

Expertenbrief Nr. 52

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie suisse Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Dieser Expertenbrief wurde in Absprache mit dem BAG erstellt, welches den Inhalt unterstützt.

Pränatale nicht invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien

Im neuen Expertenbrief der SGGG werden die wichtigsten Voraussetzungen und Daten zur Sicherheit sowie die geltenden Regeln zur Kostenübernahme der nicht invasiven Risikoeinschätzung fetaler Aneuploidien zusammengefasst. Dazu wird ein Algorithmus der pränatalen Diagnostik vorgestellt.

Kasten 1:

Nicht invasiver Pränataltest (NIPT) für Einlingsschwangerschaften

Die Bedingungen zur Kostenübernahme des NIPT durch die obligatorische Krankenversicherung (Klärung, ob Trisomien 21, 18 und 13 vorliegen) werden bei Einlingsschwangerschaften mit einem Risiko $\geq 1:1000$ vorgenommen. (z.B. 1: 520)

Kasten 2:

Ersttrimestertest (ETT)

Bedingungen zur Kostenübernahme durch die Grundversicherung:

- **Zertifizierung der Ärztinnen und Ärzte** (Inhaber des Fähigkeitsausweises Schwangerschaftsultraschall; SGUM), Teilnahme an einem Ultraschallkurs in 11. bis 14. Schwangerschaftswoche (SSW), Einsendung von 5 Nackentransparenz-(NT-)Messungen mit Teilnahme am Audit (s. Homepage SGUM-GG).
- **Verwendung einer anerkannten Software zur Risikokalkulation** (aktuell gültig: von FMF Deutschland oder FMF London zertifiziert).

Zeitpunkt:

- ETT ab 11+0 bis 13+6 SSW (Schädel-Steiss-Länge [SSL] 45–84 mm) 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 die NT-Messung nachträglich dem Labor mitgeteilt werden müssen, wenn Sie nicht selbst die Berechnung durchführen.

Nicole Ochsenbein, Thilo Burkhardt, Luigi Raio,
Yvan Vial, Daniel Surbek, Sevgi Tercanli, Anita Rauch,
Isabel Filges, Siv Fokstuen

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

In den frühen 1970er-Jahren war ein mütterliches Alter von über 35 Jahren die führende Indikation für eine invasive diagnostische Chromosomenuntersuchung an Chorionzotten oder im Fruchtwasser. Die dabei erzielbare relativ niedrige Detektionsrate und die relativ hohe Rate an invasiven Abklärungen (bei einem eingriffsbedingten Abortrisiko von rund 0,5%) haben dazu geführt, dass bessere und nicht invasive Verfahren entwickelt wurden, um Schwangere mit einem erhöhten Risiko für Trisomie 21 zu erfassen.

Nach der AFP-plus-basierten Risikoevaluierung der 1980er- bis 1990er-Jahre kam das nackentransparenzbasierte Risikoevaluierungsverfahren mit Serummarker (Ersttrimestertest, ETT), wodurch die Detektionsrate speziell für Trisomie 21 auf 90% gesteigert wurde und die Anzahl an invasiven Eingriffen verringert werden konnte.

Durch den Einsatz der Sonografie im Rahmen des ETT (ETT-US) werden zudem früh erkennbare und zum Teil schwerwiegende Fehlbildungen bereits im ersten Trimenon erkannt. Die ETT-Sonografie ist somit integraler Bestandteil der Schwangerschaftsbetreuung. Zeigen sich im Ultraschall fetale Auffälligkeiten, wie beispielsweise eine erhöhte Nackentransparenz (≥ 95 . Perzentile), oder Fehlbildungen, muss die Schwangere über die medizinische Indikation einer invasiven Abklärung zur Chromosomenuntersuchung (inklusive einer Microarray-Analyse) aufgeklärt werden.

Der NIPT

Bei unauffälligem Ultraschall steht in der Schweiz seit 2012 der nicht invasive pränatale Test (NIPT) als neue nicht invasive Screeningmethode für die häufigsten numerischen Chromosomenanomalien zur Verfügung. Dabei werden aus dem mütterlichen Blut DNA-Bruchstücke der Mutter und der Plazenta

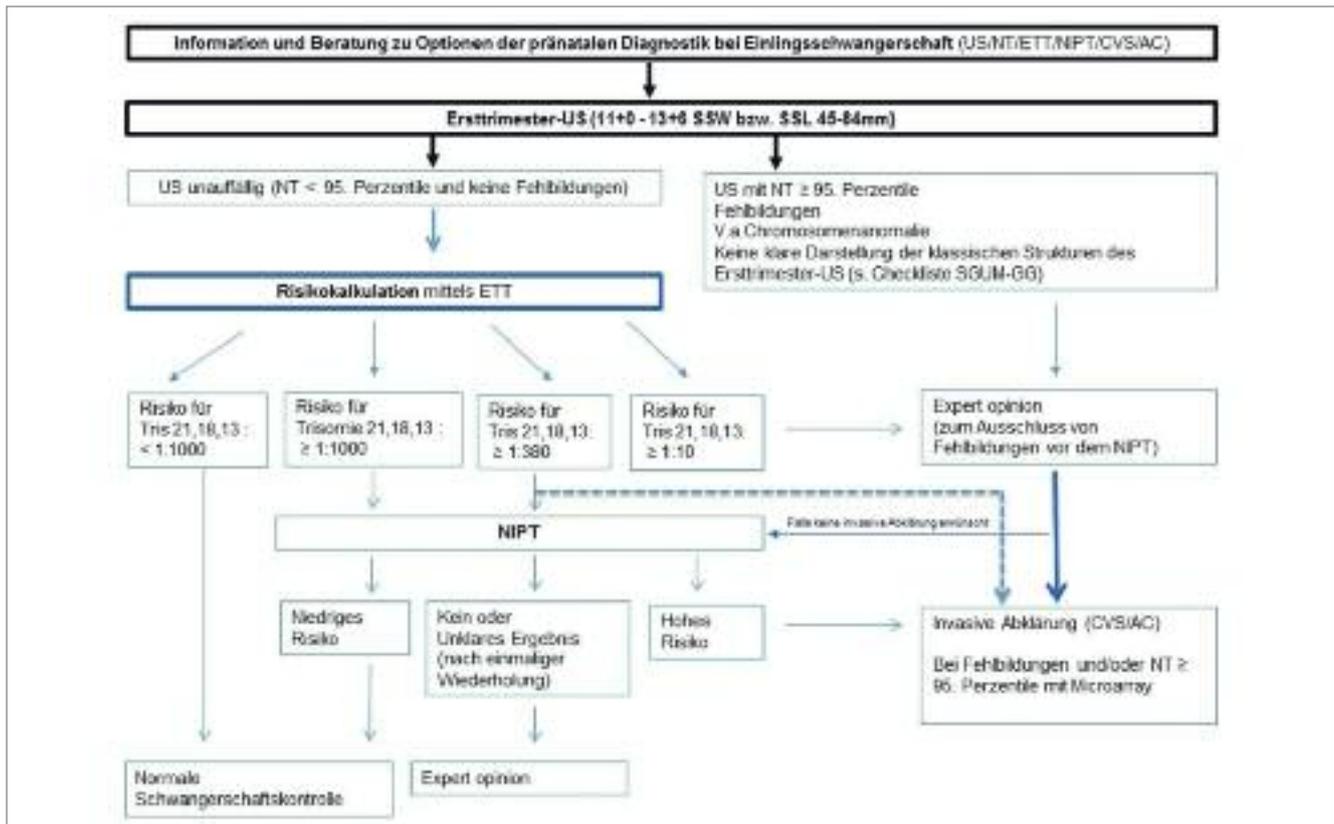


Abbildung: Schema zur pränatalen Abklärung bei spontan eingetretener Einlingsschwangerschaft, wenn diese zulasten der Grundversicherung geschehen soll.

ETT: Kombinierte Risikokalkulation mittels Ultraschall- und Serummarker

(Zytotrophoblast; allgemein als «fetale» DNA bezeichnet) vielfältigt und mengenmässig den 46 Chromosomen zugeordnet. Die Analyse erfolgt somit an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Bei einem Hinweis auf eine Chromosomenanomalie muss der Befund entsprechend durch eine diagnostische invasive Untersuchung bestätigt werden, da die Ursache der Chromosomenanomalie fetalen, plazentaren oder auch mütterlichen Ursprungs sein kann (siehe Punkt 8). Entsprechend handelt es sich beim NIPT um ein Screeningverfahren und nicht um einen diagnostischen Test.

Sicherheit

Der NIPT ist bei Einlingsschwangerschaften das beste nicht invasive Verfahren, um eine der häufigsten Trisomien (Trisomie 21, 18 und 13) zu erfassen. Daten grosser Studien zeigten, dass der NIPT eine Detektionsrate für Trisomie 21 von $> 99\%$ aufweist, bei einer Falschpositivrate von $\leq 0,09\%$. Diese Studien zeigten aber auch, dass der positive prädiktive Wert (PPV) des NIPT für eine Trisomie 21 abhängig vom Ausgangsrisiko war. Bei unselektionierten Schwangeren lag er bei 50 bis 81% und bei «high risk»-Schwangeren (= ETT-Risiko $> 1:300$, positive Familienanamnese einer Aneuploidie oder vorherige Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie) bei 94%. Die Testperformance des NIPT für die Trisomien 18 und 13 liegt insgesamt niedriger. Aneuploidien der Geschlechtschromosomen können mittels NIPT ebenfalls erkannt werden, dies mit einer allerdings höheren Falschpositivrate von zirka 1% bei einer Detektionsrate von rund 90%. Der PPV in dieser Gruppe liegt gesamthaft bei etwa 47% (30–67%).

Insbesondere bei 45,X- und 47,XXX-Befunden ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass das Ergebnis des NIPT plazentare Mosaikbefunde oder den mütterlichen Chromosomensatz repräsentiert. Sämtliche auffälligen NIPT-Resultate müssen daher durch eine invasive Diagnostik verifiziert werden. Zudem ist ein NIPT auch für Deletionen/Duplikationen technisch möglich. Aufgrund ungenügender Datenlage wird ein solches Screening derzeit jedoch nicht empfohlen.

Auch bei Zwillingschwangerschaften ist ein NIPT für Trisomie 21 durchführbar, wenn der Anteil an freier fetaler DNA ausreichend ist. Die Fallzahlen liegen in entsprechenden Studien gegenwärtig niedriger als bei Einlingsschwangerschaften, da Zwillingschwangerschaften seltener vorkommen.

Voraussetzungen

Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist ein ausreichender Anteil an freier «fetaler» DNA (ffDNA) an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist insbesondere abhängig vom Gestationsalter (GA) und vom Körpergewicht der Schwangeren (im Verhältnis weniger ffDNA bei früherem GA und/oder höherem Gewicht der Schwangeren). Zum empfohlenen Zeitpunkt der Durchführung eines NIPT (11+0 bis 13+6 SSW) kann von einem genügenden Anteil an ffDNA ausgegangen werden.

Kostenübernahme

Seit Juli 2015 werden die Kosten des NIPT zur Risikoabschätzung der Trisomien 21, 18 und 13 unter bestimmten Voraussetzungen von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP)

zurückerstattet. Nach 2 Jahren wurde die Kostenübernahme von NIPT neu evaluiert. Die Arbeitsgruppe der Akademie für fetomaternalen Medizin (AFMM) und die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) haben erneut zusammen mit Vertretern des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) an dieser Neubeurteilung mitgewirkt. Einzelne Punkte werden hier separat hervorgehoben (Abbildung).

Zusammenfassung der Voraussetzungen zur Durchführung des NIPT

1. **Falls die Schwangere ein Trisomie-Screening** (Trisomie 21, 18 und 13) wünscht und dieses zulasten der Grundversicherung erfolgen soll, muss als Erstes eine ETT-US entsprechend den Vorgaben der SGUM-GG. (<https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>) durchgeführt werden.
2. **Bei spontan konzipierten Einlingsschwangerschaften** und unauffälliger ETT-US erfolgt als Nächstes die Risikokalkulation mittels des ETT. Bei einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:1000$ und unauffälligem Ultraschallbefund werden die Kosten des NIPT von der OKP erstattet. Beträgt das Risiko für Trisomie 21, 18 oder 13 $\geq 1:380$ am Termin, besteht weiterhin eine Leistungspflicht der OKP für die invasive Diagnostik (CVS, AC). Beträgt das Risiko $\geq 1/10$ wird eine Expertenmeinung zum Ausschluss von Fehlbildungen vor dem NIPT empfohlen. Aufgrund des hohen Risikos wird allerdings primär eine invasive Abklärung empfohlen.
3. **Eine Ausnahme** bilden Schwangerschaften nach ART und Zwillingschwangerschaften: Aufgrund erhöhter Fehlerquote der PAPP-A- und beta-HCG-Werte im ETT und erhöhter Fehlbildungsraten müssen in der ETT-US Fehlbildungen vor der Durchführung eines NIPT ausgeschlossen und eine Risikokalkulation mittels Alter plus NT für Trisomie 21, 18 und 13 durchgeführt werden. Ergibt diese einen Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:1000$ bei normalem Ultraschallbefund, wird ein NIPT empfohlen. Die Kosten hierfür werden bei Einlingsschwangerschaften nach ART von der OKP erstattet, jedoch bei Zwillingen vorerst nicht – eine Kostenübernahme ab 2018 wird beantragt. Beträgt das Risiko für Trisomie 21, 18 oder 13 $\geq 1:380$ am Termin, ist die OKP auch bei Zwillingen zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) verpflichtet.
4. **Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung** hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen oder nicht chromosomale genetische Erkrankungen, welche nicht von einem NIPT erfasst werden, besteht. Eine Zweitmeinung bei einem Experten (= Schwerpunktträger AFMM oder Tutor/Kursleiter der SGUM-GG) ist indiziert. In diesen Fällen muss primär die Indikation zu einer diagnostischen invasiven Abklärung mit Microarray-Analyse diskutiert werden.
5. **Ein NIPT für strukturelle Chromosomenanomalien** (Deletionen, Duplikationen) ist technisch möglich, wird aber derzeit von der OKP nicht erstattet. Die bisher vorliegenden Daten weisen auf höhere Falschpositivitäten sowie niedrige positiv prädiktive Werte hin (modellierete PPV-Werte im Mittel 18%). Daher wird ein Screening auf strukturelle Chromosomenanomalien momentan nicht empfohlen.
6. **Jeder auffällige NIPT-Befund** muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden, bevor beispielsweise ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert wird. Wird eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt, müssen Zellen des Zottenmesenchyms (auch im pränatalen Schnelltest) untersucht werden.
7. **Die Labors** müssen die Fraktion der fDNA im Vergleich zum testspezifischen Grenzwert angeben.
8. **Falsch positive NIPT-Resultate** (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, Tumoren, Transplantationen), beruhen können. Biologisch und/oder technisch bedingt sind falschpositive Befunde häufiger, wenn seltene Chromosomenanomalien (z.B. Deletionen/Duplikationen) oder numerische Anomalien der Geschlechtschromosomen in die Untersuchung eingeschlossen werden.
9. **Falls der NIPT kein Resultat nach einmaliger Wiederholung** ergeben hat und ein erhöhtes Risiko für Aneuploidien besteht, sollte eine diagnostische invasive Abklärung angeboten und diskutiert werden.
10. **Der Arzt, der die Untersuchungen veranlasst**, muss die Schwangere nicht direktiv und entsprechend den Vorgaben des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) beraten. Jede Schwangere muss vor der Durchführung einer pränatalen Diagnostik umfassend über die Möglichkeiten, die Vor- und Nachteile der verschiedenen Testverfahren (ETT, NIPT, diagnostische invasive Abklärungen inklusive Microarray-Analyse) und deren Testperformance informiert werden sowie eine angemessene (d.h. den konkreten Umständen angepasste) Bedenkzeit erhalten. Die Aufklärung muss auch die Möglichkeit unerwarteter Befunde sowie eine Vereinbarung über deren Mitteilung enthalten. Dieses Gespräch ist zu dokumentieren. Die Schwangere ist vor wie auch nach der Untersuchung explizit über ihr Selbstbestimmungsrecht zu informieren. Nicht zulässig ist, für die Durchführung bereits das vorgängige Einverständnis für allfällige Folgemaßnahmen zu verlangen.
11. **Die Zustimmung zum NIPT** muss schriftlich erfolgen und kann jederzeit widerrufen werden.
12. **Die Schwangere hat ein Recht auf Nichtwissen**, das heisst, sie kann die Kenntnisnahme von Informationen über das Erbgut des Embryos/Fötus verweigern, jedoch nicht wenn unmittelbar Gefahr für sie und/oder den Embryo/Fötus droht.

Datum des Expertenbriefs: 20.6.2017.

Referenzen: Bei den Autoren.

Deklaration von Interessenkonflikten:

Y. Vial: Mitglied im Scientific Board von «Gene Support».

D. Surbek: Mitglied im International Scientific Advisory Board von «Natera»; Vortrag für «Esperite».

S. Tercanli: Mitglied im Scientific Board von «illumina inc».

Alle anderen Autoren haben keine Interessenkonflikte.

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- 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).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- Good-Practice-Punkt
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.