

medgen 2019 · 31:275–282

<https://doi.org/10.1007/s11825-019-00251-w>

Online publiziert: 25. Oktober 2019

© Der/die Autor(en) 2019



Anne Rummer<sup>1,2</sup> · Wiebke Sieben<sup>1</sup> · Christoph Mosch<sup>1</sup> · Oliver Assall<sup>1</sup> ·  
Stefan Sauerland<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln, Deutschland

<sup>2</sup> Sonderprojekt Shared Decision Making, Projektstandort Köln, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Köln, Deutschland

# Nicht invasive Pränataldiagnostik mittels molekulargenetischer Tests (NIPT) zur Erkennung der Trisomien 13, 18 und 21

## Hintergrund

In Deutschland wird derzeit geprüft, ob und wenn ja unter welchen Voraussetzungen der Bluttest auf die Trisomien 13, 18 und 21 von den gesetzlichen Krankenkassen gezahlt werden soll. In diesem Zusammenhang hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften von NIPT beauftragt. Der G-BA ist das höchste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen, der in Form von Richtlinien bestimmt, welche medizinischen Leistungen die ca. 73 Mio. Versicherten beanspruchen können. Das IQWiG ist ein unabhängiges Institut, das im Auftrag des G-BA fachlich unabhängige, evidenzbasierte Gutachten erstellt, so beispielsweise zu Arzneimitteln und nicht medikamentösen Behandlungsmethoden und Verfahren der Diagnose und Früherkennung. Während zeitgleich auf politischer Ebene das Für und Wider auch und gerade in Hinblick auf ethische Implikationen diskutiert wurde und noch wird [7], sollte das IQWiG allein die Frage beantworten, wie genau die auf dem Markt stark beworbenen und für Selbstzahlerinnen längst verfügbaren Tests sind und wie es sich auswirkt, wenn diese Tests angewendet werden. Die Beleuchtung ethischer Implikationen war nicht Gegenstand des Auftrages [17].

## Methoden

Die Methodik für dieses systematische Review wurde prospektiv festgelegt, als Berichtsplan veröffentlicht und öffentlich zur Anhörung gestellt. Der Bericht wurde sodann nach Abschluss des 2. Anhörungsverfahrens fertiggestellt [17].

Zur Bewertung der diagnostischen Eigenschaften wurden Studien mit schwangeren Frauen herangezogen. Den Indextest bildeten die NIPT mittels molekulargenetischer Analyse von cfDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Risikos für die Trisomien 13, 18 und 21. Als Referenztest galten die zytogenetische Diagnostik (pränatal nach invasiver Gewebeentnahme durch Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese beziehungsweise postnatal) oder die postnatale klinische Untersuchung.

Für die Untersuchung wurden Studien betrachtet, aus denen die personenbezogenen Vierfeldertafeldaten zur Berechnung der diagnostischen Eigenschaften im Hinblick auf die Trisomien 13, 18 und 21 ableitbar waren. Studiendaten ohne beobachtetes Ereignis wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es wurden prospektive diagnostische Kohortenstudien in die Bewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur und nach relevanten systematischen Übersichten wurde in verschiedenen Datenbanken durchge-

führt. Darüber hinaus wurden Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Studien wurden mithilfe von bivariaten Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzungen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die gepoolten Schätzungen der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sowie die gepoolten Schätzungen der Studien, in denen nach eigenen Angaben ausschließlich Risikoschwangerschaften betrachtet wurden, den gepoolten Schätzungen aller Studien gegenübergestellt.

Für jede der 3 untersuchten Arten von Trisomien wurde eine separate Aussage zu den jeweiligen diagnostischen Eigenschaften getroffen. Basierend auf dem Ergebnis der Bewertung, erfolgte eine zusätzliche Berechnung hypothetischer Szenarien zur Abschätzung des Einflusses der möglichen Anwendung der NIPT z. B. auf die falsch-positive Rate des NIPT oder die Anzahl invasiver Eingriffe. Die Datenquellen der für die Berechnung erforderlichen Schätzungen (Inzidenzen) und Annahmen wurden mit einer orientierenden Recherche identifiziert. Die Quellen wurden insbesondere anhand der Kriterien Repräsentativität und Aktualität bewertet.

**Tab. 1** Studienpool der Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Benachi (2015)	[2]	Nein	Nein
Bevilacqua (2015) <sup>a</sup>	[4]	Nein	Nein
Bianchi (2014)	[5]	Ja [45]	Nein
Comas (2015)	[6]	Nein	Nein
Le Conte (2017)	[21]	Nein	Nein
Du (2017)	[8]	Nein	Nein
Flöck (2017)	[9]	Nein	Nein
Gil (2016)	[14]	Nein	Nein
Huang (2014)	[15]	Nein	Nein
Lee (2015)	[22]	Nein	Nein
Ma (2016)	[23]	Nein	Nein
Miltoft (2017)	[27]	Nein	Nein
Norton (2012)	[30]	Nein	Nein
Norton (2015)	[31]	Ja [37]	Nein
Persico (2016)	[33]	Nein	Nein
Porreco (2014)	[34]	Ja [39]	Nein
Quezada (2015)	[35]	Nein	Nein
Sarno (2016)	[36, 38]	Nein	Nein
Song (2013)	[40]	Nein	Nein
Stumm (2014)	[41]	Nein	Nein
Verweij (2013)	[46]	Nein	Nein
Wang (2015)	[48]	Nein	Nein
Zhang (2016)	[49]	Nein	Nein

<sup>a</sup>Ergebnisse werden nicht dargestellt

## Ergebnisse

### Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 23 prospektive diagnostische Kohortenstudien (27 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPT (■ **Tab. 1**). Des Weiteren wurden 9 laufende, 3 abgeschlossene und 2 Studien mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse identifiziert [17]. Die letzte Suche fand am 14.12.2017 statt (■ **Abb. 1**).

Die vorliegenden Informationen geben keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt.

### Beschreibung der Datengrundlage

Die 23 eingeschlossenen prospektiven diagnostischen Kohortenstudien wurden (sofern ersichtlich) zwischen September 2009 und Oktober 2016 durchgeführt. Sie schlossen jeweils zwischen 87 und 18.955 schwangere Frauen ein. Mehrheitlich wurden in den Studien ausschließlich Frauen mit Einlingsschwangerschaften untersucht.

Neun der 23 Studien betrachteten Studienteilnehmerinnen mit und ohne erkennbar erhöhtes Risiko für eine Trisomie 13, 18 und/oder 21, die übrigen Studien insbesondere schwangere Frauen im Alter ab 35 Jahren oder mit anderweitig erhöhtem Risiko. Häufig wurden jedoch keine Grenzwerte genannt, und die Kriterien zur Definition einer Risikoschwangerschaft variierten zwischen den einzelnen Studien. Das Alter der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der NIPT-

Blutentnahme lag studienübergreifend, sofern als Median oder Mittelwert angegeben, zwischen 29 und 37 Jahren und das Gestationsalter zwischen der 8. und der 40. SSW. Angaben zu den familiären Risiken chromosomaler Anomalien fanden sich nur in wenigen Publikationen.

Als Indextests wurden in einigen Studien am Markt erhältliche NIPT verwendet, während in den übrigen Studien lediglich die angewendeten molekulargenetischen Verfahren genannt wurden.

Als Referenztest wurde in allen Studien – in manchen nur nach auffälligem NIPT – pränatal eine invasive zytogenetische Diagnostik mittels Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder auch mittels Chordozentese durchgeführt. Diese erfolgten zumeist erst nach der Blutentnahme zur cfDNA-Analyse. Bei Studienteilnehmerinnen, die die invasive pränatale Diagnostik nicht durchliefen, wurde beim Neugeborenen eine zytogenetische Untersuchung mittels Blutentnahme oder eine klinische Untersuchung mit Bestimmung des Phänotyps durchgeführt.

Zur Bewertung der diagnostischen Eigenschaften der NIPT hinsichtlich der Trisomien 13, 18 und 21 wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Für eine [4] der 23 eingeschlossenen Studien wurden die Daten als nicht verwertbar eingestuft. Somit waren nur die Ergebnisse aus 22 der 23 eingeschlossenen Studien verwertbar.

Das Verzerrungspotenzial nach QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews; ein Werkzeug zur Bewertung der Qualität diagnostischer Genauigkeitsstudien) auf Studienebene wurde für 5 [2, 15, 23, 33, 41] der 22 verwertbaren Studien als niedrig und für 17 Studien als hoch eingestuft (zu Einzelheiten vgl. [17]).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die vorliegende Fragestellung war für alle verwertbaren 22 Studien gewährleistet.

### Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen Eigenschaften

Die Identifikation der Trisomien 13 und 18 wurde nicht in allen Studien untersucht oder es wurden keine ver-

medgen 2019 · 31:275–282 <https://doi.org/10.1007/s11825-019-00251-w>  
© Der/die Autor(en) 2019

A. Rummer · W. Sieben · C. Mosch · O. Assall · S. Sauerland

## Nicht invasive Pränataldiagnostik mittels molekulargenetischer Tests (NIPT) zur Erkennung der Trisomien 13, 18 und 21

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Molekulargenetische Tests (NIPT) auf Trisomie sind längst Teil der nicht invasiven Pränataldiagnostik (NIPD). In Deutschland wird derzeit geprüft, ob und für wen diese Tests von den gesetzlichen Krankenkassen künftig bezahlt werden sollen.

**Fragestellung.** (I) Diagnostische Eigenschaften der NIPT zur Entdeckung der Trisomien 13, 18 und 21 und (II) hypothetische Berechnung der möglichen Anwendung der NIPT in verschiedenen Gruppen.

**Methoden.** (I) Systematische Recherche nach Primärliteratur und systematischen Übersichten in MEDLINE und vier weiteren Datenbanken. Einschlusskriterien: Studien mit schwangeren Frauen, Indextest: NIPT mittels molekulargenetischer Analyse von

cfDNA im mütterlichen Blut zur Bestimmung des Trisomie-Risikos; Referenztest: zytogenetische Diagnostik oder postnatale klinische Untersuchung. (II) Orientierende Recherche. Hypothetische Berechnungen für (1) alle schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPT am Beispiel von Ersttrimesterscreening (ETS), (2) Anwendung bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko, z. B. nach vorgeschaltetem auffälligem ETS und (3) NIPT in einer Population mit und ohne erhöhtes Risiko für eine Trisomie.

**Ergebnisse.** Bei 22 eingeschlossenen Studien lagen die Sensitivität und die Spezifität zur Erkennung der Trisomie 21 bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]). Der mögliche Einfluss von

Testversagern blieb bei den Berechnungen unberücksichtigt, womit die Sensitivität oder die Spezifität der NIPT möglicherweise überschätzt wurde. Für die Erkennung der Trisomien 13 und 18 konnte jeweils die Sensitivität nicht robust geschätzt werden. **Diskussion.** Bei Frauen mit erhöhtem Risiko können NIPT die Zahl der invasiven Tests und damit der testbedingten Fehlgeburten vermutlich verringern.

### Schlüsselwörter

Pränatale Diagnostik · Chromosomenstörungen · Schwangerschaft · Trisomie · Systematische Übersicht

## Non-invasive molecular genetic prenatal tests (NIPT) for detection of trisomy 13, 18 and 21

### Abstract

**Background.** Non-invasive molecular genetic prenatal tests (NIPTs) for trisomy have long been part of non-invasive prenatal diagnostics. In Germany it is currently being examined whether and for whom these tests should be paid for by statutory health insurance in the future.

**Objective.** (I) Diagnostic properties of NIPTs for the detection of trisomy 13, 18 and 21, and (II) hypothetical calculation of the possible use of NIPTs in different groups.

**Methods.** (I) Systematic search for primary literature and systematic reviews in MEDLINE and four other databases. Inclusion criteria: Studies in pregnant women; index test: NIPT

using molecular genetic analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood to determine the trisomy risk; reference test: cytogenetic diagnostics or postnatal clinical examination. (II) Exploratory search. Hypothetical calculations for (1) all pregnant women following the current procedure without NIPTs using the example of first-trimester screening (FTS), (2) application in pregnant women with an increased risk (e.g., after preceding FTS), and (3) application of NIPT in a population with and without an increased trisomy risk.

**Results.** In the 22 studies included, sensitivity and specificity for trisomy 21 detection were 99.13% (95% CI: [97.39%; 99.72%])

and 99.95% (95% CI: [99.88%; 99.98%]). The possible influence of test failures was not considered in the calculations, and thus the sensitivity or specificity of NIPTs may have been overestimated. For the detection of trisomy 13 and 18, the sensitivity could not be robustly estimated.

**Discussion.** In pregnant women with an increased risk, NIPT can probably reduce the number of invasive tests and thus the number of test-related miscarriages.

### Keywords

Prenatal diagnosis · Chromosome disorders · Pregnancy · Trisomy · Systematic review

wertbaren Ergebnisse berichtet, sodass diese Ergebnisse nicht dargestellt und die jeweilige Sensitivität und Spezifität nicht berechnet wurden. Insgesamt konnten aber Daten aus 18 Studien zur Identifikation der Trisomie 18 und aus 12 Studien zur Identifikation der Trisomie 13 herangezogen werden.

In den 12 verwertbaren Studien lag die Punktschätzung der Sensitivität zur Identifikation der *Trisomie 13* zwischen 0 und 100 % und die der Spezifität zwischen 99,8 und 100 %. Die gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung

bei 87,47 % (95 %-KI: [58,86 %; 97,15 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,97 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,99 %]).

Zur Identifikation der *Trisomie 18* lag die Punktschätzung der Sensitivität in den 18 verwertbaren Studien zwischen 50 und 100 %. Die Punktschätzung der Spezifität lag zwischen 99,8 und 100 %. Die gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 93,01 % (95 %-KI: [88,13 %; 95,98 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,94 % (95 %-KI: [99,87 %; 99,97 %]).

Die Punktschätzung der Sensitivität zur Identifikation der *Trisomie 21* lag über alle 22 verwertbaren Studien hinweg zwischen 92,9 und 100 %. Die der Spezifität lag zwischen 99,7 und 100 %. Die gepoolte Sensitivität lag in der metaanalytischen Auswertung bei 99,13 % (95 %-KI: [97,39 %; 99,72 %]) und die gepoolte Spezifität bei 99,95 % (95 %-KI: [99,88 %; 99,98 %]).

Zur Überprüfung der Robustheit der Schätzungen aus allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Studien anhand ihres Verzer-

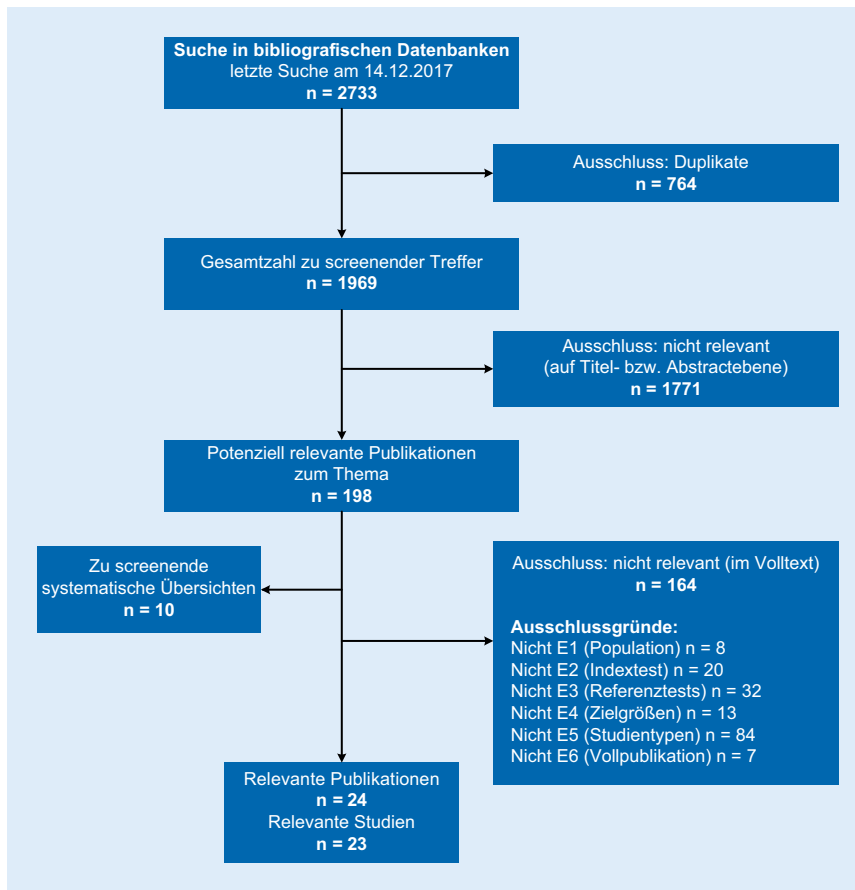


Abb. 1 ▲ Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.

rungepotenzials und des Risikograds der Schwangerschaft gruppiert zusammengefasst wurden (Tab. 2).

Für *Trisomie 13 und 18* können in Betracht der Breite der Konfidenzintervalle der Sensitivität in den Primäranalysen und auch auf Basis der Ergebnisse zur Sensitivität aus den Sensitivitätsanalysen die Schätzungen der diagnostischen Eigenschaften (auch aus allen Studien) nicht als robust bewertet werden.

Für *Trisomie 21* zeigen die Sensitivitätsanalysen kaum abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Schätzung aus allen Studien. Aufgrund der präzisen Schätzung für Sensitivität und Spezifität aus der Primäranalyse und auch auf Basis der Sensitivitätsanalysen, die dem Ergebnis nicht entgegenstehen, können die gepoolten Schätzungen aus allen Studien als robust angesehen und als eine präzise Schätzung der diagnostischen Eigenschaften herangezogen werden.

Bezüglich *Mehrlingsschwangerschaften* liegen Daten aus 4 Studien vor [8,

15, 21, 38], in denen Ergebnisse zu Zwillingsschwangerschaften separat berichtet werden. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den Studien, die ausschließlich Einlingsschwangerschaften eingeschlossen haben oder separat über diese berichten. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung wurde daher verzichtet.

### Ergebnisse der hypothetischen Berechnungen

Zu den Berechnungen im Einzelnen siehe Tab. 1 in [17]. Die Berechnungen vermitteln einen groben Eindruck zu den Auswirkungen. Wegen fehlender Informationen, z. B. zum Grad der Inanspruchnahme derzeitiger Pränataldiagnostik, insbesondere eines Ersttrimesterscreenings (ETS), sind genauere quantitative Angaben zur deutschen Versorgungssituation nicht möglich.

Es erfolgten Abschätzungen der Testausgänge und deren Konsequenzen (in-

vasive Diagnostik; nicht erkannte Trisomien) für 3 Szenarien: Risikoermittlung bei allen schwangeren Frauen nach aktuellem Vorgehen ohne NIPT am Beispiel von ETS, NIPT als Zweitlinien- und als Erstlinienstrategie. Bei der Risikoermittlung nach aktuellem Vorgehen nehmen alle schwangeren Frauen einen ETS-Test zur Risikoermittlung in Anspruch, aber nicht NIPT. Bei der Zweitlinienstrategie nehmen schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko nach einer solchen Risikoeinstufung (also ETS) NIPT in Anspruch. Bei der Erstlinienstrategie nehmen alle schwangeren Frauen NIPT in Anspruch.

Die in die Berechnungen als Annahmen eingestellten Zahlen z. B. zur Inanspruchnahme der verschiedenen Tests zur Risikobestimmung und zur Inanspruchnahme der invasiven Diagnostik von jeweils 100 % beruhen nicht auf tatsächlichen Zahlen. In Abb. 2 ist dargestellt, wie sich die Inanspruchnahme der Tests zur Risikobestimmung (angegeben in %) auf die Anzahl invasiver Diagnostiken auswirkt.

In Abb. 2 bedeutet 50 % auf der X-Achse beispielsweise, dass 50 % aller schwangeren Frauen eine Risikoermittlung mittels ETS bei einem Risikogrenzwert von 1:100 in Anspruch nehmen und dass von den schwangeren Frauen mit auffälligem Testergebnis wiederum 50 % eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen (offener Kreis).

Daten für eine realistische Darstellung im deutschen Versorgungssystem standen für die Berechnungen nicht zur Verfügung. Jedoch würde sich durch den Einsatz von NIPT die Anzahl invasiver Diagnostiken unter den betrachteten Szenarien reduzieren, wenn man unterstellt, dass alle Frauen mit auffälligem ETS einen invasiven Test in Anspruch nehmen. Genauere Aussagen über die quantitativen Auswirkungen waren jedoch nicht möglich. Weitere nicht berücksichtigte Faktoren (insbesondere die Anzahl von NIPT-Versagern mit der Folge einer invasiven Abklärungsdiagnostik, vgl. z. B. Mackie [24]) können die Einschätzung der Häufigkeit von invasiven Diagnostiken in den Szenarien verändern.

**Tab. 2** Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Kriterium	Anzahl der Studien	Sensitivität [95 %-KI] (in %)	Spezifität [95 %-KI] (in %)
<b>Trisomie 13</b>			
Bivariate Metaanalyse aller Studien	12	87,47 [58,86; 97,15]	99,97 [99,88; 99,99]
Studien mit niedrigem VzP [2, 23, 33]	3	100 [0; 100]	99,97 [0; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften [2, 23, 27, 33, 34, 40]	6	95,78 [49,70; 99,81]	100 [97,77; 100]
<b>Trisomie 18</b>			
Bivariate Metaanalyse aller Studien	18	93,01 [88,13; 95,98]	99,94 [99,87; 99,97]
Studien mit niedrigem VzP [2, 15, 23, 33]	4	93,68 [22,66; 99,87]	99,98 [67,96; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften [2, 15, 22, 23, 27, 33, 34, 40, 47, 49]	10	92,70 [83,55; 96,95]	99,97 [99,85; 99,99]
<b>Trisomie 21</b>			
Bivariate Metaanalyse aller Studien	22	99,13 [97,39; 99,72]	99,95 [99,88; 99,98]
Studien mit niedrigem VzP [2, 15, 23, 33, 41]	5	98,74 [84,24; 99,91]	99,99 [94,07; 100]
Studien mit Risikoschwangerschaften [2, 8, 15, 22, 23, 27, 33, 34, 40, 41, 46, 47, 49]	13	98,91 [95,36; 99,75]	99,99 [99,72; 100]

KI Konfidenzintervall, VzP Verzerrungspotenzial

## Diskussion

Mithilfe von NIPT lässt sich zuverlässig erkennen, wenn eine Trisomie 21 vorliegt. Sehr selten übersehen sie eine Trisomie 21, und noch seltener weisen sie eine Trisomie 21 aus, die sich später nicht bewahrheitet. Allerdings liefert der Test in einigen Fällen keine Ergebnisse. Wie hoch der Anteil solcher Testversager ist, konnte nicht ermittelt werden.

Für den Einsatz der Tests sind 2 mögliche Zielrichtungen ablesbar, abhängig vom Einsatz als Erstlinie oder als Zweitlinie. Wenn das Ziel ist, möglichst wenig Trisomien 21 zu übersehen, dann eignet sich der Einsatz als Erstlinie, also als Angebot für alle schwangeren Frauen, unabhängig von einem erhöhten Risiko. Das führte dazu, dass so gut wie keine Trisomie 21 übersehen würde. Auffällige Ergebnisse könnten mit invasiver Diagnostik überprüft werden, womit eine relativ hohe Anzahl invasiver Diagnostiken entstünde. Hinzu kommen die sogenannten Testversager, die die Anzahl invasiver Diagnostiken weiter erhöhen und möglicherweise dazu führen könnten, dass es dann im Vergleich zum Status quo mehr invasive Diagnostiken gibt.

Wenn das Ziel ist, die Anzahl invasiver Diagnostiken zu verringern, können NIPT bei Frauen mit erhöhtem Risiko als Zweitlinie eingesetzt werden. Damit könnten weniger invasive Diagnostiken vorgenommen werden als zurzeit und da-

mit das Fehlgeburtsrisiko sinken. Im Unterschied zum risikounabhängigen Einsatz bei allen Frauen als Erstlinie werden dann vor allem bei Frauen mit geringem Risiko Feten mit Trisomie 21 nicht erkannt.

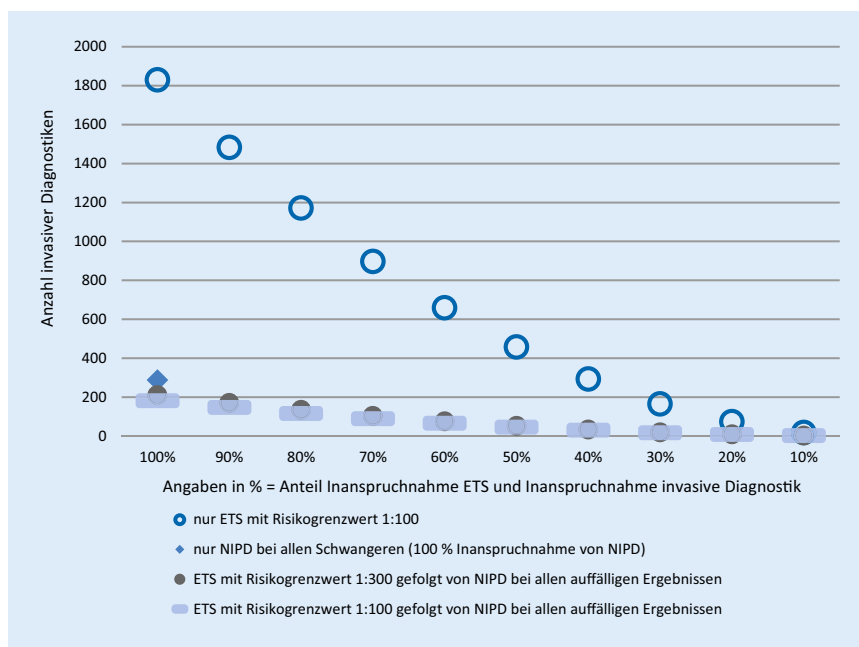
Die Punktschätzungen zur Sensitivität und Spezifität der vorliegenden Bewertung stimmen insbesondere zur Trisomie 21 mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichten überein [1, 11–13, 19, 24, 26, 32, 42, 43]. Auch zur Trisomie 18 sind die Ergebnisse der systematischen Übersichten (SÜs) mit den hier vorliegenden Ergebnissen weitestgehend vergleichbar, wohingegen die Punktschätzungen der SÜs zur Trisomie 13 größtenteils deutlich darüber lagen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich die Punktschätzungen zur Sensitivität für diese beiden Trisomien im vorliegenden Bericht als wenig robust erwiesen haben. Grundsätzlich können die Unterschiede zwischen den einzelnen Übersichten und im Vergleich zum vorliegenden Bericht durch abweichende Studienpools aufgrund abweichender Recherchezeiträume und Einschlusskriterien erklärt werden. So wurden für die vorliegende Bewertung – anders als beispielsweise für die SÜs Mackie [24] und Taylor-Phillips [43] – einzig prospektive Kohortenstudien herangezogen, in denen eine konsekutive Rekrutierung erfolgte und vor Studienbeginn ein prospektiv festgelegter Schwellenwert zur

NIPT-Auswertung vorlag. Somit blieben u. a. frühe Studien zur Testvalidierung unberücksichtigt.

Zwei der gesichteten SÜs [12, 24] sowie weitere Publikationen ([44] sowie insbesondere Arbeiten zur Kosteneffektivität von NIPT: Hulstaert [16]; Neyt [29], Kagan [20], Benn [3], Morris [28], zu Vor- und Nachteilen verschiedener Screeningstrategien: Mersy [25]) präsentieren Modellierungen zum Einsatz von NIPT in unterschiedlichen Anwendungsstrategien. Wie auch vorliegend, führen die Schätzungen dieser Modelle zu der Vorhersage, dass bei Anwendung von NIPT als Erstlinienstrategie (im Vergleich zur herkömmlichen Versorgung ohne NIPT, insbesondere im Vergleich zum Einsatz des ETS) häufiger Trisomie 21 bei Feten erkannt wird. Bei Anwendung als Zweitlinienstrategie stützen auch diese Modelle die Vorhersage, dass der Einsatz von NIPT die Anzahl invasiver Diagnostiken im Vergleich zu einer Strategie ohne der invasiven Diagnostik vorgeschaltete NIPT verringern wird. Im EUnetHTA-Bericht [44] wurden insbesondere die Inanspruchnahme der verschiedenen Diagnostiken sowie das Testversagen von NIPT als entscheidende Faktoren benannt, die zu Verzerrungen der Berechnungen im Vergleich zum realen Versorgungskontext führen könnten.

Abweichend von den vorliegend berechneten hypothetischen Szenarien,





**Abb. 2** ▲ Anzahl invasiver Diagnostiken bezogen auf 100.000 Schwangerschaften abhängig von der Inanspruchnahme des Ersttrimesterscreenings (ETS) und invasiver Diagnostik im Vergleich zu einer Inanspruchnahme von nicht invasiver Pränataldiagnostik (NIPD) mittels molekulargenetischer Tests und invasiver Diagnostik von 100 %.

wurde in einigen dieser Modelle als weitere Zielgröße die Lebendgeburtsrate von Kindern mit Trisomie 21 ermittelt (Mackie [24], Hulstaert [16], Neyt [29]). Dem liegt als Annahme eine Rate von Schwangerschaftsabbrüchen nach der Diagnose von Trisomie 21 zugrunde, die in den unterschiedlichen Modellen zwischen 50 % (Mackie [24]) und 95 % (Neyt [29]) liegt. Schließlich adressiert eine SÜ [44] ethische Aspekte der NIPT.

## Limitationen

Aufgrund fehlender (robuster) und nicht seriös schätzbarer Daten beschränkt sich die Berechnung hypothetischer Szenarien auf die Risikoermittlung bei allen Schwangeren nach aktuellem Vorgehen (ohne NIPT), Erst- und Zweitlinienstrategie, letztere in 3 Risikogruppen.

Die Berechnung hypothetischer Szenarien für die Trisomien 13 und 18 war nicht möglich, da wesentliche Kenngrößen nicht bekannt und nur sehr unsicher bestimmbar sind (siehe [Tab. 2](#)).

Mit den Risikogrenzwerten ab 1:100, ab 1:200 und ab 1:300 werden nicht alle praxisrelevanten Risikogrenzwerte wie zum Beispiel 1:150 oder 1:1000 abge-

deckt, wohl aber die wesentlichen Varianten.

Ferner ist nicht zu erwarten, dass die Annahme zutrifft, dass alle schwangeren Frauen mit erhöhtem Trisomierisiko einen NIPT und alle schwangeren Frauen mit einem positiven Ergebnis eines NIPT eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen werden. Auch ist unklar, ob und in welchem Ausmaß sich die NIPT-Versager auf die Anzahl invasiver Diagnostiken auswirken (vgl. z. B. Mackie [24]).

Es blieb schließlich unberücksichtigt, dass sich die Anzahl schwangerer Frauen wegen natürlicher Fehlgeburten über den Zeitraum zwischen nicht invasiver und invasiver Diagnostik verringert, was in der Versorgungsrealität Einfluss auf die Anzahl invasiver Diagnostiken nimmt.

## Ausblick

Bei einer Implementierung von NIPT in die Schwangerschaftsvorsorge sind in erster Linie die möglichen Implikationen zu beachten, die ein auffälliger Befund für eine schwangere Frau, ihren Partner und den weiteren Verlauf der Schwangerschaft birgt. Vor diesem Hin-

tergrund wurde seitens des G-BA der Bedarf gesehen, Frauen und Paare über die in Deutschland bestehenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik zu informieren und damit in ihrer selbstbestimmten Entscheidung zu unterstützen. Die Erstellung einer Versicherteninformation soll dem nachkommen [18].

Auf der Grundlage des IQWiG-Berichts hat der G-BA einen Richtlinienentwurf veröffentlicht, der seit März 2019 nun zur Stellungnahme steht [10]. Dieser Vorschlag sieht als Leistung der GKV den Einsatz von NIPT bei „besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten im Einzelfall“ vor. Er hat sich gegen die Festlegung von Kriterien entschieden, die zur Feststellung einer sogenannten Risikoschwangerschaft und damit zur Erstattungsfähigkeit von NIPT führen. Stattdessen wird vorgeschlagen, die Kosten immer dann zu erstatten, wenn „ein entsprechender Test geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus“.

Inwiefern das, sofern es bei dieser Regelung bleibt, tatsächlich zum Einsatz von NIPT nur bei „besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten im Einzelfall“ führt oder aber zu einer sehr breiten Anwendung, bleibt abzuwarten.

## Korrespondenzadresse

**Wiebke Sieben**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Köln, Deutschland  
wiebke.sieben@iqwig.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Rummer, W. Sieben, C. Mosch, O. Assall und S. Sauerland geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

- Badeau M, Lindsay C, Blais J et al (2017) Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011767.pub2>
- Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P et al (2015) Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 125:1330–1337
- Benn P, Curnow KJ, Chapman S et al (2015) An economic analysis of cell-free DNA non-invasive prenatal testing in the US general pregnancy population. *Plos One* 10:e132313
- Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH et al (2015) Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:61–66
- Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al (2014) DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 370:799–808
- Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA et al (2015) Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:1196–1201
- Deutscher Bundestag (2019) Orientierungsdebatte über vorgeburtliche genetische Bluttests. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btp/19/19095.pdf>. Zugriffen: 21.10.2019
- Du E, Feng C, Cao Y et al (2017) Massively parallel sequencing (MPS) of cell-free fetal DNA (cffDNA) for trisomies 21, 18, and 13 in twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet* 20:242–249
- Flock A, Tu NC, Ruland A et al (2017) Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet* 296:923–928
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) Einleitung des Stellungnahmeverfahrens – Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5640/2019-03-22\\_Einleitung-SN\\_NIPT\\_Beschlussentwurf\\_TrG\\_WZ.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5640/2019-03-22_Einleitung-SN_NIPT_Beschlussentwurf_TrG_WZ.pdf). Zugriffen: 21.10.2019
- Gil MM, Accurti V, Santacruz B et al (2017) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50:302–314
- Gil MM, Akolekar R, Quezada MS et al (2014) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 35:156–173
- Gil MM, Quezada MS, Revello R et al (2015) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:249–266
- Gil MM, Revello R, Poon LC et al (2016) Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:45–52
- Huang X, Zheng J, Chen M et al (2014) Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 34:335–340
- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W (2014) The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21: health economic aspects. In: KCE Reports
- Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen (2018) Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften. Abschlussbericht
- Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen (2017) Versicherteninformation zur Pränataldiagnostik: vorläufiger Berichtsplan; Auftrag P17-01
- Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J et al (2017) Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96:7–18
- Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH (2015) First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:42–47
- Le Conte G, Letourneau A, Jani J et al (2018) Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as a screening test for trisomy 21, 18 and 13 in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 52(3):318–324. <https://doi.org/10.1002/uog.18838>
- Lee MY, Cho DY, Won HS et al (2015) Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci* 58:340–345
- Ma J, Wang Y, Wang W et al (2017) Validation of combinatorial probe-anchor ligation (cPAL) based sequencing method for non-invasive prenatal testing in trisomy detection by a central laboratory. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(1):49–57. <https://doi.org/10.1002/uog.16010>
- Mackie FL, Hemming K, Allen S et al (2017) The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 124:32–46
- Mersy E, De Die-Smulders CE, Coumans AB et al (2015) Advantages and disadvantages of different implementation strategies of non-invasive prenatal testing in Down Syndrome screening programmes. *Public Health Genomics* 18:260–271
- Metcalfe A, Hippman C, Pastuck M et al (2014) Beyond trisomy 21: additional chromosomal anomalies detected through routine aneuploidy screening. *J Clin Med* 3:388–415
- Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK et al (2018) Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51(4):470–479. <https://doi.org/10.1002/uog.17562>
- Morris S, Karlens S, Chung N et al (2014) Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *Plos One* 9:e93559
- Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W (2014) Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 4:e5922
- Norton ME, Brar H, Weiss J et al (2012) Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):137.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jog.2012.05.021>
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al (2015) Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 372:1589–1597
- Nshimyumukiza L, Menon S, Hina H et al (2018) Cell-free DNA noninvasive prenatal screening for aneuploidy versus conventional screening: a systematic review of economic evaluations. *Clin Genet* 94(1):3–21. <https://doi.org/10.1111/cge.13155>
- Persico N, Boito S, Ischia B et al (2016) Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn* 36:232–236
- Porreco RP, Garite TJ, Maurel K et al (2014) Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 211(4):365.e1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jog.2014.03.042>
- Quezada MS, Gil MM, Francisco C et al (2015) Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10–11 weeks' gestation and the combined test at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:36–41
- Revello R, Sarno L, Ispas A et al (2016) Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:698–704
- Roche Sequencing Solutions (2014) Non-invasive chromosomal examination of trisomy study (NEXT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2014. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511458>. Zugriffen: 27.07.2017
- Sarno L, Revello R, Hanson E et al (2016) Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:705–711
- Sequenom (2011) Non-invasive screening for fetal aneuploidy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2011. <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct00847990>. Zugriffen: 26.04.2017
- Song Y, Liu C, Qi H et al (2013) Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 33:700–706
- Stumm M, Entezami M, Haug K et al (2014) Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 34:185–191
- Swedish Council on Health Technology Assessment (2015) Non-invasive prenatal test for Down's syndrome [Schwedisch]. SBU, Stockholm
- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J et al (2016) Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 6:e10002
- Varela-Lema L, Puñal-Riobóo J, Ballini L (2018) Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing: EUneHTA project ID OTCA03; rapid assessment of other health

- technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment; version 1.5
45. Verinata Health (2013) Comparison of aneuploidy risk evaluations: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01663350>. Zugegriffen: 26.04.2017
  46. Verweij EJ, Jacobsson B, Van Scheltema PA et al (2013) European non-invasive trisomy evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 33:996–1001
  47. Wang JC, Sahoo T, Schonberg S et al (2015) Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. *Genet Med* 17:234–236
  48. Wang L, Meng Q, Tang X et al (2015) Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol* 54:527–531
  49. Zhang J, Zhang B (2016) Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep* 4:715–718

## Wie Darmbakterien Autoimmunität anstoßen

Lupus-Forschung mit Rudolf-Schoen-Preis ausgezeichnet

**Bakterien, die über den Darm in die Leber eindringen, könnten an der Entwicklung einer krankhaften Abwehrreaktion des Immunsystems gegen körpereigene Gewebe beteiligt sein. Ein Auslöser der entzündlich-rheumatischen Krankheit Systemischer Lupus erythematoses (SLE) könnten Darmbakterien sein, die körpereigenen Strukturen ähneln.**

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) greift das Immunsystem körpereigene Zellen an und ruft eine Entzündungsreaktion hervor. Betroffen sind meist Frauen im gebärfähigen Alter. Sie leiden unter rheumaartigen Schmerzen, oft mit Fieber verbunden. Im Gesicht kommt es zu der für die Krankheit typischen schmetterlingsförmigen Rötung, auf dem Kopf zu Haarausfall, im Mund zu schmerzhaften Geschwüren. Angegriffen werden aber auch lebenswichtige Organe wie das Herz. Früher endete die Erkrankung oft tödlich. Heute leben die meisten Patienten dank Medikamenten, die die Angriffslust des Immunsystems dämpfen, einen weitgehend normalen Alltag.

### Verwechslung als Auslöser

Einer der für SLE typischen Antikörper sind Autoantikörper, die sich gegen das Antigen „Ro60“ richten – Ro60 ist im Prinzip eine harmlose Zellstruktur im Körper. Weshalb diese Autoantikörper entstehen, ist nicht bekannt. Die Forschungsarbeiten von Martin Kriegel, aktueller Preisträger des Rudolf-Schoen-Preis für Rheumatologie, deuten überraschenderweise auf eine Beteiligung von Haut- und Darmbakterien hin. Der Anlass für die Immunreaktion ist vermutlich eine Verwechslung: Die Antikörper, mit denen das Immunsystem die Organe angreift, sind eigentlich gegen das Eiweiß Ro60 gerichtet, das bei einigen Bakterien im Darm, im Mund und auf der Haut vorkommt. Diese bakterielle Zielstruktur gleicht dem Antigen, das in den meisten menschlichen Zellen vorkommt und von den Antikörpern angegriffen wird.

### Neue Therapieoptionen im Visier

Kriegel zeigte, dass der in der Regel harmlose Darmbewohner *Enterococcus gallinarum* bei anfälligen Menschen in die Leber eindringt. Dort könnten die Immunreaktionen ihren Anfang nehmen, um schließlich den gesamten Körper zu erfassen. Bei Mäusen konnte ein Impfstoff gegen dieses Bakterium den Ausbruch einer SLE-artigen Erkrankung

verhindern. „Ob gezielte Behandlungsansätze gegen Darmmikroben in der Zukunft neue Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Rheuma darstellen, muss noch intensiv untersucht werden, könnte aber aufgrund unserer Ergebnisse vorstellbar sein“ sagt Kriegel.

Aktuell untersucht Kriegel, ob eine Ernährungstherapie den Ausbruch der Erkrankung verhindern könnte. Auffällig ist, dass die Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten der westlichen Länder mit einer starken Zunahme der SLE- und anderer Autoimmunerkrankungen einhergehen. Ein Mangel an Ballaststoffen könnte dazu geführt haben, dass harmlose Bakterien sich so stark vermehren, dass sie zu „Pathobionten“ werden. Ein solcher Pathobiont könnte *Lactobacillus reuteri* sein, der auch im Darm von einigen Patienten mit SLE vermehrt vorkommt. Kriegel zeigte jüngst, dass bei Mäusen eine Diät mit einer Art von Ballaststoffen verhindern kann, dass diese Bakterien durch die Darmwand dringen und die Immunreaktion verstärken, die dann zum SLE führt. Ob eine Ernährungsumstellung auch beim Menschen wirksam wäre, wurde bisher noch nicht untersucht.

### Literatur

- M. Vieira et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; doi: 10.1126/science.aar7201
- T.M. Greiling et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Science Translational Medicine* 2018; doi: 10.1126/scitranslmed.aan2306.
- D.F. Zegarra-Ruiz et al. A Diet-Sensitive Commensal *Lactobacillus* Strain Mediates TLR7-Dependent Systemic Autoimmunity. *Cell Host Microbe* 2019; doi: 10.1016/j.chom.2018.11.009

**Janina Wetzstein,  
Deutsche Gesellschaft für  
Rheumatologie**