

No. 45 als Ergänzung zum Faktenblatt des BAG vom 15.7.2015

Pränatales genetisches Screening: Neues Modell

Arbeitsgruppe der Akademie für feto-maternale Medizin und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik

Autoren: S. Fokstuen, S. Tercanli, T. Burkhardt, Y. Vial, L. Raio Bulgheroni

In den frühen 1970er-Jahren war ein maternales Alter über 35 Jahre die führende Indikation für eine invasive Abklärung. Die dabei erzielbare relativ niedrige Detektionsrate und die relativ hohe Rate an invasiven Abklärungen (bei einem eingriffsbedingten Abortrisiko von etwa 0.5–1% hat dazu geführt, dass bessere Screeningverfahren gesucht wurden. Über das AFP-plus-Screening der 1980er- und frühen 1990er-Jahren ist man zum aktuell immer noch gültigen Nackentransparenz-basierten Screening (Ersttrimestertest, ETT) übergegangen. Dadurch konnte die Detektionsrate speziell für Down-Syndrom gesteigert und die Anzahl an Amniozentesen bzw. Chorionzottenbiopsien verringert werden. Trotzdem liegt selbst beim ETT der positive Vorhersagewert eines auffälligen Testresultates (Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 bei positivem Screeningbefund) nur bei 4.5%. Ein weiterer Vorteil des ETT war die Nutzung der Sonographie nicht nur zur Aneuploidie-Risikobestimmung, sondern auch zur Entdeckung schwerwiegender Fehlbildungen bereits im ersten Trimenon. Die Ersttrimestersonographie ist integraler Bestandteil der Schwangeren-Betreuung mit messbarem Erfolg.

Mit der Einführung des nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) hat eine neue Ära des pränatalen Screenings auf Aneuploidien begonnen. NIPT ist das beste Screeningverfahren für die häufigsten Trisomien und speziell für Trisomie 21. Der NIPT weist heute eine Detektionsrate (DR) für Trisomie 21 von 99.5% bei einer falschpositiv Rate (FPR) von 0.08% auf. Die Testperformance für Trisomie 13 und 18 ist etwas niedriger. Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist eine ausreichende Menge an freier fetaler DNA (ffDNA) im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist abhängig vom Gestationsalter und vom Körpergewicht der Schwangeren (weniger ffDNA bei früherem Gestationsalter und/oder höherem Gewicht der Schwangeren). Ab der 10. SSW kann von einer genügenden Menge an ffDNA ausgegangen werden.

Seit dem 15. Juli 2015 wird der ETT wie auch der NIPT für die Trisomien 21, 18 und 13 unter bestimmten Voraussetzungen von den Krankenkassen übernommen. Die Arbeitsgruppe der AFMM und auch die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) haben zusammen mit Vertretern des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) an den Beratungen, die zu dieser Entscheidung führten, mitgewirkt. Einzelne Punkte werden hier separat hervorgehoben:

1. Jede Schwangere muss umfassend über die Möglichkeiten, Vor- und Nachteile der verschiedenen Testverfahren (ETT, NIPT, invasive Abklärungen) und deren Testperformance informiert und dieses Gespräch auch dokumentiert werden.
2. Falls die Schwangere ein Trisomiescreening zu Lasten der Grundversicherung wünscht, muss als erstes der ETT korrekt durchgeführt werden. Bei einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:1000$ und normalem Ultraschallbefund wird der NIPT von den Krankenkassen übernommen. Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:380$ am Termin, ist die Krankenkasse zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) weiterhin verpflichtet.
3. NIPT bei Mehrlingen ist weniger gut dokumentiert und wird von der Krankenkasse – im Gegensatz zum ETT – nicht übernommen. Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 $\geq 1:380$ am Termin, ist auch bei Mehrlingen die Pflicht zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) gegeben.
4. Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass auch andere Chromosomenstörungen als Trisomie 21, 18 oder 13 vorliegen könnten. Entsprechend sollte eine invasive Abklärung diskutiert bzw. der Schwangeren die Einholung einer «Expert Opinion» angeboten werden.
5. Jeder pathologische NIPT-Befund muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden, bevor man z. B. einen Abbruch der Schwangerschaft diskutiert. Eine Chorionzottenbiopsie ist akzeptabel unter der Voraussetzung, dass Zellen des Zottenmesenchyms (z. B. mittels QF-PCR oder FISH) untersucht werden.
6. Die Labors müssen die ffDNA Fraktion angeben.
7. Falsch positive NIPT-Testresultate (auffälliger NIPT und normaler Karyotyp) bedürfen einer gesonderten Betrachtung, da sie auf einem Mosaizismus in der fetoplazentaren Einheit, einem «vanishing twin» oder anderen seltenen Ursachen (z. B. Mosaizismus bei der Mutter, Tumore, Transplantationen) beruhen können. Biologisch und/oder technisch bedingt sind falsch-positive Befunde häufiger, wenn seltene Chromosomenanomalien (z. B. Mikrodeletionen) oder numerische Anoma-

Evidenz-
Level IIb

- lien der Geschlechtschromosomen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Ein deutlich reduzierter positiver Vorhersagewert gilt auch für die häufigen Trisomien bei sehr niedrigem Ausgansrisiko.
8. Falls der NIPT kein Resultat ergeben hat und ein erhöhtes Risiko für Aneuploidien besteht, empfiehlt sich, eine Fachperson für feto-maternale Medizin hinzuzuziehen, um die beste Methode zur weiteren Pränataldiagnostik zu bestimmen.
 9. Eine routinemässige Untersuchung auf Mikrodeletionen mittels NIPT ist zur Zeit nicht indiziert, da noch ungenügende Daten und Erfahrungen dazu vorliegen.
 10. Die neuen NIPT sind, wie die invasive Diagnostik, dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) unterstellt und bedürfen deshalb einer ausführlichen Aufklärung, einer angemessenen Bedenkzeit und einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Aufklärung sollte auch die Möglichkeit seltener unerwarteter Befunde (mütterliche Krankheiten) enthalten.

Link zum Faktenblatt des BAG vom 15.7.2015: http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/06368/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,Inp6lONTUO42lZ26ln1acy4Zn4Z2qZpnO2YUq2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der grösstmöglichen Sorgfalt – dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.

Das Wichtigste in Kürze

Nicht-Invasiver Pränataler Test (NIPT) für Einlingsschwangerschaften

Bedingungen zur Kostenübernahme des NIPT für die Trisomien 21, 18 und 13 durch die Krankenkassen:

- vorangegangener Ersttrimester-Test mit einem Risiko $\geq 1:1000$ (z.B. 1: 520)

Ersttrimestertest:

Bedingungen:

- Zertifizierung der Ärztinnen und Ärzte (Inhaber Fähigkeitsausweis Schwangerschafts-ultraschall SGUM, Teilnahme an einem US-Kurs 11-14 SSW, Einsendung von 5 NT Messungen mit Teilnahme am Audit, s. Homepage SGUMGG)
- Verwendung anerkannter Software zur Risikokalkulation (aktuell gültig: von FMF Deutschland oder FMF London zertifiziert)

Zeitpunkt:

- ETT ab SSW 11+0 – SSW 13+6 (SSL 45-84mm) als Combined Test
- Blutentnahme für PAPP-A und freies beta-HCG auch möglich ab SSW 9+0 bei zweizeitigem Vorgehen. Dabei ist zu beachten, dass die SSL und NT-Messung nachträglich dem Labor mitgeteilt werden muss, wenn Sie nicht selbst die Berechnung durchführen

Allfällige Zusatzkosten einer Untersuchung auf Anomalien der Geschlechtschromosomen oder anderer Chromosome als 21,13 und 18 mittels NIPT werden nicht übernommen.

Datum: 11.2.2016

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

- S. Fokstuen: Keine
 S. Tercanli: Keine
 T. Burkhardt: Keine
 Y. Vial: Mitglied "Scientific Board of Gene Support"
 L. Raio Bulgheroni: Keine

+ online unter:

▶ www.medinfo-verlag.ch

▶ www.sggg.ch