

Praxis für Pränatalmedizin Darmstadt

Prof. Dr. med. Alexander Scharf, MBA

Frauenarzt- Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin
Degum II

Karlstr. 45
64283 Darmstadt

Tel +49-(0)6151-10 11 981
Fax +49-(0)6151-10 11 982
Mobil +49-(0)176- 23 76 63 09
info@praenatalmedizin-darmstadt.de

Juli 2012

PraenaTest - fetale Gendiagnostik aus mütterlichem Blut

Testprinzip <-> praktische Anwendung

Einleitung - Fetale Gendiagnostik aus mütterlichem Blut

Im Jahr 1997 wurde erstmals eine Methode beschrieben, wie kindliche Erbinformation in Form von zellfreier fetaler DNA-Fragmente (cffDNA) im mütterlichen Blut bereits ab der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) nachgewiesen werden kann. Die exponentiell steigende Rechenleistung von computergestützten molekulargenetischen Analysesystemen war Voraussetzung dafür, dass in den 2000er Jahren in diesem Feld neue, hochempfindliche Verfahren zur Bestimmung von cffDNA entwickelt werden konnten (2008: NGS-Next Generation Sequencing, MPSS-Massively Parallel Signature Sequencing). Hierdurch wurde es möglich, ein Testverfahren zu entwickeln, welches aus einer Probe mütterlichen Bluts das Vorliegen der [häufigsten Form des fetalen Down-Syndroms \(Freie Trisomie 21, in 95% der Fälle Ursache für das klinische Bild "Down-Syndrom"\)](#) mit einer sehr hohen Genauigkeit (Accuracy) vorhersagt.

Das Zulassungsverfahren für die Einführung dieses Tests – [als Bestimmungsverfahren gegenwärtig ausschließlich für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms](#) – ist abgeschlossen. Die "[PraenaTest](#)" genannte Untersuchung wird ab sofort in der Praxis für Pränatalmedizin Darmstadt angeboten und durchgeführt.

Zugang zur Untersuchung

Der "PraenaTest" wird Ihnen in der Praxis für Pränatalmedizin Darmstadt gemäß den Empfehlungen der Fa. Lifecodexx und des Berufsverbandes niedergelassener Pränatalmediziner angeboten, wenn Sie einen Nackentransparenztest (NT-Test, „Ersttrimesterscreening“, ETS) mit auffälligem oder für Sie nicht hinreichend klarem Testergebnis erhalten haben und Sie eine Abklärung mittels invasiver Diagnostik nicht wünschen.

Dabei spielt es keine Rolle, ob der Nackentransparenztest hier in der Praxis oder an anderer Stelle, beispielsweise bei Ihrer Frauenärztin oder in einer Klinik, durchgeführt wurde.

Untersuchungs-Zeitfenster

Der "PraenaTest" ist validiert (wirksamkeitsüberprüft) und zugelassen ab 11+0 SSW. Vor diesem Zeitpunkt ist die notwendige Ultraschalldiagnostik nicht aussagekräftig genug, und die Menge an Erbsubstanz (DNA) des Feten könnte auch nicht ausreichend sein. Da der NT-Test frühestens ab der 11+ 0 SSW durchgeführt wird und bis zum abschließenden Ergebniseingang ein paar Tage verstreichen, ist damit das typische Zeitfenster für den "PraenaTest" zwischen der 12+0 SSW bis zur 14+6 SSW.

Praktische Einbindung – Sinn der Anwendungsstrategie

Bitte beachten Sie, daß der PraenaTest ausschließlich die Möglichkeit für das Vorliegen eines fetalen Down-Syndroms (Trisomie 21) testet. Dieses tritt – über alle mütterlichen Altersklassen hinweg betrachtet – mit einer Gesamthäufigkeit von 1:700 und damit in 0,14% aller Schwangerschaften auf. Andere mögliche fetale Störungen bleiben hierbei unberücksichtigt (körperliche Fehlbildungen betreffen etwa 2% aller Feten, andere genetische Erkrankungen – hierzu zählen u.a. die Trisomie 18, die Trisomie 13, das Turner-Syndrom und seltenere Störungen der Struktur der Chromosomen – treten mit einer Häufigkeit von etwa 0,1% bei Feten auf). Diese sonstigen Störungen können mit einer

hohen Empfindlichkeit durch den kombinierten Nackentransparenztest (fetale Nackentransparenzmessung plus Bestimmung fetaler Eiweißstoffe im mütterlichen Blut) in Verbindung mit einer gleichzeitig durchgeführten frühen systematischen fetalen Ultraschall-Fehlbildungsdiagnostik unter Einschluß einer gezielten Herzdiagnostik (frühe fetale Echocardiographie) erfasst werden.

Da der bisherige nichtinvasive Goldstandard "kombinierter NT-Test" auf sehr breite Weise die mutmaßliche fetale Gesundheit überprüft und erfasst (etwa 80% der schweren fetalen körperlichen Fehlbildungen, 90-95% der Fälle von Trisomie 18, Trisomie 13 und Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X), viele seltene Fälle, bei welchen Teile der fetalen DNA fehlen (sog. Mikrodeletionssyndrome) und eine Fülle sonstiger seltener genetischer oder körperlicher Syndrome) kann der PraenaTest diesen Goldstandard nicht ersetzen, sondern nur wirkungsvoll ergänzen.

- Um diese Störungen nicht zu übersehen

- und um zu vermeiden, dass damit das neue Testverfahren in seinem tatsächlichen Leistungsvermögen unzutreffend wahrgenommen wird,

hat man sich in der praktischen Anwendung des PraenaTests daher dazu entschlossen, diesen nur dann anzubieten, wenn das bisher wirkungsvollste Verfahren als breit ausgerichtete Suchstrategie der ersten Linie durchgeführt wurde und ein auffälliges oder für Sie nicht hinreichend klares Ergebnis erbracht hat.

Klinischer Stellenwert – Sinn des Tests

Damit bleibt die Durchführung des Tests solchen Schwangeren vorbehalten, welche durch die vorher erfolgte Nackentransparenzmessung in die sogenannte Risikogruppe eingruppiert wurden. Hier sind zwar – korrekt zugeordnet – die überwiegende Mehrzahl der Feten mit einer [Trisomie 21](#), [Trisomie 18](#) und [Trisomie 13](#), körperlichen [Fehlbildungen](#) und genetischen [Syndromen](#) erfasst, aber selbst in dieser Risikogruppe ist anteilig die überwiegende Mehrzahl der Feten in Wirklichkeit dennoch gesund (Nur jede 10te im NT-Test auffällige Schwangere trägt tatsächlich ein krankes Kind). Genau an dieser Stelle hilft der neue "PraenaTest", indem er innerhalb dieser Risikogruppe – ausschließlich für die Trisomie 21 – weiter weitgehend richtig sortiert: Der PraenaTest erfasst mit hoher Genauigkeit – nicht jedoch absoluter Sicherheit – sowohl diejenigen Feten, die tatsächlich eine Trisomie 21 tragen, und jene Feten, welche trotz auffälligen NT-Ergebnisses für Trisomie 21 in Wahrheit hiervon nicht betroffen sind. Dadurch ermöglicht der PraenaTest der Schwangeren, die ausschließlich die Frage nach freier Trisomie 21 beim Feten geklärt haben möchte, in dieser Situation die Sinnhaftigkeit der sich aus dem auffälligen NT-Test ergebenden Empfehlung zur invasiven Diagnostik mit einem zweiten, an dieser Stelle präziseren Testverfahren zu überprüfen. Damit hilft der PraenaTest – nur bei der freien Trisomie 21- , unnötige Punktionen an tatsächlich gesunden Feten zu vermeiden, ohne daß die Zahl der nötigen Punktionen bei tatsächlich kranken Feten gesenkt wird. Insoweit fungiert der PraenaTest entgegen der landläufigen Wahrnehmung nicht als Ersatz für eine invasive Diagnostik; vielmehr ist seine (gegenwärtige) Funktion diejenige, die Präzision des bisherigen Goldstandards "kombinierter NT-Test" zu steigern.

Grenzen – Wie genau ist der Test?

Da der Test

- prinzipiell nicht alle Ursachen für Down-Syndrom erfasst

- auf die Verteilung und Konzentration fetaler DNA-Schnipsel testet, welche aus der fetalen Plazenta (Mutterkuchen), nicht aber dem Feten selbst stammt (Problem der [Zellmosaike](#), treten in 1-2 % aller Untersuchungsfälle auf)

- ein Laborverfahren darstellt, welches nicht den vollständigen, originären Chromosomensatz untersucht, sondern durch Umwandlungsprozesse veränderte fetale DNA-Fragmente (d.h. nur Teile des fetalen [Genoms](#))

kann dieses Bestimmungsverfahren ein Down-Syndrom weder mit 100%iger Sicherheit erkennen noch mit 100iger Sicherheit ausschließen und es kann auch bei der Anwendung dieses Verfahrens – wenngleich selten – zu Fällen kommen, wo ein Down-Syndrom nicht erkannt wird (falsch-negatives Ergebnis) oder aber fälschlicherweise ausgewiesen wird, obwohl der Fet in Wirklichkeit hiervon nicht betroffen ist (falsch-positives Ergebnis).

Aus diesem Grund handelt es sich hierbei, wie der Handelsname bereits sagt, um einen medizinischen Test, nicht aber (und entgegen der Darstellung in der Laienpresse) um ein medizinisches Diagnoseverfahren.

Dabei bewegt sich die Aussagekraft des Tests der bisherigen Studienlage zufolge für die alleinige Erfassung der freien Trisomie 21 in einem Bereich, welcher etwas oberhalb des bisherigen nichtinvasiven Goldstandards des kombinierten NT-Tests liegt.

Die international veröffentlichten Studien zur Sicherheit des Tests umfassen etwa 3.500 Untersuchungen. Hier sind **nicht alle Fälle von Down-Syndrom erkannt** worden: Eine von 100 betroffenen Schwangerschaften konnte nicht korrekt diagnostiziert werden.

Erste publizierte Ergebnisse für Deutschland zu diesem Verfahren finden sich bei [Stumm 2011](#): In einer Pilotstudie wurden 42 Blutproben von Schwangeren getestet und dabei alle 8 Proben mit Trisomie 21 erkannt.

Eine Multicenterstudie mit 500 Proben zur Validierung ist über die Firma LifeCodexx in Konstanz zum Jahresende 2011 abgeschlossen und ausgewertet worden. LifeCodexx hat hier eine Genauigkeit der Erkennung von **95% bei Trisomie 21** ermittelt.

Es sind **einzelne falsch positive** Testergebnisse berichtet worden. Einer von 300 Befunden einer Trisomie 21 ist falsch. Ein auffälliger Befund im Bluttest muß daher durch Fruchtwasserzellen oder Plazentagewebe bestätigt werden. Hierfür ist ein invasiver Eingriff (Fruchtwaspunktion oder Mutterkuchenprobe) erforderlich.

In zwei bis drei Prozent der Untersuchungen aus mütterlichem Blut gelingt die Analyse nicht, und der Test erbringt keine Informationen.

In den USA wurde ein vergleichbarer Test („[MaterniT21](#)“) von der [Firma Sequenom](#) bereits im Oktober 2011 eingeführt. Zuvor wurde der Test in einer Studie an Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine Trisomie-21-Schwangerschaft evaluiert: Die Detektionsrate für Trisomie 21 lag bei 98,6 %, die Falsch-Positiv-Rate bei 0,2 % ([Palomaki et al. 2011](#)).

In den bisher veröffentlichten Studien war der Anteil erkrankter Feten sehr hoch. Es sind noch keine wissenschaftlichen Untersuchungen abgeschlossen, in denen eine große Zahl von Schwangeren mit nur einem geringen Risiko für ein Down-Syndrom ihres Kindes getestet wurde.

Mehrlingsschwangerschaften

Der PraenaTest kann bei Zwillingen und Drillingen aufgrund mangelnder Datenlage gegenwärtig nicht durchgeführt werden.

Ergebnis-/Befundmitteilung

Zwischen der Blutentnahme zum PraenaTest und dem Vorliegen des Ergebnisses werden durch laborinterne Abläufe der Fa. Lifecodexx 10 bis 14 Tage vergehen. Bitte beachten Sie: LifeCodexx führt ausschließlich eine Laboruntersuchung und Berechnung durch. Ein ärztlich validierter Laborbefund wird nicht erstellt. Die Befundmitteilung des PraenaTests erfolgt durch Prof. Scharf.

Falls der Test auffällig ist, muß zur sicheren Abklärung der Diagnose eine invasive Diagnostik (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) erfolgen, da der PraenaTest aufgrund seiner zugrundeliegenden Methodik (Erfassung fetaler DNA-Schnipsel) trotz seiner sehr hohen Leistungszahlen keine 100%ige Diagnose liefern kann.

Gesetzliche Auflagen – Kosten

Da es sich beim PraenaTest um ein genetisches Suchverfahren handelt, fällt es unter die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes. Damit ist der PraenaTest ein Verfahren, welches explizit vom Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen ist. Daher handelt es sich hierbei um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), welche von den Kassen nicht erstattet wird. Die reinen Laborkosten für den "PraenaTest", welche die Fa. Lifecodexx (als praxisunabhängige Fremdleistung) Ihnen gegenüber berechnet, belaufen sich auf 1250 Euro.

Bitte beachten Sie: Die Firma LifeCodexx als nicht-medizinisch geführter Labordienstleister, welcher auf dem Gesundheitsmarkt ein neues medizinisches Testprodukt anbietet, geht mit der Inanspruchnahme dieser Dienstleistung durch Sie mit Ihnen direkt einen privatrechtlichen Vertrag ein. Dabei handelt es sich um einen reinen [Dienstvertrag](#), nicht aber um einen [Werkvertrag](#) (Geschuldet wird vom Dienstverpflichteten die Leistung, in Abgrenzung zum Werkvertrag jedoch nicht der Erfolg). Dies bedeutet: Sie lösen direkt und ohne zeitlichen Verzug (d.h. vor der Ergebnismitteilung) mit der Inanspruchnahme dieses Dienstes unabhängig vom Ergebnis – auch wenn dieses in seltenen Fällen nicht verwertbar sein sollte – Ihre Zahlungsverpflichtung gegenüber der Firma LifeCodexx aus.

Hinzu kommen die Kosten für die ärztlichen, medizinisch notwendigen zusätzlichen gynäkologisch-pränatalmedizinischen Leistungen (= eigentliche ärztliche Leistung in der Praxis: Pränatalmedizinische Beratung vor und nach Testdurchführung, Ultraschalluntersuchung NT-Messung, frühe fetale Fehlbildungsdiagnostik incl. fetale

Echocardiographie/Dopplersonographie), die fakultativ vorher durchzuführende humangenetische Beratung und die Laborleistungen (Biochemische Bestimmungen beim kombinierten NT-Test). Die Kosten werden Ihnen von den jeweiligen Leistungserbringern getrennt in Rechnung gestellt.

Bitte beachten Sie: Zwischen dem beratenden Arzt (Pränatalmedizin bzw. Humangenetik, ihr medizinischer Ansprechpartner) und der Firma LifeCodexx gibt es im Umgang mit dem neuen Testverfahren "PraenaTest" keine wirtschaftlichen Beziehungen.