

# Pränataldiagnostik bei über 40-jährigen Schwangeren

## Besonderheiten im Screeningverfahren

Das Hintergrundrisiko für kindliche Trisomien hängt wesentlich vom mütterlichen Alter und Gestationsalter ab. Das Trisomierisiko wird mit Hilfe des Ersttrimestertests (ETT) berechnet; neu existiert mit dem nicht invasiven Pränataltest (NIPT) eine äusserst sensitive Screeningmethode. Die Integration in den klassischen ETT muss im Speziellen in Hochrisikosituationen diskutiert werden.

BÉATRICE MOSIMANN

### Generelles zum Trisomiescreening

Das individuelle mütterliche Risiko für Trisomien des Kindes ergibt sich durch Multiplikation des Hintergrundrisikos und der Wahrscheinlichkeit, sogenannter «likelihood ratios» (LR), verschiedener Marker.

Beim klassischen Ersttrimestertest (ETT) erfolgt die Berechnung mittels Nackentransparenz (NT) sowie der biochemischen Marker  $\beta$ -HCG und PAPP-A (1). Weitere Ultraschallmarker sind Nasenbein (NB), Trikuspidalinsuffizienz (TR) und der «pulsatility index» im Ductus venosus (DV-PI); biochemisch können auch der «placental growth factor» (PIGF) und das Alphafetoprotein (AFP) genutzt werden. Je mehr Marker ins Screening einbezogen werden, desto höher ist die Detektionsrate und desto tiefer ist die Falschpositivrate. Grundsätzlich wird das Hintergrundrisiko maximal 20-fach gesenkt, das heisst, eine 40-jährige Schwangere mit einem Ausgangsrisiko mit 12 Schwangerschaftswochen von 1:79 kann als bestes Testresultat ein Risiko von 1:1580 erwarten (Abbildung 1).

Da zunehmend im ersten Trimenon auch für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, intrauterine Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit gescreent wird und bei diesen Tests PIGF und AFP relevant sind, hat sich als idealer Screeningtest für Trisomien eine Kombination aus NT, FHR, HCG, PAPP-A, PIGF, AFP und Ductus venosus-PI herauskristallisiert (2).

### Nicht invasiver Pränataltest (NIPT)

1997 entdeckte die Forschungsgruppe um Lo die zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut (3). Heute bieten verschiedene Labors das Trisomiescreening mittels dieser freien fetalen DNA (ffDNA) an. Die Sensitivität des ffDNA-Tests ist sehr hoch für Trisomie 21 und 18 (etwas niedriger für Trisomie 13); dies bei einer im Vergleich zum konventionellen ETT aus-

gesprochen tiefen Falschpositivrate für alle drei Trisomien (Tabelle 1). Nachteilig sind die hohen Kosten und die Bearbeitungszeit von heute noch durchschnittlich zwei Wochen. Ein positives Screeningresultat muss mit einem invasiven Test bestätigt werden.

Ein NIPT ersetzt nie einen sorgfältig durchgeführten Ersttrimesterultraschall. Das Einzige, was der NIPT heute mit sehr grosser Sicherheit ausschliesst, ist eine Trisomie.

### Integration des NIPT in den Ersttrimestertest (ETT)

Ziel des ETT ist die Erfassung möglichst vieler Fälle von Trisomie 21, 18 und 13 und die anschliessende Diagnostik mittels CVS (chorionic villus sampling) noch im ersten Trimenon. Wird der NIPT nach dem ETT (bei erhöhtem mütterlichem Risiko) durchgeführt, steht die Diagnose oft erst im frühen zweiten Trimenon fest.

Ein generelles Screening mit 10 Schwangerschaftswochen mittels NIPT wird zurzeit wegen der beträchtlichen Kosten nicht empfohlen. Bei einem ETT-Ergebnis mit sehr hohem Risiko ist es nur beschränkt sinnvoll, einen NIPT zu empfehlen. Dies verzögert die invasive Diagnostik; zu beachten ist ferner, dass bei einem positiven NIPT-Resultat auf eine invasive Diagnostik nicht verzichtet werden kann. Dennoch ist der NIPT eine Option für Frauen, welche grosse Angst vor dem Abortrisiko bei invasiver Diagnostik haben.

### Modell der Fetal Medicine Foundation London

Prof. Nicolaides hat verschiedene Screeningmodelle mit Integration des NIPT in den ETT untersucht (7) und diese kürzlich in London vorgestellt (8).

1. *generelles Screening mittels NIPT*: In 95% werden erfolgreiche Testresultate mit 12 Schwangeren-

schaftswochen erreicht. Bei Testversagen erfolgt der klassische ETT.

2. *NIPT bei erhöhtem Risiko im ETT:* Die Sensitivität hängt vom Cut-off ab. Bei einem Risiko > 1:300 liegt die Detektionsrate für Trisomie 21 bei 91,2%; bei einem Risiko > 1:2500 bei 96,9%. Die NIPT-Rate steigt zwischen diesen beiden exemplarischen Risiken von 5,4% auf 24,2%.
3. *NIPT bei intermediärem Risiko im ETT, CVS bei hohem Risiko und keine weitere Abklärung bei tiefem Risiko:* Als intermediäres Risiko in dem Modell wurde ein Risiko zwischen 1:10 und 1:2500 definiert (Abbildung 2).

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der drei Modelle, die Detektionsraten und die Raten an invasiven Eingriffen, welche aus den jeweiligen Modellen resultieren. Aus Kosten-Nutzen-Überlegungen erhöht das NIPT-Screening bei intermediärem Risiko die Sensitivität des Screenings, birgt weniger Kosten als ein generelles NIPT-Screening und erlaubt vielen Frauen eine Trisomiediagnostik noch im ersten Trimenon.

Demgegenüber stehen die individuellen Wünsche und Vorstellungen jedes Paares, welchen man selten mit einem generellen Modell gerecht werden kann.

### Trisomiescreening bei über 40-jährigen Frauen

2012 wurden in der Schweiz 82 164 Lebendgeburten gemeldet, bei 5014 (6,1%) Geburten war die Mutter 40 Jahre alt oder älter (9). Ein gewisser Prozentsatz dieser Frauen wurde mittels Eizellspende schwanger – das Risiko einer Trisomie ist dann abhängig vom Alter der Eizellspenderin –, die unten geführten Erläuterungen gelten nicht für diese Frauen.

Welches Risiko als ein erhöhtes Risiko aufgefasst wird, ist grundsätzlich ein persönlicher Entscheid; die Beratung hat sich nach den Wünschen des Paares zu richten. Generell gilt in der Schweiz ein Risiko > 1:300 als erhöht, das heisst, bei einem Risiko darüber bezahlen die Krankenkassen die invasive Diagnostik. Die SGGG empfiehlt, immer primär einen ETT durchzuführen (10). Aus der Überlegung, dass über 40-jährige Schwangere auch bei unauffälligem ETT aufgrund des altersbedingten Ausgangsrisikos mit einem intermediären Risiko zu rechnen haben, ergibt

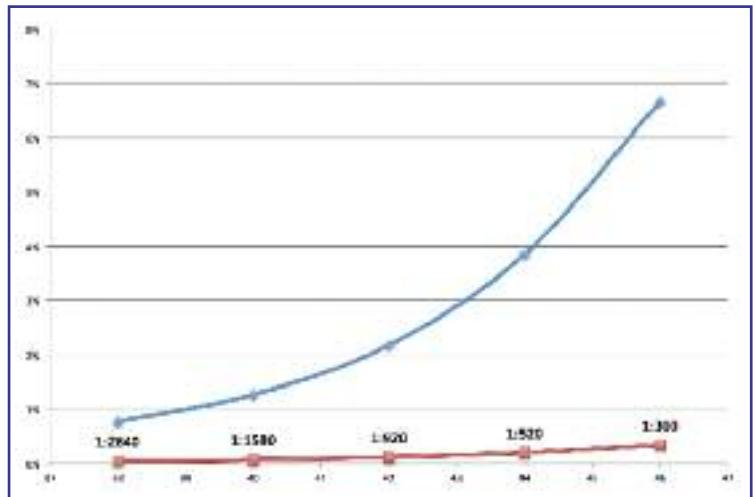


Abbildung 1: Trisomierisiko in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Das Hintergrundrisiko (blau) steigt mit zunehmendem Alter exponentiell an. Das bestmögliche Resultat eines Ersttrimestertests (rot) ist abhängig vom Hintergrundrisiko.

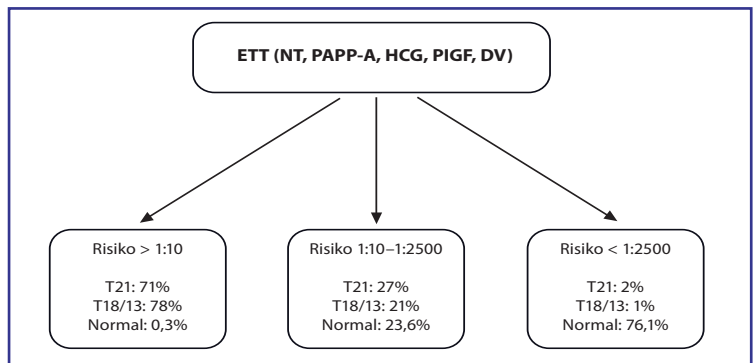


Abbildung 2: Anzahl der Trisomien in der allgemeinen Bevölkerung nach einem Ersttrimestertest gemäss der Risikoeinteilung in hohes, intermediäres und tiefes Risiko.

sich, dass das Kollektiv dieser Schwangeren am ehesten von einem primären NIPT profitiert, sodass auf Wunsch auch auf einen ETT verzichtet werden kann.

### Weitere zwingende Untersuchungen

Zu beachten ist in jedem Fall, dass sowohl der ETT als auch der NIPT lediglich das Risiko von Trisomien berechnen. Auf eine detaillierte Ultraschalluntersuchung mit 12 bis 14 Schwangerschaftswochen ist ausdrücklich Wert zu legen. Eine Nackentransparenz über der 95%-igen Perzentile ist neben Trisomien auch mit

Tabelle 1:

### Detektionsraten (DR) und Falschpositivraten (FPR) für verschiedene Screeningtests für Trisomien

	NT, PAPP-A, HCG (4)		ETT mit FHR and DV (5)		ffDNA (6)	
	FPR	DR	FPR	DR	FPR	DR
Trisomie 21	91%	5,0%	96%	3%	99,0%	0,08%
Trisomie 18	97%	0,5%	92%	3%	96,8%	0,15%
Trisomie 13	84%	0,5%	100%	3%	92,1%	0,20%

Tabelle 2:

**Detektionsraten und CVS-Raten bei verschiedenen Integrationsmodellen von ETT (bestehend aus NT, FHR, HCG und PAPP-A) und NIPT (4, 4a). Der NIPT führt in zirka 5% zu keinem Resultat. In den verschiedenen Modellen wird dann ein invasiver Test angeboten bei einem Risiko > 1:100, die Zahlen variieren nur minim bei einem Cut-off von > 1:300.**

	DR T21	DR T18/13	CVS-Rate
ffDNA für alle	98,5%	95%	1%
ffDNA für ETT-Risiko > 1:100	86,7%	88,9%	0,52%
ffDNA für ETT-Risiko > 1:2500	96,9%	95,1%	0,66%
ffDNA für Risiko 1:11-1:2500	97%	98%	0,9%

vielen genetischen Syndromen und Fehlbildungen, insbesondere Herzfehlern, assoziiert.

Die Fehlbildungsdiagnostik wird heute immer mehr ins erste Trimenon verlagert. Viele Fehlbildungen oder Marker können Hinweise auf die Art der genetischen Erkrankung bieten. In solchen Fällen ist auch bei unauffälligem NIPT weiterhin eine invasive Diagnostik indiziert. Mittels Array-CGH (comparative genomic hybridization) können zusätzlich zu den Trisomien DNA-Deletionen und -Duplikationen nachgewiesen werden und kann eine viel breitere genetische Abklärung erfolgen, als dies heute mittels NIPT möglich ist.

### Rasche Technologieentwicklung

Zu beachten ist, dass sich die Technologie der NIPT sehr rasch entwickelt. Einige Erbkrankheiten, welche auf der Veränderung eines einzelnen Gens basieren (sogenannte «single gene disorders»), wie die Sichelzellanämie, können heute auch schon mit ffDNA nachgewiesen werden. Auch werden die Kosten und die Dauer der Bearbeitungszeit des NIPT sinken, was eine breitflächigere Anwendung der Tests erlauben wird. Neueste Studien zeigen, dass der NIPT auch im Niedrigsrisikokollektiv eine ausserordentlich hohe Sensitivität und Spezifität hat bei einem NPV («negativ predictive value») von nahezu 100% (11). Es wird absehbar, dass der NIPT, sobald die Kosten weit genug gesunken sind, den ETT ersetzen wird. Daher gelten die beschriebenen Überlegungen zwar heute, können aber schon bald überholt sein. ■



Dr. med. Béatrice Mosimann  
Klinik für Geburtshilfe  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital  
3010 Bern  
E-Mail: [beatrice.mosimann@insel.ch](mailto:beatrice.mosimann@insel.ch)

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

## Merkmale

- In der Schweiz wird bei einem Risiko > 1:300 eine invasive Diagnostik empfohlen, der nicht invasive Pränataltest (NIPT) mittels zellfreier DNA ist als Alternative dazu zu empfehlen.
- International werden Überlegungen angestellt, wie der NIPT in den ETT integriert werden kann. Beispielsweise zeichnet sich ein Modell ab, bei dem der NIPT den Frauen mit einem intermediären Risiko im ETT empfohlen wird. Ab einem gewissen Alter sind alle älteren Schwangeren in dieser Risikogruppe.
- Das bestmögliche Ersttrimestertest-(ETT)-Resultat ist etwa 20-fach tiefer als das altersbedingte Hintergrundrisiko. Mit 40 Jahren beträgt das Hintergrundrisiko 1:79, daraus ergibt sich als bestes ETT-Resultat ein Risiko von 1:1580 (Abbildung 1).
- Der NIPT ersetzt bei keiner Schwangeren einen sorgfältig durchgeführten Ersttrimesterultraschall.
- Alle Schwangeren müssen über sämtliche Möglichkeiten der Pränataldiagnostik inklusive ETT, NIPT und invasiver Diagnostik mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen aufgeklärt werden. Die Beratung hat sich nach den individuellen Wünschen der Schwangeren zu richten und hat nicht direktiv zu erfolgen. Das «Recht auf Nichtwissen» ist zudem in jedem Fall zu respektieren.

### Quellen:

1. Spencer K et al.: A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231–37.
2. Nicolaidis KH et al.: First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 41–50.
3. Lo YM et al.: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485–87.
4. Kagan KO et al.: Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-HCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod*. 2008; 23: 1968–75.
5. Maiz N et al.: Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512–17.
6. Gil MM et al.: Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014 (epub ahead of print).
7. Nicolaidis KH et al.: First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther* 2013 (epub ahead of print).
8. Fetal medicine foundation: *Advances in fetal medicine Course*, London 2013.
9. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/06/blank/key/02/09.html>
10. [www.sggg.ch](http://www.sggg.ch): Genetische Tests aus dem mütterlichen Blut (13.12.2013).
11. Bianchi DW et al.: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *NEJM* 2014; 370: 799–808.