

medica

MEDIZINISCHE LABORATORIEN Dr. F. KAEPELI AG

ETT und NIPT

Abklärungen im 1. Trimester

Informationen für die Arztpraxis



www.medica.ch

Der klassische Ersttrimestertest (ETT)

Ziel

Mit Hilfe des ETT ist es möglich, schwangeren Frauen mit einem grenzwertigen oder erhöhten Trisomie-Risiko den NIPT (Nicht Invasiver Pränatal Test) oder einen invasiven Pränataltest (Fruchtwasser- oder Chorionzotten-Untersuchungen) gezielt anzubieten. Der ETT wird von den Krankenkassen erstattet und kann allen Schwangeren angeboten werden, unabhängig ihres Alters. Ein zuvor durchgeführter ETT ist Voraussetzung für die Erstattung eines NIPT (s. u. NIPT).

>> **Risikokollektiv eingrenzen**

Methode

Mit den Parametern Alter der Schwangeren, Biochemie (PAPP-A und β -HCG) und der Nackentransparenz werden durch einen Algorithmus entsprechend dem verwendeten Computerprogramm die Risiken für das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 und 13 bestimmt.

>> **Alter, Ultraschall und Biochemie**

Alter

Die Höhe des Hintergrundrisikos (Basisrisiko) als auch das kombinierte Risiko (Schlussrisiko) ist unterschiedlich, wenn man es auf den Zeitpunkt der Blutabnahme oder auf den Termin bezieht. Grund hierfür ist, dass der Grossteil der Schwangerschaften mit einer Trisomie mit einem Abort endet und somit das Risiko insgesamt kleiner wird, je weiter die Schwangerschaft nach vorne rückt. Besonders deutlich zeigt sich dieser Effekt bei den Trisomien 18 und 13.

Risiko aufgrund des mütterlichen Alters. Vergleich in 12. SSW und am Termin:

Alter	T21-Risiko 1:		T18-Risiko 1:		T13-Risiko 1:	
	12. SSW	Termin	12. SSW	Termin	12. SSW	Termin
20	1020	1530	2480	18 010	7830	42 420
25	900	1350	2200	15 950	6930	37 570
30	600	890	1460	10 550	4580	24 860
35	240	360	580	4200	1830	9900
40	60	100	160	1140	490	2680

Modifiziert und gerundet nach Snijders, Ultrasound Obstet Gynecol, 1999

Ultraschall

Die fetale Nackentransparenz liegt bei der Mehrheit aller Feten mit einer Trisomie 21 über der 95. Perzentile. Die Qualität der Messung ist entscheidend für die Berechnung des Risikos. Die Nackentransparenz wird im medianen Sagittalschnitt im Bereich der grössten Dicke gemessen. Mit derselben Bildeinstellung sollte auch die Scheitel-Steiss-Länge (SSL: 45–84 mm) gemessen werden. Diese Messung dient der Feststellung des exakten Gestationsalters. Um eine exakte Messung sicherzustellen, sollte der Fetus mehr als 75% der Bildfläche einnehmen.

Biochemie

PAPP-A (Pregnancy associated Plasma Protein A) und freies β -HCG (freie Untereinheit des humanen Choriongonadotropins) werden von der Plazenta gebildet. Bei einer Trisomie 21-Schwangerschaft ist in der Regel das freie β -HCG erhöht und das PAPP-A erniedrigt. Bei einer Schwangerschaft mit Trisomie 13 oder 18 sind beide Parameter stark erniedrigt.

Computerprogramme zur Risikoevaluation

Für SGUMGG zertifizierte Gynäkologinnen und Gynäkologen wird mit der Software FastScreen (FMF Deutschland) gerechnet, für nicht zertifizierte Ärzte mit der Software PRISCA. Die Algorithmen zur Risikoberechnung sind von Programm zu Programm unterschiedlich, aber insgesamt gesehen gut vergleichbar. Durch die Möglichkeit eines Audits und der damit verbundenen Re-Zertifizierung ist FastScreen das offizielle, von der SGUMGG empfohlene und unterstützte Programm.

Statistik

Cut-off

So wie das Hintergrundrisiko («Altersrisiko»), bezieht sich auch das kombinierte Risiko («Schlussrisiko» aus Alter, Biochemie und NT) entweder auf das Blutentnahmedatum im 1. Trimester oder auf den Termin. Folglich sind die Cut-offs als auch die errechneten Risiken unterschiedlich.

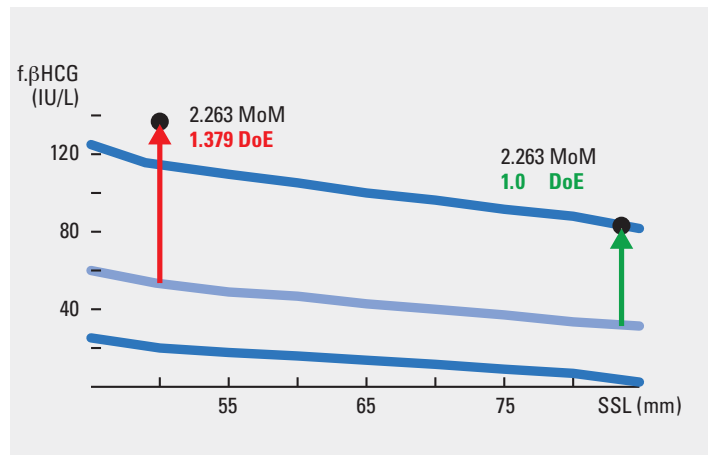
Programm	Zeitpunkt	Angabe Risiko	Cut-off	Audit-Export
FastScreen	Blutentnahme		1:300	Ja
PRISCA	Termin		1:380	Nein

MoM und DoE

Da sich die Konzentrationen der beiden biochemischen Parameter im ersten Trimester stark verändern, wird nicht mit absoluten Werten, sondern immer mit der Abweichung vom Mittel kalkuliert. Die Abweichung wird als MoM oder als DoE angegeben.

MoM bedeutet «multiple of the median», d.h. Vielfaches vom mittleren Wert. Ein MoM von 1 entspricht genau dem Median, ein Wert von 0.5 sagt aus, dass der gemessene Wert halb so gross ist und ein Wert von 2 bedeutet doppelt so hoch als der Median. DoE bedeutet «degree of extremeness» und er zeigt, wo der Wert innerhalb des Referenzbandes (5. bis 95. Perzentile) liegt. Ein Wert von 0 liegt genau auf der 50. Perzentile. Ein Wert von 1 liegt genau auf der 95. Perzentile und -1 auf der 5. Perzentile. Im Gegensatz zum MoM zeigt der DoE an, ob sich ein Messwert noch innerhalb des Normbereichs (Referenzband 5. bis 95. Perzentile) befindet oder nicht.

Beispiel für 2 Messwerte mit unterschiedlichem DoE bei gleichem MoM:



Merz, Thode et al. (2008). Ultraschall Med 29(6): 639-45

Detektionsrate

Die Detektionsrate beträgt beim zertifizierten Programm 89% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5%.

Zeitpunkt Blutabnahme und Ultraschall

Während der Ultraschall nur zwischen der vollendeten 11. und der 14. SSW (SSL 45–84 mm) durchgeführt wird, ist die Blutentnahme schon ab der 10. SSW möglich. Im Labor werden dann die biochemischen Werte zusammen mit den Ultraschalldaten zusammengeführt. Natürlich können auch Blutentnahme und Ultraschall wie bisher am gleichen Tag erfolgen.

- **Einzeitiges Vorgehen (Blutentnahme und Ultraschall am selben Tag)**
SSW 11+1 bis 14+0 (SSL 45–84 mm)
- **Zweizeitiges Vorgehen (Blutentnahme vor dem Ultraschall)**
Blutentnahme: ab SSW 9+0 (ab SSL 24 mm)
Ultraschall: SSW 11+1 bis 14+0 (SSL 45–84 mm)

Qualitätssicherung durch Zertifizierung

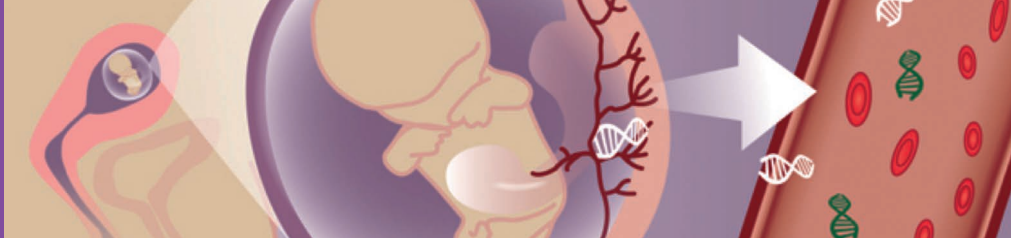
Da der Parameter «Nackentransparenz» einen grossen Einfluss auf das Schlussrisiko hat, ist es wichtig, dass bei der Messung bestimmte Qualitätskriterien eingehalten werden. Von den Fachgesellschaften SGGG und SGUMGG werden regelmässig Ultraschall-Kurse angeboten. Auch die Labore müssen bestimmte Bedingungen erfüllen (z. B. Anzahl Fälle, Geräte, Organisation), um zertifiziert zu werden.

ETT als Voraussetzung der Kostenübernahme des NIPT

Ein NIPT (Nicht invasiver Pränatal-Test) wird nach vorangegangenem Ersttrimester-Test mit einem Risiko > 1:1000 (z. B. 1:520 oder 1:800) von den Krankenkassen übernommen. Bei sehr hohem Risiko (grösser als 1:50) und bei Ultraschallauffälligkeiten ist eine invasive Diagnostik indiziert.

Präanalytik

Durch Hitzeinwirkung kann der Marker HCG in seine Untereinheit freies β -HCG gespalten werden und so zu falsch positiven Resultaten führen. Auch Hämolyse im Vollblutröhrchen kann die Werte verfälschen. Die Präanalytik (siehe Auftragsformular) sollte eingehalten werden. Das Zusenden von Vollblutröhrchen ist zu vermeiden.



Der Nicht Invasive Pränatal-Test (NIPT) harmony™

Methode

Beim NIPT (Nicht-invasiver Pränatal-Test) wird zellfreie DNA (cff-DNA) des Fetus aus dem Blut der Mutter untersucht. Diese cff-DNA beträgt ca. 10% der zellfreien DNA im mütterlichen Blut und mit ihrer Hilfe können die Trisomien 13, 18, 21 und gonosomale Störungen ausgeschlossen werden. Vereinfacht dargestellt wird diese cff-DNA vermehrt, sequenziert und den einzelnen Chromosomen zugeordnet. Mit bioinformatischen Methoden wird dann das Risiko auf das Vorliegen einer Trisomie bestimmt. Die Befundzeit beträgt nur wenige Tage und die Sensitivität beträgt nahezu 100%. Derzeit werden verschiedene Tests angeboten, die auf unterschiedlichen Methoden beruhen.

Wann soll ein NIPT durchgeführt werden

Der NIPT (Harmony-Test) kann ab der 10.SSW (SSL 35 mm) durchgeführt werden. Die Mindestmenge an cff-DNA muss 4% betragen. Zu niedrige Mengen sind möglich bei Schwangeren mit hohem BMI und bei zu tiefer Schwangerschaftswoche. Die Angabe des kindlichen Geschlechts an die Patientin darf gemäss KLV erst ab der vollendeten 12. SSW erfolgen.

NIPT und auffälliger Ultraschall

Bei auffälligen Ultraschallbefunden (z.B. NT grösser als 95. Perzentile) ist ein NIPT nicht zu empfehlen, da diese auch auf andere genetische Syndrome hinweisen können, die nur durch eine Karyotypisierung oder Array-CGH nach einer CVS oder Amniozentese nachweisbar sind.

Derzeit muss noch jeder auffällige NIPT durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden. Besteht also ein dringender Hinweis auf eine Trisomie oder andere genetisch bedingte Auffälligkeit, so bleibt die invasive Diagnostik weiterhin der Goldstandard.

NIPT bei speziellen Konstellationen (z.B. Zwillinge, IVF)

Es ist möglich, einen NIPT auch bei IVF-Schwangerschaften und Zwillingsschwangerschaften durchzuführen. Für die Berechnung ist es wichtig, ob eine Eizellspende vorliegt. Auch die Angabe eines «vanishing twin» ist von grosser Bedeutung, da ansonsten die Gefahr falsch-positiver wie auch falsch-negativer Befunde besteht.

Warum harmony™ Test?

Die Detektionsrate des Harmony-Tests für Trisomie 21 beträgt 99,7%. Die Fehlerquote liegt sehr tief bei 0.06%.

Der Harmony-Test weist die höchste Erfolgsrate auf und hat nur 1.7% Testversager aus der ersten Blutentnahme, bei Wiederholung reduziert sich dieser Anteil auf 0.7%. Er ist auch unter Heparintherapie zuverlässig und ist bei allen Schwangerschaften (IVF, IVF mit Eizellspenden und Zwillingen) möglich. Die Befundzeit ist mit 3 bis 4 Tagen die derzeit kürzeste unter allen NIPT-Anbietern.

Methodik harmony™ Test

Die zellfreie DNA wird aus dem Plasma der mütterlichen Blutprobe isoliert. Die fetale DNA wird mithilfe ihrer spezifischen Länge angereichert. Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) werden dann selektiv Bereiche der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y amplifiziert (DANSR-Technologie). Die markierte DNA wird auf einen sogenannten Array gegeben und die Menge an fluoreszierender DNA wird gemessen und bioinformatisch ins Verhältnis zu den Referenzsequenzen gesetzt.

Weitere Informationen erhalten sie gerne auf Anfrage.

Ansprechpartner

Dr. Ute Wiedemann

T 044 269 99 82 | ute.wiedemann@medica.ch
(Ersttrimesterscreening, Medizinische Genetik)

Dr. Dieter von Au

T 044 269 99 83 | d.vonau@medica.ch
(Ersttrimesterscreening, Medizinische Genetik)

Dr. Alois Flaviano

T 044 269 99 94 | a.flaviano@medica.ch
(Ersttrimesterscreening)

medica

MEDIZINISCHE LABORATORIEN Dr. F. KAEPELI AG

Alle Fachgebiete unter
einem Dach



medica

MEDIZINISCHE LABORATORIEN Dr. F. KAEPELI AG
Wolfbachstrasse 17, Postfach, 8024 Zürich
Telefon 044 269 99 99, Fax 044 269 99 09
info@medica.ch www.medica.ch

www.medica.ch