

Wichtige Aspekte beim NIPT für den Praxisalltag

Indikationen, Verfahren und Interpretation, Kommunikation

Mit Zunahme des mütterlichen Alters steigt auch die Prävalenz verschiedener chromosomaler Anomalien wie die Trisomie 21. Mit Hilfe der nicht invasiven Pränataltests (NIPT) lassen sich mit nur einer mütterlichen Blutprobe zumindest die Trisomien 21, 18 und 13 mit hoher Zuverlässigkeit ausschliessen. Welchen Einfluss auf Testergebnis und Einbettung dieser Massnahme in die Gesamtsituation der Patientin hat dabei das mütterliche Alter?

SELINA LARA FRICKE, OLAV LAPAIRE



Selina Lara Fricke



Olav Lapaire

Angeborene fetale Fehlbildungen stellen nach wie vor die Hauptursache perinataler Mortalität und Morbidität dar. Häufig liegt fetalen Anomalien eine chromosomale Ursache zugrunde, welche mittels invasiver Testverfahren wie der Chorionzottenbiopsie und Amniozentese diagnostiziert werden können. Obwohl Kontrolle und Sicherheit über die Schwangerschaft im Vordergrund stehen, muss bei Durchführung einer invasiven Diagnostik mit einem Abortrisiko von rund 0,5 bis 1% gerechnet werden (1–3).

So ist es nachvollziehbar, dass 2011 die Einführung nicht invasiver und somit für den Feten risikofreie Pränataltests weltweit auf grosses Interesse stiess. Der Test kann bereits im ersten Trimenon durchgeführt werden, benötigt lediglich eine mütterliche Blutprobe und wird mittlerweile in über 60 Ländern auf der ganzen Welt angeboten. Waren es zu Beginn die häufigsten Trisomien, die es auszuschliessen galt, besteht dank neuer Testverfahren mittlerweile die Möglichkeit, das gesamte Genom zu untersuchen. Trotz seit Testeinführung bestehender grosser Kontroversen sowie Unsicherheiten bezüglich Zuverlässigkeit der Testergebnisse, werden die NIPT grosszügig an-

geboten und gehören vielerorts zur Routine im Praxisalltag (4).

Rasche und breite Akzeptanz des NIPT

Schon nach kurzer Zeit breitete sich die neue Methode, welche initial noch als Privatleistung angeboten wurde, in den USA, Europa und China aus. Marketingkampagnen der aus dem Boden spriessenden NIPT-Unternehmen, welche mit dem Versprechen einer sorgenfreien Schwangerschaft sogar die Zielpersonen persönlich anwarben, erzielten zunehmend hohe Verkaufszahlen. Im Jahr 2021 allein wurden über 788 Mio. US-Dollar erwirtschaftet und Marktforschungsberichten zufolge soll es zwischen 2022 und 2030 zu einem weiteren Anstieg von 13,9% kommen (5). Derzeit findet die Testanwendung in Europa zu etwa 15% in Italien, zu ca. 10 bis 35% in der Schweiz, zu ca. 20% in Norwegen, zu 30% in Deutschland sowie zu 51% in den Niederlanden (6) und sogar zu 75% in Belgien (7) statt.

Screeningverfahren mit dem Ziel der Reduktion invasiver diagnostischer Eingriffe

2015 führte die Schweiz als erstes Land die Kostenübernahme von NIPT durch die obligatorische Krankenkasse bei Vorliegen eines Ersttrimester-Screenings ein. Ziel war vor allem, die Anzahl invasiver Eingriffe zu reduzieren (5). In einer retrospektiven Studie, welche 2014 eine Gruppe von Schwangeren vor Einführung der NIPT mit einer Gruppe nach Testumsetzung verglich, liess sich tatsächlich eine Reduktion der invasiven Eingriffe von 67,4% nachweisen (8). Betrachtet man nun jedoch die Test-Performance dieses bisher hoch angepreisenen Testverfahrens ge-

Merkmale

- **Ein negatives Testergebnis bedeutet**, dass das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 mit hoher Zuverlässigkeit ausgeschlossen werden kann.
- **Ein positives Testergebnis bedeutet**, dass ein hohes Risiko für die entsprechende Chromosomenanomalie vorliegt.
- **Der NIPT ist ein Screeningverfahren**, stellt somit **keinen diagnostischen Test** dar und benötigt weitere invasive Abklärung bei positiven Testergebnissen!
- **Mit Zunahme des maternalen Alters** steigt die Prävalenz einer Trisomie 21 und somit auch der positive prädiktive Vorhersagewert.

nauer, sehen wir in Abhängigkeit von maternalem Alter und zu untersuchender Trisomie grosse Variabilität in Sensitivität und Spezifität sowie Validität der Testergebnisse. Grundsätzlich gilt zu beachten, dass die Ergebnisse vor allem für die Trisomie 21 einen guten negativen prädiktiven Vorhersagewert aufweisen, jedoch bei positivem Testergebnis und mässig hohem positivem prädiktivem Wert ein invasives Testverfahren zur Bestätigung einer Chromosomenanomalie (und Bestätigung des Tests) nach sich ziehen. Somit handelt es sich beim nicht invasivem Pränataltest um ein Screeningverfahren und nicht um einen diagnostischen Test (5, 9).

Zu den **Indikationen für den NIPT** gehören:

- Schwangere aus der Risikogruppe mit positiver Familienanamnese einer Aneuploidie oder mit vorheriger Schwangerschaft mit einer fetalen Trisomie
- Schwangere mit auffälligem Ersttrimestertest (nach den Vorgaben der Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) mit einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1:1000$ und unauffälligem Ultraschallbefund (9)
- auf Wunsch der Patientin.

Die Kosten des NIPT werden durch die obligatorische Krankenversicherung bei Einlingsschwangerschaften mit einem errechneten Risiko für Trisomie 21, 18 und 13 von $\geq 1:1000$ übernommen. Das Prozedere zu Information und Beratung der Mutter respektive des Paares bis zur eventuellen invasiven Abklärung und Expertenmeinung ist in *Abbildung 1* aufgeführt. (z. B. 1: 520)

Durchführung des NIPT

Die Durchführung sollte idealerweise nach dem Ersttrimestertest zwischen 11+0 bis 13+6 SSW erfolgen. Grundsätzlich werden hierfür aus dem mütterlichem Blut DNA-Fragmente von Mutter und Trophoblastzellen vervielfältigt und den jeweiligen Chromosomen zugeordnet. Die Untersuchung wird somit an der zellfreien DNA im mütterlichen Blut durchgeführt (9).

Bei DNA-Fragmenten der Plazenta handelt es sich um Bestandteile abgestorbener Trophoblastzellen, welche allgemein als freie fetale DNA bezeichnet werden. Diese lässt sich frühestens ab der 5. Schwangerschaftswoche im maternalen Blut nachweisen und steigt im Verlauf der Schwangerschaft an (9). Unter fetaler Fraktion (FF) versteht man das Verhältnis zwischen freier fetaler DNA (ffDNA) zu totaler DNA im maternalen Blut; auch hier zeigt sich ein Anstieg mit zunehmender Schwangerschaftswoche. Zur Durchführung und Auswertung des nicht invasiven pränatalen Tests ist vor allem dieser Wert entscheidend; er bestimmt über die Aussagekraft und Zuverlässigkeit der Testergebnisse (11).

Um die fetale Fraktion zu ermitteln, liegen verschiedene Messmethoden vor:

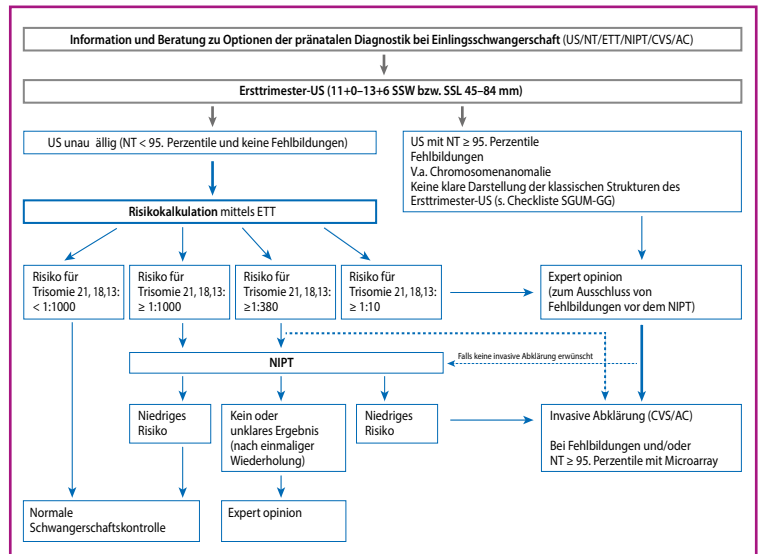


Abbildung 1: Schema zur pränatalen Abklärung bei spontan eingetretener Einlingsschwangerschaft, wenn diese zu Lasten der Grundversicherung geschehen soll. ETT: Kombinierte Risikokalkulation mittels Ultraschall- und Serummarker (9)

- **Differenzverfahren:** Single nucleotid polymorphism (SNP) Methode (z. B. Panorama-Test)
Hier ist die Unterscheidung zwischen maternalen und fetaler DNA möglich; ebenso können Triploidien und Mikrodeletionen erkannt werden. Diese Methode ist bei Schwangerschaften nach Eizellspende jedoch nicht anwendbar.
- **Zählverfahren** (alle verfügbaren Tests ausser Panorama-Test):
Diese Methode ist bei Gemini-Schwangerschaften und nach Eizellspende möglich. Einige Testanbieter erlauben zudem die Abklärung aller Chromosomen sowie den Nachweis grober struktureller Defekte. Allerdings wird nicht zwischen fetaler und maternaler DNA unterschieden, womit der Anteil der fetalen Fraktion deutlich wichtiger zu sein scheint.

Interpretation der Testergebnisse

Um eine optimale Betreuung der Patientinnen gewährleisten zu können, wird die korrekte Interpretation der Testergebnisse in Abhängigkeit von biologischen Einflussgrössen, wozu auch das maternale Alter zählt, vorausgesetzt.

Biologische Einflussgrössen, welche in maternale und fetale Einflussfaktoren untergliedert werden, können entweder zur Erhöhung des maternalen Anteils und/oder zur Reduktion der fetalen Anteile an zellfreier DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut führen (12).

Unter den maternalen Komponenten führen vor allem das Gewicht, aber auch zunehmendes mütterliches Alter zu einer Reduktion der fetalen Fraktion (FF). Die fetoplazentare Komponente zeigt einen variablen Einfluss je nach Trisomie; somit führt das Vor-

Tabelle:

Biologische Einflussgrößen auf die fetale Fraktion (FF) (adaptiert nach 12)

	Effekt auf fetale Fraktion (FF)
Fetoplazentale Faktoren	
Gestationsalter (GA)	steigt mit GA
Scheitelrumpflänge (CRL)	steigt mit CRL
Mosaik	sinkt
Fetale Aneuploidie	variabel
Triploidie	sinkt
Mehrlingsschwangerschaft	Gesamt-FF steigt, aber FF sinkt pro Fetus
Mütterliche Faktoren	
Mütterliches Gewicht	sinkt mit steigendem mütterlichen Gewicht
Autoimmunerkrankung	sinkt bei aktiver Krankheit
Niedermolekulares Heparin	sinkt möglicherweise
Serum-PaPP-A	steigt
Serum-freies Beta-HCG	steigt
Ethnie	variabel
Konzeption mit ART	sinkt
Parität	sinkt
Mütterliches Alter	sinkt

Die Detektionsrate für Trisomie 21 liegt bei > 99% bei einer Falsch-Positiv-Rate von < 0,09%. Studien zeigten aber auch, dass der positive prädiktive Wert (PPV) vom Gesamtrisiko der Schwangeren abhängig ist. Demnach steigt der PPV mit Zunahme des maternalen Alters und somit auch die Prävalenz einer Trisomie 21. Die Testperformance für Trisomie 13 und 18 fällt niedriger aus (Abbildung 2).

Wie in der Einleitung erwähnt, zeichnet sich der NIPT durch seinen hohen negativen prädiktiven Wert aus, welcher für Trisomie 21 unabhängig der Altersklassen bei 99% liegt.

Zusammenfassend lässt sich zur Anwendung der NIPT bei älteren Schwangeren sagen, dass der PPV mit zunehmendem Alter ansteigt und eine Durchführung nach Vorliegen eines Ersttrimester-Screenings ohne Hinweis auf fetale Auffälligkeiten sinnvoll erscheint.

Vor- und Nachteile des NIPT

Zu den *Vorteilen* gehören:

- Der Test ist nicht invasiv.
- Der Test selbst ist risikolos bezüglich Abortrate.
- Der Test zeigt eine höhere Sensitivität und Spezifität als das Ersttrimester-Screening für Trisomie 21.
- Der Test hat einen hohen negativen prädiktiven Wert unabhängig von Alter der Schwangeren.

Zu den *Nachteilen* gehören:

- Es gibt multiple Einflussfaktoren, die das Ergebnis verfälschen können.
- Es besteht ein mässig hoher positiv prädiktiver Wert, welcher von der Risikosituation abhängig ist.
- Nicht alle durchgeführten NIPT liefern ein Ergebnis (in ca. 5% kein Ergebnis).
- Der NIPT ist kein diagnostischer Test und benötigt weitere invasive Abklärung bei positiven Testergebnissen.

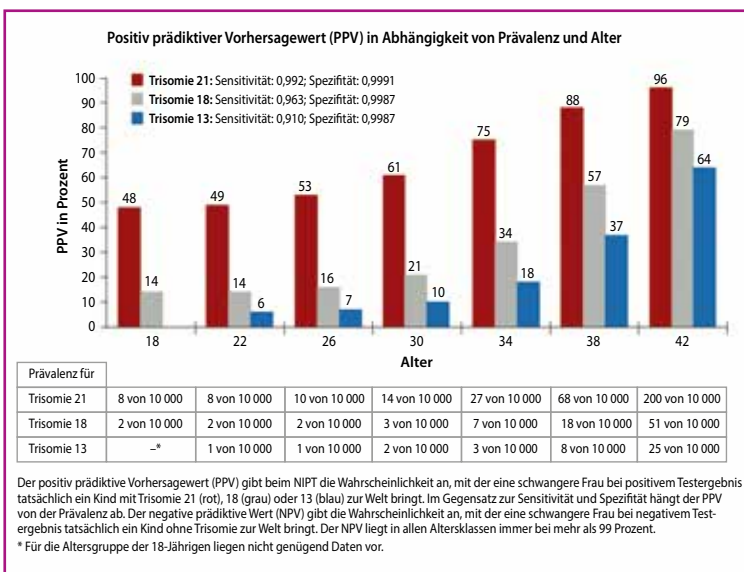


Abbildung 2: PPV in Abhängigkeit von Prävalenz und Alter (13)

liegen einer Trisomie 21 zur Erhöhung, Trisomie 13 und 18 zur Reduktion der FF (Tabelle) (12).

Nun bestimmt die Menge an FF zum einen die Validität des Testergebnisses an sich, zum anderen gibt sie Auskunft über eine mögliche genetische Anomalie.

Eine niedrige FF kann entweder auf einen Fehler im Testverfahren hinweisen; dann ist eine Testwiederholung empfohlen oder aber könnte dies auf eine mögliche Aneuploidie hinweisen.

Vor dem Hintergrund der vielen Einflussgrößen, welche das Testresultat verfälschen können, zeigt sich die Komplexität dieses Testverfahrens und somit auch die Wichtigkeit einer anschliessenden invasiven Diagnostik zur Bestätigung positiver Testresultate.

Wichtige Aspekte für die Kommunikation

Vor allem in den USA wurde durch die Herstellerfirmen der NIPT propagiert, dass die Testdurchführung eine sorgenfreie Schwangerschaft gewährleisten kann. Dass es unter anderem zu falsch-positiven Ergebnissen kommen kann, wurde oftmals nicht erwähnt, um das Vertrauen in die Testverfahren zu bewahren. So zeigten spätere Untersuchungen, dass Abtreibungen bei positiven Testergebnissen durchgeführt wurden und das ungeborene Kind gesund gewesen wäre. Dass nur ein geringer Anteil von 3% der Behinderungen auf eine genetische Ursache zurückzuführen ist und der Grossteil durch Erkrankungen im Laufe des Lebens entstehen, wird den Schwangeren nicht ausreichend bewusst gemacht (4, 15).

Waren es früher Wünsche und Ängste, die in der Schwangerschaftskontrolle besprochen wurden, zeigen sich heute vermehrt Situationen, in denen werdende Eltern durch Wissen und Möglichkeiten der sich immer weiter entwickelnden Pränataldiagnostik verunsichert sind. Seelische Belastungen, verbunden mit Angstzuständen und Depressionen, werden vor allem bei Frauen in einer späten Schwangerschaft zunehmend beobachtet (4, 16).

Um diesen Geschehnissen entgegenzuwirken, ist eine gute Aufklärung über Vor- und Nachteile der NIPT sowie über das tatsächliche Risiko und die Aussagekraft statistischer Risikowerte essenziell. Vor allem ältere Schwangere müssen in Bezug auf Einflussfaktoren sowie die weitere Vorgehensweise bei positivem Testergebnis genauestens informiert werden (13). Wichtig ist, dabei auf das jederzeit bestehende Selbstbestimmungsrecht der Patientin hinzuweisen (4).

Zur Veranschaulichung und Besprechung bestehender Möglichkeiten in der Praxis dient *Abbildung 3* (14).

Ausblick

Gehen wir davon aus, dass sich der NIPT mit derzeitiger Geschwindigkeit weiterentwickelt, wird es in Zukunft eine zunehmende Bandbreite an pränatalen Informationen geben. Einerseits führt dies zu erhöhter Autonomie und Beruhigung der werdenden Eltern. Andererseits könnten zunehmende Informationen psychische Belastungssituationen erhöhen. Von weitergehendem Interesse ist ausserdem der ethische und soziale Aspekt dazu, inwieweit sich in diesem Zusammenhang selektive Abtreibungen auf unsere Gesellschaft auswirken werden und welchen Raum wir Menschen mit Behinderungen geben möchten. Gerade weil nicht invasive Pränataltests als so einfach, sicher und ungefährlich dargestellt werden, muss ein klar definiertes Bewusstsein für deren Einsatz geschaffen werden (4, 16). ■

Dr. med. Selina Fricke
E-Mail: selina.fricke@usb.ch

Prof. Dr. med. Olav Lapaire
E-Mail: olav.lapaire@usb.ch

Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Universitätsspital Basel
4031 Basel

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Egbe AC.: Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. *Pediatr Neonatol* 2015;56:183.
2. Graham JM, Sanchez-Lara PA.: *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
3. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F.: Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9: CD003252.
4. Baldus M.: Overestimated technology - underestimated consequences - reflections on risks, ethical conflicts, and social disparities in the handling of non-invasive prenatal tests (NIPTs). *Med Health Care Philos.* 2023 Mar 18;1-12.
Doi: 10.1007/s11019-023-10143-1.

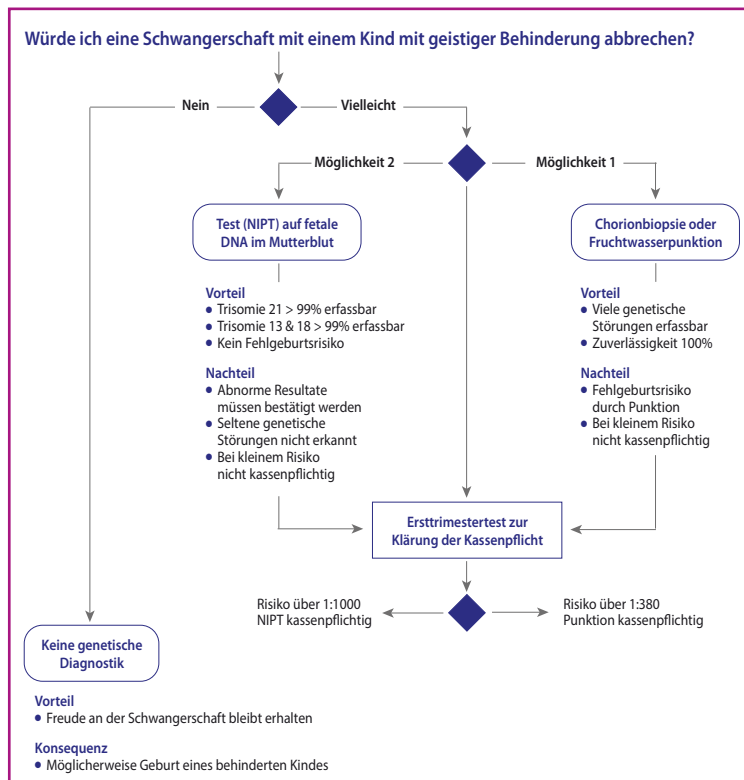


Abbildung 3: NIPT anwenden oder nicht? Entscheidungshilfe für die Praxis (adaptiert nach 14)

5. Holloway K, Simms N, Fiona A, Miller FA.: The Market in noninvasive prenatal tests and the message to consumers: exploring responsibility. *The Hastings Center Report.* 2022; 52 (2): 49–57.
Doi:10.1002/hast.1329. Accessed 30 January 2023.
6. Ravitsky V, Roy MC, Haidar H, Hennemann L et al.: The emergence and global spread of noninvasive prenatal testing. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2021. 22: 309–338.
Doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015053
7. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V et al.: Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99:722–730.
Doi: 10.1111/aogs.13841.
8. Manegold-Brauer G, Lapaire O et al.: A new era in prenatal care: non-invasive prenatal testing in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014 Feb 4;144:w13915.
Doi: 10.4414/smw.2014.13915.
9. SGGG Expertenbrief No 52.
10. Albery M, Maddocks D, Jones M, Abdel Hadi M, Abdel-Fattah S, Avent N, Soothill PW.: Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn* 2007;27:415–418.
doi:http://dx.doi.org/10.1002/pd.1700
11. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A.: Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33: 662–666. Epub 2013 May 9.
12. Hui L, Bianchi D.: Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. *Prenat Diagn* 2020 Jan;40(2):155–163.
Doi: 10.1002/pd.5620. Epub 2019 Dec 10.
13. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/212522/Nichtinvasive-Pranataltests-Risiko-fuer-Fehlinterpretation>
14. *Handbuch Schwangerschaft, USZ Zürich.*
15. REHADAT Statistik. 2021. Statistik der schwerbehinderten Menschen. <https://www.rehadat-statistik.de/statistiken/behinderung/schwerbehindert>. Accessed 15 August 2022.
16. Suzumori N, Takeda E, Ebara T, Kumagai K, Sawada Y, Sugiura-Ogasawara M.: Non-specific psychological distress in women undergoing noninvasive prenatal testing because of advanced maternal age. *Prenat Diagn.* 2014 Nov;34(11):1055–1060.
doi: 10.1002/pd.4427. Epub 2014 Jun 29.
17. Hahn S, Hösli I, Lapaire O.: Non-invasive prenatal diagnostics using next generation sequencing: technical, legal and social challenges. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Nov;6(6):517–522.