



## **Frühes Screening in der Schwangerschaft - was ist möglich, was ist sinnvoll?**

**Während sich das Ersttrimesterscreening zu einer vielschichtigen Screening-Untersuchung für eine Vielzahl möglicher Komplikationen in der Schwangerschaft entwickelt hat, befindet sich das Aneuploidie-Screening durch die Möglichkeiten der zellfreien fetalen DNA (cfDNA) im Wandel.**

### **Aneuploidie-Screening im Wandel**

Es ist anzunehmen, dass die cfDNA-Analyse in den kommenden Jahren zu einem festen Bestandteil des Screenings werden wird. Die Detektionsrate im Screening auf Trisomie 21 liegt bei etwa 99 % bei einer Falsch-Positivrate von 0,1 Prozent und ist somit dem klassischen kombinierten Screening mit einer Detektionsrate von 90 Prozent und einer Falsch-Positivrate von 3-5 Prozent überlegen. Dennoch hat auch dieses Verfahren einige Nachteile. So ist heute nur eine Analyse der gängigen Chromosomenstörungen wie Trisomie 21, 18 und 13 sowie gonosomale Abberationen möglich. Das Spektrum möglicher Chromosomenstörungen wird bei Vorliegen einer erhöhten Nackentransparenz oder bei fetalen Fehlbildungen wird durch die cfDNA-Analyse jedoch nicht komplett abgedeckt. Zudem kann bei niedriger „Fetal Fraction“ die Testgüte abnehmen und in etwa zwei bis drei Prozent der Fälle bleibt die Analyse ergebnislos.

Daher ist ein kompletter Umstieg auf die cfDNA-Analyse nicht zu empfehlen. Idealerweise ist die Untersuchung in ein Ersttrimester-Screening eingebettet, so dass zunächst die fetale Sonomorphologie und die Nackentransparenz beurteilt werden können. Wenn sich in diesem Rahmen Auffälligkeiten zeigen, so sollte auch weiterhin die invasive Diagnostik, gegebenenfalls mit einer Microarray-Analyse, empfohlen werden. Insofern steht der untersuchende Frauenarzt in der Verantwortung, die Sonoanatomie des Feten eingehend zu beurteilen, um zu entscheiden, welche weiteren Untersuchungen eingeleitet werden sollen. Entsprechend des Wunsches der Patientinnen möglichst frühzeitig eine Risikoeinschätzung zu erhalten, kommt der frühen Feindiagnostik in der 12+ SSW eine weiter zunehmende Bedeutung zu.

Bei unauffälliger Sonoanatomie und normaler Nackentransparenzdicke kann durch die zusätzliche cfDNA-Analyse das Risiko einer gängigen Chromosomenstörung weiter reduziert werden. Bei weiterem Preisverfall der Analyse könnte sogar ein Einbetten in alle Ersttrimester-Screening-Untersuchungen erwogen werden – vorausgesetzt, dass keine sonographischen Auffälligkeiten vorliegen. Sollte dies aus logistischen oder ökonomischen Erwägungen nicht möglich sein, könnte ein klassisches kombiniertes Ersttrimester-Screening durchgeführt werden gefolgt von einer cfDNA-Analyse im mittleren Risikobereich, das je nach FMF im Bereich zwischen 1:50 und 1:1.000 oder 1:150 und 1:500 liegt.

Schlussendlich führen die unterschiedlichen Ansätze zu ähnlichen Testgüten. Durch das Kombinationsmodell bliebe aber die noch kostenintensive cfDNA-Analyse auf einen kleinen Teil



der Patientinnen beschränkt. Dadurch würden auch die zwei bis drei Prozent der ergebnislosen cfDNA-Untersuchungen in dem kleinen Subkollektiv mit einem intermediären Risiko für die Teststatistik bezogen auf die Gesamtbevölkerung nicht weiter ins Gewicht fallen.

### **Ist die Testung von Mikrodeletionssyndromen durch cfDNA sinnvoll?**

Neben dem Aneuploidie-Screening werden aber auch zahlreiche zusätzliche pränatale Untersuchungen mit der cfDNA angeboten, die deutlich kritischer beurteilt werden müssen. So kann mithilfe der cfDNA auf eine Reihe von Mikrodeletionssyndromen, wie z. B. das DiGeorge-Syndrom oder das Cri-du-Chat-Syndrom, getestet werden.

Die Prävalenz der Erkrankung ist bis auf das DiGeorge-Syndrom eigentlich zu gering, um ein breites Screening zu rechtfertigen. So liegt sie beispielsweise beim Cri-du-Chat-Syndrom bei etwa 1 zu 50.000. Zudem hat jeder der durchgeführten Tests auch eine eigene Falsch-Positivrate, die zusammen mit der Prävalenz und der Detektionsrate der Erkrankung den positiven Vorhersagewert des Tests definiert.

Unter der Annahme, dass die Detektionsrate und die Falsch-Positivrate beim Cri-du-Chat-Syndrom bei 99 Prozent und 0,8 Prozent liegt, ergibt sich dadurch ein positiver Vorhersagewert eines auffälligen Testergebnisses von nur 0,2 Prozent. Zu berücksichtigen ist auch, dass sich bei Durchführung mehrerer Tests die Gesamt-Falsch-Positivrate aufsummiert.

Auch im Bereich der Einzelgenerkrankungen kommt die cfDNA zum Einsatz. Hier ist besonders Prof. Lyn Chitty aus London aktiv, deren Team Tests für eine Vielzahl von Erkrankungen entwickelt haben. Diese sollten nicht unbedingt im Screening, sondern zur Abklärung eines auffälligen Ultraschallbefundes oder bei auffälliger Familienanamnese Anwendung finden.

Weitere Anwendungsbereiche stellen die Bestimmung des Geschlechts und des Rhesusfaktors dar. Die Geschlechtsbestimmung ist vor allem bei x-chromosomal vererbten Erkrankungen oder auch beim androgenitalen Syndrom (AGS) von Bedeutung. Das entscheidende Zeitfenster, um einer Virilisierung bei Mädchen mit AGS entgegenzuwirken, liegt vor dem frühest möglichen Zeitpunkt einer sonografischen Geschlechtsbestimmung. Durch den Einsatz der cfDNA kann bereits ab der 8.SSW das Geschlecht bestimmt werden, sodass eine Therapie bei Mädchen begonnen werden kann. Hinsichtlich des Rhesus-Faktors kann bei Rhesus-negativen Frauen die Anti-D-Gabe in der Schwangerschaft vom fetalen Rhesusstatus abhängig gemacht werden. Dieser kann problemlos bereits im ersten Trimenon ermittelt werden.



## **Screening auf Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen im ersten Trimenon**

Neben dem Screening auf Chromosomenstörungen lässt sich in zwischen 11. und 13. SSW das Risiko für mehrere Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen ermitteln. Durch die sorgfältige Beurteilung der fetalen Sonoanatomie und des Risikoprofils der Schwangerschaft kann eine Schwangerenbetreuung individualisiert, bzw. angepasst an das jeweilige Risikoprofil erfolgen.

### **Screening auf fetale Fehlbildungen**

Der Beurteilung der fetalen Sonoanatomie im ersten Trimenon kommt eine besondere Bedeutung zu. Zum einen ist das Erkennen von fetalen Fehlbildungen per se sinnvoll und kann die Mortalität und Morbidität der betroffenen Kinder erheblich senken. Zum anderen muss bei Diagnose von Fehlbildungen an assoziierte Chromosomenstörungen oder übergeordnete syndromale Erkrankungen gedacht werden, so dass zur weiteren Abklärung zur invasiven Diagnostik geraten werden sollte. Etwa die Hälfte aller Fehlbildungen lassen sich inzwischen um die 12. SSW erkennen. Dabei müssen teilweise zusätzliche Surrogatparameter verwendet werden, um die Fehlbildung zu erkennen. Am Bekanntesten ist diesbezüglich sicher die fetale Nackentransparenz als Marker für Chromosomenstörungen, syndromale Erkrankungen und strukturelle Fehlbildungen wie Herzfehler. Es sind aber auch weitere Marker wie die „intracranial lucency“ in Hinblick auf die Spina bifida, die „prefrontal space“ Messung in Hinblick auf Gesichtsspalten und Retrogenien und der Ductus venosus- und Trikuspidalklappenfluss in Hinblick auf Herzfehler bekannt. Durch die Kombination der fetalen Nackentransparenz, und des Ductus venosus- und Trikuspidalklappenflusses lassen sich bereits ohne eigentliche Beurteilung des Vierkammerblicks etwa 60 Prozent der Herzfehler erkennen. Da die Detektionsrate insbesondere für Herzfehler im späteren Verlauf der Schwangerschaft außerhalb von Expertenhand weiterhin gering ist, könnte durch die frühzeitige Beurteilung der Sonoanatomie im ersten Trimenon die vorgeburtliche Detektionsrate insgesamt gesteigert werden. Zusätzlich könnten weitere Abklärungsmaßnahmen und Spezialuntersuchungen ohne Zeitdruck eingeleitet werden.

### **Screening auf Präeklampsie und Wachstumsretardierung**

Das Screening auf Präeklampsie im ersten Trimenon gewinnt zunehmend an Bedeutung. Dies liegt an der hohen Testgüte der Algorithmen und an der Möglichkeit der Intervention zur Risikoreduktion. Die Arbeitsgruppe um Prof. Nicolaides konnte in zahlreichen Studien zeigen, dass durch die Kombination der Vorgeschichte mit biophysikalischen und biochemischen Parametern mehr als 90 Prozent der Schwangerschaften erkannt werden können, bei denen im weiteren Verlauf eine frühe Präeklampsie zu erwarten ist. Dazu werden im Einzelnen die Eigen- und geburtshilfliche Anamnese, die Widerstände in den uterinen Gefäßen, der mittlere arterielle



Blutdruck und die Serummarker PAPP-A und PIGF verwendet. Die Erkennungsrate konnte dadurch auf über 95 Prozent bei einer Falsch-Positivrate von zehn Prozent gesteigert werden. Bei einem erhöhten Risiko kann durch die tägliche Einnahme von Aspirin 100 das Risiko um etwa 50% gesenkt werden. Voraussetzung ist aber, dass die Medikation schon vor 16 SSW begonnen wurde. Die Medikation scheint aber nur sinnvoll, wenn das Risiko für eine Präeklampsie deutlich erhöht ist. Bei einem durchschnittlichen Risiko kann durch die Aspirin-Einnahme keine Verbesserung erreicht werden.

Aufgrund der ähnlichen Pathophysiologie kann mit den gleichen Parametern auch das Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung beurteilt werden. Auch hier scheint die Einnahme von Aspirin einen positiven Effekt zu haben. Sowohl die Testgüte der Algorithmen als auch der positive Effekt von Aspirin scheint aber bei der isolierten Wachstumsretardierung ohne Präeklampsie deutlich geringer.

Es sind zahlreiche weitere Screening-Algorithmen bekannt, unter anderem auf eine Frühgeburt oder einem Gestationsdiabetes. Alle Ansätze haben zum Zweck, dass das Risiko einer Schwangerschaft schon vor Auftreten der eigentlichen Symptomatik erkannt werden kann. Voraussetzung für einen sinnvollen Einsatz

ist neben der korrekten Risikoeinschätzung auch die Behandlungsfähigkeit. Dies ist für das Screening auf Präeklampsie gegeben. Auch die Beurteilung der Sonoanatomie ist sinnvoll. Für andere Ansätze wie das Screening auf Frühgeburt oder auf einen Gestationsdiabetes muss noch gezeigt werden, dass durch die frühzeitige Intervention positiv auf den Verlauf der Schwangerschaft eingewirkt werden kann.

*Prof. Dr. Karl Oliver Kagan*