiger Punkt, die NIPT einzusetzen anstelle der invasiven Verfahren.

* Diese Veröffentlichung folgt einem Podiumsgespräch über ethische Fragen bei der NIPT, das bei einem Symposium der ‚Stiftung für das behinderte Kind‘ am 6.12.2013 in Berlin statt fand, an dem unter der Moderation von Joachim Müller-Jung (Frankfurter Allgemeine Zeitung) und einem Impulsreferat von Michael Wunder (Mitglied des deutschen Ethikrates, Evangelische Stiftung Alsterdorf) die Diskutanten Walter Homolka (Abraham Geiger Kolleg, Universität Potsdam), Ulrike Kostka (Diözesancharitasdirektorin Berlin), Sabine Rudnik-Schöneborn (Institut für Humangenetik, RWTH Aachen) und Eberhard Schwinger (Institut für Humangenetik, Universität Lübeck) teilnahmen.

Das Missbrauchspotenzial der NIPT als einer Methode ohne Risiko im Screeningeinsatz in der frühen Schwangerschaft ist gegeben. Nur der gesellschaftliche Diskurs wird dieses Potenzial eindämmen.

Indikationen zur NIPT nur nach differenziertem US?

Die Standarddiagnostik im Bereich der Schwangerenbetreuung im 1. Trimenon besteht heute in Deutschland aus der Messung der Nackentransparenz und einiger Serummarker wie Beta-HCG und fAMP. Die Einführung der NIPT hat dazu geführt, dass die ultrasonografische Nackentransparenzmessung und die NIPT kombiniert wurden. Damit ist die Gefahr der NIPT als Screening Methode offensichtlich. Nach Meinung der wissenschaftlichen Gesellschaften sollte die NIPT nach einer Indikationsstellung durchgeführt werden, wobei das auffällige Ergebnis des Ultraschalls ein Merkmal dafür sein kann.

Wann (Schwangerschaftswoche) sollte die NIPT eingesetzt werden?

Rein methodisch kann die cfDNA Testung bereits mit 9 SSW erfolgen.

Für die numerischen Chromosomenstörungen wird diese frühe Durchführung aber eher abgelehnt, da der NIPT eine aussagekräftige Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss von Mehrlingen oder fetalen Anomalien voran gehen sollte. Außerdem wären in Deutschland bei der frühen Durchführung des Testes theoretisch Schwangerschaftsbeendigungen noch im Bereich der sozialen Indikation in den ersten 3 Monaten möglich.

Darüber hinaus wird bei dem augenblicklichen Stand des Wissens eine Bestätigung des auffälligen NIPT Befundes mit einer invasiven Technik und einem zytogenetischen Befund gefordert, die in den frühen Schwangerschafts-Wochen nicht möglich sind. Es wurde die Ansicht vertreten, dass bei der gegebenen Befundssicherheit des NIPT auf eine invasive Klärung durch Amniozentese oder CVS verzichtet werden kann. Diese Frage wird mit zunehmender Erfahrung in den kommenden Monaten entschieden werden können.

Es besteht ein Konsens in der fachlichen Öffentlichkeit, den Test nach 11+0 SSW einzusetzen.

Für geschlechtsgebundene vererbte Störungen kann –medizinisch+methodisch gesehen– die cfDNA früher eingesetzt werden.

Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes der NIPT bei Mehrlingen?

In monozygoten Zwillingen sind beide Zwillinge von einer Aneuploidie betroffen oder keiner. Der Gehalt an cfDNA im mütterlichen Blut muss nahezu die doppelte Konzentration einer Einlings-Schwangerschaft betragen. Insofern wird die cfDNA Testung bei monozygoten Zwillingen/Mehrlingen gleich effektiv wie bei Einlings-Schwangerschaften sein.

Bei dizygoten Zwillingen/Mehrlingen ist über die Möglichkeit des Einsatzes der NIPT nicht endgültig entschieden. Während sie theoretisch in diesen Fällen möglicherweise als nicht weiterführend bezeichnet werden muss, sind die Erfahrungen mit der cfDNA Testung von Zwillingsschwangerschaften noch zu preliminär, um endgültige Empfehlungen auszusprechen. Außerhalb

von prospektiven Studien ist der Einsatz im Augenblick nicht geeignet.

Haben PND vs. NIPT verschiedene Indikationen?

Nein. Es muss nur darauf hingewiesen werden, dass die Präzision der NIPT erheblich höher ist als die Standardtestung (ultrasonografische Nackentransparenzmessung und biochemische Marker). Außerdem hat die NIPT den Vorteil, nicht mit methodenbedingten Schwangerschaftsverlusten wie die invasiven Eingriffe belastet zu sein.

Dieser Vorzug der NIPT kann rasch zu einer weiten Verbreitung der Testung bei allen Schwangeren führen. Die Niedrigschwelligkeit begünstigt die Verbreitung, die augenblicklich nur durch die Tatsache beschränkt wird, dass die Schwangeren bzw. die Eltern die Testung selbst mit durchaus stattlichen Beträgen bezahlen müssen. Mit einer möglichen Übernahme der Kosten durch Versicherungsträger oder den Staat würde die flächenhafte Verbreitung gefördert.

In den Jahren 1975–1995 nach breiter Einführung der Amniozentese und der Zytogenetik aus dem Fruchtwasser soll die Zahl der mit Down Syndrom ausgewiesenen Kinder um etwa 70% gesunken sein. Diese Veränderungen sind –falls sie statistisch belegbar sind– nicht allein durch die PND oder die NIPT hervorgerufen worden, sondern auch durch die daraus gezogenen Konsequenzen, nämlich die artefizielle Schwangerschaftsbeendigung.

Werden invasive Methoden der PND seltener durchgeführt nach Einsatz der NIPT, werden dadurch weniger Schwangerschaften als Komplikationen der Eingriffe beendet?

Studien haben gezeigt, dass die Zahlen invasiver Techniken nach Einführung der NIPT abgenommen haben. Damit sind die Komplikationen vermindert und damit auch die Zahlen der methodenbedingten Fehlgeburten zurückgegangen.

Kann die NIPT einer Schwangeren, auch einer low-risk-Schwangeren vorenthalten werden?

Sind bei einer Schwangeren keine Risiko-Merkmale im Sinne eines höheren Trisomie-Risikos erkennbar, so wird keine NIPT angeboten. Nach übereinstimmender Meinung der wissenschaftlichen Gesellschaften besteht keine Indikation zur Durchführung der NIPT. Ob diese Entscheidung haftrechtlich bindend ist, sei dahin gestellt. Bei starkem Wunsch einer Schwangeren nach NIPT wird man diese nach eingehender Beratung nicht vorenthalten können. Zu fordern sind Leitlinien, die den Einsatz unter bestimmten Indikationen regeln, d. h. auch den Ausschluss eines Angebots bei Nichtvorliegen einer Indikation klären.

Gibt es eine Qualitätskontrolle der NIPT in Deutschland?

Es gibt in Deutschland keine Qualitätsrichtlinien zum Einsatz der cfDNA Tests. Strukturen zur Qualitätskontrolle der NIPT in Deutschland müssen noch geschaffen werden.

Wird der Informations- und Aufklärungsbedarf vor NIPT immer ausreichend und qualifiziert befriedigt?

Es bestehen ernste Zweifel, ob flächendeckend und fachlich ausreichend qualifiziert der Informations- und Aufklärungsbedarf in Deutschland im Zusammenhang mit der PND und NIPT befriedigt wird. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Beratung in erster Linie als Entscheidungshilfe nach Befund genutzt wird, nicht vor der Befundung. Außerdem erledigen die Befunder fast ausschließlich selbst diese Beratung, die Schwangerschaftskonfliktberatungsstellen werden in einer geringen Zahl benutzt. Sicherlich wird es Frauen geben, die gar nicht intensiv beraten werden wollen. Diesen Frauen muss zugestanden werden, den Test auch ohne vorherige intensive Beratung wahrzunehmen – in der Hoffnung auf ein gutes Ergebnis der Schwangerschaft.

Heißt verantwortliche Elternschaft Akzeptanz oder Infragestellung des ‚Kindes wie es ist‘?

Eltern besitzen eine ‚reproduktive Selbstbestimmung‘. Dieser Begriff kann eng ausgelegt werden, in dem Sinne, dass ein Kind so anzunehmen ist, wie es ist. Oder die Auslegung erfolgt weiträumiger, in dem Sinne, dass das (vermeintliche) Wohl des Kindes ins Zentrum gestellt wird oder auch das Wohl der Eltern, sodass damit auch die Schwangerschaftsbeendigung als Option gemeint ist.

Steigen durch vermehrte Inanspruchnahme der NIPT die Risiken zur Ausgrenzung von Menschen mit Behinderung?

Seit Einführung der PND und des vorgeburtlichen Ultraschalls gibt es Befürchtungen, die auch von Einzelfallschicksalen bestätigt werden, dass es durch die PND und in Zukunft auch die NIPT zu einer Verminderung von Menschen mit angeborenen Behinderungen und Leiden kommt und darüber hinaus zur Ausgrenzung. Mit dem Unterton ‚So etwas ist heute nicht mehr nötig geboren zu werden‘ wird eine gesellschaftliche Stigmatisierung befürchtet.

In diesem Zusammenhang wird immer darauf hingewiesen, dass seit Einführung der PND – und eine Verstärkung dieses Effektes wird durch Einführung der NIPT vorausgesagt und befürchtet – die Zahl der geborenen Kinder mit speziellen Befunden – so z. B. mit einer Trisomie 21 – sich drastisch vermindert habe. Es wird von einer ‚Eugenik von unten‘ gesprochen, um zu betonen, dass es keine gesetzliche oder von oben angeordnete Eugenik ist [8]. Kritiker dieser Position verweisen darauf, dass heute die Gesundheit des Einzelnen und seiner Familie und nicht die Verbesserung des Genpools einer Population Ziel genetischer Beratung und Diagnostik ist.

Im Extrem wird diese Entsolidarisierung der Gesellschaft dann sogar wie folgt formuliert: Wer eine PND oder NIPT bewusst nicht durchführen lässt und ein Kind mit vermehrten Pflege- und Lebenskosten zur Welt bringt, muss diese Kosten selbst aufbringen ohne solidarische Hilfe.

Anwender sowie Befürworter der PND, des vorgeburtlichen Ultraschalls und auch der NIPT weisen in solchen Diskussionen stets darauf hin, dass mehr Kinder durch die Bestätigung der Normalität durch die vorgeburtliche Diagnostik am Leben erhalten werden, manche auch einer vorgeburtlichen Therapie zuge-

führt werden können und dass der elterlichen Entscheidungsmöglichkeit und -freiheit in unserer demokratischen Gesellschaftsordnung ein hoher Wert beigemessen wird.

Die Entscheidung zum künstlichen Schwangerschaftsabbruch ist immer eine Entscheidung der Mutter oder der Eltern. Wirklich eugenisches Gedankengut wird bei den Eltern nicht beobachtet, wenn auch in der Gesamtsicht eine eugenische Wirksamkeit diskutiert werden muss.

Außerdem wird darauf hingewiesen, dass das früher naturgemäß notwendige Austragen eines Kindes mit einer Fehlbildung, die nicht mit dem Überleben intrauterin oder nach der Geburt verbunden war, für die Mutter eine schwere emotionale und unter Umständen auch körperliche Belastung war. Dies kann heute weitgehend vermieden werden oder aber nach informed consent der Eltern bewusst in Kauf genommen werden.

Schließlich und endlich sind die Konsequenzen, die Eltern aus einem PND oder NIPT Befund ziehen, nicht so sehr abhängig von der Diagnostik als von den gesellschaftlichen Usancen. Insofern ist der Respekt vor Menschen mit Behinderungen eher ein gesellschaftliches und informations- sowie erziehungsabhängiges Problem als ein medizinisches.

Seit Einführung der PND sind für Eltern nach der Diagnostik eines abweichenden Befundes schwierige Entscheidungssituationen entstanden. Es muss respektiert werden, dass diese individuelle Entscheidung der Eltern, die Option eines Schwangerschaftsabbruches zu wählen oder sich für die Geburt des Kindes zu entscheiden, eine schwerwiegende ethische Konfliktsituation in menschlichen Grundwerten ist.

Außerdem ist für die Diskussion wichtig: Ein Mensch, der sich für die PND oder NIPT entscheidet und evtl in Konsequenz gegen die Geburt eines Kindes mit ‚special needs‘, entscheidet sich nicht gegen die Existenz oder das Recht auf Existenz eines schon geborenen Menschen mit Behinderung.

Für Menschen mit ‚special needs‘ aller Art hat sich die Situation in unserer Gesellschaft verbessert verglichen mit der Zeit vor Einführung der PND in den 70-er Jahren des letzten Jahrhunderts. Pränataldiagnostik und Fürsorge sowie Förderung von Menschen mit ‚handicap‘ sind keine Widersprüche.

Wie stehen die ‚gesellschaftlichen Kräfte‘ zu der in Zukunft evtl. möglichen Bestimmung des gesamten Genoms des Feten?

Die Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten und die mögliche Erfassung von Mikrodeletionssyndromen wird von Vielen als Fortschritt empfunden, ebenso die Möglichkeit der vorgeburtlichen Tay-Sachs Diagnostik.

Chen et al. haben gezeigt, dass eine Sequenzierung des gesamten fetalen Genoms aus cfDNA im mütterlichen Blut möglich ist [3]. Diese technische Möglichkeit, deren breiter Einsatz in der Zukunft wahrscheinlich erscheint, wird sehr kritisch gesehen.

Sind Änderungen des Gendiagnostikgesetzes notwendig?

Nach §15 Abs. 1 Gendiagnostikgesetz-GenDG dürfen vorgeburtliche genetische Untersuchungen nach Aufklärung, Einwilligung sowie einer genetischen Beratung nur vorgenommen werden, soweit die Untersuchung auf bestimmte genetische Eigenschaften des Embryos oder Feten abzielt, die seine Gesundheit

während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigen. Nach §15 Abs. 2 darf eine Untersuchung auf Erkrankungen nicht vorgenommen werden, die erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbrechen.

Es wird als Auslegungsproblem in der Literatur beschrieben, ob die vorgeburtliche genetische Untersuchung anhand des Blutes der Mutter (NIPT) einer Untersuchung am Embryo oder Feten gleichgestellt werden kann [6]. Als Begründung wird erläutert, dass bei dieser Untersuchung nicht das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften des Embryo oder des Feten festgestellt werden, sondern nur die Wahrscheinlichkeit einer genetischen Disposition des Embryos oder Feten getestet wird. Insofern ist die Antwort auf die Frage: „Ist die NIPD eine Untersuchung i.S des §15GenDG?“ nicht einheitlich und strittig.

Wegen der juristischen, strafrechtlichen und medizinischen sowie gesellschafts-politischen Bedeutung wird dringend eine Klarstellung empfohlen. Sollte sich durchsetzen, dass die NIPT nicht dem §15 GenDG unterliegt, wird gefragt, ob dies der Intention des Gesetzgebers zum GenDG entspricht.

Literatur

- 1 *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee.* Committee Opinion No. 545: noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1532–1534
- 2 *Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al.* DNA Sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *NEJM* 2014; 370: 799–808
- 3 *Chen S, Ge H, Wang X et al.* Haplotype-assisted accurate non-invasive fetal whole genome recovery through maternal plasma sequencing. *Genome Med* 2013; 5: 18–28
- 4 *Gil MM, Quezada MS, Bregant B et al.* Implimentation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 34–40
- 5 *International Society for Prenatal Diagnosis.* Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, April 2013. Charlottesville, VA: International Society for Prenatal Diagnosis; 2013; <http://ispdhome.org/public/news/2013/PositionStatementAneuploidy4apr2013.pdf>
- 6 *Lindner JF.* Faellt der „PrenaTest“ in den Anwendungsbereich des §15GenDG? *MedR* 2013; 31: 288–291
- 7 *Royal College of Obstetricians & Gynecologists.* Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA. Scientific Impact Paper No. 15 March 2014
- 8 *Schwinger W, Pander H-J, Flatz G.* Eugenik –gab es jemals eine wissenschaftliche Begründung. *MedWelt* 1988; 39: 1454–1459
- 9 *Song Y, Liu C, Qi H et al.* Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33: 700–706