

Ein Interview von Prof. Dr. med. Luigi Raio mit Dr. med. Bernard Conrad,  
FMH Fachverantwortlicher Array-CGH MCL Medizinische Laboratorien AG

## Die wichtigsten Fragen zu den Nicht Invasiven Pränatalen Tests (NIPTs)



**PD Dr. med. Bernard Conrad**  
FMH Fachverantwortlicher Array-CGH MCL  
Medizinische Laboratorien AG

Die pränatale Diagnostik, die Ultraschalluntersuchung generell und das sog. Screening nach Chromosomenstörungen, speziell nach Trisomie 21 (Down Syndrom), werden meistens in einem Atemzug genannt und doch verbergen sich dahinter ganz unterschiedliche Aufgaben und Erwartungen, insbesondere bei unseren schwangeren Klientinnen. Vor allem der Risikostratifizierung nach Trisomien, im Rahmen des Ersttrimesterultraschalls zwischen der 12.–14. Woche, hat in den letzten 15 Jahren zu einer massiven Senkung der invasiven Diagnostik und zu einer Steigerung der Detektionsrate v.a. für Trisomie 21 geführt. Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet ist die Einführung der sog. nichtinvasiven pränatalen Diagnostik, kurz NIPT (oder NIPD) genannt, welche diesem Trend noch einen deutlichen Schwung gegeben hat.

Die Rate der sog. falsch positiven Befunde ist noch weiter und stark gesunken bei einer leichten Steigerung der Detektionsrate für Down Syndrom. Der negative Vorhersagewert dieser NIPT's ist ähnlich hoch wie beim Ersttrimestertest.

Wir wurden in den letzten Jahren überschwemmt mit Informationen welche uns die Sterne vom Himmel versprochen haben und auch in den Köpfen und Herzen unserer Klientinnen haben diese ungefilterten Pressemitteilungen noch mehr diese Haltung des „alles machbaren“, des „alles ausschliessbaren“ geschürt. Das Bundesamt für Gesundheit zusammen mit einer Arbeitsgruppe der Akademie für feto-maternale Medizin hat vor gut einem Jahr Richtlinien definiert wie dieser neue Test implementiert werden soll und v.a. wer die Kosten tragen soll. Aus dieser Optik heraus ist die *Frauenheilkunde aktuell* sehr froh, PD Dr. med. Bernard Conrad begrüßen zu dürfen. PD Conrad war von Anfang an in der Einführung und Weiterentwicklung dieser NIPT's involviert.

***Frauenheilkunde aktuell:*** *Wie hat sich das Verhältnis zwischen invasiver Abklärung und NIPT in den letzten Jahren in der Schweiz verändert?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Für Schwangere mit einem durchschnittlichen Risiko wurde die invasive Abklärung weitgehend durch NIPT ersetzt.

***Frauenheilkunde aktuell:*** *Hat die Anzahl der Frauen welche einen NIPT wählen zugenommen seit der ersten Einführung solcher Tests und hat sich dies seit den Empfehlungen des BAG im Juli 2015 verändert?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Auf den zweiten Teil der Frage können wir genau antworten, weil wir daran sind im Auftrag des BAGs diese Statistiken zu erheben: seit Kostenübernahme hat das Test-Volumen etwa 25% zugenommen. Zuvor haben wir gegenüber der Ausgangslange keine starken Schwankungen gesehen.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Der Fokus des genetischen Screenings in der CH (und generell) war und ist das Down Syndrom. Sollte man dieses Screening auf andere genetische Störungen ausweiten?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Die neuesten Guidelines der amerikanischen Gesellschaft für medizinische Genetik und Genomik ([http://www.acmg.net/docs/NIPS\\_AOP.pdf](http://www.acmg.net/docs/NIPS_AOP.pdf)) schlagen genau das vor, nämlich NIPT auf die Geschlechtschromosomen- und strukturellen Chromosomen-Anomalien (CNVs) auszuweiten. Zudem hat unsere eigene Forschung gezeigt, dass dies zuverlässig durchgeführt werden kann, falls eine genügend komplexe Technik angewendet wird (Genet. Med. 2016. doi: 10.1038/gim.2016.72).

**Frauenheilkunde aktuell:** *laufen wir nicht Gefahr, die falsch Positivrate (und entsprechend die Invasivrate) zu erhöhen und unnötige Ängste zu schüren wenn nach selteneren Krankheiten in der Gesamtpopulation gesucht wird? Zudem sind einige der Anomalien der Geschlechtschromosomen, wie z. B. das Klinefelter Syndrom, nicht unbedingt mit grösseren Problemen assoziiert. Es könnten erhebliche ethische Probleme verursacht werden.*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Die Gefahr besteht natürlich. Entsprechend sollte, wie wir das vorgemacht haben, auf einige kritische Punkte geachtet werden:  
I) qualifizierte Beratung vor- und nach der Testung  
II) eine rigorose Implementierung auf technischer Ebene der Interpretation von Signalstärke, fetaler Fraktion und einem Anreicherungsverfahren der fetalen Fraktion. So können seltener Anomalien gleich zuverlässig wie die häufigen nachgewiesen und die Falschpositivrate um etwa einen Faktor zehn gesenkt werden. Tatsächlich muss anlässlich einer vorgeburtlichen Beratung bei Geschlechtschromosomenanomalien speziell darauf geachtet werden, dass diese oft Zufallsbefunde darstellen und in der Regel häufig erst im Erwachsenenalter bei der Abklärung von Fertilitätsstörungen nachgewiesen werden.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Was ist Ihre Meinung zum aktuellen Konzept des Trisomiescreenings basierend auf den Ersttrimesterultraschallschall zur Risikostratifizierung?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Diese Strategie entspricht dem aktuellen Stand der biomedizinischen Evidenz. Obwohl das Trisomiescreening gut bekannte Limitierungen bezüglich Zuverlässigkeit hat, erlaubt es eine qualifizierte morphologische Beurteilung um einerseits nichtgenetische Probleme zu erfassen, und andererseits, bei Hochrisikoschwangerschaften, kostbare Zeit zu sparen indem sofort Risikoangepasste analytische Verfahren gewählt werden (chromosomale Mikroarray-Analyse, und/oder Gen-Sequenzierung).

**Frauenheilkunde aktuell:** *Gibt es immer noch viele welche den Test vor diesem Zeitpunkt machen?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Einige Anbieter erliegen der Versuchung, all das zu machen was technisch machbar ist, und verlieren das Augenmass für das medizinisch sinnvolle.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Was für ein Potential steckt eigentlich hinter diesem Test? Gibt es auch andere Einsatzmöglichkeiten? Ich denke da v.a. an Blutgruppeneigenschaften des Feten bei immunisierten Frauen?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Ja, Blutgruppeneigenschaften sind ein gutes Beispiel; andere betreffen den Nachweis schwerwiegender Erbkrankheiten, welche jetzt schon im Rahmen der invasiven Diagnostik aktiv gesucht werden (z. B. zystische Fibrose).

**Frauenheilkunde aktuell:** *Ab wann kann man mit guter Sicherheit das Geschlecht des Feten bestimmen, zum Beispiel bei Fällen mit adrenogenitalem Syndrom (AGS)? Wer macht das in der Schweiz?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Definitiv ein wichtiger Punkt. Der Nachweis des Geschlechts ist ab der 6. Schwangerschaftswoche möglich, die Zuverlässigkeit nimmt aber mit dem Gestationsalter zu (JAMA 2011; 306:627–636). Insgesamt muss der Zeitpunkt mit der spezifisch angewendeten Methode und dem Gestationsalter abgestimmt werden. International gibt es einige erfahrene Anbieter (Grossbritannien, Frankreich), in der Schweiz bietet dies z. B. Aurigen seit einigen Jahren an.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Das BAG schliesst Zwillinge noch aus was NIPT angeht. Wie ist der Stand des Wissens bei Mehrlingen?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Hier muss zwischen mono- und dichorialen Gemini unterschieden werden. Erste können wie Einlingsschwangerschaften behandelt werden, bei letzteren muss die untere zuverlässige Schwelle der fetalen Fraktion angepasst werden (8–10%, statt 3–4%).

**Frauenheilkunde aktuell:** *In was unterscheiden sich die vers. NIPT's bzw. gibt es solche welche für spezielle Indikationen besser sind als andere?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Die meisten beruhen auf Hochdurchsatz-Sequenzierung (NGS), einige benutzen Mikro-array-Technologie; dann weisen die einen das gesamte Genom nach, während andere sich auf klinisch relevante Unterregionen beschränken. Die meisten, aber lange noch nicht alle, haben die Messung der fetalen Fraktion integriert. Dann gilt es, das nachgewiesene Anomalie-Spektrum zu berücksichtigen, welches auf die drei häufigsten Trisomien beschränkt ist, oder andere Aberrationen miteinfassen kann (z. B. Geschlechtschromosomen, CNVs, seltene autosomale Trisomien). Was die Implikationen dieser Testunterschiede angeht, so erscheint wichtiger, dass eine seriöse klinische Validierung und Aufarbeitung der nachgewiesenen Anomalien stattgefunden hat, als prinzipielle Testunterschiede.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Gibt es Kontraindikationen für einen NIPT aus Sicht eines Genetikers?*

**PD Dr. med. Bernard Conrad:** Wie erwähnt gilt es, bei Hochrisikoschwangerschaften keine unnötige Zeit zu verlieren, weshalb der sequentielle Einsatz von FISH, Mikroarray und Sequenzierung sicher schneller und zuverlässiger zielführend ist. Dies trifft speziell bei stark erhöhter Nackentransparenz (NT>95%ile oder sogar >3.5mm) und fetalen Fehlbildungssyndromen zu.

**Frauenheilkunde aktuell:** *Vielen Dank für dieses spannende Interview!*