

Der Einfluß von niedermolekularem Heparin (NMH) auf die DNA im Blutplasma schwangerer Frauen

Sehr geehrte Ärztin,
sehr geehrter Arzt,

Nicht-invasive pränatale Tests (NIPT) zur Bestimmung der häufigsten fetalen Trisomien haben die Pränataldiagnostik in den vergangenen drei Jahren nachhaltig verändert. Hunderttausende dieser Tests werden seither jedes Jahr durchgeführt. Dabei wurde bisher der Gehalt zellfreier fetaler DNA (cffDNA-Gehalt, fetale Fraktion) im mütterlichen Blutplasma als eines der wichtigsten Kriterien für eine erfolgreiche NIPT-Analyse gewertet.

Nun hat die LifeCodexx AG zusammen mit einigen unserer ärztlichen Partner zum ersten Mal seit Einführung von NIPT gezeigt, dass die Einnahme von Medikamenten einen entscheidenden Einfluß auf die DNA im mütterlichen Blutplasma und damit auf die Qualität von NIPT-Analysen hat.

Lesen Sie auf den folgenden Seiten

- **welche Wirkung niedermolekulares Heparin (NMH) auf die zellfreie fetale DNA hat und**
- **was Sie konkret tun können, um den Einfluß von NMH auf den cffDNA-Gehalt bei Ihren Patientinnen zu minimieren.**

Weiterhin berichten wir über einen Fall, welcher die derzeitigen Grenzen von NIPT klar aufzeigt und wir informieren Sie über PraenaTest®-Daten aus der Praxis. Haben Sie Fragen? Bitte kontaktieren Sie uns jederzeit.

Mit herzlichen Grüßen aus Konstanz,
Ihre LifeCodexx AG



Dr. Michael Lutz
Vorstand

Arztinformation


Qualität aus Deutschland

info@lifecodexx.com

Tel +49 (0) 7531-9769460

Fax +49 (0) 7531-9769480

Aufsichtsratsvorsitz: Peter Pohl
Vorstand: Dr. Michael Lutz
Amtsgericht Freiburg i. Br.
HRB 701989



Management
System
EN ISO
13485:2012

www.tuv.com
ID 000038150





Der Einfluß von niedermolekularem Heparin (NMH) auf die DNA im Blutplasma schwangerer Frauen

cffDNA-Gehalt bisher wichtigstes Qualitätskriterium für NIPT

Bisher galt der Gehalt der zellfreien fetalen DNA (cffDNA) im Blut der Schwangeren als der kritischste Faktor für eine erfolgreiche NIPT-Analyse. Der cffDNA-Gehalt wird dabei von bestimmten Parametern beeinflusst, wie beispielsweise vom Gewicht der Schwangeren [1, 2] oder auch vom Vorliegen einer Aneuploidie beim Fetus [2 – 5]. Nun haben wir erstmals gezeigt, dass die Gabe von niedermolekularem Heparin (zum Beispiel Mono-Embolex®, Clexane® oder Fragmin® P) einen hohen Einfluß auf die Qualität der untersuchten cffDNA und damit letztendlich auf die Aussagekraft des NIPT-Ergebnisses hat.

Erstmalige Untersuchung des Einflusses von NMH in der Laborroutine

In einem Zeitraum von 3 Monaten in 2014 wurden 1.614 PraenaTest®-Analysen in der Laborroutine durchgeführt. Bei 12 Proben konnten die Testergebnisse nicht eindeutig interpretiert werden aufgrund eines erhöhten GC-Gehalts (d.h. Anteil der DNA-Basen Guanin und Cytosin an der Gesamtheit der Basen – Guanin, Cytosin, Adenin und Thymin – in Prozent) von mehr als 44% im Vergleich zu einem durchschnittlichen GC-Gehalt von 42% bei der Mehrheit der analysierten Proben. Entsprechend des erhöhten GC-Gehalts war der z-score für das Chromosom 18 ebenfalls erhöht, während die z-scores für die Chromosomen 13 und 21 niedriger ausfielen. Somit waren die Testergebnisse jener Frauen, welchen NMH injiziert wurde, nicht aussagekräftig und würden zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen führen, wenn man den GC-Gehalt einer Probe als wichtiges Qualitätskriterium nicht in Betracht zieht.

Nach Rücksprache mit den Ärzten der betroffenen Patientinnen stellten wir fest, dass neun der zwölf Frauen vorbeugend NMH bekamen. Medizinische Gründe für die Gabe von NMH waren Thrombose-Prophylaxe, Protein C-Mangel, ein erhöhtes Risiko für Lungenembolien sowie wiederholte Fehlgeburten. Bei fünf der Patientinnen erfolgte eine weitere Blutentnahme kurz vor der nächsten NMH-Injektion, d.h. zu einem Zeitpunkt, an dem der NMH-Spiegel am niedrigsten ist. Danach wurde in allen fünf Fällen die PraenaTest®-Analyse erfolgreich durchgeführt.

Fazit

- Als erster NIPT-Anbieter weltweit konnten wir seit Einführung von NIPT in der pränataldiagnostischen Routine zeigen [6], dass die Einnahme eines Medikaments NIPT-Ergebnisse beeinflussen kann.
- Die molekulare Ursache des beschriebenen Effekts von NMH ist noch nicht vollständig geklärt; größere Fallzahlen sind zu erheben.
- Der GC-Gehalt muß ein wichtiges Qualitätskriterium in der NIPT-Analytik sein. Seine Nichtbetrachtung kann zu falsch-positiven Ergebnissen für die fetale Trisomie 18 bzw. zu falsch-negativen Ergebnissen für die fetalen Trisomien 13 und 21 führen.

Was Sie tun sollten, wenn Ihre Patientin niedermolekulares Heparin (NMH) erhält:

1. Stellen Sie sicher, dass die Blutentnahme für den PraenaTest® kurz vor der nächsten NMH-Gabe erfolgt. Zu diesem Zeitpunkt ist der NMH-Gehalt im Blut der Patientin am niedrigsten.
2. Vermerken Sie auf dem PraenaTest®-Anforderungsformular, dass die Patientin NMH bekommt.

1 Takoudes, T. & Hamar, B. Performance of non-invasive prenatal testing when fetal cell-free DNA is absent. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2doi: 10.1002/uog.14715. [Epub ahead of print] (2014).

2 Ashoor, G., Syngelaki, A., Poon, L.C., Rezende, J.C. & Nicolaides, K.H. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(1), 26–32 (2013).

3 Palomaki, G.E. et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet. Med.* 13, 913–920 (2011).

4 Canick, J.A., Palomaki, G.E. & Kloza, E.M. et al. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013; 33:667–674.

5 Palomaki, G. et al. Circulating cell free (ccf) DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn.*, doi: 10.1002/pd.4541. [Epub ahead of print] (2014).

6 Zur Publikation eingereicht.

7 Hofmann, W. et al. NIPT: Welche Unterschiede zwischen den Tests gibt es tatsächlich? *Frauenarzt* 55 (2014); Nr. 11; 1063–1065.

8 Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen, *Deutsches Ärzteblatt* 100, Heft 9 (28.02.2003), S. A583.

Fallbericht

Im extraembryonalen placentaren Gewebe (Trophoblast/Chorion) treten Mosaik häufiger auf als im embryonalen Gewebe, d.h. der Chromosomensatz der Plazenta ist mit dem Chromosomensatz des Fötus nicht immer identisch. Dies führt nach einer Chorionzottenbiopsie (CVS) bei zirka 1 bis 2% der Fälle zu feto-placentaren Diskrepanzen. Diese auf die Plazenta begrenzten Mosaik können auch bei der NIPT zu diskrepanten (so genannten „falsch-positiven“ und „falsch-negativen“) Ergebnissen führen, denn die untersuchte zellfreie „fetale“ DNA stammt eigentlich aus der Plazenta. Ein entsprechendes Beispiel einer möglichen falsch-negativen NIPT-Kasuistik resultiert aus einer kompletten Diskrepanz des Zytotrophoblasten und des mesodermalen Chorions. Bei einer 36jährigen Schwangeren wurde in der SSW 11 + 0 eine CVS durchgeführt. Indikation war neben dem mütterlichen Alter ein stark auffälliger Ultraschall mit generalisiertem Hautödem, Bauchwanddefekt und mehreren Softmarkern. Das Ergebnis der Chromosomenanalyse aus der CVS Kurzzeitkultur (Zytotrophoblast) war unauffällig weiblich: 46,XX. Dieser Befund passte nicht zum auffälligen Ultraschallbefund. Die Chromosomenanalyse aus der CVS Langzeitkultur (mesodermale Chorionzellen) ergab dagegen einen auffälligen weiblichen Befund mit einer Trisomie 18: 47,XX +18. Dieser Befund erklärt auch den auffälligen Ultraschallbefund. Die Patientin spendete in der SSW 13 + 4 eine Blutprobe für eine wissenschaftliche PraenaTest®-Analyse. Das Ergebnis war bei einem cffDNA-Gehalt von 17,78% für das Chromosom 18 unauffällig (z-score 0,5).

Fazit

Die PraenaTest®-Analyse führte zum selben Ergebnis wie die CVS Kurzzeitkultur. Das bedeutet, dass die cffDNA überwiegend aus Zellen des Zytotrophoblasten stammt. Dies konnte in weiteren Kasuistiken auch bestätigt werden. Daraus folgt die wichtige Erkenntnis, dass trotz der hohen Aussagekraft von NIPT-Analysen, maximal die diagnostische Sicherheit einer CVS-Kurzzeitkultur erreicht werden kann.



PD Dr. rer. nat. Markus Stumm, Fachhumangenetiker
Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik
Kudamm 199, Berlin

PraenaTest®-Bedarfsentwicklung 2014

Ergänzend zu unserem Leserbrief im FRAUENARZT 55 (2014), Nr. 11 [7], möchten wir die Bedarfsentwicklung in 2014 wie folgt darlegen:

- Vier von zehn Schwangeren haben sich für die PraenaTest® Option 3 (Bestimmung T21/18/13, gonosomale Aneuploidien sowie Geschlechtsbestimmung) entschieden.
- Ebenfalls wählten im Durchschnitt vier von zehn Patientinnen den Express-Service, um die Wartezeit auf 4–6 Arbeitstage zu verkürzen.

Sonderdrucke des Leserbriefs können mit umseitigem Fax angefordert werden.

PraenaTest®-Praxisdaten (08/2012 – 12/2014)

Berichtete Ergebnisse: 17.527
Unauffällige Ergebnisse: 97,8 %
Detektionsrate: 98,7 %
Falsch-Positiv-Rate: 0,13 %
Ausfallrate: 0,6 %
Zwillingschwangerschaften: 3,75 %

Auffällige Ergebnisse*:
Trisomie 13: 19/16.310
Trisomie 18: 61/16.310
Trisomie 21: 295/17.527
Turner Syndrom: 5/2.105
Klinefelter Syndrom: 5/2.105
47XYY Syndrom: 3/2.105
Triple X Syndrom: 5/2.105

* 08/2012 bis 01/2013: Bestimmung T21
02/2013 bis 12/2014: Bestimmung T21/18/13
07/2014 bis 12/2014: Bestimmung gonosomaler Aneuploidien



Bestellen Sie jetzt gleich die Broschüre „Information und Aufklärung für Schwangere“

Sie beantwortet ausführlich und leicht verständlich die häufigsten Fragen Ihrer Patientinnen zum PraenaTest®.

Einfach ankreuzen, ausfüllen und per Fax versenden an +49 (0) 7531-9769480

- Ich möchte den PraenaTest® meinen Patientinnen zukünftig anbieten.**
 Bitte schicken Sie mir ausführliche Informationen für Fachkreise sowie einen Vorrat der Broschüre „Information und Aufklärung für Schwangere“ und nehmen Sie mit mir Kontakt auf.
- Ich biete den PraenaTest® meinen Patientinnen bereits an.**
 Bitte schicken Sie mir einen Vorrat der Broschüre „Information und Aufklärung für Schwangere“.
- Ich möchte den PraenaTest® meinen Patientinnen nicht anbieten, sondern sie nur gemäß den Richtlinien der BÄK [8] über den PraenaTest® informieren.**
 Bitte schicken Sie mir einen Vorrat der Broschüre „Information und Aufklärung für Schwangere“.
- Ich organisiere einen Qualitätszirkel und bin für diesen Anlass an einem wissenschaftlichen Vortrag über den PraenaTest® interessiert.**
 Bitte nehmen Sie mit mir Kontakt auf.
- Ich bin an Ihrem Leserbrief interessiert: NIPT: Welche Unterschiede zwischen den Tests gibt es tatsächlich? (Sonderdruck aus dem FRAUENARZT, 55. Jahrgang, November 2014).**
 Bitte schicken Sie mir ein Exemplar.

Bitte vollständige Praxisadresse eintragen oder stempeln	E-Mail-Adresse
	Fax-Nummer
	 Datum u. Unterschrift

© LifeCodexx AG
 PraenaTest®/PrenaTest® sind eingetragene Warenzeichen der LifeCodexx, AG, Deutschland

LifeCodexx AG Jakob-Stadler-Platz 7, 78467 Konstanz
 Telefon +49 (0) 7531-9769460, Fax +49 (0) 7531-9769480, info@lifecodexx.com, www.lifecodexx.com

lifecodexx
 Qualität aus Deutschland