

Expertenbrief Nr.45

(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

Pränatales genetisches Screening: neues Modell

(Ergänzungen zum Faktenblatt des BAG vom 15.7.2015*)

Seit dem 15. Juli 2015 wird der Ersttrimestertest (ETT) wie auch der nicht invasive Pränataltest (NIPT) für die Trisomien 21, 18 und 13 unter bestimmten Voraussetzungen von den Krankenkassen übernommen. Die SGGG stellt aufgrund der Beratung mehrerer Gremien mit Vertretern des Bundesamts für Gesundheit Hintergründe und wichtige Neuerungen zur Indikation und Anwendung des NIPT zusammen.

Arbeitsgruppe der Akademie für fetomaternalen Medizin
und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik:
Siv Fokstuen, Sevgi Tercanli, Thilo Burkhardt, Yves Vial,
Luigi Raio Bulgheroni

In den frühen Siebzigerjahren war ein maternales Alter über 35 Jahre die führende Indikation für eine invasive Abklärung. Die dabei erzielbare, relativ niedrige Detektionsrate (DR) und die relativ hohe Rate an invasiven Abklärungen (bei einem ein-griffsbedingten Abortrisiko von etwa 0,5 bis 1%) haben dazu geführt, dass bessere Screeningverfahren gesucht wurden. Über das AFP-plus-Screening der Achtziger- und frühen Neunzigerjahre ist man zum derzeit immer noch gültigen Nackentransparenz-basierten Screening (Ersttrimestertest, ETT) übergegangen. Dadurch konnte die DR speziell für das Down-Syndrom gesteigert und die Anzahl an Amniozentesen respek-tive 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 Sonografie nicht nur zur Aneuploidierisikobestimmung, sondern auch zur Entdeckung schwerwiegender Fehlbildungen bereits im ersten Trimenon. Die Ersttrimestersonografie ist integraler Bestand-teil der Schwangerenbetreuung mit messbarem Erfolg.

Die Einführung des NIPT

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 DR für Trisomie 21 von 99,5% bei einer Falsch-Positiv-Rate (FPR) von 0,08% auf. Die Testperformance für Trisomie 13 und 18 ist etwas niedriger.

Entscheidend für die Durchführbarkeit des NIPT ist eine aus-reichende Menge an freier fetaler DNA (ffDNA) im mütter-

lichen Blut. Der Anteil der ffDNA ist abhängig vom Gestationsalter und vom Körpergewicht der Schwangeren. (Es besteht weniger ffDNA bei früherem Gestationsalter und/oder höherem Gewicht der Schwangeren.) Ab der 10. Schwanger-schaftswoche (SSW) kann von einer genügenden Menge an ffDNA ausgegangen werden.

Neue Bestimmungen seit Mitte 2015

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 Bundesamts für Gesundheit (BAG) an den Beratungen, die zu diesem Entscheid führten, mitgewirkt. Einzelne Punkte wer-den hier separat hervorgehoben:

1. Jede Schwangere muss umfassend über die Möglich-keiten, die Vor- und Nachteile der verschiedenen Testver-fahren (ETT, NIPT, invasive Abklärungen) und deren Test-performance informiert werden; dieses Gespräch muss dokumentiert werden.
2. Falls die Schwangere ein Trisomiescreening zulasten der Grundversicherung wünscht, muss als Erstes der ETT kor-rekt 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 $\geq 1:380$ 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 aber 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 Chromoso-menstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass auch andere Chromosomenstörungen als Trisomie 21, 18 oder 13 vorlie-gen könnten. Entsprechend sollte eine invasive Abklärung

*siehe Link:
http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/06368/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,Inp6I0NTUO_42I2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuuq2Z6gpJCMExT5f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--

diskutiert beziehungsweise der Schwangeren die Einholung einer «Expert Opinion» angeboten werden.

5. Jeder pathologische NIPT-Befund muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden, bevor man zum Beispiel 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 fDNA-Fraktion angeben.
7. Falschpositive 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 falschpositive Befunde häufiger, wenn seltene Chromosomenanomalien (z.B. Mikrodeletionen) oder numerische Anomalien der Geschlechtschromosomen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Ein deutlich reduzierter positiver Vorhersagewert gilt auch für die häufigen Trisomien bei sehr niedrigem Ausgangsrisiko.
8. Falls der NIPT kein Resultat ergeben hat und ein erhöhtes Risiko für Aneuploidien besteht, empfiehlt es sich, eine Fachperson für fetomaternalen Medizin hinzuzuziehen, um die beste Methode zur weiteren Pränataldiagnostik zu bestimmen.
9. Eine routinemässige Untersuchung auf Mikrodeletionen mittels NIPT ist zurzeit nicht indiziert, da noch ungenügende Daten und Erfahrungen dazu vorliegen.
10. Die neuen NIPT sind wie die invasive Diagnostik dem Bundesgesetz zu genetischen Untersuchungen beim Menschen (GUMG) unterstellt; sie bedürfen deshalb einer ausführlichen Aufklärung, einer angemessenen Bedenkzeit und einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Aufklärung sollte auch die Möglichkeit seltener unerwarteter Befunde (mütterliche Krankheiten) umfassen.

Das Wichtigste in Kürze:

Nicht invasiver pränataler Test (NIPT) für Einlingsschwangerschaften

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

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

Ersttrimestertest:

Die Bedingungen zur Kostenübernahme sind:

- 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 anerkannter Software zur Risikokalkulation (aktuell gültig: von FMF Deutschland oder FMF London zertifiziert).

Der Zeitpunkt:

- ETT ab SSW 11 + 0 bis SSW 131 + 6 (SSL 45-84 mm) als «combined test»
- Die Blutentnahme für PAPP-A und freies beta-HCG ist auch möglich ab SSW 91 + 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.

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

Datum: 11.2.2016

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

Referenzen bei den Autoren.

Deklaration von Interessenkonflikten:

Siv Fokstuen: keine.

Sevgi Tercanli: keine.

Thilo Burkhardt: keine.

Yves Vial: Mitglied «Scientific Board of Gene Support».

Luigi Raio Bulgheroni: keine.

* 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 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). |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Good-Practice-Punkt
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt. |