

Screening im ersten Trimenon: Combined Test und Untersuchung der zellfreien DNA (NIPT)

E. Krامل-Bettelheim

Zusammenfassung

Vor 20 Jahren publizierte Denis Lo erstmals über zellfreie DNA-Fragmente kindlichen Ursprungs im Serum einer Schwangeren. Daraus wurde ein Screening-Test auf fetale Trisomie 21 entwickelt, der seit 2012 in Europa klinisch verfügbar ist. Diese Untersuchung der zellfreien DNA ist dem zurzeit üblichen Combined Test als Screening-Test auf Trisomie 21 überlegen, ist allerdings noch sehr teuer und kommt daher meist als sekundärer Screening-Test nach dem Combined Test zur Anwendung.

Der Combined Test ist nach wie vor Standard, da er auch ein Screening auf Fehlbildungen und Plazentainsuffizienz umfasst.

Traditionelles Screening auf Chromosomenanomalien: die Vorteile und Schwächen des Combined Tests

Die bei Weitem größte Gruppe unter den genetischen Ursachen für geistige Behinderung ist die Trisomie 21, die zum Down-Syndrom führt. Eine Diagnose ist durch eine Punktion der Plazenta (Chorionzottenbiopsie) oder des Fruchtwassers (Amniozentese) möglich. Da eine Punktion ein – wenn auch geringes – Fehlgeburtenrisiko und auch erhebliche Laborkosten mit sich bringt, wurden in den letzten Jahrzehnten „Filtermethoden“, also Screening-Tests, entwickelt.

Standard im Screening auf Trisomie 21 ist der Combined Test. Das ist eine Kombination aus Ultraschalluntersuchung und einer Messung der Serumkonzentrationen

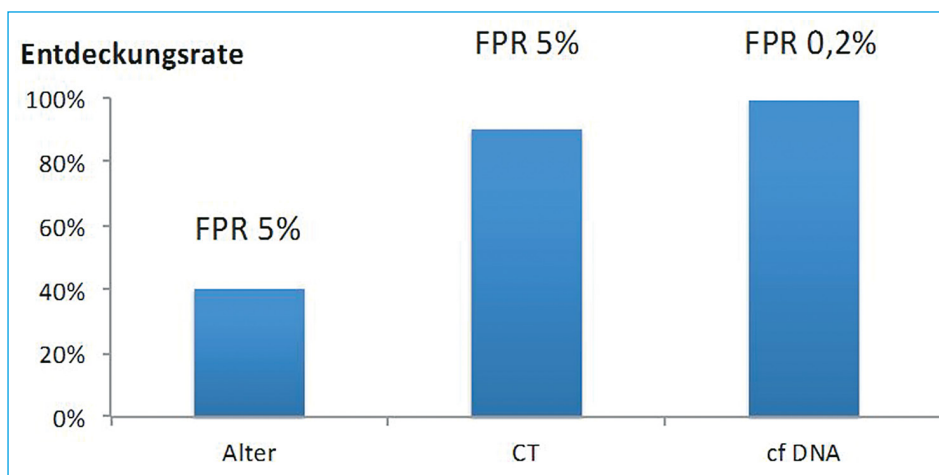
von freiem beta-hCG und PAPP-A im Serum der Schwangeren.

Beta-hCG und PAPP-A sind Plazentaprodukte, deren Mittelwerte bei Feten mit Trisomie 21 anders sind als bei Feten mit normalen Chromosomen. Dabei ist das PAPP-A typischerweise um die Hälfte verringert, das freie beta-hCG ist bei Trisomie 21 erhöht. Jede individuelle Messung wird auf der Basis von Beobachtungsstudien in einen Multiplikationsfaktor umgewandelt, der das sogenannte „Hintergrundrisiko“, das ist die Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 aufgrund des Alters der Mutter, modifiziert.

Die Ultraschalluntersuchung beinhaltet die Messung der fetalen Scheitel-Steiß-Länge und der Nackentransparenz, das ist die Messung der Dicke der Flüssigkeit unter der Haut im Nacken des Fetus. Gegebenenfalls kann das Screening auf Trisomie 21 durch die Untersuchung der Trikuspidalklappe, des Ductus venosus und des Nasenbeines ergänzt werden.

All diese Faktoren zusammen ergeben eine individuelle Wahrscheinlichkeit für jeden untersuchten Fetus für Trisomie 21. In der aktuellen Software der Fetal Medicine Foundation kann diese Wahrscheinlichkeit im besten Fall unter 1:20.000 und im schlechtesten Fall über 1:4 sein. Mit dieser Methode sind unter den 5 % mit dem höchsten Risiko – also bei einer 5%igen Falsch-positiv-Rate – über 90 % aller Feten mit Trisomie 21. Das heißt, die Entdeckungsrate ist über 90 %, wenn die 5 % mit dem höchsten Risiko punktiert werden.

Bei einem hohen Risiko entscheiden sich die meisten werdenden Eltern für eine Cho-



1. Entdeckungsrate für Trisomie 21 durch ein Screening ausschließlich nach dem Alter der Schwangeren, durch den Combined Test und durch die Untersuchung der zellfreien DNA. CT: Combined Test; cfDNA: Untersuchung der zellfreien DNA.

rionzottenbiopsie, die eine Diagnose bzw. den Ausschluss von Trisomie 21, 13 und 18 innerhalb eines Arbeitstages ermöglicht. Bei einem sehr niedrigen Risiko sind die werdenden Eltern – berechtigterweise – beruhigt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass bei einer Wahrscheinlichkeit unter 1:1000 dieser Effekt bei den meisten deutlich zu spüren ist. Rund 15 % aller Schwangeren erhalten allerdings eine Wahrscheinlichkeit zwischen 1:4 und 1:1000, und da entsteht eher Sorge, wiewohl die meisten Feten in dieser Gruppe normale Chromosomen haben. Es ist also die Falsch-positiv-Rate hoch.

Teil der Ultraschalluntersuchung in der SSW 11–14 ist auch eine Untersuchung der fetalen Anatomie. Dabei werden über 60 % aller Fehlbildungen entdeckt. Bei Vorhandensein einer Fehlbildung ist meist nicht mehr die Trisomie 21 die häufigste genetische Anomalie, sondern dann werden Mikrodeletionssyndrome und Einzelgendifekte wahrscheinlicher, sodass bei Wunsch nach weiterer Abklärung eine invasive Diagnostik mittels CVS indiziert ist.

„Disruptive innovation“ – die Untersuchung der zellfreien DNA zum Screening auf Trisomie 21

Die klinische Einführung der Untersuchung der zellfreien DNA – auch unspezifisch NIPT („non-invasive prenatal testing“) genannt, hat zu einer radikalen Änderung von Beratung, Screening und Diagnostik

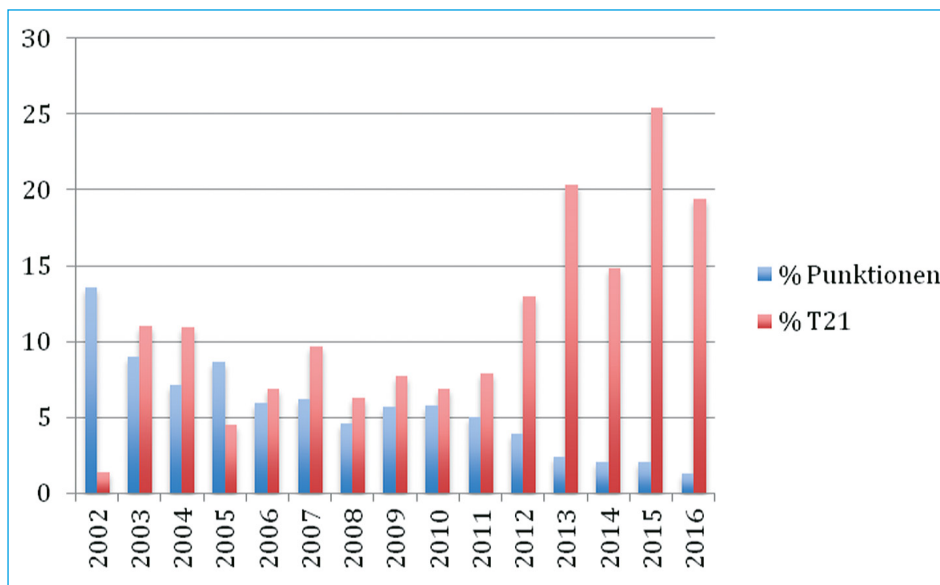
geführt. Der Test ist weltweit verfügbar und 2016 wurden in den USA über eine Million cfDNA-Tests durchgeführt.

Die Testeinführung war im Jahr 2011 in China und in den USA, in Europa waren ab August 2012 der „Pränatest“ der Firma Life Codexx und ab März 2013 der „Harmony Test“ der Firma Ariosa verfügbar. Der „Nifty Test“ (BGI) und der „Panorama Test“ (Natera) folgten nach.

Die Untersuchung der zellfreien DNA hat eine nahezu 100%tige Entdeckungsrate für Trisomie 21, bei Trisomie 13 und 18 ist sie etwas geringer. Der besondere Vorteil ist aber nicht die hohe Entdeckungsrate – diese liegt in spezialisierten Zentren auch beim mit Ultraschall-Zusatzmarkern durchgeführten Combined Test bei über 90 % –, sondern in der niedrigen Falsch-positiv-Rate. Das heißt, die Anzahl der Schwangeren, die ein „High-risk“-Ergebnis erhalten, obwohl das Kind normale Chromosomen hat, ist sehr niedrig (Abb. 1).

Eine rezent veröffentlichte Metaanalyse hat eine weitere Verbesserung der Testperformance gezeigt: Die Entdeckungsraten für Trisomie 21, 13 und 18 liegen bei 99,8 %, 97,8 % und 96,5 %, die kumulative Falsch-positiv-Rate bei 0,3 %.

Aus unserer Erfahrung wird die Untersuchung der zellfreien DNA überwiegend bei einem Risiko für Trisomie 21 in Anspruch genommen, das zwischen 1:50 und 1:2000 liegt. Immer mehr Schwangere wählen auch



2. Blaue Balken: Prozentsatz der Chorionzottenbiopsien nach Combined Test. Rote Balken: Prozentsatz von Befunden mit Trisomie 21 nach Chorionzottenbiopsie.

ein primäres Screening auf Trisomie 21 mittels Untersuchung der zellfreien DNA. Waren es im Jahr 2012 bei der Einführung des Tests noch 2 % aller Schwangeren, die zum Combined Test bei uns waren, die auch eine Untersuchung der zellfreien DNA durchführen ließen, waren es 2016 bereits 18 %.

Die Zahl der Punktionen ist in unserem Setting nach der Einführung der Untersuchung der zellfreien DNA im Jahr 2012 deutlich zurückgegangen und liegt jetzt unter 2 % (Abb. 2).

Was NIPT mittels Untersuchung der zellfreien DNA nicht kann

Es gibt aufgrund von Patenten weltweit nur wenige Labors, die die Untersuchung der zellfreien DNA durchführen, und wir alle sind in den letzten Jahren mit sehr aggressivem Marketing konfrontiert worden. Die Untersuchung der zellfreien DNA ist als Screening für Trisomie 21 allen anderen Tests überlegen, für Trisomie 13 und 18 gilt das nicht; etwas anderes wird nicht getestet oder nur mit zweifelhafter Testgenauigkeit.

Bei auffälligem Ultraschallbefund ist die Untersuchung der zellfreien DNA daher nicht der Test der Wahl, weil bei den meisten Fehlbildungen die Wahrscheinlichkeit für Trisomie 21 geringer wird im Vergleich zu Mikrodeletionssyndromen. Da ist bei

Wunsch nach genauerer Abklärung eine invasive Diagnostik mittels CVS oder Amniozentese der Test der Wahl.

Außer genetischen oder anatomischen Fehlbildungen gibt es noch 2 andere wichtige Ursachen für Tod und Behinderung, das sind Plazentainsuffizienz und Frühgeburten.

Daher ist zur Untersuchung der zellfreien DNA ergänzend zum Combined Test und Organscreening empfohlen zum:

1. Screening auf Fehlbildungen
2. Screening auf Plazentainsuffizienz
3. Screening auf Frühgeburtlichkeit

Die Zukunft

Es finden immer mehr Technologie-Transfers statt, das heißt, dass die großen Laboratorien ihre Technologie weitergeben. So bieten bereits mehrere Laboratorien in Deutschland und in der Schweiz zellfreie DNA-Untersuchungen an. Ob dabei die hohe Testqualität erhalten bleiben wird, werden die nächsten Jahre zeigen.

Mehrere Laboratorien erweitern die Untersuchung der zellfreien DNA vom Screening auf Chromosomenanomalien auf ein Screening auf ausgewählte Mikrodeletionen. Aufgrund der Seltenheit der einzelnen Mikrodeletionssyndrome wird dadurch die

Tabelle 1: Empfehlung zum Screening in der Schwangerschaft.

„Neu“	„Klassisch“
<ul style="list-style-type: none"> – SSW 10 NIPT <ul style="list-style-type: none"> ○ Primäres Screening auf T21 mittels cfDNA – SSW 12–14 Ultraschall <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlbildungen (50 %) ○ Plazentainsuffizienz (Prophylaxe 100 mg ASS) – SSW 20–23 Ultraschall <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlbildungen (90%) ○ Frühgeburt 	<ul style="list-style-type: none"> – SSW 11–14 Combined Test <ul style="list-style-type: none"> ○ T21, T13, T18 ○ Fehlbildungen ○ Plazentainsuffizienz – NIPT <ul style="list-style-type: none"> ○ Risiko T21 > 1:1000 – SSW 20–23 Ultraschall <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlbildungen (90 %) ○ Frühgeburt

Zahl an falsch positiven Ergebnissen steigen und die Zahl der Kinder, die mit einem solchen Syndrom geboren werden, wird sich insgesamt nicht wesentlich verändern.

nem intermediären Risiko für Trisomie 21 im Combined Test, ist zurzeit im Wesentlichen eine Kostenfrage, die Aussagekraft ist gleichwertig (Tab. 1).

State of the Art des Screenings im ersten Trimenon

Die Untersuchung der zellfreien DNA ist die Methode der Zukunft im Screening auf Trisomie 21. Ob sie als primärer Screening-Test so früh wie möglich, also in der Schwangerschaftswoche 10, angewendet wird oder als Folgeuntersuchung nach ei-

LITERATUR: BEI DER VERFASSERIN

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Elisabeth Krامل-Bettelheim

FetoMed

A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 55–63

E-Mail:

elisabeth.krامل-bettelheim@fetomed.at