

## Ersttrimester-Screening und/oder NIPT?

Die Schweiz war eines der ersten Länder weltweit, welche den (nicht-invasiven) DNA-Test bereits 2015 in den Ersttrimesterscreening-Algorithmus provisorisch implementiert hat. Nach einer Evaluationsphase von zwei Jahren wurde im Juni 2017 die Leistungspflicht zuhanden der obligatorischen Krankenpflegeversicherung auf Verordnung des EDI verpflichtend, wenn die Kriterien erfüllt waren, welche im Expertenbrief No 45 und in der späteren Revision No 52 erfüllt

wurden (Tabelle 1) (1, 2). Das BAG ist in den folgenden zwei Jahren zum Schluss gekommen, dass mit dem vorgeschlagenen Screeningkonzept unnötige invasive Abklärungen (CVS, AC) verhindert werden konnten. Der Ersttrimestertest ist zu einem wichtigen Instrument in der allgemeinen Beratung, für das Screening nach Trisomien, zum Ausschluss von strukturellen Fehlbildungen, zur Klassifizierung von Mehrlingen und neu auch zur Beurteilung des Präeklamp-

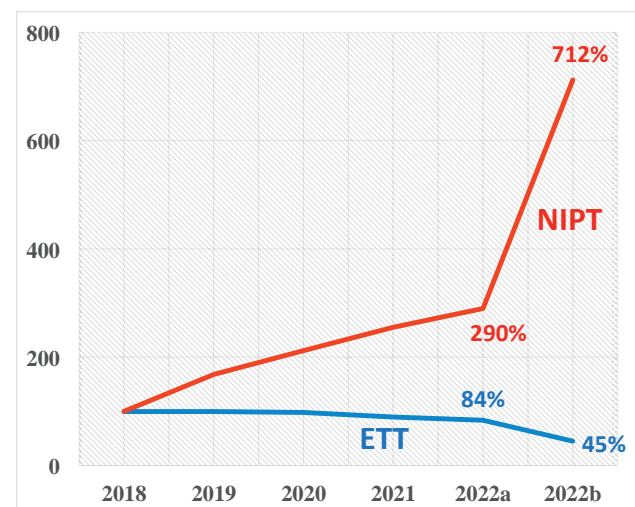
Tabelle 1. Die „10 Gebote“ in der Schweiz

1.	Jede Schwangere muss umfassend über die Möglichkeiten, Vor- und Nachteile der verschiedenen Testverfahren (ETT, NIPT, invasive Abklärungen) und deren Testperformance informiert und dieses Gespräch auch dokumentiert werden.
2.	Falls die Schwangere ein Trisomiescreening zulasten der Grundversicherung wünscht, muss als erstes der ETT korrekt durchgeführt werden. Bei einem Risikowert für Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1 : 1000$ und normalem Ultraschallbefund wird der NIPT von den Krankenkassen übernommen. Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 von $\geq 1 : 380$ am Termin, ist die Krankenkasse zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) weiterhin verpflichtet.
3.	NIPT bei Mehrlingen ist weniger gut dokumentiert und wird von der Krankenkasse – im Gegensatz zum ETT – nicht übernommen (Revision No 52: wird übernommen). Beträgt das Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 $\geq 1 : 380$ am Termin, ist auch bei Mehrlingen die Pflicht zur Kostenübernahme einer invasiven Diagnostik (CVS, AC) gegeben.
4.	Weisen auffällige Ultraschallbefunde auf eine Chromosomenstörung hin, ist ein NIPT primär nicht indiziert, da eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass auch andere Chromosomenstörungen als Trisomie 21, 18 oder 13 vorliegen könnten. Entsprechend sollte eine invasive Abklärung diskutiert bzw. der Schwangeren die Einholung einer „Expert Opinion“ angeboten werden.
5.	Jeder pathologische NIPT-Befund muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden, bevor man z. B. einen Abbruch der Schwangerschaft diskutiert. Eine Chorionzottenbiopsie ist akzeptabel unter der Voraussetzung, dass Zellen des Zottenmesenchyms (z. B. mittels QF-PCR oder FISH) untersucht werden.
6.	Die Labors müssen die fDNA-Fraktion angeben.
7.	Falsch positive NIPT-Testresultate (auffälliger NIPT und normaler Karyotyp) bedürfen einer gesonderten Betrachtung, da sie auf einem Mosaizismus in der fetoplazentaren Einheit, einem vanishing twin oder anderen seltenen Ursachen (z. B. Mosaizismus bei der Mutter, Tumore, Transplantationen) beruhen können. Biologisch und/oder technisch bedingt sind falsch-positive Befunde häufiger, wenn seltene Chromosomenanomalien (z. B. Mikrodeletionen) oder numerische Anomalien der Geschlechtschromosomen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Ein deutlich reduzierter positiver Vorhersagewert gilt auch für die häufigen Trisomien bei sehr niedrigem Ausgangsrisiko.
8.	Falls der NIPT kein Resultat ergeben hat und ein erhöhtes Risiko für Aneuploidien besteht, empfiehlt sich, eine Fachperson für fetomaternale Medizin hinzuzuziehen, um die beste Methode zur weiteren Pränataldiagnostik zu bestimmen.
9.	Eine routinemässige Untersuchung auf Mikrodeletionen mittels NIPT ist zur Zeit nicht indiziert, da noch ungenügende Daten und Erfahrungen dazu vorliegen
10.	Die neuen NIPT sind wie die invasive Diagnostik dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) unterstellt und bedürfen deshalb einer ausführlichen Aufklärung, einer angemessenen Bedenkzeit und einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Aufklärung sollte auch die Möglichkeit seltener unerwarteter Befunde (mütterliche Krankheiten) enthalten.

sie-Risikos geworden (2). Die gute Ausbildung unserer KollegInnen und die hohe Qualität der Schweizer Labors haben zu diesem Erfolg ganz wesentlich beigetragen. Nach dem Schweizer Konzept ist ein NIPT nur dann vorgesehen, wenn sonographisch keine strukturellen Fehlbildungen gesehen werden, aber das individualisierte Risikoprofil basierend auf Alter, Nackentransparenz und Biochemie (PAPP-A und  $\beta$ hCG)  $\geq 1 : 1000$  (und  $\leq 1 : 10$ ) beträgt. Meine Erfahrung aus den letzten Jahrzehnten ist so, dass wir von einer Invasivrate von knapp 500 Eingriffen pro Jahr auf nun ca. 130 Eingriffe gesunken sind mit einer Detektionsrate für Aneuploidien von knapp 60%! Aus den Eurocat-Registern können wir entnehmen, dass die Schweiz (vertreten mit Daten aus dem CHUV) an oberster Stelle figuriert, was die Performance des Trisomiescreenings anbelangt. Die Einführung der „DNA-gepowerten“ Testverfahren kombiniert mit einem sorgfältigen und strukturierten Ultraschall-screening und einer weisen Haltung der Politik stellt somit eine Erfolgsgeschichte dar. Eigentlich können wir stolz sein und wie früher die Dänen nun als Vorbild in Europa gelten.

Wie sieht es in unserem nördlichen Nachbarland aus? Nun, seit dem 1. Juli 2022 werden die Kosten für den NIPT in Deutschland von den Gesundheitskassen sehr liberal übernommen, während der Ersttrimester-Ultraschall weiterhin keine Pflichtleistung ist. Das ist aus Schweizer Sicht schwierig nachzuvollziehen und auch die FMF Deutschland warnt vor einer „unüberlegten“ Einführung eines NIPT losgelöst vom Ultraschall (4). Deshalb schlägt man ein Konzept vor, wie wir es in der Schweiz schon seit Jahren pflegen. Mit keinem Wort werden aber die Errungenschaften und Erfahrungen des „kleinen Ländle“ gewürdigt. Das erstaunt mich etwas, zumal gewisse Co-Autoren des erwähnten Artikels die Schweizer Situation ganz gut kennen. Zurecht fürchten die KollegInnen der FMF Deutschland einen Einbruch in der Qualität des Erst-

trimester-Screenings. Eiben B. et al. zeigen, dass es seit der Einführung der Kassenzulässigkeit des NIPT zu einem dramatischen Einbruch der Anzahl Ersttrimestertests gekommen ist, während die durchgeführten NIPT's exponentiell zugenommen haben (5) (Graphik 1). Wenn man diese Trends anschaut, muss man jedenfalls davon ausgehen, dass die Detektionsrate von Trisomie 21, 18 und 13 etwas besser abschneiden wird nur mit einem NIPT, aber nur marginal. Ich befürchte aber, dass die häufigeren Probleme, wie das Verpassen von strukturellen Fehlbildungen, Fehlklassifizierung von Mehrlingen etc., zunehmen werden. Diese Erfahrung haben wir in den Anfangszeiten der Einführung des NIPT auch gemacht. Was mir aber viel mehr Sorgen bereitet, ist ein möglicher Anstieg von unnötigen Schwangerschaftsabbrüchen wegen frühem NIPT, d.h. vor der Möglichkeit einer invasiven Überprüfung mittels einer Chorionzottenbiopsie und noch innerhalb der Fristenlösung für einen straffreien Schwangerschafts-



Graphik 1. Trends und prozentueller Anteil von durchgeführten ETT und NIPT vor und nach Einführung der Kassenzulässigkeit (2022a versus 2022b) in Deutschland

---

abbruch. Daneben ist die Kostenfrage dieser Entscheidung in Deutschland meines Wissens noch nicht geklärt worden.

#### Literatur

1. Expertenbrief No 42. Pränatales Screening: Neues Modell
2. Expertenbrief No 52. Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien
3. Expertenbrief No 57. Risikospezifizierung Präeklampsie im 1. Trimester
4. Merz E. et al. Die Rolle des Ersttrimester-Screenings nach Einführung von NIPT als Kassenleistung. Ein Konsensus-Statement der Fetal Medicine Foundation (FMF) Deutschland. Ultraschall in Med 2023; 44:600–5
5. Eiben B. et al. Ersttrimesterscreening in Deutschland nach Einführung von NIPT als Kassenleistung. Ultraschall in Med 2023;23:327–8