

## Key Paper Summary

# Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis

Referenz: Schmid *et al.* Drei Länder –... Ultraschall in Med 2015; 36: 507-510

### 1. Angebot von cfDNA-Tests nur nach bzw. in Verbindung mit qualifiziertem Ultraschall sowie nach genetischer Aufklärung

- Jede Schwangere ist über die Möglichkeit des Screening nach fetalen strukturellen und genetischen Erkrankungen zu informieren.
- Wenn sich die Schwangere für ein Screening auf die fetalen Trisomien 21, 18 und 13 entscheidet, ist sie über die verschiedenen Methoden, deren Erkennungsraten und Risiken aufzuklären.
- Ab SSW 11+0 sind mittels eines qualifizierten Ultraschalls auch größere Fehlbildungen zu erkennen. Laut Metastudie können im ersten Trimenon bis zu 51% der Fehlbildungen erkannt werden.
- Unabhängig von der gewählten Screening-Methode soll immer Größe und Anatomie des Fetus mittels qualifiziertem Ultraschall untersucht werden.

### 2. Auffällige Ergebnisse der cfDNA-Tests sind immer durch einen invasiven Eingriff abzuklären bevor eine klinische Konsequenz gezogen wird

- Jede Schwangere ist darüber aufzuklären, dass es zu einem Testversagen kommen kann, meist aufgrund eines zu geringen Anteils an zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im maternalen Blut, oftmals bedingt durch eine Testdurchführung in einer frühen SSW oder wegen Übergewichts der Schwangeren. Die Angabe des cffDNA-Anteils auf dem Befund ist daher wesentlich.
- Falls der cfDNA-Test als primäres Screening kein Ergebnis erzielt, kann zwischen SSW 11+0 und 13+6 alternativ ein Combined-Test durchgeführt werden.
- Falls der cfDNA-Test als sekundäres Screening kein Ergebnis erzielt, kann der Test wiederholt oder eine weitere Abklärung mittels invasivem Eingriff erwogen werden.

- Da Testgenauigkeiten von 100% nicht erwartet werden dürfen, müssen auffällige Ergebnisse immer mit einer invasiven Methode bestätigt werden.
- Häufigste Ursachen für falsch-positive, d.h. diskordante Ergebnisse, sind vermutlich plazentare Mosaik. Diese können, wie bei der CVS auch, bei bis zu 1% der untersuchten Schwangerschaften vorkommen.
- *Vanishing twins* können ebenfalls Grund für ein diskordantes Ergebnis sein. Der Einsatz von cfDNA-Tests ist hier grundsätzlich zu hinterfragen bzw. wird derzeit nicht empfohlen.
- Weitere, bisher nur vereinzelt beschriebene Gründe für diskordante Ergebnisse können u.a. ein Malignom der Mutter sein.

### 3. Zur Reduktion invasiver Eingriffe können cfDNA-Tests als sekundäres Screening für die Trisomie 21 nach auffälligem bzw. intermediärem ETS mittels Combined-Test eingesetzt werden

- Hauptsächlich wird durch den Einsatz von cfDNA-Tests als sekundäres Screening eine Verringerung der Anzahl invasiver Eingriffe nach auffälligem Combined-Test angestrebt, bedingt durch dessen wesentlich höhere Falsch-Positiv-Rate von 5% (FMF-D 3,42%) für die Trisomie 21 bzw. 1,5% für die Trisomien 13 und 18 verglichen mit einer Falsch-Positiv-Rate von weniger als 0,1% bei cfDNA-Tests.
- Bei auffälligem Combined-Test ist die Schwangere daher immer auch über die Möglichkeit eines cfDNA-Tests aufzuklären.
- Ab welchem Cut-Off welche Testmethode zum Einsatz kommt, muss mit der Schwangeren individuell abgestimmt werden.



#### 4. cfDNA-Tests auch einsetzbar als primäres Screening für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen unabhängig von Alter und Risikogruppe

- Neue Studien belegen, dass cfDNA-Tests in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko in Bezug auf Testgüte dem Combined-Test überlegen sind. Daher ist ihr Einsatz auch als primäres Screening sinnvoll.
- In Kombination mit einem qualifizierten Ultraschall können cfDNA-Tests Erkennungsraten von >99% bei einer Falsch-Positiv-Rate von <0,1% für die Trisomie 21 erzielen.
- Ab SSW 12+0 ist ein detaillierter Ultraschall mit NT-Messung kombiniert mit einer Blutentnahme für einen cfDNA-Test denkbar.
- Die FMF-UK schlägt alternativ vor, bereits in der SSW 10+0 eine Blutprobe für den cfDNA-Test zu nehmen (SSL mind. 32 mm). Parallel bei Vorliegen des Testergebnisses kann dann ein ETS in Kombination mit NT-Messung erfolgen.
- Unabhängig vom Ergebnis des cfDNA-Tests wird bei einer NT > 3,5 mm oder einer fetalen Fehlbildung eine invasive Diagnostik sowie eine Microarray-Analyse empfohlen.

#### 5. Testgüte der cfDNA-Tests für die fetalen Trisomien 13/18 ist geringer als für die Trisomie 21

- Entsprechend der Metastudie von Gil et al 2015<sup>1</sup> sind die Leistungsdaten wie folgt:

	Detektionsrate	Falsch-Positiv-Rate
Trisomie 21	99,2%	0,09%
Trisomie 18	96,3%	0,13%
Trisomie 13	91,0%	0,13%

- Bei Testergebnissen mit hohem Risiko für die fetalen Trisomien 13 und 18 wird daher eine Amniozentese zur weiteren Abklärung empfohlen.
- Meist sind die fetalen Trisomien 13 und 18 auch mittels eines qualifizierten Ultraschalls frühzeitig zu detektieren.

#### 6. cfDNA-Tests zum Screening auf Mikrodeletions-syndrome sowie Aneuploidien der Geschlechts-chromosomen wird derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen

##### Mikrodeletionssyndrome

- Neue Indikationen/Krankheitsbilder, die mit cfDNA-Tests bestimmt werden können, lassen generell die Falsch-Positiv-Rate ansteigen. Dadurch wird der wesentliche Vorteil gegenüber des Combined-Tests zunichte gemacht.

Dies gilt insbesondere bei der Untersuchung von Mikrodeletionssyndromen.

- Eine verlässliche klinische Evidenz zur Indikation von Mikrodeletionen ist kaum vorhanden. Die Daten zur Testgüte basieren auf kleinen Studienkollektiven; viele Proben sind lediglich *in vitro* untersucht. Die geringe Inzidenz führt oft zu falsch-positiven Ergebnissen. Zusammen mit einer niedrigen Testsensitivität ist daher der Ausschluss eines bestimmten Mikrodeletionssyndroms nicht möglich.
- Da nur eine beschränkte Anzahl von Mikrodeletionssyndromen untersucht wird, verändert sich das *a priori* Risiko für ein solches Syndrom selbst bei einem unauffälligen Ergebnis nicht.
- Wird dennoch mittels cfDNA-Test untersucht, sollte sich die Untersuchung auf klinisch relevante Syndrome mit signifikanter Prävalenz und einem definierten Phänotyp beschränken, wie z.B. die Untersuchung auf die 22q11 Mikrodeletion (DiGeorge-Syndrom).
- Untersuchungen auf monogenetische Erkrankungen werden derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen.

##### Aneuploidien der Geschlechtschromosomen

- Die Testgüte der cfDNA-Tests zur Bestimmung von Störungen der Geschlechtschromosomen liegt deutlich unter jener für die fetale Trisomie 21.
- In Ermangelung einer zytogenetischen Evaluierung phänotypisch unauffälliger Kinder gibt es keine verlässlichen Angaben zur Erkennungsrate.
- Bei auffälligem Testergebnis ist die Beratung der Schwangeren schwierig, da der klinische Phänotyp sehr variabel sein kann.
- Das Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen wird von vielen Experten daher abgelehnt.
- Generell muß jede Schwangere vor der Untersuchung auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen umfassend beraten werden.

Diese Empfehlung wird unterstützt in Deutschland durch die DEGUM und FMF-D, in Österreich durch die OEGG, ÖGUM, ÖGfPPM, ÖGH sowie in der Schweiz durch die SGUM.

Diese Empfehlung ist hier erhältlich:  
<https://www.thieme-connect.de>