

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

Berichtsplan

Auftrag: S16-06
Version: 1.0
Stand: 07.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.02.2017

Interne Auftragsnummer:

S16-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Pränatale Diagnostik, Chromosomenstörungen, Schwangerschaft, Systematische Übersicht

Keywords: Prenatal Diagnosis, Chromosome Disorders, Pregnancy, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population	5
4.1.2 Indextest	5
4.1.3 Referenztests	5
4.1.4 Zielgrößen	5
4.1.5 Studientypen	5
4.1.6 Studiendauer	5
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien	5
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Primäre Suchquellen.....	6
4.2.1.1 Bibliografische Recherche.....	6
4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	6
4.2.2 Weitere Suchquellen.....	7
4.2.2.1 Systematische Übersichten	7
4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	7
4.2.2.3 Anhörung	7
4.2.2.4 Autorenanfragen	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsbewertung	8
4.4 Informationssynthese und -analyse	8
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	9
4.4.2 Metaanalysen	9
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	10
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren	10

4.5	Berechnung hypothetischer Szenarien (quantitative Modellierung)	11
4.5.1	Berechnung hypothetischer Szenarien	11
4.5.2	Datenquellen.....	11
5	Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Amniocentesis (Amniozentese)
β -hCG	β -Untereinheit des Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
cffDNA	Cell-free fetal DNA (zellfreie fetale DNS)
CVS	Chorionic Villus Sampling (Chorionzottenbiopsie)
DANSR	Digital Analysis of selected Regions
ETS	Ersttrimesterscreening
EUROCAT (Association)	European Surveillance of congenital Anomalies (Organisation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Mu-RL	Mutterschafts-Richtlinien
NIPD	nicht invasive Pränataldiagnostik
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A (schwangerschafts-assoziiertes Protein A)
p. m.	post menstruationem (nach der [letzten] Menstruation)
rMPS	Random massively parallel Sequencing
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSW	Schwangerschaftswoche
Vortestrisiko	Risiko für das Vorliegen autosomaler Trisomien vor der NIPD

1 Hintergrund

Die Trisomien 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Downsyndrom) gehören zu den autosomalen Aneuploidien. Sie zeichnen sich durch eine numerische Abweichung des normalerweise doppelten Chromosomensatzes aus. Die Ausprägung der Symptomatik und der Fehlbildungen ist bei diesen 3 Aneuploidien unterschiedlich.

Für die Trisomien 13 und 18 berichtet beispielsweise die Organisation EUROCAT (European Surveillance of congenital Anomalies) eine Inzidenz von 2,08 respektive 5,60 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2010 bis 2014 [1]. Lebend geborene Kinder haben eine ungünstige Prognose. Eine kanadische Studie berichtet von einer medianen Überlebenszeit von 12,5 Tagen für Kinder mit Trisomie 13 und von 9 Tagen für Kinder mit Trisomie 18. Knapp 19,8 % der in dieser Studie beobachteten Kinder mit Trisomie 13 erreichten das 1. Lebensjahr und 12,9 % das 10. Lebensjahr. Für Kinder mit Trisomie 18 werden in dieser Studie die 1-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate mit 12,6 % und 9,8 % angegeben [2]. Für das Downsyndrom berichtet die EUROCAT eine Inzidenz von 23,6 pro 10 000 Schwangerschaften für die Jahre 2010 bis 2014 [1]. Die Prognose ist deutlich besser als diejenige bei den Trisomien 13 und 18. Die mediane Lebenserwartung liegt bei über 50 Jahren [3]. Im Ausprägungsgrad weisen die Symptomatik und die Fehlbildungen starke Unterschiede auf, abhängig von den, aber auch innerhalb der verschiedenen Formen des Downsyndroms [4]. Die freie Trisomie ist die häufigste Form der Trisomie 21 mit etwa 95 % der Fälle, daneben stehen die Formen Translokationstrisomie, Mosaiktrisomie und partielle Trisomie 21 [5,6].

Aneuploidien sind bereits pränatal durch die Chromosomenanalyse kindlicher Zellen diagnostizierbar. Dazu können mittels invasiver Verfahren Proben kindlichen Gewebes gewonnen werden. Die gebräuchlichsten Verfahren hierzu sind die Amniozentese (AC) und die Chorionzottenbiopsie (CVS), die ab der 16. respektive 12. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) durchgeführt werden können [7]. Mütterliche Komplikationen werden als sehr selten beschrieben. Die häufigste fetale Komplikation ist die eingriffsbedingte Fehlgeburt; ihre Rate wird zum Beispiel im Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit 0,5 bis 2 % angegeben [8-10].

Die invasive Testung (auch) auf Aneuploidien ist seit der Erstfassung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge [11]. In diesem Rahmen ist die Durchführung invasiver Diagnostik an das Vorliegen einer Risikoschwangerschaft gebunden [12]. Die Risikoschwangerschaft als Voraussetzung für eine Indikation (auch) für invasive pränatale Diagnostik ist nicht abschließend definiert; ausschlaggebend sind anamnestische wie auch diagnostische Merkmale.

Außerhalb der Schwangerschaftsvorsorge gemäß den Mu-RL wird als Test auf die Trisomien 13, 18 und 21 insbesondere das sogenannte Ersttrimesterscreening (ETS) angewendet. Das ist ein kombinierter Test, bei dem eine Blutuntersuchung auf die β -Untereinheit des

Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin (β -hCG) und das schwangerschaftsassozierte Protein A (PAPP-A) stattfindet, mittels Ultraschall die Nackentransparenz des Fetus gemessen wird und das Alter der Mutter wie auch die SSW herangezogen werden, um das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Aneuploidie zu bestimmen. Dieser Test wird zwischen der 11. und 14. SSW p. m. durchgeführt. Er wird derzeit als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten [13].

Ebenfalls als IGeL ist die sogenannte nicht invasive pränatale Diagnostik (NIPD) erhältlich. Hierbei handelt es sich um Tests, bei denen durch die molekulargenetische Analyse zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut (unter anderem) das Risiko der fetalen Trisomien 13, 18 und 21 bestimmt werden kann. Dabei werden bei kommerziellen Tests unterschiedliche Verfahren angewendet, zum Beispiel der PraenaTest (Random massively parallel Sequencing, rMPS) [14], der Harmony-Test (Digital Analysis of selected Regions, DANSR) [15] und der Panorama-Test (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [16]. Laut Herstellerbeschreibung kann die NIPD ab der 10. SSW p. m. eingesetzt werden [14].

Für die Trisomien 13, 18 und 21 gibt es keine kurativen Therapien. Für körperliche Fehlbildungen besteht zum Teil die Möglichkeit operativer Korrekturen, im Übrigen erfolgt die Therapie symptomatisch; für Kinder mit Downsyndrom haben sich spezifische (Früh-)Förderangebote etabliert [17].

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD zur Entdeckung von Embryonen und Feten mit Trisomie 13, 18 und 21.

Zusätzlich erfolgt eine Berechnung hypothetischer Szenarien (quantitative Modellierung, z. B. bei der Anwendung von NIPD als Erstlinien- oder Zweitlinienstrategie).

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.02.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der nicht invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Im Rahmen von Nutzenbewertungen ist während der Erstellung des Berichtsplans eine Konsultation von Betroffenen zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Vorliegend wurde eine Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD beauftragt, nicht jedoch eine Nutzenbewertung. Ziel der Bewertung ist daher nicht die Bewertung des Einflusses der NIPD auf patientenrelevante Endpunkte, sondern ausschließlich die Bewertung der diagnostischen Eigenschaften. Aus diesem Grund wurde auf die Durchführung einer Betroffenenkonsultation verzichtet. Davon unabhängig haben Betroffene im Rahmen der Anhörungsverfahren die Möglichkeit, sich in die Berichterstellung einzubringen.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 23.03.2017 wurde am 30.03.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.04.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit schwangeren Frauen aufgenommen.

4.1.2 Indextest

Der Indextest ist die NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cfDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

4.1.3 Referenztests

Referenztests sind die zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Materialgewinnung durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) oder die postnatale klinische Untersuchung.

4.1.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen die personenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften im Hinblick auf die Trisomien 13, 18 und 21 ableitbar sind.

4.1.5 Studientypen

Um die diagnostischen Eigenschaften des Indextests zur Bestimmung der Trisomien 13, 18 und 21 möglichst unverzerrt bestimmen zu können, fließen prospektive diagnostische Kohortenstudien ein. Dabei wird eine Gruppe von schwangeren Frauen zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert, mittels NIPD getestet (Diagnosestudien der Phase 3: Anwendungssituationen bei unbekanntem Krankheitsstatus [18]) und das Ergebnis mittels Referenztest verifiziert. Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver, Einschluss der schwangeren Frauen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

4.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien

Einschlusskriterien	
E1	schwängere Frauen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	NIPD mittels molekulargenetischer Analyse von cffDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21 (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Materialgewinnung durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese) oder postnatale klinische Untersuchung (siehe auch Abschnitt 4.1.3)
E4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E5	prospektive diagnostische Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des STARD- [19] oder STROBE-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Primäre Suchquellen

4.2.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

4.2.2 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet. Es werden nur systematische Übersichten berücksichtigt, die 2013 oder später publiziert wurden.

4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

4.2.2.3 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Bewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Bewertung berücksichtigt.

4.2.2.4 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Bewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Bewertung nicht berücksichtigt.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Bewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zu den diagnostischen Eigenschaften erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [21]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien nicht in die Bewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [22].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [23].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Bewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [24] genannt sind.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle (KI) [25] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die diagnostischen Eigenschaften eine bivariate Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt [26]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [27,28]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [29].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit der beobachteten diagnostischen Eigenschaften bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Zielgrößen abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Bei Studien zu diagnostischen Eigenschaften können 95 %-Prädiktionsregionen für den Erwartungswert einer neuen Studie bestimmt werden, um Ausreißer zu identifizieren. Sensitivitätsanalysen nach dem Leave-one-out-Prinzip können durchgeführt werden, um den Einfluss jeder einzelnen Studie auf das Ergebnis zu bewerten.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Modifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Modifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die diagnostischen Eigenschaften beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Charakteristika der Patientinnen bzw. Studienteilnehmerinnen (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der eingesetzten Tests sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Unterschiede in den diagnostischen Eigenschaften zwischen Patientinnen- bzw. Studienteilnehmerinnen-Gruppen und Testspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis von Unterschieden in den diagnostischen Eigenschaften ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Modifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Modifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Modifikation in die Analysen einzubeziehen:

- mütterliches Alter,
- Gestationsalter bei Testdurchführung,
- Vortestrisiko z. B. nach ETS,
- Mehrlingsschwangerschaft.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Modifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Modifikatoren erfolgt eine Berücksichtigung des Modifikators in der Berechnung hypothetischer Szenarien bei Anwendung der NIPD.

4.5 Berechnung hypothetischer Szenarien (quantitative Modellierung)

4.5.1 Berechnung hypothetischer Szenarien

Basierend auf dem Ergebnis der Evidenzbewertung soll durch eine zusätzliche Berechnung hypothetischer Szenarien (quantitative Modellierung) abgeschätzt werden, wie eine mögliche Anwendung der NIPD in verschiedenen Gruppen (eingeteilt z. B. nach Risikobestimmung durch ETS) die Ergebnisse einer Testung an schwangeren Frauen in Deutschland insgesamt (z. B. falsch-positive Rate des NIPD-Tests, Folgeentwicklung der Rate invasiver Eingriffe) hypothetisch beeinflusst.

Als Szenarien können zum Beispiel der Einsatz der NIPD im Rahmen einer Erstlinien- oder einer Zweitlinienstrategie in Betracht kommen (Erstlinienstrategie: Anwendung von NIPD in einer Population mit durchschnittlichem Risiko für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21; Zweitlinienstrategie: Anwendung von NIPD nach vorgeschalteter Diagnostik zur Ermittlung des Risikos für das Vorliegen der Trisomien 13, 18 und 21).

Neben den Ergebnissen aus der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPD werden aus den Daten (siehe Abschnitt 4.5.2) Annahmen generiert, die in die Berechnungen einfließen. Solche Annahmen betreffen zum Beispiel die Prävalenzen der Aneuploidien oder auch die Inanspruchnahme der vorgeschalteten Diagnostik, der NIPD und der invasiven Diagnostik.

In der Berechnung der hypothetischen Szenarien werden neben der Schätzunsicherheit der Sensitivität und Spezifität der NIPD auch die Schätzunsicherheiten der Prävalenzen sowie gegebenenfalls weiterer in die Berechnung einfließender Annahmen berücksichtigt.

4.5.2 Datenquellen

Für die Berechnung hypothetischer Szenarien werden Schätzungen für die jeweiligen Prävalenzen zum Vorkommen der Trisomien 13, 18 und 21 sowie für die weiteren Annahmen in Deutschland benötigt (siehe Abschnitt 4.5.1). Mit einer orientierenden Recherche wird nach geeigneten Daten aus öffentlichen Datensammlungen gesucht und geprüft, ob diese in

geeigneter Form erhältlich sind. Darüber hinaus wird geprüft, ob sich Kennzahlen aus Registerdaten ermitteln lassen. Die Suche nach und die Auswahl der Daten finden durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgt durch eine 2. Person. Die Dokumentation im Bericht beschränkt sich auf die Darstellung der konkreten Ergebnisse.

Können mit der orientierenden Recherche keine geeigneten Daten ermittelt werden, findet eine fokussierte Informationsbeschaffung statt [30].

Die Bewertung der Quellen erfolgt insbesondere anhand der Kriterien Repräsentativität und Aktualität.

5 Literatur

1. EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT prevalence data tables: cases and prevalence (per 10,000 births) of all congenital anomaly subgroups for all registries, from 2010 - 2014 [online]. 08.02.2017 [Zugriff: 01.03.2017].
URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
2. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttmann A. Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. *JAMA* 2016; 316(4): 420-428.
3. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish down syndrome population. *Am J Med Genet* 2013; 161A(4): 642-649.
4. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome: a short review. *Braz J Biol* 2008; 68(2): 447-452.
5. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome: genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015; 66(3): 189-194.
6. Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, Vitale L, Caracausi M, Piovesan A et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. *Hum Mol Genet* 2016; 25(12): 2525-2538.
7. Kahler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. *Ultraschall Med* 2013; 34(5): 435-440.
8. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 16-26.
9. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(1): 1-7.
10. Bundeszentrale für Gesellschaftliche Aufklärung. Pränataldiagnostik: Informationen über Beratung und Hilfen bei Fragen zu vorgeburtlichen Untersuchungen [online]. 04.2008 [Zugriff: 06.03.2017]. URL: http://www.bzga.de/botmed_13625300.html.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) [online]. 10.12.1985 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-38/RL_Mutter-1885-12-10.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 08.11.2016].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf.

13. Geipel A, Daiss T, Katalinic A, Germer U, Kohl T, Krapp M et al. Changing attitudes towards non-invasive aneuploidy screening at advanced maternal age in a German tertiary care center. *Ultraschall Med* 2007; 28(1): 67-70.
14. LifeCodexx. PraenaTest [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://lifecodexx.com/fuer-aerzte/praeenatest>.
15. Ariosa Diagnostics. Harmony Prenatal Test: technology [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://www.ariosadx.com/healthcare-professionals/technology>.
16. Natera. Panorama: about [online]. [Zugriff: 20.02.2017]. URL: <http://www.natera.com/panorama-test>.
17. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter: konsensbasierte Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen [online]. 07.2016 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0511_S2k_Down-Syndrom-Kinder-Jugendliche_2016-09.pdf.
18. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
19. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
21. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
22. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
23. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
25. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.

26. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
27. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
28. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
29. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017.