

## Expertenbrief No 52

Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

### Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien

Autoren: N. Ochsenbein, T. Burkhardt, L. Raio, Y. Vial, D. Surbek, S. Tercanli, A. Rauch, I. Filges, S. Fokstuen

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

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

#### Das Wichtigste in Kürze:

##### Nicht-Invasiver Pränatal Test (NIPT) für Einlingsschwangerschaften

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

Einlingsschwangerschaften mit einem Risiko  $\geq 1:1000$  (z.B. 1: 520)

##### Ersttrimestertest (ETT):

###### Bedingungen:

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

##### Zeitpunkt:

Ersttrimestertest ab 11+0 –13+6 SSW (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

**Definition eines Experten:** Schwerpunkttitleträger Fetomaternaler Medizin mit FA-Schwangerschaftsultraschall oder Tutoren/Kursleiter der SGUM-GG (s. <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>).

In den frühen 1970er Jahren war das mütterliche Alter über 35 Jahre die führende Indikation für eine invasive diagnostische Chromosomenuntersuchung an Chorionzotten oder Fruchtwasser. Die dabei erzielbare relativ niedrige Detektionsrate und die relativ hohe Rate an invasiven Abklärungen (bei einem eingriffsbedingten Abortrisiko von rund 0.5%) hat dazu geführt, dass bessere nicht invasive Verfahren entwickelt wurden, um Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Trisomie 21 zu erfassen. Nach der AFP-plus-basierten Risikoevaluierung der 1980-90er Jahre kamen das Nackentransparenz-basierte Risikoevaluierungsverfahren mit Serummarker (Ersttrimestertest, ETT), wodurch die Detektionsrate speziell für die Trisomie 21 auf 90 % gesteigert wurde und die Anzahl an invasiven Eingriffen verringert werden konnte. Durch den Einsatz der Sonographie im Rahmen des ETTs (ETT-US) werden zudem früh erkennbare und zum Teil schwerwiegende Fehlbildungen bereits im ersten Trimenon erkannt. Die Ersttrimestersonographie ist somit integraler Bestandteil der Schwangerenbetreuung. Zeigen sich im Ultraschall fetale Auffälligkeiten, wie beispielsweise eine erhöhte Nackentransparenz ( $\geq 95$  Perzentile) oder Fehlbildungen, muss die Schwangere über die medizinische Indikation einer invasiven Abklärung zur Chromosomenuntersuchung (inklusive einer Microarray-Analyse) aufgeklärt werden.

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 (Zytotrophoblast; allgemein als «fetale» DNA bezeichnet) vervielfältigt 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

Evidenzlevel

Ila

<p>oder auch mütterlichen Ursprungs sein kann (siehe Punkt 8). Entsprechend handelt es sich beim NIPT um ein Screeningverfahren und nicht um einen diagnostischen Test.</p> <p>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 &gt;99% aufweist bei einer Falsch-Positiv-Rate von ≤0.09%. Diese Studien zeigten aber auch, dass der positive prädiktive Wert (PPV) des NIPTs für eine Trisomie 21 abhängig vom Ausgangsrisiko war. Bei unselektionierten Schwangeren lag er bei 50-81% und bei «high risk» Schwangeren (ETT-Risiko&gt;1:300, positive Familienanamnese einer Aneuploidie oder vorherige Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie) bei 94%. Die Testperformance des NIPT für die Trisomien 18 und Trisomie 13 liegt insgesamt niedriger.</p>	Ila
<p>Aneuploidien der Geschlechtschromosomen können mittels NIPT ebenfalls erkannt werden mit einer allerdings höheren Falsch-Positiv-Rate von ca. 1% bei ca. 90% Detektionsrate. 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 auffällige NIPT-Resultate müssen daher durch eine invasive Diagnostik verifiziert werden.</p> <p>Zudem ist ein NIPT auch für Deletionen/Duplikationen technisch möglich. Aufgrund ungenügender Datenlage wird ein solches Screening derzeit jedoch nicht empfohlen.</p>	Ilb
<p>Auch bei Zwillingschwangerschaften ist ein NIPT für die Trisomie 21 durchführbar, wenn der Anteil an freier fetaler DNA ausreichend ist, wobei die Fallzahlen in entsprechenden Studien gegenwärtig niedriger als bei Einlingsschwangerschaften liegen, da Zwillingschwangerschaften seltener vorkommen.</p> <p>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+0-13+6 SSW) kann von einem genügenden Anteil an ffDNA ausgegangen werden.</p>	Ilb
<p>Seit dem 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 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 – s. Abb. 1.</p>	Ilb

## Zusammenfassung der Voraussetzungen zur Durchführung des NIPT

- Falls die Schwangere ein Trisomie-Screening (Trisomie 21, 18 und 13) wünscht und dieses zu Lasten der Grundversicherung erfolgen soll, muss als erstes ein Ersttrimester-US entsprechend der Vorgaben der SGUM-GG (s. <https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/>) durchgeführt werden.**
- Bei spontan konzipierten Einlingsschwangerschaften und unauffälligem Ersttrimester-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 eine Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:380$  am Termin, besteht weiterhin eine Leistungspflicht der OKP für die invasive Diagnostik (CVS, AC). Beträgt das Risiko  $\geq 1/10$  wird eine Expert opinion empfohlen zum Ausschluss von Fehlbildungen vor dem NIPT. Aufgrund des hohen Risikos wird allerdings primär eine invasive Abklärung empfohlen.**
- Eine Ausnahme bilden Schwangerschaften nach ART und Zwillingschwangerschaften: Aufgrund erhöhter Fehlerquote der PAPP-A und beta-HCG Werte im ETT und erhöhter Fehlbildungsraten müssen im Ersttrimester-US Fehlbildungen vor der Durchführung eines NIPTs ausgeschlossen und eine Risikokalkulation mittels Alter + NT für die Trisomie 21, 18 und 13 durchgeführt werden. Ergibt diese einen Risikowert für eine 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<sup>1</sup>. Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von  $\geq 1:380$  am Termin, ist die OKP auch bei Zwillingen zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) verpflichtet.**

<sup>1</sup> Diese Kostenübernahme für den NIPT bei Zwillingen ist noch nicht beschlossen oder garantiert.

4. Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen oder nichtchromosomale genetische Erkrankungen, welche nicht von einem NIPT erfasst werden, besteht. Eine Zweitmeinung bei einem Experten (=Schwerpunktstittelträger AFMM oder Tutor/Kursleiter der SGUMGG) 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 aktuell von der OKP nicht erstattet. Die bisher vorliegenden Daten weisen auf höhere Falsch-Positiv-Raten sowie niedrige positiv prädiktive Werte hin (modellierte 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 z. B. 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 ffDNA im Vergleich zum testspezifischen Grenzwert angeben.
8. 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. 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 die Untersuchungen veranlassende Arzt muss die Schwangere nicht direktiv und entsprechend den Vorgaben des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) beraten. Jede Schwangere muss vor Durchführung einer pränatalen Diagnostik umfassend über die Möglichkeiten, 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, d.h. sie kann die Kenntnisnahme von Informationen über das Erbgut des Embryos/Fötus verweigern. Nicht jedoch, falls unmittelbar Gefahr für Schwangere/Embryo/Fötus droht.

Datum: 01.07.2017

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	<b>A</b> 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>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	<b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>C</b> 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)
<b>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<b>Good Practice Punkt</b> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>IV</b> 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

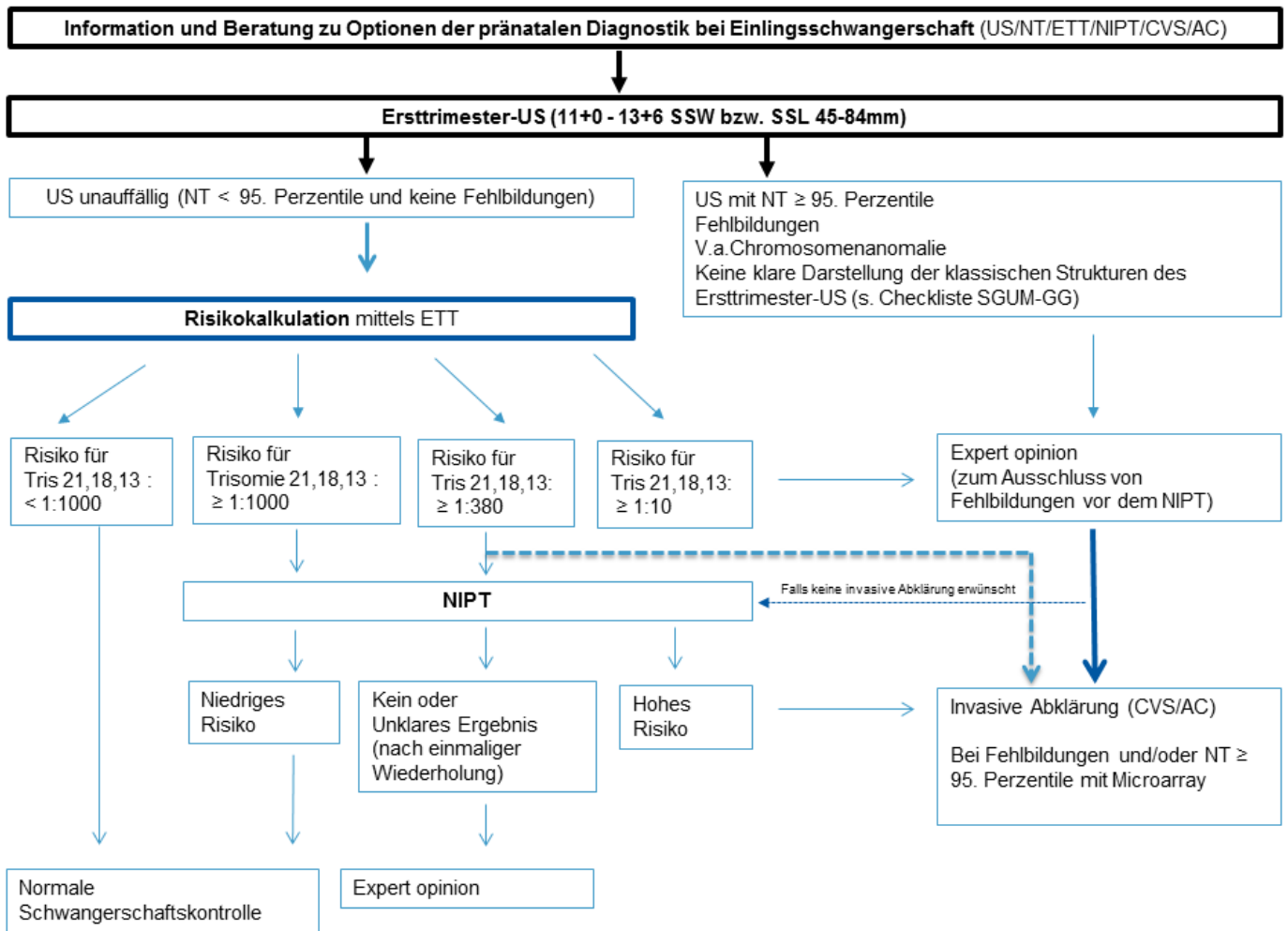
**Deklaration von Interessenkonflikten:**

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

**Literatur:** Bei den Autoren

Abb.1 Schema zur pränatalen Abklärung bei spontan eingetretenen Einlingsschwangerschaft, wenn diese zu Lasten der Grundversicherung geschehen soll.

ETT: Kombinierte Risikokalkulation mittels Ultraschall- und Serummarker



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.