

Konsensusempfehlung zu nicht invasiven Pränataldiagnostiktests (NIPT) aus mütterlichem Blut

Konsensus D – A – CH zu Einsatz und Weiterentwicklung

Die bisherigen pränataldiagnostischen Methoden zur Erkennung fetaler Aneuploidien wurden in Deutschland, Österreich und der Schweiz Mitte des Jahres 2012 um die Möglichkeit eines neuartigen molekulargenetischen, nicht invasiven, pränatalen Tests (NIPT) erweitert. Ein Expertengremium aus den drei Ländern hat nun einen Konsens zum empfohlenen Einsatz und zu medizinisch sinnvollen Weiterentwicklungen der molekulargenetischen NIPT-Methode erarbeitet.

Alexander Scharf und Kollegen aus Deutschland, der Schweiz, Österreich*

In verschiedenen Stellungnahmen haben internationale pränatalmedizinische, gynäkologische und humangenetische Fachgesellschaften Empfehlungen zum Einsatz des neuartigen Testverfahrens zur Detektion der fetalen Trisomien 21, 18 und 13 aus mütterlichem Blut gegeben, die inhaltlich jedoch nicht immer im Einklang sind (10, 1, 2, 4, 17, 7). Die neuartige Methode wurde mit ihren Möglichkeiten und Grenzen auch in deutschen gynäkologischen Fachzeitschriften bereits im Hinblick auf eine Implementierung in die gynäkologische Praxis diskutiert (16, 5, 11).

Grundlage zur Diskussion waren die Vorstellung und die Auswertung aktueller Studiendaten zur Detektion der Trisomien 21, 18 und 13 (9, 14) sowie die Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften zur NIPT (10, 1, 2, 4, 17, 7). Erfahrungsberichte zum aktuellen Einsatz von NIPT in Deutschland, Österreich und in der Schweiz gaben Einblick in die tägliche Praxis. Weiter wurden die Entwicklungsmöglichkeiten der neuen Sequenzierungstechnologie bei der Untersuchung von zellfreier DNA aus maternalem Plasma erörtert. Die Ergebnisse wurden festgehalten, indem über konkrete Aussagen und Fragestellungen im Expertengremium nach einer jeweils durchgeführten Diskussionsphase mit Teledialog (TED) abgestimmt wurde. Im Einzelnen wurden die zentralen Themenkomplexe wie folgt erarbeitet.

Stellenwert

Einsatz von NIPT im Spannungsfeld zwischen Screeningtest und diagnostischer Methode

Studien zu Testsensitivitäten und -spezifitäten wurden bisher hauptsächlich in Hochrisikokollektiven durchgeführt und ergaben insbesondere für die Trisomie 21, bei der die Datenlage bis anhin am umfassendsten ist, Sensitivitäten von > 99%, bei Falschpositivitäten von unter 1% (9). Für den Einsatz in der klinischen Praxis sind jedoch die negativen und positiven Vorhersagewerte entscheidend (14): Negative Vorhersagewerte (NPV) der NIPT-Methode liegen nahezu durchgängig bei 100%, und zwar gleichermaßen im Hoch- wie im Niedrigrisikokollektiv. Anders verhält es sich beim positiven Vorhersagewert: Dieser ist stark abhängig von der Krankheitsprävalenz im jeweils untersuchten Kollektiv. Kalkuliert man in Modellrechnungen die positiven Vorhersagewerte (PPV) aus den in den

grossen klinischen Studien ermittelten Spezifitäten unter Zugrundelegung abfallender Aneuploidieprävalenzen, sinken die PPV ihrerseits deutlich ab: Bei einer Falschpositivrate von beispielsweise 0,2% liegt der PPV im Kollektiv mit einer Prävalenz der genetischen Störung von 1:200 bei 70,8%, während er im Niedrigrisikokollektiv mit einer Prävalenz von 1:1500 nur noch bei 24,4% liegt. Ein positives Testergebnis bedeutet hier also nicht mehr mit hoher Sicherheit, dass der Fet tatsächlich von der Chromosomenstörung betroffen ist.

Basierend auf diesen Daten einigten sich die Experten übereinstimmend darauf, dass molekulargenetische NIPT-Analysen, fussend auf der arithmetischen Verteilung frei zirkulierender DNA-Fragmente im mütterlichen Blut, derzeit in Abgrenzung zum Goldstandard eines medizinischen Diagnoseverfahrens (Methode der Wahl in der Pränatalmedizin: Amniozentese) am treffendsten als «diagnostische Tests» zu bezeichnen sind. Die Präsentation des Testergebnisses als «unauffällig» oder «auffällig» wird in diesem Zusammenhang als sinnvoll erachtet. Positive Testergebnisse seien in jedem Fall durch eine invasive Diagnostik zu bestätigen. Nach negativem Ergebnis eines NIPT kann nach entsprechender individueller Aufklärung auf eine weitere Abklärung der entsprechenden Trisomien per Karyotypisierung verzichtet werden.

Der Expertenkonsens im Überblick

- **Einstufung des neuartigen molekulargenetischen, nicht invasiven, pränatalen Tests (NIPT) als diagnostisches Testverfahren:** Positive Ergebnisse sind in jedem Fall durch eine Amniozentese zu bestätigen. Bei einem negativen Ergebnis kann nach entsprechender individueller Aufklärung der Patientin auf eine weitere Abklärung der entsprechenden Trisomien per Karyotypisierung verzichtet werden.
- **Empfehlung zum derzeitigen Zeitpunkt,** NIPT nur einem Risikokollektiv anzubieten. Die Entscheidung für NIPT sollte immer individuell getroffen werden.
- **Anwendung von NIPT** nur im Anschluss an eine differenzierte Ultraschalluntersuchung vorgesehen.
- **Einstufung der künftig möglichen Anwendung** von NIPT auch für Zwillingsschwangerschaften wird als medizinisch sinnvoll erachtet.
- **Einstufung der künftig möglichen Untersuchung** von Mikrodeletions- oder -duplikations-syndromen (wie z. B. das DiGeorge-Syndrom) per NIPT wird als medizinisch sinnvoll erachtet.
- **Einstufung der Untersuchung von gonosomalen Aneuploidien** wird als medizinisch sinnvoll erachtet.

Die Experten waren sich mehrheitlich einig, dass der Einsatz von NIPT als klassische Reihenuntersuchung, also als Screeningtest, abzulehnen ist. Als Begründung wurde angeführt, dass die Entscheidung einer Schwangeren für (oder auch gegen) einen solchen Test – im Einklang mit den gesetzlichen Bestimmungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes und des Gendiagnostikgesetzes – immer eine individuelle Entscheidung nach gründlicher Aufklärung und Beratung sein muss.

Indikation

Für wen ist NIPT sinnvoll?

Die Stellungnahmen der Fachgesellschaften gehen unterschiedlich detailliert darauf ein, für welches Patientinnenkollektiv NIPT geeignet ist (10, 1, 2, 4, 17, 7). Die meisten dieser Stellungnahmen (mit Ausnahme von [7]) empfehlen einen Einsatz bei Risikoschwangerschaften, also zum Beispiel nach einem auffälligen Ergebnis im Erst- oder Zweittrimesterscreening (z.B. kombinierter Nackentransparenztest-[NT]-Test, primär bzw. sequenziell integriertes Screening) oder bei Vorliegen von Risikofaktoren wie fortgeschrittenes mütterliches Alter, eine erblich bedingte Prädisposition oder wenn bei einer früheren Schwangerschaft bereits eine fetale Trisomie 13, 18 oder 21 diagnostiziert worden war.

Im Rahmen der Expertenrunde stimmten vier Fünftel der Experten auf Basis der aktuellen Datenlage der Aussage zu: «NIPT soll nur einem Risikokollektiv empfohlen werden.» Hierbei wurde in den Vordergrund gestellt, dass nach der Aufklärung über die derzeitige Best Clinical Practice (z.B. die Empfehlung eines Ersttrimesterscreenings auch für eine über 35-jährige Schwangere zur Bestimmung ihres persönlichen Risikos und nicht die direkte Empfehlung einer Amniozentese oder eines NIPT lediglich aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters) allein die Schwangere über die nächsten Schritte zu entscheiden hat.

Auch die grosse Angst einer Schwangeren, ihr Kind könnte von einer Trisomie betroffen sein, kann eine valide Indikation für die Durchführung eines NIPT oder sogar einer invasiven Diagnostik sein, wenn die Schwangere sich in Kenntnis aller Möglichkeiten und Risiken dafür



entscheidet. In diesem Sinne wurde dann auch die zur Abstimmung gestellte Frage «Kann ein Arzt einer Patientin, die den Test machen will, diesen verweigern?» von einer klaren Mehrheit (94%) der Anwesenden mit Nein beantwortet.

Aufklärung

Bisherige Information über NIPT in der gynäkologischen Praxis

Im Rahmen der Expertenrunde herrschte weitgehend Einigkeit darüber, dass generell die ärztliche Pflicht besteht, jede Schwangere über alle bestehenden diagnostischen Möglichkeiten aufzuklären, so auch über die Möglichkeit des NIPT. Die Entscheidung darüber, ob überhaupt und welche diagnostischen Möglichkeiten Anwendung finden sollen, hat letztlich die Schwangere nach der Aufklärung selbst zu treffen. Dass das in der gynäkologischen Praxis noch nicht umgesetzt wird, zeigte exemplarisch ein Erfahrungsbericht aus Deutschland (18): Im Rahmen eines Qualitätszirkels wurden 32 von der Fetal Medicine Foundation (FMF) Deutschland qualifizierte Frauenärzte über die Erwähnung des PraenaTests® im Rahmen ihrer pränataldiagnostischen Praxis befragt. 27 von ihnen erwähnten den Test auch bei auffälligem Ersttrimesterscreening (ETS) nicht, 3 der Befragten sprachen das Thema mit Motivation zur invasiven Diagnostik an, und 2 Ärzte klärten Patientinnen im Alter von über 35 Jahren grundsätzlich über den PraenaTest® erst dann auf, wenn zuvor ein ETS gewünscht worden war.

Hauptursache für die geringe Aufklärungsrate war die mangelnde Erfah-

rung mit dem Testverfahren beziehungsweise mangelndes Vertrauen in die neuartige Methode. Hier zeigte sich, dass in den niedergelassenen gynäkologischen Praxen noch grosse Unsicherheit hinsichtlich des Einsatzes des NIPT herrscht. Es fehlt bisher an ausreichenden praxisorientierten Fortbildungsmassnahmen, damit niedergelassene Gynäkologen mit diesem Thema vertraut werden.

Durchführung

Zu welchem Zeitpunkt in der Schwangerschaftswoche ist der Einsatz von NIPT sinnvoll (ggf. in Verbindung mit welchen anderen Verfahren)?

Zum günstigsten Zeitpunkt für die Durchführung von NIPT finden sich in der Literatur unterschiedliche Auffassungen: Die Durchführung eines NIPT wird zeitlich bereits vor der Durchführung des ETS propagiert, sodass das Ergebnis des NIPT gleichzeitig mit dem Ergebnis des ETS vorliegt, so können beide Ergebnisse kombiniert betrachtet werden (15). Als Vorteile werden angeführt, dass die belastende Wartezeit auf ein klares Ergebnis für die Patientin verkürzt wird und im Falle des Vorliegens einer Chromosomenstörung ein möglicher Schwangerschaftsabbruch noch schonender für die Patientin durchzuführen ist.

Die Möglichkeit des früheren Schwangerschaftsabbruchs wird allerdings auch als Gefahr gesehen, weil die Schwangere sich innerhalb des ersten Trimenons in Verknennung der tatsächlichen Aussagekraft des NIPT (beachte Hinweis zum PPV oben) ohne medizinische Indikation und unter Umgehung der von den Experten

geforderten invasiven Bestätigung eines positiven NIPT-Ergebnisses für einen Abbruch entscheiden kann.

In der Expertenrunde wurde gegen den Einsatz von NIPT vor der Schwangerschaftswoche (SSW) 11+0 argumentiert, dass ohne die vorherige Durchführung eines differenzierten Ultraschalls, vor allem zum Ausschluss von Mehrlingschwangerschaften, «Vanishing Twins» oder grossen Strukturanomalien, die Durchführung eines NIPT nicht sinnvoll sei. Ausserdem detektiert man zu einem früheren Zeitpunkt aus placentarem Material auch noch verstärkt Chromosomenstörungen, die zum Spontanabort führen, und falschpositive Ergebnisse, die auf «Vanishing Twins» oder begrenzten Plazentamosaiken beruhen. Es wurde ausserdem zu bedenken gegeben, dass das Feststellen eines individuellen Risikos für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 oder 21 vor der Durchführung eines ETS (kombinierter NT-Test) oder zumindest eines differenzierten Ultraschalls in den meisten Fällen gar nicht möglich ist. Nur bei familiärer Disposition und einer vorangegangenen Schwangerschaft mit fetaler Trisomie ist das Risiko bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft bekannt.

Nach ausführlichem Abwägen aller Argumente stimmten 85% der Anwesenden der Aussage zu: «Die Anwendung von NIPT ist nur sinnvoll im Anschluss an einen durchgeführten differenzierten Ultraschall nach der 11+0 SSW.» Die Wichtigkeit einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung, auch zur Erkennung anderer Fehlbildungen, wurde von allen Experten betont, weil damit ein grösseres Spektrum an Störungen betrachtet wird als nur die Trisomien, die derzeit anhand von NIPT detektiert werden können.

Welche weiteren Anwendungen der NIPT-Methode sind sinnvoll und wünschenswert?

Die Experten diskutierten auch die Sinnhaftigkeit von Weiterentwicklungen der molekulargenetischen Testung durch die massive parallele Sequenzierung von zellfreier DNA aus mütterlichem Plasma. Die Detektion gonosomaler Aberrationen anhand von NIPT wird durch verschiedene kommerzielle Dienstleister bereits als Erweiterung des bisherigen

Spektrums (Trisomien 21, 18 und 13) angeboten. Die aktuelle Stellungnahme der ISPD bewertet die Detektionsraten für Monosomie X bisher als «inakzeptabel» (10). Das Erreichen vergleichbarer Sensitivitäten und Spezifitäten wie bei den autosomalen Trisomien ist für gonosomale Aberrationen methodisch schwieriger; zudem kann es aufgrund von mütterlichen Mosaiken auch häufiger zu falschpositiven Ergebnissen kommen. Vor dem Hintergrund des bisherigen Stands der Technik befand nur eine knappe Zweidrittelmehrheit die Untersuchung gonosomaler Aneuploidien mittels NIPT für sinnvoll und wünschenswert. Die Detektion von autosomalen Trisomien bei Mehrlingsschwangerschaften sowie die Untersuchung von Mikrodeletions- oder -duplikationssyndromen wie dem DiGeorge-Syndrom befanden alle Experten einhellig als sinnvoll und wünschenswert.

Über die Sinnhaftigkeit einer Untersuchung des gesamten Chromosomensatzes auch hinsichtlich kleinerer struktureller Aberrationen oder monogener Erkrankungen konnte kein Konsens gefunden werden. Die Machbarkeit der «digitalen Karyotypisierung» bis hin zur Sequenzierung des gesamten fetalen Genoms aus mütterlichem Blut wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (13, 12, 6, 3). Die Diskussion über den medizinisch und ethisch richtigen Umgang mit diesen neuen technischen Möglichkeiten hat in den Fachgesellschaften gerade erst begonnen (8). ■

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Daniel Surbek
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Inselspital, Bern
 E-Mail: daniel.surbek@insel.ch

Quellen (Kurzbezeichnungen):

1. ACOG Committee Opinion 2012; No 545; <http://www.acog.org>
2. BVNP-Stellungnahme zum neuen nichtinvasiven pränatalen Test zur Bestimmung von fetaler Trisomie 21 aus mütterlichem Blut (NIPD) (2012) www.bvnp.de
3. Chen et al. *Genome Med* 2013; 5: 18.
4. DGGG Stellungnahme zur nichtinvasiven genetischen Pränataldiagnostik 2012; www.dggg.de
5. Eiben et al. *Frauenarzt* 2012; 53: 834–35.
6. Fan et al. *Nature* 2012; 487: 320–24.
7. GfH-Stellungnahme zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut. *Medgen* 2012; 24: 312–313 und www.gfhev.de
8. GfH-Stellungnahme zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung (2013) www.gfhev.de

Organisation und Durchführung der Konsensuskonferenz mit freundlicher Unterstützung von LifeCodexx AG.

Erstpublikation in: FRAUENARZT 2013, 11: 1082–86. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags des Berufsverbands der Frauenärzte e.V. Deutschland.

9. Hui et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 2–6.
10. ISPD Position Statement. *Prenat Diagn* 2013; 33: 622–29.
11. Kagan et al. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 72: 998–1003.
12. Kitzman et al. *Sci Transl Med* 2012; 6; 4: 137ra76.
13. Lo et al. *Sci Transl Med* 2010; 8; 2: 61ra91.
14. Mersy et al. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 318–29.
15. Nicolaides et al. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 374.e1–6.
16. Scharf A.: *Frauenarzt* 2012; 53: 739–41.
17. SGGG: Nicht invasiver Pränataltest Information für Ärzte. 2012 www.sggg.ch
18. von Ostrowski: Vortrag im Rahmen der Konsensus-Konferenz 2013.

* Teilnehmer der Konsensuskonferenz (Koautoren):

- Gyn-Gen-Lehel – die fachübergreifende Praxis für Gynäkologie, Geburtshilfe und Humangenetik, München: **Dr. med. Tina Buchholz**
- Universitätsklinikum Erlangen – Geburtshilfe und Pränataldiagnostik: **Dr. med. Florian Faschingbauer**
- Institut für Klinische Genetik Mainz: **Dr. med. Almuth Friedrich-Freksa**
- Universitätsklinikum Bonn: **Prof. Dr. med. Annegret Geipel**
- Institut für Pränatale Medizin und Humangenetik Wuppertal: **Dr. med. Heinz-Alfred Hagemann**
- Fetomed Wien: **Prof. Dr. med. Peter Husslein**
- Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Innenstadt: **Dr. med. Katrin Karl**
- MVZ Pränatalmedizin und Genetik, Nürnberg: **Dr. med. Maria Kossakiewicz**
- prænatal.de – Ärztliche Partnergesellschaft für Pränatal-Medizin und Genetik, Düsseldorf: **Prof. Dr. med. Peter Kozlowski**
- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Pränatalmedizin/Fetale Therapie/Geburtshilfe: **Dr. med. Robert Lachmann**
- Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz: **Prof. Dr. med. Uwe Lang**
- Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main: **Prof. Dr. med. Eberhard Merz**
- Praxis für Pränatalmedizin Darmstadt: **Prof. Dr. med. Alexander Scharf**
- Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Hannover: **Prof. Dr. med. Ralf L. Schild**
- Zentrum für Pränatalmedizin und Humangenetik, Hannover: **Dr. med. Robin Schwerdtfeger**
- Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik, Berlin: **Dr. med. Markus Stumm**
- Frauenklinik des Inselspitals, Bern: **Prof. Dr. med. Daniel Surbek**
- Pränataldiagnostik und gynäkologischer Ultraschall, Basel: **Prof. Dr. med. Sevgi Tercanli**
- Kinderwunschzentrum und Pränatalmedizin Dorsten: **Dr. med. Thomas A. von Ostrowski**
- Fachärztin für Humangenetik am Klinikum Stuttgart: **Dr. med. Birgit Zirn**