



Pränatales Screening in Österreich: Combined Test versus zellfreier DNA-Test

Ein gesundheitsökonomisches Modell

August 2017

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA
1031 Wien, Kundmangasse 21
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
ewg@hvb.sozvers.at

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt.

Disclaimer

Die Autorin Dr. Lena Glöckner ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Autorin Jennifer Haas, BA war zum Zeitpunkt der Berichterstellung beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung als Praktikantin beschäftigt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Autorenteam

Autor(in)	Dr. Lena Glöckner, BA
Autor(in)	Jennifer Haas, BA
Reviewer(in)	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH
Reviewer(in)	Dr. Gottfried Endel

Kontakt

ewg@sozialversicherung.at

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Zusammenfassung	4
3	Abstract	6
4	Abkürzungsverzeichnis	8
5	Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention	9
6	Beschreibung und technische Merkmale der Screeningtests	10
6.1	Combined Test	10
6.2	NIPT	10
6.3	Invasive Untersuchungen nach positivem Screeningergebnis	11
7	Zielsetzung und Forschungsfragen	12
8	Methodik	13
8.1	Modell	13
8.2	Kennzahlen und Wahrscheinlichkeiten	17
8.3	Population	19
8.4	Kosten	19
9	Ergebnisse	21
9.1	Modellergebnisse	21
9.2	Sensitivitätsanalyse	24
10	Diskussion	27
10.1	Diskussion und Conclusio	27
10.2	Stärken und Limitierungen	28
11	Ethische Diskussion	30
12	Referenzen	31
13	Anhang	33

2 Zusammenfassung

Einleitung: Das allgemeine Risiko, dass ein Fetus eine Aneuploidie aufweist, wird mit etwa 1:1000 beziffert. Als „Hochrisiko“ (Alter ≥ 35 , vorangegangene Schwangerschaft mit Anomalien, bekannte familiäre Häufung oder erbliche Belastung der Eltern) wird eine Wahrscheinlichkeit von 1:300 angegeben. In Österreich werden zur frühzeitigen Erkennung von Aneuploidien verschiedene pränatale Testverfahren für Schwangere angeboten. Die nicht-invasiven zellfreien DNA-Tests (NIPT¹) haben das Ziel der Vermeidung von invasiven Untersuchungen (z.B. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie). Durch Vorselektion der im nicht-invasiven Screening negativen Fälle soll die Anzahl an Fehlgeburten durch invasive Untersuchungen verringert werden.

Ziel: Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welcher pränatale Screeningtest das beste Nutzen-Schadens-Verhältnis zu welchen Kosten hat. Basierend auf einer Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Wilbacher 2017) werden die Effektivität und die Kosten von Combined Test und NIPT anhand von konkreten Zahlen für Österreich verglichen. Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, durch welchen Screeningtest die meisten invasiven Eingriffe in der Pränataldiagnostik, und dadurch die Zahl der iatrogenen Aborte, verringert werden können und wie sich die Kosten dazu verhalten.

Methoden: Es wurde ein entscheidungsanalytisches Modell erstellt und drei unterschiedliche Screening-Strategien zur Erkennung von Aneuploidien miteinander verglichen: (1) die aktuelle klinische Praxis mittels Combined Test, (2) der NIPT als nachgeschaltete Ergänzung zum Combined Test und (3) der NIPT als primäre Screening-Strategie. Die Endpunkte des Modells sind „Fehlgeburt“ oder „keine Fehlgeburt“ und als Effekt wurde die „Anzahl der gescreenten Schwangeren“ ohne Fehlgeburt definiert. Es wurden ausschließlich direkte Kosten, die im Rahmen der Leistungserbringung für die Schwangere oder die Sozialversicherung anfallen, berücksichtigt. Anhand der ermittelten Kosten und des Effekts wurden die Inkremente und daraus der ICER² berechnet.

Ergebnisse: Strategie 1 ist die preiswerteste Option, erzielt aber auch den geringsten Effekt, während Strategie 2 den höchsten Effekt aufweist. Die beiden Alternativstrategien weisen höhere Kosten als die aktuelle Praxis auf, wobei Strategie 3 die teuerste der drei Strategien ist. Hinsichtlich der Kosten und des Effekts wird Strategie 3 von Strategie 2 dominiert und somit in der Kosten-Effektivitätsanalyse nicht weiter berücksichtigt. Beim Vergleich der ersten mit der zweiten Strategie ergibt sich ein ICER von 38.803 Euro pro vermiedener Fehlgeburt. Strategie 3 erkennt fast doppelt so viele richtig-positive Ergebnisse wie Strategie 1, während Strategie 2 mit nur 4 von rund 88 tatsächlich erkannten Fällen in diesem Bereich das schlechteste Ergebnis bietet. Dennoch werden in dieser Strategie über 99% als richtig-negativ identifiziert. Bezüglich der falsch-positiven Ergebnisse schneidet die Strategie 2 als beste und die Strategie 1 als schlechteste ab. In Letzterer kommen knapp 3000 Schwangere fälschlicherweise für eine invasive Untersuchung in Frage. Hinsichtlich der Komplikationen aus invasiven Untersuchungen ermöglicht Strategie 2 die wenigsten invasiven Untersuchungen und damit auch die wenigsten Fehlgeburten: in einem Zeitraum von zwei Jahren wären nur 3

¹ nicht invasiver pränataler Test

² Incremental cost-effectiveness ratio

Schwangere von einem Abort betroffen. Zudem liegt der Anteil an Fehlgeburten aus einem falsch-positiven Ergebnis in Strategie 2 bei unter 15%, im Gegensatz zu 98,5% bzw. 43,8% in Strategie 1 bzw. 3.

Diskussion: Strategie 1, die derzeitige Praxis mittels Combined Test, ist komplikationsreicher als die beiden Vergleichsstrategien und hat eine sehr hohe falsch-positiv-Rate. Allein bezüglich der Kosten liegt die herkömmliche Variante vorne. Mittels Strategie 2 (Combined Test mit nachgeschaltetem NIPT bei positivem Ergebnis) können die meisten invasiven Eingriffe und iatrogenen Aborte vermieden werden. Außerdem ist die Falsch-positiv-Rate die niedrigste der drei Varianten. Jedoch weist diese Strategie die geringste Richtig-positiv-Rate der drei Strategien auf und identifiziert bedeutend weniger Fälle tatsächlicher Aneuploidien. In Bezug auf die Kosten liegt diese Strategie im Mittelfeld. Strategie 3, der alleinige NIPT, erkennt am meisten Richtig-Positive, verursacht aber gut 24 Mio. Euro Mehrkosten und muss, da er von Strategie 2 dominiert wird, hinsichtlich des Kosten-Effektivitätsverhältnisses ausgeschlossen werden. Es kann daher keine klare Empfehlung für eine der Strategien gegeben werden. Liegt die Betonung auf der Vermeidung von Fehlgeburten ist die Strategie 2 klar überlegen. Strategie 1 ist dagegen die günstigste Alternative.

3 Abstract

Introduction: The risk of a fetus with a chromosomal anomaly among the general population of pregnant women is about 1:1000. “High risk” (age ≥ 35 , anomalies in a previous pregnancy, known family history of anomalies, or parental genetic disposition) is usually defined as a risk of 1:300. In Austria, there is a variety of prenatal tests available to detect fetal anomalies. The non-invasive cell-free DNA tests (NIPT¹) are aimed at preventing invasive procedures (such as amniocentesis or chorionic villus biopsy). By preselecting the negative cases the number of miscarriages due to invasive procedures should be reduced.

Objectives: This paper examines the benefit-risk ratio of prenatal tests and their related costs for the healthcare system. Based on a paper by Wilbacher (2017) the effectiveness and costs of Combined Test and NIPT using actual Austrian figures are compared. The aim of this paper is to determine the screening procedure resulting in the lowest number of false positive results, consecutive invasive procedures, and iatrogenic miscarriages. The cost of the screening tests is also being assessed.

Methods: A decision-analytic model was built, comparing three strategies for detecting chromosomal anomalies: (1) current clinical practice of Combined Test, (2) NIPT after Combined Test and (3) NIPT for primary screening. The model’s endpoints are “miscarriage” or “no miscarriage” and the effect was defined as “number of pregnant women without iatrogenic miscarriages”. Only direct costs for the pregnant women or health insurance were considered. The incremental costs as well as the incremental effects were calculated and consequently the ICER² was generated.

Results: Strategy 1 is the least costly option, but also shows the smallest effect, while strategy 2 presents the highest effect of all strategies. Both comparative strategies are more costly than the current medical practice, with strategy 3 being the most expensive. Regarding costs and effect, strategy 3 is dominated by strategy 2 and therefore is not further assessed in the cost-effectiveness analysis. The comparison of the first and the second strategy results in an ICER of 38,803 Euros per prevented complication. Strategy 3 detects almost twice as many true positive results as strategy 1, while strategy 2 detects only 4 of 88 cases. Nonetheless the latter identifies over 99% of the negative cases as true negative. Regarding the false positive rate, strategy 2 performs best and strategy 1 worst with almost 3000 pregnant women unnecessarily offered an invasive procedure. Concerning the invasive procedures’ complications, strategy 2 leads to the least invasive procedures and thus to the least miscarriages: in two years only 3 pregnant women would suffer from an iatrogenic abort. Furthermore the proportion of miscarriages of a false positive result in strategy 2 is less than 15%, compared to 98.5% and 43.8% in strategy 1 and 3 respectively.

¹ nicht invasiver pränataler Test

² Incremental cost-effectiveness ratio

Discussion: Strategy 1 (the current clinical practice using the Combined Test) results in more complications than the other two strategies and has a very high false positive rate. The only advantage of this strategy lies in its low costs. Strategy 2 (NIPT after a positive Combined Test result) prevents the most invasive procedures and iatrogenic abortions. Also the false positive rate is the lowest of all three strategies. Nonetheless this strategy has the lowest true positive rate and thus identifies less cases of actual aneuploidies than the other approaches. Regarding the costs this strategy is ranking in between the other two. Strategy 3, the NIPT as a sole screening test, detects the most true positives but also generates additional costs of approximately 24 million Euros. However, this strategy was excluded concerning cost-effectiveness, as it was dominated by strategy 2. Thus no strategy can be clearly recommended. If the goal is to prevent miscarriages, strategy 2 is the best option according to the model. Strategy 1 on the other hand is the cheapest choice.

4 Abkürzungsverzeichnis

Beta-HCG	Beta- humanes Choriongonadotropin
BMGF	Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
CT	Combined Test
DIAG	Dokumentations- und Informationssystem für Analysen im Gesundheitswesen
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
FN	False Negative (falsch-negativ)
FP	False Positive (falsch-positiv)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MBDS	Minimum Basic Data Set
NIPT	Non-invasive prenatal test (nicht-invasiver pränataler Test)
o.D.	Ohne Datum
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
SSW	Schwangerschaftswoche
TN	True Negative (richtig-negativ)
TP	True Positive (richtig-positiv)

5 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

In Österreich werden Schwangere durch die Untersuchungen des Mutter-Kind-Passes begleitet, die der gesundheitlichen Vorsorge von Mutter und Kind dienen. Zusätzlich zu diesen verpflichtenden Untersuchungen gibt es ein vielfältiges Angebot an optionalen pränatalen Tests, die Hinweise auf fetale Anomalien geben können.

Das allgemeine Risiko, dass ein Fetus eine Aneuploidie aufweist, wird mit etwa 1:1000 beziffert. Für "Hochrisiko-Schwangere" (Alter ≥ 35 , vorangegangene Schwangerschaft mit Anomalien, bekannte familiäre Häufung oder erbliche Belastung der Eltern) gilt eine Wahrscheinlichkeit von circa 1:300 (Wilbacher, 2017; Hager & Grießler, 2011).

Bei der Betreuung von Schwangerschaften wird zwischen pränatalem Screening und pränataler Diagnostik unterschieden. Im Rahmen des pränatalen Screenings werden Basisuntersuchungen zur Entwicklung des Fetus und der Gesundheit der Mutter durchgeführt. Diese Untersuchungen bestehen in erster Linie aus Ultraschall- und Blutuntersuchungen. Die pränatale Diagnostik beinhaltet weiterführende bildgebende sowie genetische Diagnostik, um Aneuploidien des Fetus feststellen zu können. Die Grenzen zwischen Screening und Diagnostik sind jedoch unscharf (Wilbacher, 2017).

Es gibt eine Reihe von pränatalen Tests, die in Österreich angeboten werden: Organscreening (Ultraschalluntersuchung der fetalen Organe), Combined-Test (Nackentransparenzmessung im Ultraschall und Hormonmessung im mütterlichen Blut), Triple-Test (Blutuntersuchung der Mutter mit Analyse dreier Hormone), und der NIPT¹ (zellfreier fetaler DNA-Test; Blutuntersuchung der Mutter). Der NIPT ist ein relativ neues Verfahren, das Informationen zu Aneuploidien aus fetaler DNA generiert, die im mütterlichen Blut in geringer Menge während der Schwangerschaft vorhanden ist.

Der Ablauf dieser Screeningverfahren ähnelt sich insofern, dass nach einem positiven Ergebnis des Screeningtests eine invasive Testung zur Diagnosesicherung vorgesehen ist. Untersuchungen des Screeningverfahrens können durch die werdende Mutter jederzeit abgelehnt werden.

Alle nicht-invasiven Screeningtests haben das Ziel der Vermeidung von invasiven Untersuchungen (z.B. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) durch Vorselektion der negativen Fälle, da die invasiven Untersuchungen ein gewisses Fehlgeburtenrisiko haben. Zur Bestätigung eines positiven Vortests muss jedoch immer eine invasive Untersuchung zur Sicherung des Ergebnisses erfolgen, da die Tests nicht diagnostisch sind und lediglich ein Risiko identifizieren.

Im Rahmen der pränatalen Testung werden ethische Fragen aufgeworfen, die unter anderem die weitere Konsequenz solcher Testungen (möglicher Schwangerschaftsabbruch nach positivem Ergebnis) betreffen. Eine ethische Diskussion zu diesem Thema findet sich in Kapitel 11.

¹ NIPT bedeutet „nicht invasiver pränataler Test“ und wird in dieser Arbeit durchgehend für die Bezeichnung des zellfreien DNA-Tests verwendet

6 Beschreibung und technische Merkmale der Screeningtests

6.1 Combined Test

Der Combined Test ist ein nicht-invasiver Screeningtest, mit dem das Aneuploidierisiko eines Fetus bestimmt werden kann. Er wird gewöhnlich im ersten Trimester empfohlen und besteht aus einem Ultraschall mit Scheitel-Steiß-Längen- und Nackentransparenzmessung des Fetus und einer Blutabnahme bei der Mutter mit Bestimmung des freien Beta-HCG und PAPP-A im Blutserum. Diese Werte werden mit dem Alter der Mutter kombiniert und daraus ein individuelles Risiko für die Chromosomenanomalien Trisomie 13, 18 und 21 berechnet. Ab einem Risiko von 1:300 wird zur Diagnosesicherung eine invasive Testung mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie empfohlen.

Vorteile des Combined Tests sind die Risikoarmut und die umfassende Begutachtung der fetalen Anatomie im Ultraschall, mittels derer auch Fehlbildungen (wie beispielsweise Herzfehler, Omphalozelen oder Nierenfehlbildungen) detektiert werden können. Ein Nachteil des Tests ist die relativ geringe Sensitivität im ersten Trimester von, je nach Studie, nur 25-76% (Wilbacher, 2017).

6.2 NIPT

Der NIPT (non-invasive prenatal test) ist ein nicht-invasives Testverfahren, bei dem mittels einer Blutabnahme die zellfreie fetale DNA im Blut der Mutter bestimmt und auf Aneuploidien untersucht wird. Es können je nach Test die Trisomien 13, 18 und 21, X- und Y-chromosomale Störungen, sowie das Geschlecht bestimmt werden. In Europa sind derzeit vier Tests (Praena Test®, Prenatalis®, PanoramaTest®, HarmonyTest®) zugelassen (Wilbacher, 2017).

Der NIPT kann laut der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Schmid et al., 2015) ab der 10+0 SSW durchgeführt werden. Vorteile sind die Risikoarmut und die gute Performance. Der NIPT hat eine sehr hohe Sensitivität von 90,2-99,8% und Spezifität von 98,4-99,9% und bietet eine deutlich bessere Testperformance als der Combined Test (Wilbacher, 2017). Der Test hat jedoch abhängig von den Studien eine Versagensrate zwischen 0-12,7% (Taylor-Phillips, 2015). Unter Versagen versteht man, dass kein Ergebnis zustande kommt. Dies ist einerseits auf Abnahme-, Lagerungs- und Transportfehler und andererseits auf inkonklusive Resultate (weder negativ noch positiv identifizierbare Ergebnisse) (Taylor, 2015) und zu niedrige fetale DNA-Mengen im mütterlichen Blut (Liang, 2013; Lo, 2016) zurückzuführen. Außerdem können Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zwischen mütterlicher und fetaler DNA (Hartwig et al., 2017) auftreten.

Ein gesichertes Ergebnis hinsichtlich der genannten DNA-Schäden liefert weiterhin nur die genetische Analyse invasiv gewonnenen Materials (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Plazentablut, etc.).

Ziel der nicht-invasiven pränatalen Tests ist die Reduzierung der invasiven Tests und des damit einhergehenden Blutungs- und Abortrisikos. Dies erfolgt durch möglichst genaue Vorselektion der negativen Fälle (gesunde Kinder) durch die Vortestung, wodurch die Rate an invasiven Tests und deren Nebenwirkungen verringert wird.

6.3 Invasive Untersuchungen nach positivem Screeningergebnis

Bei einem erhöhten Risiko für Chromosomenveränderungen im Combined Test oder bei einem positiven Testergebnis des NIPT muss zur Sicherung des Ergebnisses konsekutiv eine invasive Diagnostik in Form einer Chorionzottenbiopsie oder einer Amniozentese durchgeführt werden. Dabei wird durch eine transabdominale Punktion Plazentagewebe bzw. Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) entnommen und nachfolgend im Labor untersucht.

Da diese invasiven Tests zwar ein sehr sicheres Ergebnis bieten, aber gleichzeitig ein Risiko für die Schwangere und ihr ungeborenes Kind darstellen, dienen die beschriebenen Screeningmethoden zur Vorselektion der negativen Fälle. Dadurch wird die Rate an invasiven Tests und deren Nebenwirkungen wie Verletzungen, Blutungen, Infektionen und iatrogene Aborte verringert.

7 Zielsetzung und Forschungsfragen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welcher pränatale Screeningtest das beste Nutzen-Schadens-Verhältnis zu welchen Kosten hat. Basierend auf der Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Wilbacher, 2017) werden die Effektivität und die Kosten von Combined Test und NIPT verglichen.

Anhand von konkreten Zahlen für Österreich wird ein Szenarien-Modell entworfen, das sowohl eine Risikominimierung durch nicht-invasive Testung als auch eine Kosteneffektivitätsrechnung beinhaltet. Dazu wird ein Modellansatz entwickelt.

Ziel dieser Arbeit ist es, darzustellen durch welchen Screeningtest die meisten invasiven Eingriffe in der Pränataldiagnostik und dadurch die Zahl der iatrogenen Aborte verringert werden können. Dazu werden drei verschiedene Szenarien dargestellt, in denen die aktuelle klinische Praxis (Combined Test) mit dem NIPT als primärem oder sekundärem Test verglichen wird:

Strategie 1: Combined Test (CT) als primäre Screeningmethode

Strategie 2: NIPT als sekundärer Test nach positivem Combined Test

Strategie 3: NIPT als primäre Screeningmethode

8 Methodik

Diese Arbeit ist eine Erweiterung des modellhaften Testvergleichs des Berichts über nicht-invasives pränatales Screening („Pränatale Testung – Guidelines und Testgenauigkeit“ Wilbacher, 2017), in dem Combined Test und NIPT miteinander verglichen wurden. Das Modell aus der Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Abbildung 1) wurde um einige Parameter erweitert, um das Nutzen-Schadens-Verhältnis berechnen und vergleichen zu können.

	1st Trimester Combined Test*	1st Trimester Combined Test**	2nd Trimester Combined Test*	2nd Trimester Combined Test**	NIPT*	NIPT**
Sensitivität	0,25	0,76	0,42	0,89	0,90	1,00
Spezifität	0,95	0,95	0,95	0,95	0,99	0,99
Population	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000
Prävalenz von 1,46 Fälle pro 1000	146	146	146	146	146	146
Patienten mit falsch positiven Ergebnissen	4.993	4.993	4.993	4.993	999	999
Patienten mit positiven Ergebnissen (falsch und richtig positiv)	5.029	5.104	5.054	5.122	1.130	1.144
Invasiver Test Schaden (Personen)	50	51	51	51	11	11
Invasive Test Schadensrisiko (Annahme 1%)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Personen wurden auf ganze Zahlen gerundet. *unterer Sensitivitätswert; **oberer Sensitivitätswert aus den Studien;

Abbildung 1: Modellhafter Testvergleich (Wilbacher, 2017)

8.1 Modell

Im Modell wurde sowohl die Perspektive der schwangeren Frauen, als auch die der Sozialversicherung eingenommen, da je nach Schwangerschaftsrisiko die Testkosten von der Krankenkasse oder von der Frau selbst getragen werden müssen.

Die Erstellung und Berechnung des entscheidungsanalytischen Modells wurde in Excel durchgeführt. Aufgrund des einjährigen Zeithorizontes und der komplexen Struktur wurde ein Entscheidungsbaum modelliert. In diesem wurden drei unterschiedliche Screeningstrategien zur Erkennung von Aneuploidien miteinander verglichen: (1) die aktuelle klinische Praxis mittels Combined Test, (2) der NIPT als nachgeschaltete Ergänzung zum Combined Test und (3) der NIPT als primäre Screeningstrategie.

Das aktuelle Verfahren für das Screening auf Aneuploidien in Österreich ist der Combined Test. Die zweite und dritte Strategie des Modells stellen Alternativen zur derzeitigen Praxis dar: in der zweiten Strategie wird der Combined Test durchgeführt und der NIPT bei einem positiven Ergebnis als „second line-Verfahren“ nachgeschaltet. Dies soll eine höhere Testgenauigkeit ermöglichen und durch Verringerung der invasiven

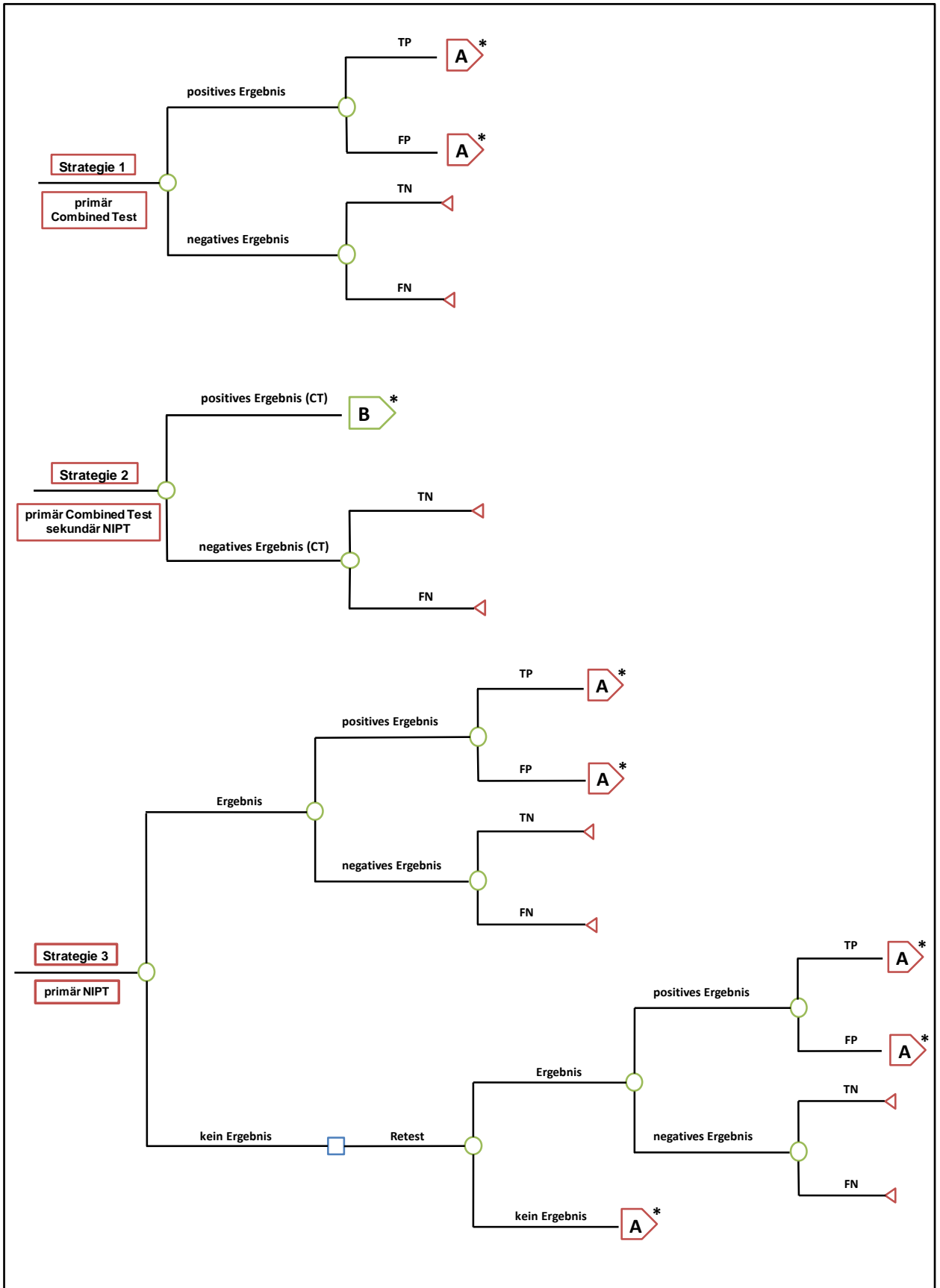
Testungen das Fehlgeburtenrisiko verringern. In der dritten Strategie wird der Combined Test durch den NIPT als primäres Screeninginstrument ersetzt.

Die Modellstruktur kann den Abbildungen 2 und 3 entnommen werden. Der generelle Ablauf ist in den einzelnen Strategien sehr ähnlich: die werdende Mutter entscheidet sich für die Durchführung eines pränatalen Tests und nach einem positiven Testergebnis wird ihr eine invasive Testung zur Diagnosesicherung angeboten – welche angenommen oder abgelehnt werden kann. Die Mutter ist zu keinem Zeitpunkt verpflichtet, einen weiteren Test durchführen zu lassen (dies gilt auch bei aufgetretenem Testversagen).

Für die invasive Testung, die vorwiegend durch eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese erfolgt, besteht ein Fehlgeburtenrisiko von bis zu einem Prozent. Das Modell endet mit zwei möglichen Endpunkten nach der invasiven Testung, „Fehlgeburt“ oder „keine Fehlgeburt“, da das Ziel die Identifizierung der aufgetretenen Aborte ist. Um mittels des Inkrements¹ die Unterschiede zwischen den Strategien berechnen zu können, wurde als Effekt die Anzahl der gescreenten Schwangeren ohne Fehlgeburt gewählt. Mit Hilfe der Inkremente wird das inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnis (ICER) berechnet, um die Kosten pro verhindertem Abort darstellen zu können.

Ein Nachteil des NIPT ist das bislang in Studien meist vernachlässigte Testversagen (z.B. bei zu geringer fetaler DNA im mütterlichen Blut). Da dies zu einer Verschlechterung der Testperformance führen könnte, wurde die Versagensrate in das Modell miteinbezogen. Wenn der NIPT im primären Screening versagt, wird im Modell eine Testwiederholung durchgeführt. Beim NIPT als Nachfolgetest des Combined Tests wird jedoch davon ausgegangen, dass bei einem Testversagen entweder invasiv oder nicht weiter getestet wird, da es unwahrscheinlich ist, einen dritten Screeningtest durchzuführen.

¹ Unter dem Inkrement versteht man die Differenz zwischen zwei Vergleichsgrößen. In dieser Arbeit werden die Inkremente (also Differenzen) zwischen zwei Effekten (Schwangere ohne Fehlgeburt) und zwischen zwei Kosten ermittelt.



* weiterführende Äste des Entscheidungsbaums siehe Abbildung 3

Abbildung 2: Entscheidungsanalytisches Modell: Strategien 1, 2 und 3

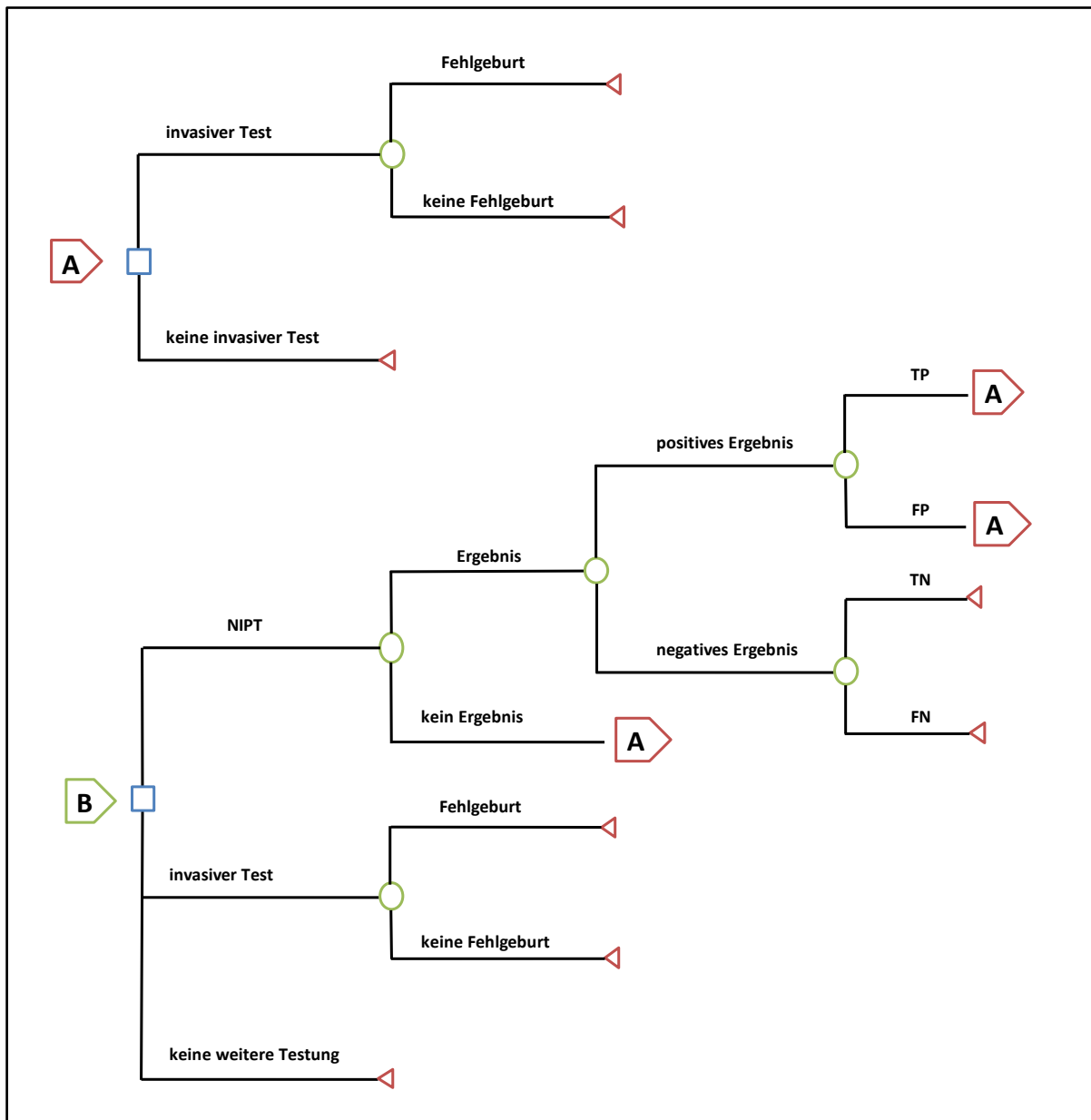


Abbildung 3: Ergänzungen zum Modell in Abbildung 2

8.2 Kennzahlen und Wahrscheinlichkeiten

Da diese Arbeit eine Ergänzung der Übersichtsarbeit zur pränatalen Testung (Wilbacher 2017) ist, wurden die darin genannten Wahrscheinlichkeiten übernommen. Jedoch wurden für den Combined-Test nur die Werte für das erste Trimester verwendet, da das Ziel der Screeningtests ist, eine möglichst frühe Diagnose zu erhalten, um einen eventuellen Schwangerschaftsabbruch so früh wie möglich durchführen zu können. Für die Verwendung im Modell wurden die Mittelwerte aus den in der Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Wilbacher, 2017) angegebenen Bandbreiten berechnet (Tabelle 1). Um die Schwankungen dieser Parameter trotzdem zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Parameter	Wahrscheinlichkeiten	Bandbreite	Referenz
Annahme zur Prävalenz von Aneuploidien in Schwangerschaften 2014	0,146%		Wilbacher, 2017
Sensitivität Combined Test (1. Trimester)	50,5%	25-76%	Wilbacher, 2017
Spezifität Combined Test (1. Trimester)	95%	95-95%	Wilbacher, 2017
Sensitivität NIPT	95%	90,2-99,8%	Wilbacher, 2017
Spezifität NIPT	99,2%	98,4-99,9%	Wilbacher, 2017
Schadensrisiko bei invasivem Eingriff	1%		Wilbacher, 2017
Inanspruchnahme einer invasiven Untersuchung nach positivem Combined Test (Strategie 1)	72,4%		Taylor et al., 2015
Kein weiterer Test nach positivem Combined Test (Strategie 1)	27,6%		errechnet aus Taylor et al., 2015
Durchführung des NIPT nach positivem Combined Test (Strategie 2)	90,7%		Taylor et al., 2015
Inanspruchnahme einer invasiven Untersuchung nach positivem Combined Test (Strategie 2)	2,9%		Taylor et al., 2015
Keine weitere Untersuchung nach positivem Combined Test (Strategie 2)	6,4%		Taylor et al., 2015
Inanspruchnahme einer invasiven Untersuchung nach positivem NIPT (Strategie 2 & 3)	83,3%		Taylor et al., 2015
Keine weitere Untersuchung nach positivem NIPT (Strategie 2 & 3)	16,7%		errechnet aus Taylor et al., 2015
Testversagen (kein Ergebnis) NIPT	1,8%	0-12,7%	Taylor et al., 2015
Erfolgsrate NIPT Wiederholungstest	46%		Taylor et al., 2015

Tabelle 1: Modellparameter

Das Schadensrisiko für die invasiven Eingriffe (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) wurde in der Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Wilbacher, 2017) mit 1% angenommen. Da für beide Untersuchungen ein Schadensrisiko von 0,5-1% angegeben wird, wurde, um alle Fälle einzuschließen, für das Modell ebenso das obere Ende der Bandbreite von 1% aus der Übersichtsarbeit (Wilbacher, 2017) übernommen.

Für die anderen im Modell verwendeten Wahrscheinlichkeiten wurden die Werte aus dem Review von Taylor et al. (2015) übernommen oder anhand dessen errechnet (Tabelle 1), da die Datenlage zu diesem Thema in Österreich unzureichend ist. Taylor et al. (2015) führten eine systematische Literaturrecherche zum Thema pränatale Testung durch und stützten sich zudem auf Daten vom britischen Screeningprogramm für fetale Anomalien (FASP 2012/13).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Schwangere nach einem positiven Screening-Ergebnis durch den Combined Test eine invasive Diagnostik durchführen lässt, liegt in der Strategie 1 (herkömmliches Prozedere) bei 72,4%. Die restlichen 27,6% verzichten auf eine weiterführende Untersuchung. In der Strategie 2 (NIPT als second line) lassen 90,7% der Schwangeren mit positivem Combined Test einen NIPT durchführen, 2,9% entscheiden sich für eine sofortige invasive Untersuchung und 6,4% wünschen keine weitere diagnostische Abklärung. Wenn der NIPT als primäres Screening-Instrument eingesetzt wird (Strategie 3) lassen 83,3% der Schwangeren nach einem positiven Ergebnis eine invasive Testung durchführen und 16,7% verzichten auf weitere Diagnostik. Im Fall eines Testversagens des NIPT und einem erfolgreichen Wiederholungstest wird ebenso eine Wahrscheinlichkeit von 83,3% für eine invasive Diagnostik nach positivem Ergebnis angenommen (Tabelle 1).

Für die beiden invasiven Testmethoden Chorionzottenbiopsie und Amniozentese wurde eine Sensitivität und Spezifität von 100% angenommen. Somit liefert dieser Test im Modell immer ein sicheres Ergebnis, auch wenn es in der Praxis vorkommen kann, dass kein oder ein falsches Ergebnis festgestellt wird. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist jedoch sehr gering und somit für dieses Modell zu vernachlässigen. Für den Combined Test wird ebenso ein 100-prozentiger Testerfolg angenommen, da davon ausgegangen werden kann, dass durch die unterschiedlichen Komponenten dieses Tests immer eine Risikoeinschätzung erfolgen kann. Daher wird ein mögliches Testversagen in das Modell nicht miteinbezogen.

Beim NIPT reicht die Versagensrate je nach Studie von 0-12,7% (Taylor et al., 2015). Da die untersuchten Studien im Teilnehmerumfang sehr stark variierten und sich bei kleineren Studien eine Tendenz zu höherem Testversagen abzeichnete, wurden die Ergebnisse gepoolt. Da ein bestimmter Anteil des Testversagens auf mangelnde Qualität der Testdurchführung zurückzuführen ist, wurden Labor- und Abnahmefehler (u.a. zu geringe Blutmenge, Beschriftungsfehler, Transportfehler) nicht in das Pooling miteinbezogen. Zu den miteinbezogenen Gründen für das Testversagen zählen vor allem zu geringe fetale DNA in der Blutprobe (unter dem Schwellenwert von meist 4%) und unklassifizierbare Ergebnisse. Aus den zutreffenden Parametern wurde ein gepooltes Testversagen des NIPT von 1,8% ermittelt (Tabelle 1).

8.3 Population

Die Anzahl der Geburten in Österreich für das Jahr 2014 wurde den Daten der Statistik Austria entnommen (Statistik Austria, 2017). Unter der Annahme, dass rund 30% der Schwangerschaften ungewollt abgehen oder willentlich terminiert werden, wurde die Geburtenanzahl um 30% erhöht, um sich der tatsächlichen Anzahl der Schwangeren, die für ein Screening infrage kommen würden, anzunähern. Es ist nur eine Annäherung möglich, da keine genauen Zahlen zu Terminierungen oder ungewollten Abgängen vorliegen.

Da das Aneuploidierisiko für Schwangere ab 35 Jahren signifikant ansteigt (und eine Testung im Sinne einer pränatalen Diagnostik zur Erhaltung der Volksgesundheit als Leistung lt. §132c ASVG angesehen werden kann), wird für diese Gruppe eine Inanspruchnahme pränataler Testungen von 90% angenommen. Für die unter 35-Jährigen wird ein Wert von 50% angenommen (Tabelle 2).

	Anteil	Gesamt
Geburten 2014		80667 ^a
Aborte, ungewollte Abgänge	30%	24200
Schwangerschaften 2014		104867
Anteil der ≥35 a (2014)	20,33%	21319 ^a
Uptake ≥35 a^b	90%	19188
Uptake < 35 a^b	50%	40898
Test Uptake gesamt		60086

^a Statistik Austria (2017)

^b Inanspruchnahme des Tests

Tabelle 2: Annahmen zur Testpopulation

8.4 Kosten

Für die vorliegende Analyse wurden ausschließlich direkte Kosten, die im Rahmen der Leistungserbringung für die Schwangere oder die Krankenkasse anfallen, berücksichtigt.

Da für die pränatalen Tests keine offiziellen Kosten ermittelt werden konnten, wurde eine Onlinerecherche zu bestehenden Angeboten von GynäkologInnen, Pränataldiagnostikzentren und Krankenanstalten in Österreich durchgeführt. Der Combined Test wird laut Webrecherche zu Preisen zwischen 170 und 230 Euro angeboten (Praxis für pränatale Diagnostik 2017, St. Josef Krankenhaus Wien o.D., Fetomed - Zentrum für Fetalmedizin und gynäkologischen Ultraschall o. D.). Für die Berechnungen im Modell wurde der Mittelwert von 200 Euro verwendet.

Als NIPT-Testverfahren wird in Österreich vor allem der Harmony® Test zu einem einheitlichen Preis von 600 Euro angeboten (Praxis für pränatale Diagnostik 2017,

Fetomed - Zentrum für Fetalmedizin und gynäkologischen Ultraschall o. D., Frauenschall - Institut für geburtshilflichen und gynäkologischen Ultraschall 2016).

Bei beiden Screening-Methoden werden jeweils ein Vorgespräch und eine Befundbesprechung zu je 13 Euro zu den eigentlichen Testkosten hinzugefügt. Vor genetischen Tests muss laut Gentechnikgesetz eine genetische Beratung erfolgen. Für den Combined Test ist solch eine Beratung jedoch nicht erforderlich und für den NIPT wird angenommen, dass die genetische Beratung im Preis von 600€ bereits inkludiert ist. Folglich ergeben sich Gesamtkosten in Höhe von 226 Euro für den Combined Test und 626 Euro für den NIPT (Tabelle 3).

Zur Ermittlung der Kosten für Chorionzottenbiopsie und Amniozentese wurde eine Analyse der MBDS Abrechnungsdaten des BMGF für das Jahr 2014 durchgeführt. Bei den pro Aufenthalt nach dem LKF-System vergebenen Punkten lag eine deutlich rechtsschiefe Verteilung vor, weshalb der Median berechnet wurde, der bei 32 Punkten lag. Da 2014 der durchschnittliche Wert eines LKF-Punktes bei rund 1,29 Euro lag (BMGF), wurden die Kosten für eine stationär durchgeführte Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese für die Berechnungen mit 41,28 Euro angenommen. Um sich den tatsächlichen Kosten anzunähern, wurden zusätzlich ein Vorgespräch und eine Befundbesprechung von 13 Euro, sowie ein genetisches Beratungsgespräch von 63 Euro in die Kalkulation aufgenommen. Die Kosten für die Laborauswertung (Karyotyping) belaufen sich auf rund 324 Euro. Dies ergibt eine Gesamtsumme von 454,28 Euro für eine Chorionzottenbiopsie bzw. Amniozentese (Tabelle 3).

	Combined Test	NIPT	Invasive Untersuchung
Vorgespräch	13€	13€	13€
Genetische Beratung	Nicht erforderlich	inkludiert	63€
Test	200€	600€	41,28€
Laborauswertung	inkludiert	inkludiert	324€
Befundbesprechung	13€	13€	13€
Summe	226€	626€	454,28€

Tabelle 3: Kostenübersicht der Untersuchungen

9 Ergebnisse

9.1 Modellergebnisse

Für die drei Screeningstrategien wurden sowohl die Gesamtkosten als auch der Effekt berechnet. Diese Werte sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Strategie	Kosten	Effekt ^a
Combined Test (Strategie 1)	€ 14.580.602	60.063,7 ^b
NIPT nach positivem Combined Test (Strategie 2)	€ 15.376.854	60.084,2 ^b
NIPT als primärer Test (Strategie 3)	€ 38.741.844	60.075,8 ^b

^a Als Effekt wird die Anzahl an gescreenten Schwangeren bezeichnet, bei denen keine Fehlgeburt aufgetreten ist.

^b Von 60086 (Screeningpopulation)

Tabelle 4: Kosten und Effekte der drei Vergleichsstrategien

Die Ergebnisse aus Tabelle 4 zeigen, dass die aktuelle Screeningpraxis (Strategie 1) die preiswerteste Variante ist. Die beiden anderen Alternativen weisen zwar höhere Kosten, jedoch auch einen besseren Effekt durch eine geringere Anzahl an Fehlgeburten auf. Für die alleinige Durchführung des Combined Tests würden Kosten in Höhe von rund 14,5 Millionen Euro entstehen. Die Strategie 3 erreicht, verglichen mit der derzeitigen klinischen Praxis, mehr als doppelt so hohe Kosten und ist die teuerste der drei Strategien.

Bezogen auf die iatrogenen Aborte zeigt sich, dass mit Strategie 2 am meisten Schwangere komplikationsfrei gescreent werden, gefolgt vom NIPT als primärem Screeningtest (Tabelle 4). Bei der aktuellen klinischen Praxis (Strategie 1) zeigen sich die meisten Fehlgeburten, auch wenn der Unterschied zwischen den Strategien nur gering ist.

Im Vergleich von Kosten und Effekt wird die Strategie 3 mit dem NIPT als primärem Screeningtest von der Kombination aus Combined Test und NIPT als sekundärem Screeningtest (Strategie 2) dominiert. Das bedeutet, dass die Kombination aus Combined Test und NIPT sowohl kostengünstiger ist, als auch einen besseren Effekt als Strategie 3 aufweist. Daher werden die Inkremente und das Kosten-Effektivitätsverhältnis (ICER) nur für die Strategie 1 vs. 2 berechnet (Abbildung 4).

Strategie 1 vs Strategie 2 ^b		
Strategie	Kosten	Effekt (kein iatrogener Abort)
Combined Test	€ 14.580.602	60063,7
Combined Test + NIPT	€ 15.376.854	60084,2
Inkrement	€ 796.252	20,5
		ICER
		€ 38.803

^b Die Berechnungen in Excel wurden vom Programm mit zahlreichen Nachkommastellen durchgeführt. In der Ergebnisdarstellung wurde zur besseren Übersichtlichkeit auf diese Nachkommastellen verzichtet (daher können bei der Verwendung der dargestellten Zahlen Abweichungen vom Ergebnis auftreten).

Abbildung 4: Inkrementelles Kosten-Effektivitätsverhältnis aus Strategie 1 vs. 2

Bei der Gegenüberstellung von Kosten und komplikationsfreiem Verlauf (Abbildung 4) ergibt sich beim Vergleich der ersten mit der zweiten Strategie ein ICER von 38.803 Euro. Das bedeutet, dass pro zusätzlich verhinderter Fehlgeburt Kosten in dieser Höhe entstehen würden.

Auch wenn Strategie 3 hinsichtlich der Kosten und des Effekts von Strategie 2 dominiert wurde, wird die Testperformance des NIPT weiter berücksichtigt: Strategie 3 zeigt das beste Ergebnis hinsichtlich der richtig-positiv identifizierten Schwangeren. Der NIPT erkennt, verglichen mit der aktuellen klinischen Praxis, fast doppelt so viele richtig-positive Ergebnisse (47% mehr). Die Strategie 2 identifiziert jedoch nur rund 4 (von rund 88) tatsächlich vorhandenen Aneuploidien und liefert somit in diesem Bereich das schlechteste Ergebnis. In Hinsicht auf die richtig-negativ identifizierten Feten liegt diese Strategie jedoch mit über 99% vor den beiden anderen. (Tabelle 5)

Obwohl die falsch-negativ Raten relativ niedrig sind (wobei der NIPT als primärer Screening Test das beste Ergebnis liefert), sind die falsch-positiv Identifizierten relativ hoch. Sowohl Strategie 2 als auch 3 haben eine geringere falsch-positiv Rate als die aktuelle klinische Praxis, die hier deutlich schlechter abschneidet. In absoluten Zahlen sind es in der Strategie 1 knapp 3000 Schwangere, die trotz fehlender Aneuploidie für eine invasive Untersuchung in Frage kommen, und somit einem potentiellen Risiko für eine Fehlgeburt ausgesetzt sind. Die Kombination aus Combined Test und NIPT hat hier das beste Ergebnis bei dem nur 0,04% der Getesteten ein falsch-positives Ergebnis erhalten.

In beiden Strategien, in denen der NIPT zum Einsatz kommt, gibt es zusätzlich zu richtig- und falsch-positiv bzw. negativ Identifizierten eine Gruppe, die bei der Durchführung des NIPT aufgrund von Testversagen kein Ergebnis erhält, und daraufhin invasiv getestet wird, bzw. auf weitere Untersuchungen verzichtet. Diese Gruppe kann keiner der vier zuvor genannten Gruppen (TP, FP, TN, FN) zugeordnet werden und wird daher zusätzlich als „Gruppe ohne Ergebnis“ angeführt (Tabelle 5). In der Strategie 2 beläuft sich diese Gruppe auf rund 50 Schwangere und in der Strategie 3 ist rund ein Prozent (584 Schwangere) davon betroffen.

Außerdem wurde die Gruppe „Sonstige“ kreiert, in der jene Schwangere zusammengefasst werden, die sich in der Strategie 2 nach einem positiven Combined Test statt für den NIPT dafür entscheiden, gleich eine invasive Testung durchführen zu

lassen oder keine weitere Testung wünschen. Diese Gruppe ist weder den hier angeführten positiven (TP, FP) noch negativen (TN, FN) Ergebnissen zuordenbar. Um die Ergebnisse durch eine willkürliche Zuordnung nicht zu verfälschen, wurden diese Getesteten nicht den richtig oder falsch positiven bzw. negativen Ergebnissen zugeordnet. Diese Situation ergibt sich nur in Strategie 2 und betrifft 283 Schwangere (knapp 0,5% der Gesamtpopulation).

	Strategie 1 (Combined Test)		Strategie 2 (Combined Test + NIPT)		Strategie 3 (NIPT)	
		% ^b		% ^b		% ^b
TP	44,3	0,07%	3,8	0,01%	85,4	0,14%
FP	2.999,9	4,99%	23,0	0,040%	522,7	0,87%
TN	56.998,1	94,86%	59.682,5	99,33%	58.889,2	98,01%
FN	43,4	0,07%	43,6	0,07%	4,3	0,01%
Test- versagen	-	-	49,7	0,08%	584,0	0,97%
Sonstige^a			283,1	0,47%		

^a Bei invasiver Testung oder Verzicht auf weitere Testung nach positivem Combined Test in Strategie 2

^b Prozentueller Anteil der Testpopulation

Tabelle 5: Positiv und negativ getestete Schwangere in absoluten Zahlen und in %

Da als Endpunkt des Modells die Fehlgeburten aus der invasiven Testung gewählt wurden, sind diese in der Analyse von besonderem Interesse. In Strategie 1 erleiden rund 22 Schwangere eine Fehlgeburt (Tabelle 6). Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Aborts ist mit 0,037% zwar immer noch relativ gering (<0,05%), jedoch treten diese in 98,5% der Fälle bei falsch positiv getesteten Schwangeren auf. Im Vergleich dazu kommt es bei der Kombination von Combined Test und NIPT insgesamt nur bei knapp 0,003% aller Schwangeren zu einer Fehlgeburt, was in absoluten Zahlen bedeutet, dass in zwei Jahren insgesamt drei Frauen einen Abort erleiden würden. Dabei liegt der Anteil an Schwangeren mit falsch-positivem Ergebnis bei unter 15%. Wenn nur der NIPT als Screeningtest durchgeführt wird, erleiden rund 10 Schwangere eine Fehlgeburt durch den invasiven Eingriff, von denen fast die Hälfte (43,8%) zuvor falsch-positiv getestet wurde (Tabelle 6).

Die Anzahl der durchgeführten invasiven Untersuchungen unterscheidet sich stark zwischen den drei Strategien. Bei der aktuellen klinischen Praxis würde laut dem Modell jährlich bei 2204 Schwangeren eine invasive Testung durchgeführt werden. Wenn nur der NIPT als Screeningtest verwendet wird, wären es mit 993 um rund 55% weniger invasive Eingriffe. Die Kombination aus Combined Test und NIPT zeigt hier das beste Ergebnis mit nur gut 150 jährlich durchgeführten invasiven Untersuchungen, was gegenüber der ersten Strategie um 93% weniger invasive Untersuchungen sind (Tabelle 6).

Wie bereits beschrieben, wurde in der Analyse unterschieden, ob es beim NIPT primär ein Ergebnis gibt, oder ob der Test fehlschlägt und wiederholt werden muss. Wenn die

fehlgeschlagenen Tests nicht extra in die Analyse miteinbezogen werden, verbessert sich die Testperformance des NIPT. Vor allem in den Ergebnissen der Strategie 3 sieht man deutliche Veränderungen und es könnten beispielsweise fünf Fehlgeburten mehr verhindert werden. Daher ist es wichtig und für dieses Modell sinnvoll, das Testversagen in der Analyse zu berücksichtigen, um exaktere Ergebnisse zu erhalten.

	Strategie 1	Strategie 2	Strategie 3
Fehlgeburten	22,0	1,5	9,9
Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt in den einzelnen Strategien	0,037%	0,003%	0,017%
Fehlgeburt aus FP	21,7	0,2	4,4
Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt aus FP	0,036%	0,001%	0,015%
Invasive Untersuchungen	2204	151	993
Wahrscheinlichkeit einer invasiven Untersuchung	3,7%	0,3%	1,7%

Tabelle 6: Häufigkeiten und Wahrscheinlichkeiten der Fehlgeburten und invasiven Untersuchungen

9.2 Sensitivitätsanalyse

Es wurden Einweg-Sensitivitätsanalysen der Prävalenz, der Sensitivitäten und Spezifitäten beider Tests, der Wahrscheinlichkeit für das Testversagen des NIPT, der Kosten und des Test-Uptakes (Inanspruchnahme der pränatalen Tests) durchgeführt. Die Analysen wurden für die Strategie 1 im Vergleich mit der Kombination aus Combined Test und NIPT (Strategie 2) durchgeführt. Die gewählten Parameterumfänge sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die einzelnen Ergebnistabellen der Sensitivitätsanalysen können dem Anhang entnommen werden.

	Base Line	Lower Range	Upper Range
Prävalenz	0,15%	0,05%	0,50%
Sensitivität Combined Test	50,50%	25%	80%
Spezifität Combined Test	95,00%	90%	100%
Sensitivität NIPT	95,00%	90%	100%
Spezifität NIPT	99,15%	90%	100%
Testversagen	1,80%	0%	13%
Kosten invasiver Test	€ 454,28	€ 100,00	€ 600,00
Kosten Combined Test	€ 226,00	€ 50,00	€ 500,00
Kosten NIPT	€ 626,00	€ 100,00	€ 1.000,00
Test-Uptake	60.086	10.000	100.000

Tabelle 7: Übersicht der verwendeten Bandbreiten der Sensitivitätsanalysen

Für die Prävalenz wurde ein Umfang von 0,05-0,5% getestet. Hier zeigt sich ein leichter Kostenanstieg mit steigender Prävalenz. Die Änderung des ICER ist jedoch vernachlässigbar.

Die Variationen der Sensitivität beider Tests (Combined Test und NIPT) zeigen keine auffälligen Änderungen der Ergebnisse.

Bei der Testung der Spezifität ergeben sich hingegen deutliche Änderungen im Effekt des Combined Tests. Es wurde eine Bandbreite von 90 bis 100% getestet. Hier sinkt die Anzahl der Fehlgeburten um circa vier Aborte pro Prozentpunkt Anstieg der Spezifität. Die Kosten sinken linear zu den Fehlgeburten und bewirken somit keine Änderung des ICER. Bei der Testung der Spezifität des NIPT ergibt sich bei sinkender Spezifität nur eine geringe Verminderung der Fehlgeburten und ein Anstieg der Kosten.

Des Weiteren wurden das Testversagen des NIPT und dessen Einfluss auf das Gesamtergebnis getestet. Hier zeigt sich eine Zunahme der Fehlgeburten in Strategie 2, die bei steigender Versagensrate mit einem Kostenanstieg einhergeht und zu einem Anstieg des ICER führt.

Neben den Wahrscheinlichkeiten wurde auch getestet, welchen Einfluss die Kosten auf das Ergebnis haben. Bei den Kosten für den Combined Test ergeben sich keine Änderungen, da in beiden Fällen die gleiche Anzahl an Schwangeren den Combined Test erhält.

Die Sensitivitätsanalyse der NIPT-Kosten zeigt einen klaren Preisanstieg der Gesamtkosten (276.109€/100€ Preisanstieg). Der NIPT dürfte nicht mehr als 337€ kosten, um bei gleichbleibender Sensitivität und Spezifität die aktuellen Gesamtkosten des Combined Tests nicht zu überschreiten.

Bei der Variation der Kosten für die invasive Testung ergibt sich eine lineare Änderung der Kosten, und somit auch des ICERs, für beide Vergleichsstrategien in gleichem Maße.

Bei der Untersuchung des Test-Uptakes zeigt sich eine lineare Änderung der Kosten und der Anzahl an verhinderten Fehlgeburten, was zu einem gleichbleibenden ICER-Ergebnis führt.

Um die Stärke des Einflusses der einzelnen Parameter feststellen zu können, wurden zusätzlich Tornadodiagramme für die Strategievergleiche erstellt (Abbildung 5).

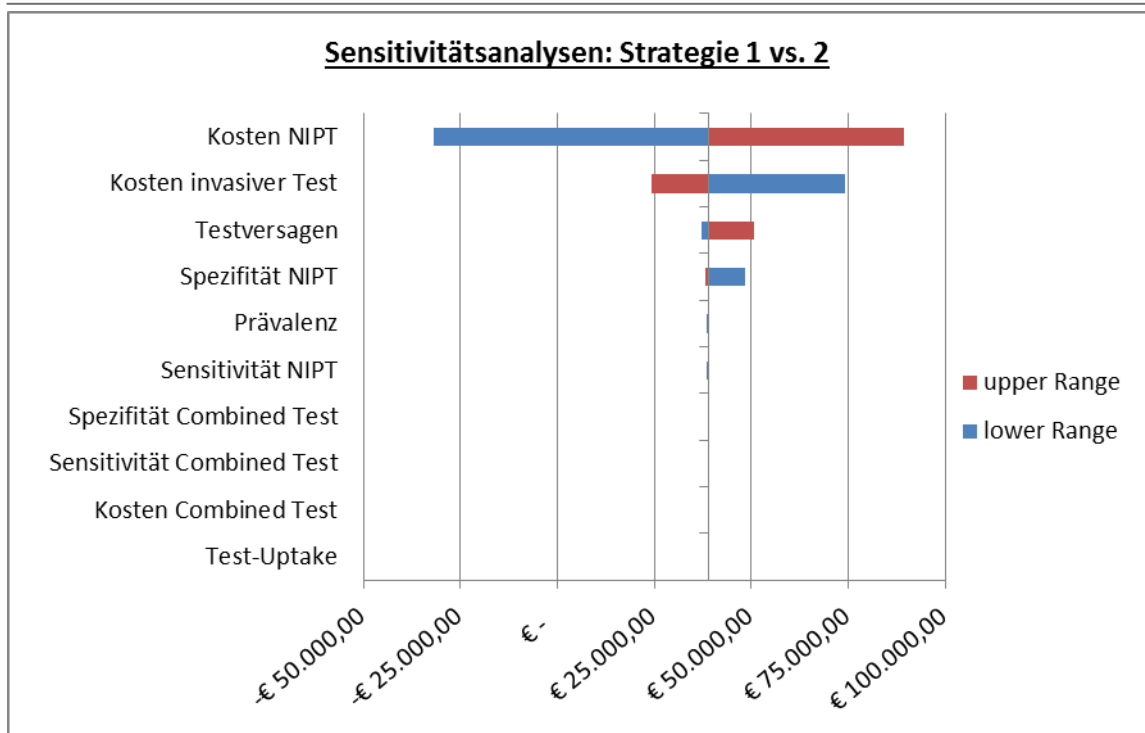


Abbildung 5: Tornadodiagramm der Sensitivitätsanalysen Strategie 1 vs. 2

Im Vergleich der Strategie 1 vs. 2 (Abbildung 5) zeigt sich, dass vor allem das ICER Ergebnis sensitiv auf die Kosten des NIPT reagiert, gefolgt von den Kosten der invasiven Testung. Änderungen der anderen in der Sensitivitätsanalyse untersuchten Parameter scheinen keinen großen Einfluss auf das Ergebnis zu haben.

10 Diskussion

10.1 Diskussion und Conclusio

In der Analyse zeigte sich, dass in den beiden Strategien, in denen der NIPT angewendet wird (Strategie 2 und 3), weniger Fehlgeburten auftreten als in der Vergleichsstrategie, in der nur der Combined Test zum Einsatz kommt. Die Strategie, in der Combined Test und NIPT kombiniert werden, weist die geringste Fehlgeburtenrate auf und ist in dieser Hinsicht den beiden anderen Alternativen überlegen, jedoch nicht in Bezug auf die richtig-positiv identifizierten Fälle (nur <5% aller vorhandenen Aneuploidien werden detektiert). Hier liegt der alleinige NIPT mit gut 97% richtig-positiv erkannten Fällen (aus allen vorhandenen Aneuploidien) klar vorne. Diese Schwäche der Strategie 2 ist auf den vorgeschalteten Combined Test, der bereits knapp 50% der Fälle als falsch-negativ identifiziert, und die beiden anderen Alternativen (invasiver Test oder keine weitere Testung) in der zweiten Instanz zurückzuführen. Bezüglich der richtig-negativ und der falsch-positiv Rate zeigt diese Strategie jedoch die besten Ergebnisse von allen drei Strategien.

Die beiden Screeningalternativen, in denen der NIPT zum Einsatz kommt, weisen deutlich höhere Kosten als die aktuelle Screeningstrategie auf, wobei die Kombination der beiden Tests knapp 800.000 Euro an Mehrkosten verursachen würde. Mit knapp 39 Millionen Euro Gesamtkosten weist der alleinige NIPT (Strategie 3) mehr als doppelt so hohe Kosten verglichen mit der aktuellen Screeningmethode (Strategie 1) auf.

Bezüglich der Höhe der Versagensrate des NIPT besteht noch Unsicherheit, wobei sich in der Sensitivitätsanalyse zeigt, dass eine höhere Rate als die hier mit 1,8% angenommene zu höheren Kosten und schlechteren Ergebnissen führen würde.

Bei der Überlegung, die Strategie 2 umzusetzen, muss neben den Kosten (ICER 38.803 €/vermiedener Fehlgeburt) auch die niedrige Identifikationsrate berücksichtigt werden. Wenn die Vermeidung von unnötigen invasiven Untersuchungen und deren Komplikationen (Aborte) im Vordergrund steht, kann die Umsetzung dieser Strategie bei entsprechender Zahlungsbereitschaft empfohlen werden. Geht es jedoch darum, die meisten tatsächlichen Fälle von Aneuploidien als positiv zu identifizieren, sind in diesem Modell die anderen Strategien, besonders Strategie 3, überlegen.

Wenn die Priorität darauf gelegt wird, möglichst viele der Aneuploidien zu identifizieren, sollte aufgrund der hohen Kosten der Strategie 3 jedoch die alte Methode beibehalten werden. Hierzu muss angemerkt werden, dass die hier verwendete Kostenannahme für den NIPT relativ hoch ist. Würde dieser Test als Vertragsleistung verhandelt werden, könnte sich der Preis verringern. Dies hätte eine Reduktion der Gesamtkosten in Strategie 3 zur Folge und könnte zu einer Änderung des Verhältnisses zu Strategie 2 führen.

Es kann daher keine klare Empfehlung für eine der Strategien gegeben werden. Hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit, durch welche pränatale Teststrategie die meisten invasiven Eingriffe und daraus folgende iatrogene Aborte vermieden werden können, ist die Strategie 2 (Combined Test mit nachfolgendem NIPT bei positivem Ergebnis) den anderen beiden Strategien klar überlegen. In Bezug auf die Kosteneffektivität kann jedoch keine genaue Beantwortung erfolgen. Aufgrund der

Ergebnisse aus dem Modell muss Strategie 3 ausgeschlossen werden (wird durch Strategie 2 dominiert). Da auch Strategie 2 teurer als die derzeitige Praxis ist und einen klaren Nachteil bezüglich der richtig-positiv identifizierten Fälle aufweist, kann diese ebenfalls nicht klar favorisiert werden. Es muss daher abgewogen werden, ob die Vorteile dieser Strategie die höheren Kosten rechtfertigen oder ob die Nachteile überwiegen.

10.2 Stärken und Limitierungen

Wie bereits in der Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Wilbacher, 2017) berichtet, kann bei den Werten zur Testperformance des NIPT ein Selektionsbias hin zu einer Hochrisikopopulation angenommen werden. Inwiefern die Sensitivität und Spezifität im Modell für die Allgemeinbevölkerung anwendbar sind, ist daher fraglich. Um diese Unsicherheit zu mildern, wurden Sensitivitätsanalysen für diese Werte durchgeführt.

Außerdem muss erwähnt werden, dass für die hauptsächlich getesteten Aneuploidien (Trisomie 21, 18, 13) unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten bestehen. Im Modell wurden diese jedoch nicht getrennt dargestellt. Die Parameter für Sensitivität und Spezifität des NIPT wurden als gepoolte Werte aus der Übersichtsarbeit zu pränataler Testung (Wilbacher, 2017) übernommen.

Aufgrund der Annahmen, die zum Test-Uptake gemacht werden mussten, besteht Unsicherheit bezüglich dieses Parameters. Die errechneten invasiven Untersuchungen in Strategie 1 übersteigen die in Österreich durchgeführte Anzahl an Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien: 2014 waren nur knapp 250 stationär durchgeführte Amniozentesen beziehungsweise Chorionzottenbiopsien im Datenbestand ersichtlich. Die von privaten und sonstigen Institutionen (z.B. Pränatalzentren, niedergelassene Fachärzte) erbrachten Leistungen waren in der routinemäßigen Abfrage nicht zugänglich. Laut Modell würde jedoch bei über 2000 Schwangeren nach dem Combined Test eine invasive Untersuchung durchgeführt. Die hinsichtlich der Variation des Test-Uptakes durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigte allerdings keine Änderung des Gesamtergebnisses (ICER).

Eine der Stärken der Analyse ist die Einbeziehung der Versagensrate des NIPT, die in den vorhandenen Studien meist vernachlässigt wurde. Die bei der Analyse der verschiedenen Versagensraten erhaltenen Ergebnisse wurden gepoolt und eine Versagensrate von 1,8% ermittelt. Bei der Analyse zeigte sich, dass die Einbeziehung der fehlgeschlagenen Tests tatsächlich zu einer Verschlechterung der Testperformance des NIPT führt.

Im Allgemeinen werden bei entscheidungsanalytischen Modellen Methoden gegenübergestellt, die dasselbe testen. Obwohl dies auch auf den Vergleich von Combined Test und NIPT zutrifft, muss erwähnt werden, dass der Combined Test viel allgemeiner testet und so außer Aneuploidien auch andere Auffälligkeiten festgestellt werden können. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch bei der Entscheidung für einen NIPT die Mutter-Kind-Pass Untersuchungen, und eventuell andere Untersuchungen wie das Organscreening, durchgeführt werden, die Ultraschalluntersuchungen beinhalten und so andere Auffälligkeiten entdeckt werden können.

Der Combined Test wird im ersten Trimester empfohlen, hat aber laut Studien im 2. Trimester eine bessere Performance (Wilbacher 2017). Ein Screening im zweiten Trimester könnte daher das Gesamtergebnis des Combined Tests verbessern, wird aber in diesem Modell nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse in absoluten Zahlen wurden, um ihre Aussage zu erhalten, auf eine Kommastelle gerundet, auch wenn dadurch Ergebnisse wie beispielsweise 1,5 Personen entstanden. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten wurden auf zwei Kommastellen gerundet, außer die errechnete Zahl erforderte drei Kommastellen um >0 zu ergeben (Bsp. 0,001%).

Das Ziel dieser Analyse war eine österreichbasierte Risikobewertung der pränatalen Tests und Evaluation der Kosteneffektivität des NIPT gegenüber dem Combined Test. Aufgrund der limitierten Datenlage zu dieser Thematik mussten zur Generierung der Testpopulation Annahmen zur Inanspruchnahme der Tests und zu den geplanten bzw. ungeplanten Aborten getroffen, sowie Entscheidungswahrscheinlichkeiten von Studien aus anderen Ländern übernommen werden, was die Aussagekraft des Modells für das österreichische System schwächt. Die Ergebnisse sind andererseits nicht verallgemeinerbar, da das Modell mit einer spezifischen Population und Prävalenz, die aus österreichischen Daten ermittelt wurden, berechnet wurde.

Eine weitere Unsicherheit besteht bezüglich der Testkosten. Für den Combined Test wurde versucht, eine Annäherung der Kosten über die in Instituten und Pränatalzentren in Österreich angebotenen Tests zu finden. Die tatsächlichen Abrechnungsdaten konnten aufgrund der fragmentierten Abrechnungsweise jedoch nicht ermittelt werden.

Da der NIPT derzeit nur als private Leistung angeboten wird, konnten die Kosten für diesen Test ebenfalls nur an die angebotenen Preise von Gynäkologen und Pränatalzentren in Österreich angelehnt werden. Die tatsächlichen Kosten werden geringer geschätzt. Bei einer Marktetablierung wäre zudem eine Kostenreduktion zu erwarten (Beulen, 2015), was wiederum einen Einfluss auf die Kosteneffektivität des Tests haben würde.

Auch der dritte Kostenparameter „invasive Untersuchungen“ ist kritisch zu betrachten. Es wurden Annahmen zu den einzelnen Kostenstellen für die gesamte Untersuchung gemacht und daraus die Kosten für eine Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie errechnet. Die tatsächlich verrechneten Positionen sind nicht bekannt. Eine weitere Limitierung bezüglich der invasiven Eingriffe ergibt sich aus der Tatsache, dass nicht zwischen Amniozentese und Chorionzottenbiopsie unterschieden wurde und diese Eingriffe sowohl hinsichtlich der Kosten als auch des Fehlgeburtenrisikos als Einheit „invasiver Test“ beschrieben wurden. Bezüglich des Fehlgeburtenrisikos wurde für die Analyse das obere Ende der Bandbreite gewählt. Somit wurde eine mögliche Überschätzung des Komplikationsrisikos einer Unterschätzung vorgezogen.

Die eventuell bei Fehlgeburten entstehenden Kosten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Aborte den Endpunkt des Modells darstellen.

Da die Kosten pränataler Testung oder invasiver Diagnostik in bestimmten Fällen von der Krankenkasse getragen werden, war die Trennung zwischen privaten und öffentlichen Kosten sehr schwierig. Es wurde daher im Modell nicht zwischen privaten und öffentlichen Kosten unterschieden. In Österreich würden die Kosten aus Sicht der Sozialversicherung vermutlich niedriger ausfallen.

11 Ethische Diskussion

Das Thema Pränataldiagnostik ist Bestandteil der ethischen Diskussion um den Schutz ungeborenen Lebens. Bei einem positiven Screeningergebnis müssen schwierige Entscheidungen – für einen Schwangerschaftsabbruch oder das Leben mit einem behinderten Kind – gefällt werden. Zudem kann es zu einer erheblichen Belastung für die werdenden Eltern kommen, wenn positive Vortestergebnisse sich nach der invasiven Diagnostik als falsch herausstellen, bei dem Eingriff aber eine Fehlgeburt ausgelöst wird und ein gesundes Kind abgeht. Wird im Falle einer positiven invasiven Testung eine Abtreibung gewünscht, besteht zudem auch ein Abtreibungsrisiko für die Mutter.

Pränatale Untersuchungen wie der Combined Test oder der NIPT können einen Hinweis auf mögliche Aneuploidien beim Fetus geben und dienen als Entscheidungsgrundlage für eventuelle invasive Testungen, mit dem Ziel, deren Häufigkeit und Nebenwirkungen wie Blutungen und Aborte zu vermindern. Trotz der Risikoreduktion durch die Senkung der Häufigkeit der invasiven Tests und damit verbundener Komplikationen bleibt die Tatsache bestehen, dass ein positives und konsekutiv invasiv gesichertes Ergebnis in der Mehrheit der Fälle mit der Terminierung der Schwangerschaft endet. Dies wirft ethische Fragen nach der Wertigkeit von Leben auf.

Es bleibt offen, ob jede Frau mit einem positiven Ergebnis sich tatsächlich für eine Terminierung der Schwangerschaft entscheidet. Es gibt Eltern, die pränatale Tests durchführen lassen, ohne sicher zu sein, wie sie bei einem positiven Ergebnis entscheiden werden. Diese Eltern wollen primär wissen ob ihr Kind gesund ist bzw. möchten sie sich gegebenenfalls zum Abbruch entscheiden oder auf die Situation einstellen können, ein Kind mit angeborener Behinderung zu bekommen. Demzufolge ist davon auszugehen, dass die pränatale Testung grundsätzlich nicht darauf zielt, Schwangerschaften bei festgestellter Anomalie zu terminieren, obwohl vermutlich ein großer Teil der Tests mit diesem Ziel durchgeführt wird.

12 Referenzen

Beulen L, G. J. (Nov 2014). The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* , S. 182:53-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.028. Epub 2014 Aug 30.

Fetomed. Die Kosten. o.D. [cited 25.07.2017]. Available from: http://www.fetomed.at/fuer_werdende_muetter_vaeter/kosteninformation

Frauenschall-Institut für geburtshilflichen und gynäkologischen Ultraschall 2016 [cited 09.08.2017]. Available from <http://www.frauenschall.at/kosteninformation.htm>

Hager M, G. E. Pränataldiagnostik und Spätabbruch in der klinischen Domäne. Empirische Ergebnisse des Projekts Genetic Testing and Changing Images of Human Life. 2011 [cited 19.07.2017]. Available from: https://www.ihs.ac.at/steps/humanlife/LIFE_PND_FINAL.pdf

Hartwig, T., L, A., S, S., & FS., J. (Apr 5 2017). Discordant Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn*, S. doi: 10.1002/pd.5049

Liang D, L. W. (May; 2013). Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn.*, S. 33(5):409-15. doi: 10.1002/pd.4033. Epub 2013 Jan 9.

Lo KK, K. E. (Jan 7; 2016). Limited Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Subchromosomal Abnormalities. *Am J Hum Genet.* , S. 98(1):34-44. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.11.016. Epub 2015 Dec 17.

Praxis für pränatale Diagnostik OA Dr. Michael Burger, MSc. Kosteninformation. 2017 [cited 25.07.2017]. Available from: <http://www.praenataldiagnostik.at/kosten.html>

Schmid M, K. P., A. W., D. C., H. M., H. E., L. U., P. B., S. M. & S. H. Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis. 2015 [cited 20.07.2017]. Available from: http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/OEGGG_-_OEGUM_Empfehlung_zur_cfDNA-Testung-final-2015-05-07_02.pdf

Statistik Austria. Geborene nach ausgewählten demografischen und medizinischen Merkmalen seit 2006. 2017 [cited 25.07.2017]; Available from https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022899.html

St. Josef Krankenhaus Wien. Weiterführende pränataldiagnostische Untersuchungen. o.D. [cited 25.07.2017]; Available from: <http://www.sjk-wien.at/leistungsspektrum/geburtshilfe/vor-der-geburt/praenataldiagnostik/>

Taylor-Phillips S, F. K. (Jan 18 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*, S. 6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002.



Wilbacher I. (May; 2017) Pränatale Testung – Guidelines und Testgenauigkeit. 2017
[cited 19.07.2017]. Available from:
<http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.642176&version=1498140144>.

13 Anhang

Einweg-Sensitivitätsanalysen							
Prävalenz							
Prävalenz	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
0,05%	€ 788.468	20,4	€ 38.720				
0,10%	€ 792.520	20,4	€ 38.763				
0,15%	€ 796.577	20,5	€ 38.807				
0,20%	€ 800.638	20,6	€ 38.851				
0,25%	€ 804.703	20,7	€ 38.894				
0,30%	€ 808.772	20,8	€ 38.938				
0,35%	€ 812.846	20,9	€ 38.982				
0,40%	€ 816.925	20,9	€ 39.026				
0,45%	€ 821.007	21,0	€ 39.070				
0,50%	€ 825.094	21,1	€ 39.114				
Sensitivität Combined Test							
Comb. T. Sens	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
25%	€ 790.401	20,4	€ 38.803				
30%	€ 791.548	20,4	€ 38.803				
35%	€ 792.695	20,4	€ 38.803				
40%	€ 793.843	20,5	€ 38.803				
45%	€ 794.990	20,5	€ 38.803				
50%	€ 796.137	20,5	€ 38.803				
55%	€ 797.284	20,5	€ 38.803				
60%	€ 798.432	20,6	€ 38.803				
65%	€ 799.579	20,6	€ 38.803				
70%	€ 800.726	20,6	€ 38.803				
75%	€ 801.874	20,7	€ 38.803				
80%	€ 803.021	20,7	€ 38.803				
Spezifität Combined Test							
Comb. T. Spez	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
90%	€ 1.580.916	40,7	€ 38.803				
91%	€ 1.423.983	36,7	€ 38.803				
92%	€ 1.267.050	32,7	€ 38.803				
93%	€ 1.110.118	28,6	€ 38.803				
94%	€ 953.185	24,6	€ 38.803				
95%	€ 796.252	20,5	€ 38.803				
96%	€ 639.319	16,5	€ 38.803				
97%	€ 482.386	12,4	€ 38.803				
98%	€ 325.453	8,4	€ 38.803				
99%	€ 168.520	4,3	€ 38.803				
100%	€ 11.588	0,3	€ 38.803				
Sensitivität NIPT							
NIPT Test Sens	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
90%	€ 796.177	20,5	€ 38.797				
91%	€ 796.192	20,5	€ 38.798				
92%	€ 796.207	20,5	€ 38.799				
93%	€ 796.222	20,5	€ 38.801				
94%	€ 796.237	20,5	€ 38.802				
95%	€ 796.252	20,5	€ 38.803				
96%	€ 796.267	20,5	€ 38.805				
97%	€ 796.282	20,5	€ 38.806				
98%	€ 796.297	20,5	€ 38.807				
99%	€ 796.312	20,5	€ 38.809				
100%	€ 796.327	20,5	€ 38.810				
Spezifität NIPT							
NIPT Test Spez	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
90%	€ 889.997	18,5	€ 48.221				
91%	€ 879.751	18,7	€ 47.091				
92%	€ 869.506	18,9	€ 45.987				
93%	€ 859.261	19,1	€ 44.909				
94%	€ 849.015	19,4	€ 43.857				
95%	€ 838.770	19,6	€ 42.829				
96%	€ 828.525	19,8	€ 41.824				
97%	€ 818.279	20,0	€ 40.842				
98%	€ 808.034	20,3	€ 39.882				
99%	€ 797.789	20,5	€ 38.942				
100%	€ 787.543	20,7	€ 38.024				
NIPT Gruppe ohne Ergebnis							
NIPT ohne E	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
0%	€ 777.630	20,9	€ 37.154				
1%	€ 787.976	20,7	€ 38.062				
2%	€ 798.321	20,5	€ 38.991				
3%	€ 808.666	20,2	€ 39.940				
4%	€ 819.011	20,0	€ 40.911				
5%	€ 829.357	19,8	€ 41.905				
6%	€ 839.702	19,6	€ 42.921				
7%	€ 850.047	19,3	€ 43.962				
8%	€ 860.392	19,1	€ 45.027				
9%	€ 870.737	18,9	€ 46.118				
10%	€ 881.083	18,7	€ 47.236				
11%	€ 891.428	18,4	€ 48.381				
12%	€ 901.773	18,2	€ 49.555				
13%	€ 912.118	18,0	€ 50.759				
Kosten Invasiv							
Kosten Invas.	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
€ 100	€ 1.523.240	20,5	€ 74.231				
€ 150	€ 1.420.639	20,5	€ 69.231				
€ 200	€ 1.318.039	20,5	€ 64.231				
€ 250	€ 1.215.438	20,5	€ 59.231				
€ 300	€ 1.112.837	20,5	€ 54.231				
€ 350	€ 1.010.236	20,5	€ 49.231				
€ 400	€ 907.635	20,5	€ 44.231				
€ 450	€ 805.035	20,5	€ 39.231				
€ 500	€ 702.434	20,5	€ 34.231				
€ 550	€ 599.833	20,5	€ 29.231				
€ 600	€ 497.232	20,5	€ 24.231				
Kosten NIPT							
Kosten NIPT	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER				
€ 100	-€ 656.081	20,5	-€ 31.973				
€ 200	-€ 379.972	20,5	-€ 18.517				
€ 300	-€ 103.863	20,5	-€ 5.062				
€ 400	€ 172.246	20,5	€ 8.394				
€ 500	€ 448.355	20,5	€ 21.849				
€ 600	€ 724.464	20,5	€ 35.305				
€ 700	€ 1.000.572	20,5	€ 48.760				
€ 800	€ 1.276.681	20,5	€ 62.216				
€ 900	€ 1.552.790	20,5	€ 75.671				
€ 1.000	€ 1.828.899	20,5	€ 89.127				



Kosten Combined Test				
Kosten Comb.T	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER	
€ 50	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 100	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 150	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 200	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 250	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 300	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 350	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 400	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 450	€ 796.252	20,5	€	38.803
€ 500	€ 796.252	20,5	€	38.803

Test-Uptake				
Test-Uptake	Inkr. Kosten	Inkr. Effekt	ICER	
10000	€ 132.519	3,4	€	38.803
20000	€ 265.039	6,8	€	38.803
30000	€ 397.558	10,2	€	38.803
40000	€ 530.077	13,7	€	38.803
50000	€ 662.597	17,1	€	38.803
60000	€ 795.116	20,5	€	38.803
70000	€ 927.636	23,9	€	38.803
80000	€ 1.060.155	27,3	€	38.803
90000	€ 1.192.674	30,7	€	38.803
100000	€ 1.325.194	34,2	€	38.803