

Marion Krüger, Ute Wiedemann, Dieter von Au<sup>1</sup>

# Risikoassessment in der Frühschwangerschaft

**Der Ersttrimestertest gehört zu den Routineuntersuchungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Er dient dazu, das Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 und 13 zu bestimmen. Mit einem Algorithmus wird aus dem Alter der Mutter, den biochemischen Parametern PAPP-A und  $\beta$ -HCG und der im Ultraschall gemessenen fetalen Nackentransparenz das individuelle Risiko der Schwangeren bestimmt.**

## Ersttrimestertest

Der Ersttrimestertest (ETT) wird bei 70–80% der 84 000 Schwangerschaften in der Schweiz durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Screeninguntersuchung zur Ermittlung des individuellen Risikos der Schwangeren für eine Schwangerschaft mit Trisomie 21, 18 und 13. Die Trisomie 21 (Down-Syndrom) ist die häufigste Trisomie. Sie geht mit geistiger Behinderung einher, und oftmals sind auch andere Organe, wie z.B. das Herz, betroffen. Mit zunehmendem Alter der Mutter wird das Risiko für eine Schwangerschaft mit Trisomie 21 grösser. Die Trisomien 13 und 18 sind viel seltener als die Trisomie 21 und mit schwersten Fehlbildungen verbunden, die das Überleben der betroffenen Kinder in den meisten Fällen unmöglich machen. Der ETT ist darauf ausgerichtet, schwangeren Frauen mit einem grenzwertigen oder erhöhten Trisomierisiko den NIPT (nicht invasiver Pränataltest) oder eine invasive pränatale Diagnostik (Fruchtwasser- oder Chorionzottenuntersuchungen) gezielt anzubieten. Der ETT wird von den Krankenkassen erstattet und kann allen Schwangeren angeboten werden, unabhängig ihres Alters. Mithilfe der Parameter Alter der Schwangeren, Biochemie (PAPP-A und  $\beta$ -HCG) und der im Ultraschall gemessenen Nackentransparenz werden durch einen Algorithmus die Risiken für das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 und 13 bestimmt.

Nackentransparenz: 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.



Ultraschallmessung der fetalen Nackentransparenz

## Biochemie

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

Risikoberechnung: Für SGUMGG-zertifizierte Gynäkologinnen und Gynäkologen wird mit der Software Fast-Screen (FMF Deutschland) gerechnet. Während der Ultraschall nur zwischen der vollendeten 11. und der 14. SSW (Scheitel-Steiss-Länge 45–84 mm) durchgeführt wird, ist die Blutentnahme schon ab der 10. SSW möglich. Im Labor werden dann die biochemischen Werte mit den Ultraschalldaten zusammen-

## Evaluation des risques en début de grossesse

Le test du premier trimestre (TPT) fait partie des examens de routine au cours du premier trimestre de grossesse. Il sert à déterminer les risques de survenue d'une trisomie 21, 18 ou 13. Un algorithme permet de déterminer le risque individuel de la femme enceinte à partir de l'âge de la mère, des marqueurs biochimiques PAPP-A et  $\beta$ -HCG et de la clarté nucale fœtale mesurée par ultrasons. Le TPT est effectué quasiment sur l'ensemble des femmes enceintes. Si le risque combiné est supérieur à 1/1000, le TPNI (test prénatal non invasif) est également remboursé par les caisses-maladie. Lors de cet examen, l'ADN fœtal qui baigne dans le sang de la mère subit un test concernant ces mêmes risques de trisomie avec des méthodes de génétique moléculaire avec utilisation de la bio-informatique. Plus la part d'ADN fœtal est importante, plus le test est sûr.

geführt. Natürlich können auch Blutentnahme und Ultraschall am gleichen Tag erfolgen.



Scheitel-Steiss-Länge im Ultraschall zur Bestimmung des Gestationsalters

Aus der Kombination von Alter der Mutter, Anamnese (Rauchen, Ethnizität, Diabetes, Trisomie in der vorgängigen Schwangerschaft, Gewicht), Nackentransparenz, Konzentration der biochemischen Marker und Schwangerschaftswoche (nach Ultraschallmessung der Scheitel-Steiss-Länge) wird das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Trisomie für die laufende Schwangerschaft berechnet. Der ETT hat eine Detektionsrate von ca. 90%, d.h. 10% aller Schwangerschaften mit einer Trisomie 21 haben ein unauffälliges ETT-Testergebnis. Ein NIPT wird im Moment nur nach vorausgegangenem ETT mit einem Risiko  $>1:1000$  (z.B. 1:600) von den Krankenkassen erstattet. Bei sehr hohem Risiko (grösser als 1:50) und bei Ultraschallauffälligkeiten wird anstelle des NIPT die invasive Diagnostik empfohlen.

<sup>1</sup> Marion Krüger, Ute Wiedemann, Dieter von Au, Schweizerische Arbeitsgruppe Ersttrimestertest (CH-1TT)

### Der nicht invasive Pränataltest (NIPT)

Beim NIPT wird zellfreie fetale DNA (cff-DNA), die von der Plazenta des Fetus stammt, im Blut der Mutter untersucht. Diese cff-DNA hat einen Anteil von ca 10% in der gesamten zellfreien DNA im mütterlichen Blut und mit

## Es handelt sich beim NIPT um einen Test, jedoch nicht um ein diagnostisches Verfahren.

ihrer Hilfe können die Trisomien 21, 18 und 13 und gonosomale Störungen ohne invasiven Eingriff zu einem gewissen Grad ausgeschlossen werden. Es handelt sich um einen Test, jedoch nicht um ein diagnostisches Verfah-



Fetale DNA wird ins Blut der Mutter abgegeben.

ren. Mithilfe des «next generation sequencing» (NGS) wird die cff-DNA vermehrt, sequenziert und den einzelnen Chromosomen zugeordnet. Die Sequenzierung kann ungerichtet (shotgun) oder zielgerichtet erfolgen (target sequencing), und die Fragmente werden dann bioinformatisch «gezählt». Andere Verfahren analysieren «single nucleotide polymorphisms» (SNPs). Allen Testverfahren gemeinsam ist der hohe Aufwand bei der bioinformatischen Aufarbeitung der Daten. Der NIPT kann je nach Methode ab der 9. bis 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden, da je nach Testprinzip ein Minimalgehalt an cff-DNA nötig ist. Je höher der Gehalt an fetaler DNA, desto sicherer ist das Testresultat. Zu niedrige Mengen sind möglich bei Schwangeren mit hohem BMI oder bei zu niedriger Schwangerschaftswoche. Die Angabe des kindlichen Geschlechts an die Patientin darf gemäss KLV erst ab der vollendeten 12. SSW erfolgen. Jeder auffällige NIPT muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden, da es immer das Risiko eines falsch-positiven Resultats gibt (u.a. Plazentamosaik).

Bei auffälligen Ultraschallbefunden ist ein NIPT nicht zu empfehlen, da diese auf andere genetische Syndrome hinweisen, die nur durch eine Karyotypisierung oder Array-CGH nach einer

CVS oder Amniozentese nachweisbar sind.

Es ist möglich, einen NIPT auch bei IVF-Schwangerschaften und Zwillingsschwangerschaften durchzuführen. Für die Berechnung nach IVF kann es wichtig sein, ob eine Eizellspende vorliegt. Für Schwangerschaften mit einem «vanishing twin» ist ein NIPT nicht zu empfehlen, da die DNA des abgestorbenen Zwillinges das Resultat verfälschen kann und so falsch-positive und falsch-negative Resultate möglich sind.

Korrespondenz  
uwiedemann64@gmail.com

Die Schweizerische Arbeitsgruppe Ersttrimestertest (CH-1TT) wurde im Jahr 1999 gegründet. Sie setzt sich aus Vertretern von Laboratorien, Genetikern und Gynäkologen zusammen. Das Ziel der Gruppe war und ist es noch immer, dass der Ersttrimestertest in der Schweiz standardisiert durchgeführt wird. Standardisierung bedeutet, dass die gleichen zertifizierten Messgeräte und die gleiche zertifizierte Software zur Berechnung des Risikos verwendet werden. Bei Verwendung der zertifizierten Software muss sichergestellt sein, dass der zuweisende Gynäkologe für die Ultraschalluntersuchung zertifiziert ist. Mit diesen Vorgaben ist es möglich, einen Qualitätsstandard für die Schweiz zu schaffen, sodass jede Patientin, sei es im Tessin, im Aargau oder im Wallis, die gleiche Risikoberechnung bekommen kann.

Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie  
Société Suisse de Chimie Clinique  
Società Svizzera Chimica Clinica  
Swiss Society of Clinical Chemistry

**SAVE THE DATE**  
[www.sgkc2018.ch](http://www.sgkc2018.ch)

eHealth  
Precision Medicine  
Liquid Biopsy  
Big Data  
Companion Diagnostics  
Pediatric & Geriatric Diagnostics

**SGKC / SSCC**  
**JAHRESTAGUNG**  
**ASSEMBLÉE**  
**ANNUELLE 2018**

15.-16. NOVEMBER

**REVOLUTION**  
**DRIVES**  
**EVOLUTION**

FROM MEASURING  
TO UNDERSTANDING

EVENTfabrik - BERN

**Axonlab** **Abbott**  
connecting ideas

**Roche**

**sysmex**

**SHIMADZU**  
Excellence in Science

**SIEMENS**  
**Healthineers**

**EUROIMMUN**  
a PerkinElmer company

**BÜHLMANN**

**IG Instruments**  
smart solutions & service

**datamedgroup**  
[www.datamedgroup.ch](http://www.datamedgroup.ch)

**BIO-RAD**

**CHROMSYSTEMS®**  
DIAGNOSTICS BY HPLC & LC-MS/MS

**SARSTEDT**