

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Krampl-Bettelheim E

**Renaissance der invasiven Diagnostik in Zeiten  
von „non-invasive prenatal testing“ (NIPT) mittels  
cfDNA-Untersuchung**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018; 36 (2)  
(Ausgabe für Österreich), 20-21*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



Speculum

## Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie



# Renaissance der invasiven Diagnostik in Zeiten von „non-invasive prenatal testing“ (NIPT) mittels cfDNA-Untersuchung

E. Krampfl-Bettelheim

Das diagnostische Potential der genetischen Untersuchungen ist gestiegen und die Fehlgeburtenrate durch Punktionen ist gesunken. Daher werden insbesondere bei fetalen Fehlbildungen die Indikationen für eine invasive Diagnostik wieder häufiger gestellt. Einige kleine Studien haben bereits gezeigt, dass mittels pränatal durchgeführtem „whole exome sequencing“ (WES) bis zu 30 % mehr Gendefekte erkannt werden können, wenn die konventionellen Untersuchungen Karyogramm und Microarray nicht diagnostisch waren.

Vor knapp 50 Jahren war die Entwicklung der Zytogenetik so weit, dass es technisch möglich geworden ist, die Trisomie-21 präpartal zu diagnostizieren. Durch transabdominale Punktionen wurde Fruchtwasser gewonnen, damals noch ohne Ultraschall, die darin enthaltenen fetalen Zellen wurden kultiviert und es wurde ein Karyogramm erstellt. Da aufgefallen war, dass vor ältere Frauen Kinder mit Down-Syndrom zur Welt brachten, wurde eine „Altersgrenze“ von 35 Jahren verwendet, um zwischen Niedrig- und Hoch-Risikokollektiv zu differenzieren.

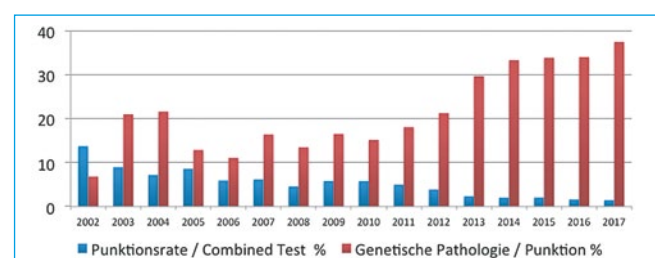
Umfassende Studien haben gezeigt, dass die „Altersindikation“ mit einer Entdeckungsrate von rund 30 % bei einer Falsch-positiv-Rate von 5 % eine relativ ungenaue Screening-Methode auf Trisomie-21 ist. Das Screening auf Down-Syndrom hat daraufhin eine beträchtliche Entwicklung erfahren. Heute ist eine Kombination des Alters mit der fetalen Nackentransparenzmessung und Serumkonzentrationen von fbhCG und PAPP-A (Combined Test), gegebenenfalls ergänzt durch „Placental growth factor“ (plgf) und ein frühes Organscreening, Standard. Damit wird bei der gleichen Falsch-positiv-Rate von 5 % eine Entdeckungsrate von Trisomie-21 von über 90 % erreicht. Die aktuell effektivste Screening-Methode auf Trisomie-21, die Untersuchung der zellfreien DNA aus dem Blut der Schwangeren, hat eine Ent-

deckungsrate von über 99 % bei einer wesentlich niedrigeren Falsch-positiv-Rate von 0,2 %.

Parallel mit dieser Entwicklung haben sich die Punktionen von der Amniozentese im 2. Trimenon zur Chorionzottenbiopsie in der Schwangerschaftswoche 11–13 verlagert. Insgesamt sind die Punktionsraten stark gesunken und der Prozentsatz an genetischen Pathologien pro Punktion ist gestiegen (Abb. 1). Heute kann die Untersuchung der zellfreien DNA aus dem Blut der Schwangeren zusammen mit einer genauen Ultraschalluntersuchung jetzt die früher übliche Punktion aus „Altersindikation“ praktisch ersetzen.

Punktionen sind bei einer hohen Wahrscheinlichkeit für Trisomie-21 im Screening-Test nach wie vor notwendig, um eine Diagnose zu ermöglichen. Und die Trisomie-21 ist die größte Gruppe unter den genetischen Ursachen für geistige Behinderung.

Sobald ein Fetus Dysmorphien zeigt, treten aber andere genetische Veränderungen in den Vordergrund. Dann ist eine Untersuchung der zellfreien DNA kein sinnvoller Test zur weiteren Abklärung mehr. Bei Dysmorphien liegt in 30 % der Fälle eine Trisomie zugrunde, die nach einer Punktion (CVS oder Amniozentese) mit molekulargenetischen Methoden wie FISH oder QF PCR bereits nach einem Arbeitstag diagnostiziert werden können. Ein Karyogramm identifiziert bei weiteren 5 %



1. Genetische Pathologien pro Punktion (Quelle: FetoMed)

eine Imbalance und mittels Microarray werden in weiteren 3–6 % pathogene „copy number variants“ gefunden. Das bedeutet aber, dass zwar in bis zu 40 % aller Feten mit Fehlbildungen eine genetische Ursache gefunden wird, mehr als die Hälfte bleibt aber genetisch undiagnostiziert.

„Next generation whole genome sequencing“ (WGS) und „whole exome sequencing“ (WES) ermöglichen eine viel höhere Auflösung, bis zum einzelnen Basenpaar. Für WGS wird das gesamte Genom, kodierende und nicht-kodierende Regionen, ohne vorherige Selektion sequenziert. Häufiger wird zurzeit WGS klinisch angewandt. Dabei werden selektiv nur die DNA-Regionen sequenziert, die proteinkodierende Exome enthalten. Diese machen 1–2 % des Genoms aus, enthalten aber über 85 % der krankheitsverursachenden Mutationen. Damit können in der Gruppe der Dysmorphien bei weiteren 25–30 % Gendefekte entdeckt werden. Die Interpretation eines WES ist noch häufig schwierig, da es viele Normvarianten gibt, die nicht pathogen sind oder eine unklare Prognose haben. Die Anwendung beschränkt sich zurzeit auf besondere Fehlbildungssyndrome, insbesondere wenn sie wiederholt oder mehrfach in einer Familie auftreten.

## Fehlgeburtenrate

Eine zeitgemäße Information über das diagnostische Potential der invasiven Diagnostik, aber auch über das Fehlgeburtenrisiko ist als Basis für eine Entscheidung der werdenden Eltern von essentieller Bedeutung.

Vor über 30 Jahren wurde die einzige prospektiv randomisierte Studie publiziert, welche das Risiko der Amniozentese mit einer Kontrollgruppe vergleicht. In dieser Studie wurden 4.606 gesunde Frauen im Alter von 25–34 Jahren aus einem Niedrigrisikokollektiv zwischen 14 und 20 vollendeten Schwangerschaftswochen in 2 Gruppen randomisiert: Eine Gruppe hatte eine Amniozentese und eine Gruppe hatte nur eine Ultraschalluntersuchung. Die Fehlgeburtenrate in der Amniozentese-Gruppe war um 1 % höher als die in der Kontrollgruppe.

Eine Amniozentese wurde früher bereits ab 10–14 Schwangerschaftswochen durchgeführt.

Randomisierte Studien haben jedoch gezeigt, dass nach einer Früh-Amniozentese die Fehlgeburtenrate etwa 2 % höher und die Häufigkeit von Klumpfüßen 1,6 % höher ist als nach einer Chorionzottenbiopsie ab der Schwangerschaftswoche 11 oder nach einer Amniozentese ab der Schwangerschaftswoche 16. Frühe Amniozentesen sind daher vollständig durch Chorionzottenbiopsien ersetzt worden, deren Fehlgeburtenrisiko nicht signifikant höher ist als das einer ab der Schwangerschaftswoche 16 durchgeführten Amniozentese.

In der Zwischenzeit sind sowohl Ultraschallgeräte als auch Punktionstechniken kontinuierlich verbessert worden, so dass das Fehlgeburtenrisiko von 1 % für Amniozentese und Chorionzottenbiopsie nicht mehr gilt. Mehrere in letzter Zeit veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass die Fehlgeburtenrate durch Punktionen im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Punktion nicht mehr statistisch signifikant verändert wird. Im Schnitt ist sie nach Amniozentese rund 0,1 % höher als bei Schwangeren, die keine Punktion hatten, und nach CVS ist eine Fehlgeburt um 0,2 % wahrscheinlicher.

Diese Studien und Meta-Analysen umfassen Eingriffe, die an spezialisierten Zentren von gut ausgebildeten Untersuchern durchgeführt wurden. Eine Vielzahl von Veröffentlichungen beschreibt ein höheres Fehlgeburtenrisiko bei Untersuchern, die nur gelegentlich Punktionen durchführen. Entsprechend sollte die Aufklärung der Schwangeren erfolgen.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass zum nahezu sicheren Ausschluss von Trisomien die cfDNA-Untersuchung aus dem Blut der Schwangeren ausreichend ist. Bei Fehlbildungen ist eine umfassendere genetische Diagnostik wie ein Microarray indiziert, in besonderen Fällen ein „Whole exome sequencing“.

Eine besondere Bedeutung kommt der möglichst frühen Diagnostik von Fehlbildungen zu, da umfassendere genetische Untersuchungen mitunter mehrere Wochen dauern.

### **Korrespondenzadresse:**

*Univ.-Doz. Dr. Elisabeth Krampfl-Bettelheim  
FetoMed  
A-1190 Wien, Heiligenstädterstraße 55–63  
E-mail: ekrampl@me.com*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)