

Medizinische Genetik 2001: Pränatale Chromosomendiagnostik

P. Miny

Bessere Identifizierung von Risikoschwangerschaften

Die pränatale Chromosomendiagnostik ist eine umstrittene, jedoch von weiten Teilen der Bevölkerung akzeptierte Methode. Therapeutische Konsequenzen sind gegenwärtig nicht absehbar, so dass der Schwangerschaftsabbruch vermutlich für lange Zeit Handlungsoption und gleichzeitig Dilemma bleibt. Die definitive Diagnostik erfordert nach wie vor einen Eingriff (z.B. Chorionbiopsie oder Amniozentese), der mit einem Fehlgeburtsrisiko von etwa 1% belastet ist. Fortschritte in der Risikoermittlung durch eine verbesserte Ultraschalldiagnostik und Bestimmung von Parametern im Serum der Mutter führen gegenwärtig zu einem Umbruch in der pränatalen Diagnostik von Chromosomenanomalien, der potentiell alle Schwangerschaften, also eine grosse Zahl von Familien, betrifft.

Altersindikation

Für viele Jahre war bei negativer Familienanamnese das Alter der Mutter der einzige für die Indikationsstellung relevante Parameter. Die Altersgrenze lag in vielen Ländern bei 35 Jah-

ren. Vor 20 Jahren wurden etwa 5% der Schwangerschaften von Müttern über 34 Jahren ausgetragen. Eine pränatale Untersuchung in diesen Schwangerschaften hätte zur Diagnostik von etwa 25–30% aller Trisomien 21 geführt. Für jüngere Schwangere existierten keine diagnostischen Optionen. Aufgrund demographischer Veränderungen liegt in der Schweiz heute das mütterliche Alter bei etwa 14% der Schwangerschaften jenseits von 34 Jahren. Etwa 42% aller Trisomien 21 fallen in diese Gruppe.

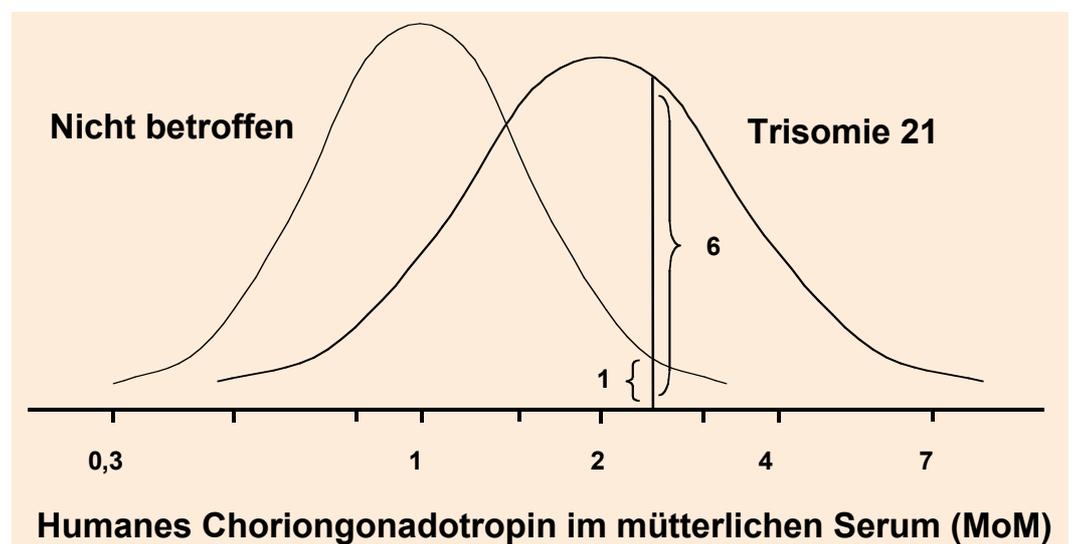
Risikoscreening

Das Konzept des Risikoscreenings wurde in den 80er Jahren von englischen Epidemiologen [1, 2] entwickelt, nachdem gezeigt worden war, dass bestimmte biochemische Parameter im mütterlichen Serum in Schwangerschaften mit Trisomie 21 von der üblichen Verteilung abwichen. Beispielsweise sind die gemessenen Serumspiegel des humanen Choriongonadotropins (β -HCG) durchschnittlich doppelt so hoch wie bei Schwangerschaften ohne Chromosomenanomalie (Abb. 1). Mehrere Parameter können durch die Verwendung sog. «likelihood ratios» kombiniert und unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters für die Berechnung

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Peter Miny
Abteilung Medizinische Genetik
Departement Klinisch-Biologische
Wissenschaften
Universitätskinderspital
beider Basel
Römergasse 8
CH-4005 Basel

Peter.Miny@unibas.ch

Abbildung 1.
Schematische Darstellung der β -HCG-Spiegel im mütterlichen Serum in Multiplen des Medians (MoM). Die Likelihood-Ratio für einen gemessenen MoM-Wert von 2,3 würde hier 6:1 = 6 betragen.



eines Gesamtrisikos benutzt werden. In der Schweiz wurde dieses Vorgehen als «AFP-plus-Test» (α -Fetoprotein [AFP], β -HCG), international vielfach als «Triple Test» (zusätzlich unkonjugiertes Östriol) bekannt. Grundidee des Risikoscreenings war eine Verbesserung der Entdeckungsrate (Sensitivität) für Trisomie 21 ohne Steigerung der Zahl invasiver Eingriffe. Meist wurde aus diesem Grunde mit Risiko-cut-off-Werten operiert, die eine Falsch-positiv-Rate von rund 5% ermöglichten. Unter diesen Bedingungen liess sich die Entdeckungsrate des Risikoscreenings im zweiten Schwangerschaftstrimenon auf 67% steigern. Organisatorische Mängel, Versäumnisse bei der Schwangerenaufklärung und Qualitätssicherung, jedoch auch Skepsis in der Bevölkerung und bei manchen Ärzten haben dazu geführt, dass das Risikoscreening nicht die verdiente Verbreitung gefunden hat und umstritten blieb.

Ersttrimester-Risikoscreening

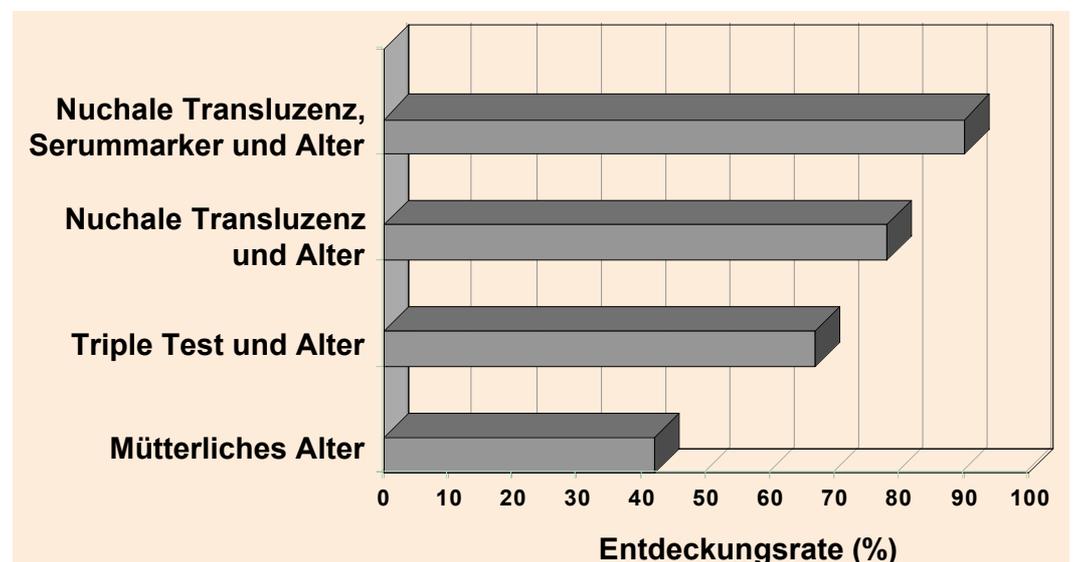
In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Messung der Dicke der fetalen Nackenhaut (sog. nuchale Transluzenz) zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche die gegenwärtig beste Diskrimination zwischen Schwangerschaften mit Trisomie 21 bzw. anderen Aneuploidien und nicht betroffenen erlaubt. In Kombination mit mütterlichen Serummarkern wie dem freien β -HCG und dem «pregnancy associated plasma protein A» (PAPP-A) ist eine Entdeckungsrate von 90% bei einer Falsch-positiv-Rate von 5% bereits im ersten Schwangerschaftstrimenon realistisch (Abb. 2). Möglicherweise erlauben in naher Zukunft zusätzliche sonographische und/oder biochemische Marker eine weitere Steigerung der Sensitivität und Reduktion der Falsch-positiv-Rate.

Das Ersttrimester-Risikoscreening bedeutet gegenüber der alleinigen Verwendung des mütterlichen Alters bei der Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik, die heute nicht mehr dem «Standard of care» entspricht, einen wesentlichen Fortschritt. Die Sensitivität ist mehr als doppelt so hoch, die Zahl der invasiven Eingriffe reduziert sich unter heutigen demographischen Bedingungen von 13% (s.o.) auf rund 5% der Schwangerschaften. Erste Erfahrungen in der Schweiz an grösseren Fallzahlen bestätigen diese Erwartungen.

Bereits heute werden sonographische und biochemische Befunde bei der Risikoabschätzung mancherorts in unterschiedlicher Weise verwendet. Aufgrund fehlender Standards führt dies zu wissenschaftlich nicht begründbaren qualitativen Unterschieden in der Schwangerenversorgung. Das Ersttrimester-Risikoscreening sollte allen Schwangeren als Option offenstehen und Gegenstand einer Beratung sein, wie sie bereits heute vor Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft verpflichtend ist. Wichtige Prinzipien bei der Indikationsstellung zum Risikoscreening sind Freiwilligkeit und Patientinnenautonomie. Voraussetzungen für eine autonome Entscheidung der Schwangeren sind, geeignete Informationsvermittlung und Bedenkzeit um Automatismen bei den Entscheidungsabläufen zu vermeiden. Zu berücksichtigen sind dabei auch die besonderen Probleme mit Schwangeren aus anderen Kulturkreisen und beschränkten Sprachkenntnissen. Jeder Schwangeren, die dies wünscht, sollte darüber hinaus eine formale genetische Beratung durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Medizinische Genetik ermöglicht werden, um den gesamten Problemkreis ausführlicher zu erörtern.

Die sonographische Ermittlung der nuchalen Transluzenz stellt hohe Anforderungen an die

Abbildung 2.
Sensitivität verschiedener
Markerkombinationen beim
Risikoscreening.



Expertise des untersuchenden Gynäkologen. Vertreter des Faches fordern aus diesem Grunde eine spezielle Ausbildung sowie kontinuierliche Qualitätssicherungsmassnahmen wie sie heute beispielsweise von der «Fetal Medicine Foundation» in London und kollaborierenden Kliniken in der Schweiz angeboten werden. Eine kontinuierliche Qualitätskontrolle ist auch für die Laboruntersuchungen selbstverständlich. Eine Risikoermittlung im Labor unter Einbeziehung von Messungen der nu-

chalen Transluzenz, die ausserhalb eines anerkannten Qualitätssicherungsprogramms erhoben wurden, sollte unzulässig sein.

Eine möglichst umfassende Information der Schwangeren sowie die Etablierung strikter Qualitätssicherungsprogramme sind die besten Massnahmen zur Vermeidung der früher häufig beklagten Verunsicherung von Schwangeren im Zusammenhang mit Risikoscreening-Untersuchungen, die keine sachlichen Gründe hat.

Literatur

1 Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:563–80.

2 Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:175–81.