

## Das nicht-invasive pränatale Screening

F. Sloan-Béna<sup>1</sup>, T. von Känel<sup>2</sup>, M. Rossier<sup>2</sup>, Universitätsspital Genf<sup>1</sup>, Zentralinstitut der Spitäler<sup>2</sup>, Spital Wallis, Sitten

### Kontext

Die Trisomien 21, 18 und 13 sind die häufigsten Aneuploidien, wobei die Trisomie 21 die häufigste genetische Ursache für mentale Retardierung ist. Seit 1995 ermöglicht eine nicht-invasive Methode die Evaluation des Risikos für Trisomie 21 auf der Grundlage der Nackentransparenzmessung, kombiniert mit Serummarkern (kombinierter Ersttrimestertest) den schwangeren Frauen einen Screening-Test mit einer Sensitivität von 90%. Damit konnten die invasiven diagnostischen Interventionen auf 5% der Schwangerschaften reduziert werden.

1997 haben Lo und Kollegen zirkulierende fetale DNA entdeckt, die in freier Form im mütterlichen Plasma vorkommt (cfDNA für *cell free DNA*) und trophoblastischen Ursprungs ist (Plazentazellen) [1]. Die fetale DNA bildet nur einen kleinen Bruchteil der gesamten zirkulierenden DNA, die überwiegend aus mütterlicher DNA besteht. Diese Entdeckung, verbunden mit der neuesten Sequenzierungstechnik (Hochdurchsatz-Sequenzierung) hat die Entwicklung eines neuen nicht-invasiven Pränataltests ermöglicht (NIPT), der auf der zirkulierenden fetalen DNA beruht und eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweist.

### Technische Angaben zum Test

Für den NIPT arbeitet das Zentralinstitut der Spitäler (ZIS) mit dem Universitätsspital Genf (HUG) zusammen. Das Labor für molekulare Zytogenetik des HUG realisiert den NIPT Genatest® mit der Technologie Verifi® der Firma Illumina [2]. Die azelluläre DNA wird aus dem mütterlichen Plasma isoliert, in eine Library amplifiziert und auf einem Gerät Illumina NextSeq sequenziert. Die generierten Daten werden gemäss dem Algorithmus Illumina VeriSeq (IVD98/79/CE) verarbeitet, der ein relatives Verhältnis von Chromosomen zum Referenzgenom misst und die Einschätzung des Risikos einer Trisomie 13, 18, 21 (und bei Bedarf der Geschlechtschromosomen) beim Fötus sowie eine Quantifizierung der fetalen Fraktion ermöglicht.

Das Labor hat Genatest® akkreditiert. Das System ist seit dem 1. Januar 2017 Bestandteil der Akkreditierungen des Labors (STS382).

### Indikationen des Tests

Der NIPT kann ab der 11. Woche nach der ausbleibenden Menstruation verordnet werden. Wenn bei den Ultraschalluntersuchungen keine fetale Anomalie festgestellt wird, vergütet die obligatorische Krankenversicherung den NIPT falls das Risiko des kombinierten Test für Trisomie 21, 18, 13 mehr als 1:1000 beträgt (5-7% der Fälle).

Wenn bei den Ultraschalluntersuchungen fetale Anomalien festgestellt werden, ist der NIPT nicht indiziert, da ein Grund für ein erhöhtes Risiko für andere Chromosomenanomalien als für die Trisomien 12, 18, 13 oder für nicht chromosomenbedingte genetische Krankheiten besteht, die mit dem NIPT nicht nachweisbar sind. In diesen Situationen wird eine invasive Entnahme und eine Analyse mittels Microarray empfohlen. Der NIPT wird bisher für Mehrfachschwangerschaften, insbesondere bei zweieiigen Zwillingen, nicht empfohlen, da der Test die Analyse beider fetalen Anteile von cfDNA garantieren muss [3]. Besondere Situationen von eineiigen Zwillingsschwangerschaften können mit NIPT getestet werden. Hingegen wird der NIPT bei Mehrfachschwangerschaften im Gegensatz zur invasiven Diagnose von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung nicht rückvergütet.

| Aussagekraft des Tests | Trisomie 13 | Trisomie 18 | Trisomie 21 |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Sensitivität*          | 97.23 %     | 97.23 %     | 99.49 %     |
| Spezifizität*          | 99.84 %     | 99.69 %     | 99.77 %     |

\*Sensitivität und Spezifität beobachtet bei 85'000 Patientinnen in Übereinstimmung mit dem Verhältnis der bestätigten Fälle [2]

Tabelle 1 : Aussagekraft des Tests DPNI Verifi®

### Aussagekraft und Grenzen des Tests

Die Aussagekraft des Tests NIPT Verifi® (Illumina) für eine Population mit variablen Risiken ist ausgezeichnet [2], mit einer Sensitivität von 96 bis 99 % und einer Spezifität > 99 % für die Chromosomen 21, 18 und 13 (siehe Tabelle 1). Der positive prädikative Wert (PPV) hängt vom a priori Risiko der Patientin ab und wird für ein Ergebnis von Trisomie 21 auf 93% eingestuft. Der negative prädikative Wert (NPV) für eine

Trisomie 13, 18, 21 liegt bei über 99%. Die Rate eines technischen Versagens beträgt < 0,1%.

In Bezug auf die Interpretation sind die Grenzen des NIPT gut erfasst. Falsch positive Ergebnisse können aufgrund eines Plazentamosaiks, eines «verschwindenden» Zwillinges [4], seltenerer Ursachen wie eines mütterlichen Mosaiks (am häufigsten bei den Geschlechtschromosomen beobachtet [5]), einer mütterlichen Neoplasie [6] oder einer Transplantation auftreten. Falsch negative Ergebnisse können aufgrund einer fetoplazentaren Diskordanz, einer schwachen fetalen DNA-Fraktion oder einer Triploidie entstehen.

Da die analysierte fetale DNA aus der Plazenta stammt, muss jedes positive Ergebnis zwingend durch die Analyse einer invasiven Entnahme bestätigt werden. Diese invasiven Analysen werden vom ZIS ebenfalls in Zusammenarbeit mit dem HUG angeboten.

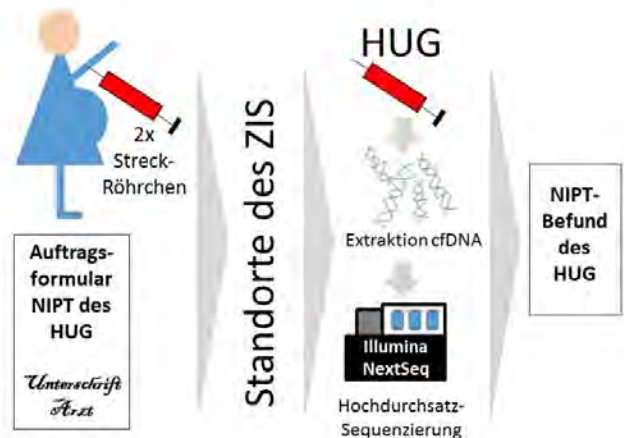


Abb. 1 : Vom ZIS in Zusammenarbeit mit dem HUG angebotenes NIPT-Verfahren

### Praktische Aspekte

Mit der Einführung des NIPT bietet das ZIS eine vollständige pränatale Analyse an: den kombinierten Ersttrimestertest (im ZIS durchgeführt), den NIPT und die invasiven pränatalen Analysen. Die Blutentnahme für den NIPT erfolgt in zwei Röhrchen mit peripherem Blut vom Typ Streck, welche die cfDNA stabilisieren und vom Labor geliefert werden. Das ZIS organisiert den Transport der Röhrchen von den Standorten des Spital Wallis und Riviera-Chablais sowie von den privaten Arztpraxen ins HUG. Nach der Analyse wird das Ergebnis vom HUG direkt dem Auftrag gebenden Arzt mitgeteilt. Die Ergebnisse liegen 5-8 Tage nach der Entnahme vor. Bei Fragen betreffend das Testergebnis steht die Verantwortliche des Labors für molekulare Zytogenetik in Genf telefonisch oder über E-Mail zur Verfügung. Die Analyse mittels NIPT wird gemäss der eidgenössischen Liste der Analysen mit 800 Taxpunkten verrechnet.

### Literatur

- Lo et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997 Aug 16;350(9076):485-7.
- Taneja et al. Noninvasive prenatal testing in the general obstetric population: clinical performance and counseling considerations in over 85 000 cases. *Prenat Diagn*. 2016 Mar;36(3):237-43.
- Grömminger et al. Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. *J Clin Med*. 2014 Jun 25;3(3):679-92.
- Benn et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):15-33.
- Wang et al. Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;54(5):527-31.
- Bianchi et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):162-9.
- Empfehlungen des BAG: Expertenmeinungen n°45 und n°52 der « Gynécologie Suisse » ([www.sggg.ch](http://www.sggg.ch))

### Kontaktpersonen

Frédérique Sloan-Béna  
Thomas von Känel

frederique.bena@hcuge.ch  
thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch