



NIPT (Nicht-invasiver Pränataltest) Informationen für Ärzte

Was erfasst der am Institut für Medizinische Genetik angebotene NIPT?

Unser Labor bietet lokal durchgeführte, umfangreich validierte nicht-invasive Pränataltests mittels Illumina® - Hochdurchsatzsequenzierungstechnik aus mütterlichen Blutproben an. Der Basis- und erweiterte Test erfolgen dabei mittels CE-IVD zertifiziertem Illumina-VeriSeq® NIPT-Solution System. Der erweiterte Test wird zusätzlich mit einem Test-Algorithmus ausgewertet, welcher an der Universität Leuven, Belgien, entwickelt (Bayindir et al. EJHG 2015) und in Zusammenarbeit mit der Firma Agilent weiter verbessert wurde.

Der Test kann auf verschiedenen Ebenen in Anspruch genommen werden und erfasst

im Basistest (für die häufigsten fetalen Chromosomenstörungen):

- ✓ **Trisomie 21, 18, 13** mit einer Sensitivität für nicht-Mosaik-Trisomien bei Einlingsschwangerschaften von über 99.9% und einer Spezifität von 99.9% (bei Mehrlingen möglicherweise etwas niedriger)
- ✓ **Geschlecht des Kindes und bei Einlingsschwangerschaften die Anzahl der Geschlechtschromosomen** (z. B. Turner oder Klinefelter Syndrom). Aufgrund von Polymorphismen, *Vanishing Twins* oder männlichem Organspender einer transplantierten Schwangeren kann es selten zu falschen Geschlechtsbestimmungen kommen. Die Anzahl der Geschlechtschromosomen wird in über 90% richtig erfasst.

im erweiterten NIPT zusätzlich zum Basistest:

- ✓ **Seltene Trisomien / Monosomien**, welche meist als Mosaik vorliegen, mit einer Sensitivität von 96.4% und Spezifität von 99.8%
- ✓ **Deletionen und Duplikationen aller Chromosomen**, wobei Sensitivität und Spezifität von der Art und Grösse der Aberration und der Höhe der fetalen Fraktion abhängig sind (z. B. kann die häufige 3 Mb Mikrodeletion 22q11.2 sofern die Schwangere nicht selbst schon Trägerin ist, erst ab einer fetalen Fraktion von über 10% relativ zuverlässig nachgewiesen werden).

Bei **Zwillingsschwangerschaften, Eizellspenden und Verwandtenehen** ist unser Test ebenfalls aussagekräftig.

-- Aufgrund von biologischen Gegebenheiten (z. B. *Vanishing Twins*, plazentare oder maternale Mosaik) können Befunde erhoben werden, die nicht den Feten betreffen.

-- Triploidien, Einzelgen-Mutationen, sowie Deletionen/Duplikationen unterhalb der Auflösungsgrenze und niedrige oder nicht in Plazentagewebe nachweisbare fetale Mosaik können nicht erkannt werden.

Ab wann und wie ist der Test möglich?

Die Untersuchung ist ab der 10. Schwangerschaftswoche (>9+0 SSW) möglich. Mit steigender SSW sind die Ergebnisse jedoch zuverlässiger. Spezielle Blutentnahmesysteme mit Versandboxen können bei uns angefordert werden. Bei Bedarf kann bei vorausgefülltem und von einem berechtigten Arzt unterschriebenen Anmeldeformular die Blutabnahme nach Voranmeldung auch in unserem Institut in Schlieren durch eine MPA erfolgen.

Wie lange dauert es bis zum Test-Resultat und wie wird dieses übermittelt?

In der Regel liegt innerhalb von 1-2 Wochen ein Resultat vor, welches Ihnen mittels HIN geschützte Email mitgeteilt wird. Bei Bedarf stehen wir Ihnen für Rückfragen telefonisch zur Verfügung. Ferner können Sie bei Bedarf die Patientin kurzfristig in unsere Sprechstunde für eine genetische Beratung zuweisen (Verrechnung des Zeitaufwandes nach TARMED; Anmeldung unter Tel. +41 44 556 33 00).

Werden die Kosten für den NIPT von der Grundversicherung übernommen?

Die Kosten für den Basis-NIPT werden von der Grundversicherung ab der 12. SSW ab einem Risiko von 1:1000 im Ersttrimestertest von der Grundversicherung übernommen. Die NIPT-Erweiterung ist keine Pflichtleistung. Bei fetalen Ultraschallanomalien wird von der Grundversicherung eine direkte invasive Abklärung bezahlt, da die invasiven Tests (Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasserpunktion) schneller zum Ergebnis führen und weit mehr Chromosomenstörungen erfassen als der NIPT und auch umfangreiche Mutationsanalysen erlauben.



Wie lassen sich mit NIPT fetale chromosomale Störungen im mütterlichen Blut feststellen?

Im mütterlichen Blut zirkulieren Zell-freie DNA – Fragmente (cfDNA), welche sowohl von der Mutter stammen als auch solche aus dem kindlichen Anteil der Plazenta. Nach Extraktion der cfDNA aus dem mütterlichen Blut, lassen sich aus dieser mittels statistischer Analyseverfahren Hinweise auf zahlenmässige oder segmentale Abweichungen einzelner Chromosomen berechnen.

Testablauf

Zur Stabilisierung der zellfreien DNA (cfDNA) verwenden wir Blutproben in «B CT-STRECK»-Röhrchen, welche zusammen mit allen nötigen Materialien als Ready-to-use Box bei uns angefordert werden können. Aus dem Plasma extrahieren wir die cfDNA, welche auf unserem laborinternen Illumina VerySeq® NIPT-Solution System prozessiert und in unserem Labor ausgewertet werden. Aus den Analysedaten wird zunächst die fetale Fraktion (Verhältnis fetaler zu maternaler cfDNA) bestimmt. Ist diese zu gering (1-2% der Fälle) bieten wir eine Wiederholung des Tests bei nur einmaliger Verrechnung an. Bei wenigen Fällen liegt auch nach erneuter Bluteinsendung eine zu geringe fetale Fraktion vor, dies z. B. bei mütterlicher Adipositas permagna. Aus technischen Gründen wird auch das Geschlecht des Kindes (Nachweis von Y-Material) bestimmt. Wenn keine medizinische Indikation für die Geschlechtsbestimmung vorliegt, darf das Geschlecht des Kindes nach Ablauf von 12 Wochen seit Beginn der letzten Periode mitgeteilt werden. Die Auswertung erfolgt je nach Anforderung auf dem Anmeldeformular. Bei Nachweis von mütterlichen Varianten befunden wir diese nur, sofern sich nach aktuellem Kenntnisstand ein relevanter Krankheitsbezug herstellen lässt und die Mutter auf dem Anmeldeformular einer Mitteilung solcher Befunde nicht widersprochen hat.

Sollen pathologische Ergebnisse des NIPT durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden?

Da die kindlichen cfDNA Fragmente aus den plazentaren Trophoblast-Zellen stammen, lassen sich durch auf die Plazenta beschränkte Mosaik- oder *Vanishing Twins* verursachte «falsch positive» Befunde nicht ganz vermeiden. Ferner können Anomalien in den mütterlichen cfDNA Fragmenten eine Anomalie beim Kind vortäuschen.

Wenn aus den pathologischen NIPT-Ergebnissen Konsequenzen im Sinne eines Schwangerschaftsabbruchs gezogen werden sollen, sollte dieses Ergebnis mit Hilfe eines invasiven Tests (z. B. Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion) bestätigt werden, da nur dann weitgehend Sicherheit besteht, ob die Chromosomenstörung wirklich beim Feten vorliegt oder nicht. Während der NIPT nur die plazentaren Trophoblastzellen erfasst, können mit einer Chorionzottenbiopsie auch die spät in die Plazentazotten eingewanderten kindlichen Mesenchymzellen untersucht werden (in weniger als 1:20'000 Fällen diskordant mit dem Feten). Wenn die Schwangerschaft unabhängig vom Ergebnis der vorgeburtlichen Untersuchung ausgetragen wird, sollte ein pathologischer Befund zumindest beim neugeborenen Kind, z. B. aus einer Nabelschnur-Blutprobe überprüft werden, damit die Behandlung des Kindes auf der Basis einer gesicherten Diagnose aufgeleitet werden kann.

Weitere Informationen und NIPT - Versandboxen

Weitere Informationen unter www.medgen.uzh.ch/anmeldeformulare.

Bestellungen bitte an bestellformular@medgen.uzh.ch

Für administrative Fragen erreichen Sie uns unter Tel. +41 44 556 33 00.

Für fachliche Fragen erreichen Sie unsere:

Abteilungsleiterin Frau Dr. Beatrice Oneda, FAMH, Tel. +41 44 556 33 33

Direktorin Frau Prof. Dr. med. Anita Rauch, FAMH und FMH, Tel. +41 44 556 33 03