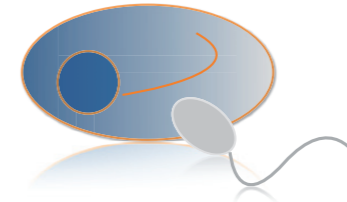


St. Anna Hospital



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

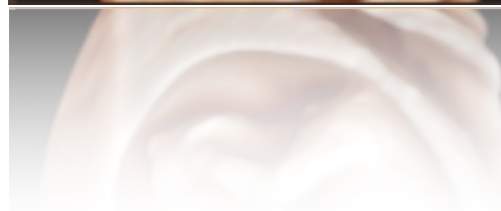
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie

21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit



# NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?

Thomas von Ostrowski

Samstag, 17.10.2015



# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

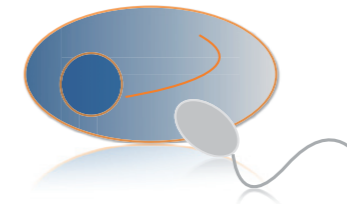
18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich?

Was ist nötig?

- 1893 : Georg Schmorl (dt. Pathologe \*1861;gest. 1932): Trophoblasten in der Lunge von Patientinnen, die an einer Eklampsie verstorben waren
- 1997 : Lo et al. :cff DNA in maternal circulation
- 2011 : Detection trisomy 21/18/13
- 2015 : > 1.000.000 NIPT tests worldwide



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Thomas von Ostrowski



Images from the History of Medicine (IHM)

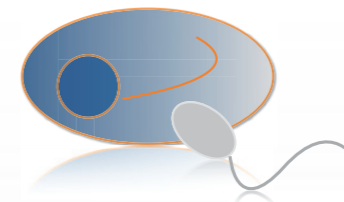


# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

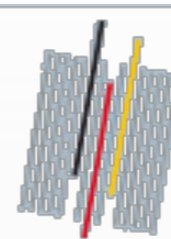
18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich?**  
Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

# Deutscher Ethikrat



Die Mehrheit der Mitglieder des Ethikrates befürwortet die Anwendung des nicht-invasiven Bluttests ausschließlich bei Frauen mit Risikoschwangerschaften. Dabei soll eine weiterführende differenzierende Ultraschalluntersuchung sowie psychosoziale Beratung gewährleistet sein.

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH)  
zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut

pränatalen Diagnostik gemindert werden kann. Möglicherweise könnte aber umgekehrt Druck auf jüngere schwangere Frauen zur Inanspruchnahme dieser Untersuchungsmöglichkeit ausgeübt werden. Da bei nicht invasiven vorgeburtlichen Untersuchungsmethoden die Abwägung von Eingriffsrisiken gegen die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheit/gesundheitliche Störung des Kindes entfällt, hat dies zur Folge, dass die Untersuchung keiner Schwangeren vorenthalten werden kann, bzw. allen Schwangeren verfügbar gemacht werden sollte.

gfh



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE e.V.

DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)  
Dr. Annette Reuter/Dr. Dietrich Sonntag  
Postfach 120606  
10596 Berlin

per E-Mail an: [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)  
Nachrichtlich per E-Mail an: [st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)

#### Präsident

Prof. Dr. med. Thomas Dimpfl  
Klinikum Kassel GmbH  
Frauenklinik  
Mönchebergstraße 41-43  
D-34125 Kassel

Telefon: +49 (0) 561 980-3040  
Telefax: +49 (0) 561 980-6947  
E-Mail: [presse@dggg.de](mailto:presse@dggg.de)

Kassel, den 26.08.2014

Beratungsverfahren zu Richtlinien zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

196. Stellungnahme der DGGG zur Nichtinvasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests

„Grundsätzlich schließt sich die DGGG daher der Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Humangenetik vom 12.11.2012 an, „dass die Untersuchung keiner Schwangeren vorenthalten werden kann bzw. allen Schwangeren verfügbar gemacht werden sollte“ (4).“

	<p><b>Massively Parallel Signature Sequencing (PraenaTest, Prenatalis® NIPT, Maternit21plus, Verifi Pränatal Test)</b></p> <p>Prinzip: Alle zirkulierenden zellfreien fetalen DNA-Fragmente werden sequenziert und amplifiziert. Die Zahl der sequenzierten DNA-Fragmente liegt im Bereich von Millionen.</p>	<p><b>Trisomie 21, 18, 13                  Turner-Syndrom,                  Klinefelter-Syndrom,                  Triple-X-Syndrom                  XYY-Syndrom                  Gemine                  ART (IVF,ICSI,                  Eizellspende* (*PraenatTest))</b></p> <p><b>Keine höhergradige Mehrlinge                  Keine Triploidie und Mikrodeletionssyndrom</b></p>	<p>Ab 9+0 SSW. Analyse in Deutschland</p> <p>DR 99%, Falsch-Positiv-Rate 0,1% (für Trisomien (T) 21, 18 und 13)</p>	<p>440 bis 760 Euro</p>
			<p>Ab 10 SSW. Analyse Deutschland</p> <p>T 21 DR 99,14%                  T 18 DR 98,31%                  T 13 DR 98,15%                  X0 DR 95%</p>	<p>427,94 bis 649,42 Euro</p>
	<p><b>Directed Sequencing (sequenziert nur SNPs (Single nucleotide polymorphisms) (Panorama Prenatal Test)</b></p> <p>Prinzip: Es werden Single nucleotide polymorphisms der Chromosomen 21, 18, 13 und der Geschlechtschromosomen X und Y sequenziert. Die Zahl der sequenzierten DNA-Fragmente liegt im Bereich von Tausenden.</p>	<p><b>Trisomie 21, 18, 13                  Turner-Syndrom,                  Klinefelter-Syndrom,                  Triple-X-Syndrom                  XYY-Syndrom                  ART (IVF,ICSI)                  Triploidie                  Mikrodeletionssyndrome (DieGeorge Syndrom)</b></p> <p><b>Keine Gemini                  Keine Eizellspende</b></p>	<p>Ab 9+0 SSW. Analyse in USA</p> <p>DR 99%, (für T 21, 18 und 13)</p> <p>X0 ca. 92 %</p> <p>DiGeorge 95,7%</p>	<p>399 bis 488 Euro</p>
	<p><b>Chromosome-selective sequencing (Harmony Prenatal Test)</b></p> <p>Prinzip: gezielte Sequenzierung nicht-polymorpher DNA der Chromosomen 21, 18, 13 und der Geschlechtschromosomen. Zahl der sequenzierten DNA-Fragmente liegt im Bereich von Hunderten.</p>	<p><b>Trisomie 21, 18, 13                  Turner-Syndrom,                  Klinefelter-Syndrom,                  Triple-X-Syndrom                  XYY-Syndrom                  Gemini                  ART (IVF,ICSI,                  Eizellspende)</b></p> <p><b>Keine höhergradige Mehrlinge                  Keine Triploidie und Mikrodeletionssyndrom</b></p>	<p>Ab 10+0 SSW. Analyse in Deutschland</p> <p>T 21 DR &gt; 99% FPR &lt; 0,1%                  T 18 DR &gt; 98% FPR &lt; 0,1%                  T 13 DR 8 von 10 FPR &lt; 0,1%</p>	<p>399 bis 449 Euro</p>



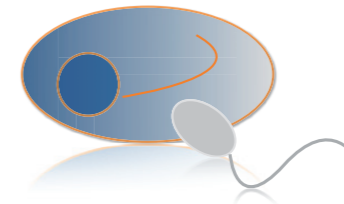
# 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

## NIPT – Was ist möglich?

Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

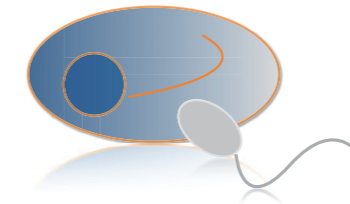
GENDIA (GENetic DIAgnostic Network)



# 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich?**  
Was ist nötig?

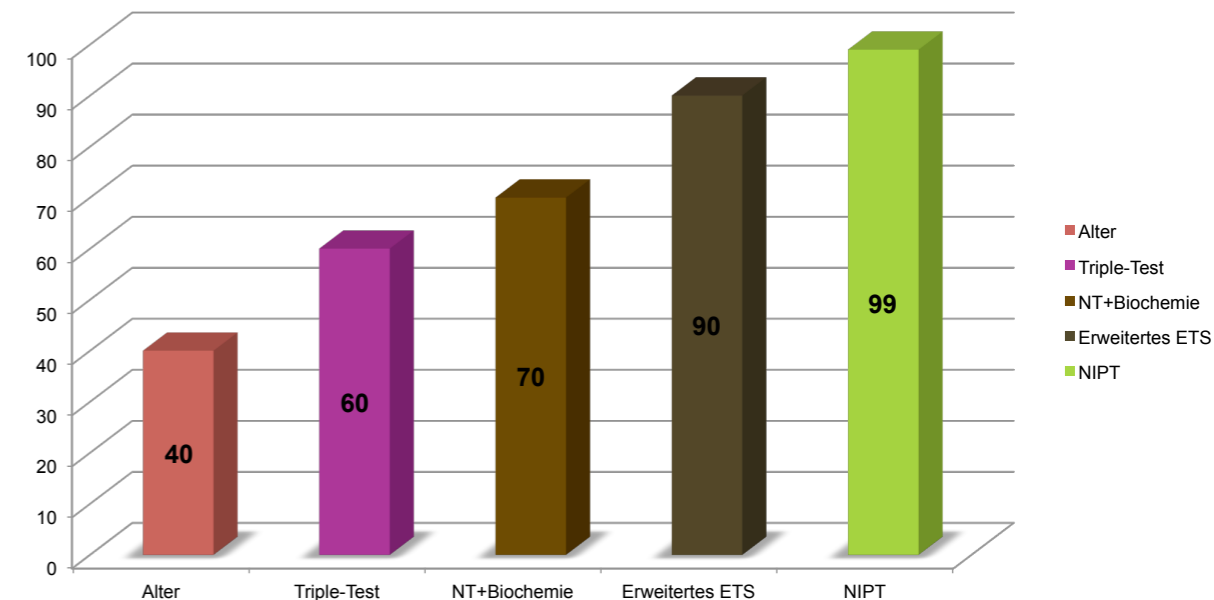


KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

- Die NIPT ist nicht als diagnostischer Test zu verstehen. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist eine Bestätigung durch die invasive Diagnostik **erforderlich** (Plazentamosaiken falsch positive Ergebnisse (1% CVS Studien), Mütterliche chromosomale Rearrangements oder Mosaik, Cave! KM Spende, Malignom mit Sekretion diskordanter DNA)
- NIPT belegt in Studien ihre Überlegenheit gegenüber den bisherigen Screeningverfahren sowohl in Hinblick auf Sensitivität, Vorhersagewerte und Reduktion der Eingriffs-bedingten Fehlgeburtsrate (Schweizerische Beobachtungsstudie: Reduktion der invasiven Diagnostik infolge der Möglichkeit der Durchführung einer NIPT um 67% beobachtet)
- Bisher keine einheitlichen Standards bei der Implementierung der NIPT in die Praxisroutine der pränatalen Diagnostik

Dazu die DGGG: „Vielmehr stellt sich jetzt die Aufgabe zu evaluieren, wie die NIPT in den Ländern mit unterschiedlichen Screening-Ansätzen zu integrieren ist, d.h. für Deutschland in die Mutterschafts-Richtlinien.“

Detektion Trisomie 21 (%)



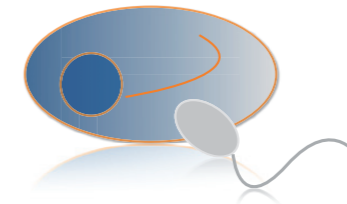
Peter Kozłowski Nicht-invasive Pränataldiagnostik  
Dreiländertreffen Ultraschall Innsbruck 29. Oktober 2014



**1. HERCOGG 2015**  
**Frauengesundheit in Bewegung**

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
 21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich?**  
 Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
 STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

# Metaanalyse 2/2015

Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. Gil<sup>1</sup>, M. S. Quezada<sup>1</sup>, R. Revello<sup>1</sup>, R. Akolekar<sup>1,2</sup> and K. H. Nicolaides<sup>1,2,\*</sup>  
 Article first published online: 1 FEB 2015  
 DOI: 10.1002/uog.14791  
 Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd

	DR*	FPR
<b>Trisomie 21</b>	<b>99.2%</b> (95% CI, 98.5–99.6%)	<b>0.09%</b> (95% CI, 0.05–0.14%)
<b>Trisomie 21 Gemini</b>	<b>93,7 %</b> (95% CI, 83.6–99.2%)	<b>0,23 %</b> (95% CI, 0.00–0.92%)
<b>Trisomie 18</b>	<b>96.3%</b> (95% CI, 94.3–97.9%)	<b>0.13%</b> (95% CI, 0.07–0.20)
<b>Trisomie 13</b>	<b>91.0%</b> (95% CI, 85.0–95.6%)	<b>0.13%</b> (95% CI, 0.05–0.26%)
<b>Monosomie X</b>	<b>90.3%</b> (95% CI, 85.7–94.2%)	<b>0.23%</b> (95% CI, 0.14–0.34%)
<b>47, XXY 47, XXX u.a.</b>	<b>93.0%</b> (95% CI, 85.8–97.8%)	<b>0.14%</b> (95% CI, 0.06–0.24%)

\*Kumulative Detektionsrate

Die meisten bisherigen Studien beziehen sich auf ein Risikokollektiv (“high risk“ Kollektiv).





# 1. HERCOGG 2015

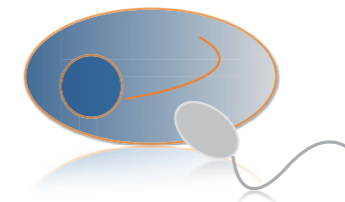
## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich?

Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## “low risk“ Kollektiv

Stellungnahme der DGGG zur Nichtinvasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests

„Die verfügbaren Studien in Kollektiven mit normalen Risiko (“low risk“ Kollektiv) haben aber ähnliche Ergebnisse aufgezeigt (9-11). Mittlerweile sind Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der NIPT in unterschiedlichen Kollektiven ausreichend evaluiert worden, so dass eine erneute weitere Studie zu diesen Fragen nicht erforderlich scheint.“

Neue Studien zeigen, dass zellfreie DNA-Tests auch in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko eine dem Combined-Test weit überlegene Sensitivität und Spezifität haben und der Einsatz von cfDNA-Tests als primäre Screening-Methode sinnvoll ist [20, 21]. Durch NIPT und Ultraschall können theoretisch Erkennungsraten von > 99 % für Trisomie 21 bei gleichzeitig niedriger falsch-positiv Rate von < 0,1 % erreicht werden [22]. So könnte beispielsweise ein detaillierter Ultraschall inkl. Nack-entransparenzmessung ab ca. 12 + 0 SSW mit einer cf-DNA Blutabnahme kombiniert werden. Ein alternatives, von der Fetal Medicine Foundation UK vorgeschlagenes Vorgehen ist, die Blutabnahme bereits ab 10 + 0 SSW durchzuführen. Die SSL sollte dabei mindestens 32 mm betragen. Bei Vorliegen des Ergebnisses des zellfreien DNA-Tests ca. 2 Wochen später erfolgt dann die Befundbesprechung und ein Ersttrimester-Screening mittels Ultraschall und Messung der fetalen Nackentransparenz. Bei sonografischem Nachweis einer Nackentransparenz > 3.5 mm oder einer fetalen Fehlbildung wird unabhängig vom cfDNA-Testergebnis eine invasive pränatale genetische Diagnostik inklusive Microarray-Analyse empfohlen [18, 19]

Die potentielle Gefährdung des Kindes durch invasive Eingriffe im Rahmen der pränatalen Diagnostik erfordert es, die Möglichkeiten einer risikoarmen Diagnostik voll auszuschöpfen“ (Deutsches Ärzteblatt, 95, Heft 50, 11.12.1998)

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med 2015; 372: 1589-1597

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA Sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. NEJM 2014; 370: 799-808

Gil MM, Quezada MS, Bregant B et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 34-40

Song Y, Liu C, Qi H et al. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. Prenat Diagn 2013; 33: 700-706

Boon EM, Faas BH. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. Prenat Diagn 2013; 33: 563-568

18 Gil MM, Quezada MS, Bregant B et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 34 - 40

19 Lund IC, Christensen R, Petersen OB et al. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 95 - 100

20 Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med 2014; 370: 799 - 808

21 NortonME, JacobssonB, SwamyGKetal. Cell-freeDNAAnalysisforNoninvasive Examination of Trisomy. N Engl J Med 2015

22 GilMM, QuezadaMS, RevelloRetal. Analysisofcell-freeDNAinmaternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015



## Ausschlusskriterien für frühe Testung

Maternales Gewicht  $\geq 100$ kg (7% der Untersuchungen zeigen keine ausreichende cfDNA-Konzentration, 0,3% bei einem Körpergewicht von 50kg)

Anamnestisch Malignom mit Sekretion diskordanter DNA

Knochenmarktransplantation bei der Mutter

Genetik Eltern?

Vanishing twin

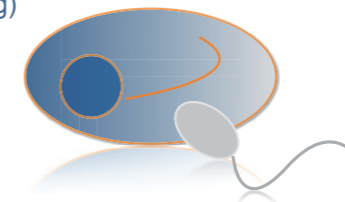
## Zu beachten!

Heparin bei NIPT- Verfahren „random massively parallel sequencing (rMPS)

## Kritisch

cfDNA-Konzentration zwischen 4 und 7%.

Carnick et al. berichteten von 4 von 212 Fällen mit Trisomie 21, die z-Werte unter 3,0 aufwiesen. In diesen Fällen lag die cfDNA-Konzentration zwischen 4 und 7%.“\*



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Blutabnahme ab 10 + 0 SSW, SSL mindestens 32 mm

cfDNA unauffällig

Ab 11+0 bis 13+6 SSW

Befundbesprechung und  
erweitertes Ersttrimester-Screening

Ultraschall auffällig

cfDNA auffällig

Ab 11+0

Befundbesprechung, erweitertes  
Ersttrimester-Screening

Humangenetische Beratung

Ultraschall unauffällig

Nackentransparenz  $> 3.5$  mm / fetale Fehlbildung

(Nackentransparenz  $> 2.5$  mm / fetale Fehlbildung, kritische  
Besprechung )

Humangenetische Beratung

**invasive Diagnostik (CVS) inkl. Micro- array-Analyse**

Feindiagnostik bei 19. bis 24. SSW

# 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich?**  
Was ist nötig?



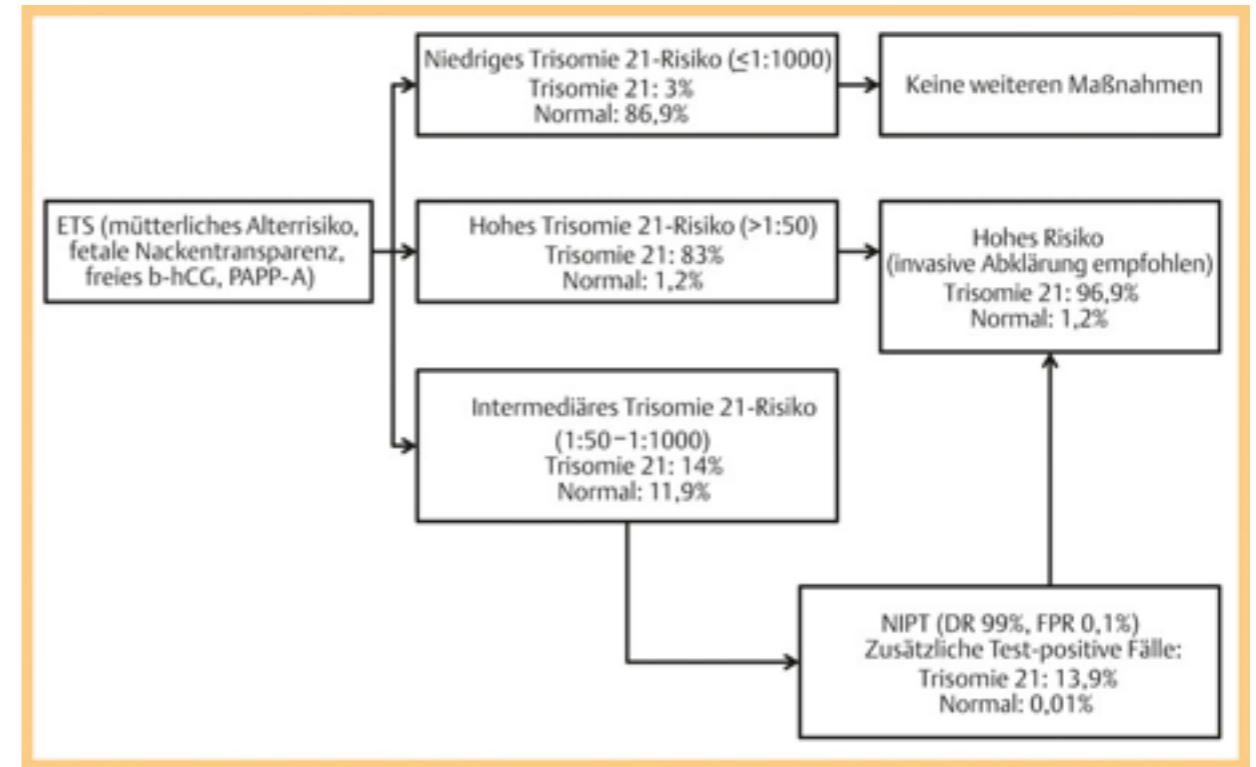
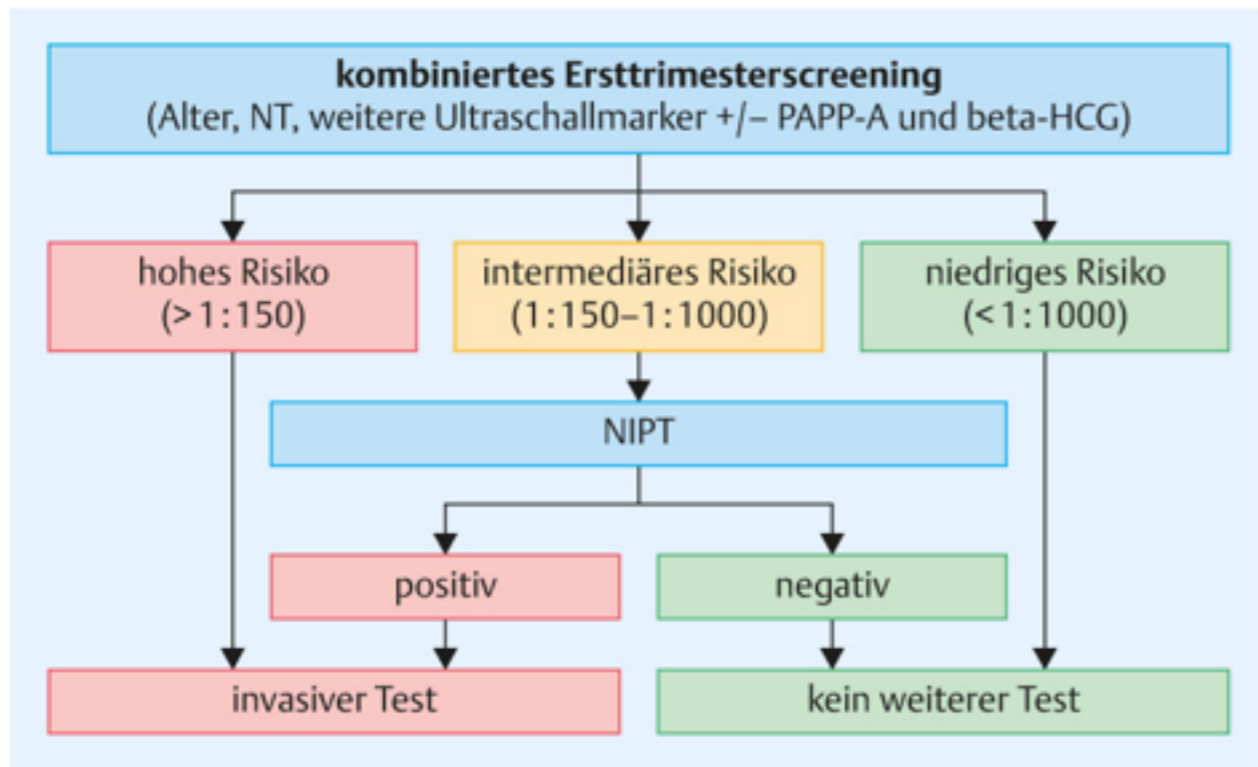
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

**Kontingentes Modell:** Ein Testergebnis im Intermediärbereich würde eine NIPT nach sich ziehen.

Die FMF UK berichtet, dass etwa 12,5% der gescreenten Schwangeren in diesem Bereich zu erwarten sind.

Bei einem hohen Risiko würde direkt eine invasive Diagnostik empfohlen, bei einem niedrigen Risiko kein weiterer Test.

"Eine neuere Metaanalyse zeigt, dass mittels Ultraschall im ersten Trimenon bis zu 51 % der fetalen Fehlbildungen frühzeitig erkannt werden können"\*



Flow chart contingent screening NIPT (mod. nach Nikolaidis 2014).|

Ultraschall in Med 2014; 35(3): 229-236 DOI: 10.1055/s-0034-1366353 Review © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – "Next Generation Screening" Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA – „Next Generation Screening“ K. O. Kagan<sup>1</sup>, B. Eiben<sup>2</sup>, P. Kozłowski<sup>3</sup>

Frauenheilkunde up2date 2015; 9(04): 243-255 DOI: 10.1055/s-0033-1358169 Geburtshilfe und Perinatalmedizin Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York Update Ersttrimesterscreening – was ist neu in 2015? Stefan Verlohren

RossiAC, PrefumoF. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. Obstet Gynecol 2013; 122: 1160 – 1167

\*Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT)\* Authors M. Schmid<sup>1</sup>, P. Klaritsch<sup>2</sup>, W. Arzt<sup>3</sup>, T. Burkhardt<sup>4</sup>, H. C. Duba<sup>5</sup>, M. Häusler<sup>2</sup>, E. Hafner<sup>7</sup>, U. Lang<sup>2</sup>, B. Pertl<sup>6</sup>, M. Speicher<sup>8</sup>, H. Steiner<sup>9</sup>, S. Tercanli<sup>10</sup>, E. Merz<sup>11</sup>, K. S. Heling<sup>12</sup>, B. Eiben<sup>13</sup>



# 1. HERCOGG 2015

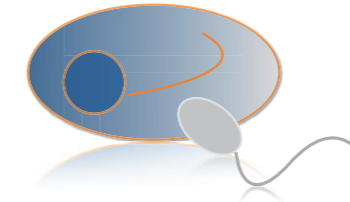
## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich?

#### Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

"Keine Klarheit besteht aber derzeit darüber, welcher Wert für das adjustierte Risiko nach Combined-Test eine Indikation für cfDNA-Tests darstellt. Hier wurde primär ein „Cut off“ bei einem Risiko von  $> 1:1000$  bzw.  $> 1:500$  (FMF-D) [12, 13] diskutiert. Zuletzt wurde, im Sinne einer großzügigeren Indikationsstellung, auch ein adjustiertes Risiko von  $> 1:2500$  erwogen [14, 15]. Diese Werte beruhen jedoch nur auf theoretischen Überlegungen. Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik empfehlen, NIPT keiner Schwangeren vorzuenthalten [16]. Publierte klinische Studien oder eindeutige internationale Empfehlungen dazu gibt es derzeit nicht, weswegen im vorliegenden Konsensus ein Cut-off von  $> 1:1000$  bzw.  $> 1:500$  (FMF-D) empfohlen wird. Bei einem adjustierten Risiko nach Combined-Test im Intermediärbereich sollte auf die Möglichkeit der Durchführung eines zusätzlichen cfDNA-Tests hingewiesen werden und dies auch entsprechend dokumentiert werden. Mit diesem Modell kann bei einem Cut-off von  $> 1:1000$  theoretisch eine Detektionsrate für Trisomie 21 von  $> 97\%$  sichergestellt werden [15, 17]."

"Beim Einsatz von zellfreien DNA-Tests als sekundäres Screening geht es primär um die Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem Combined-Test. Dies beruht auf der Tatsache, dass der Combined-Test mit  $5\%$  bzw. beim Algorithmus der FMF-D mit  $3,42\%$  bei der Trisomie 21 und  $1,6\%$  bei der Trisomie 13/18 [12] im Vergleich zu cfDNA-Tests mit  $< 0,1\%$  eine deutlich höhere falsch-positiv Rate hat. Somit ist bei auffälligem Combined-Test neben der Möglichkeit einer invasiven pränatalen genetischen Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) auch über die Möglichkeit eines cfDNA-Tests aufzuklären. Die Frage des Cut-offs ist letztlich aber auch eine individuelle Entscheidung und muss mit den Schwangeren besprochen werden."

12 Benn P, Borell A, Chiu R et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn 2013; 33: 622 – 629

13 Merz E, Thode C, Eiben B et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. Ultraschall in Med 2011; 32: 33 – 39

14 Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 42 – 47

15 Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. Fetal Diagn Ther 2014; 35: 185 – 192

16 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut. [http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL\\_und\\_Stellungnahmen/](http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/)

17 Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R et al. Screening auf Chromosomenstörungen mittels Ersttrimester-Screening und non-invasive pre-natal Testing. Ultraschall in Med 2015; 36: 40 – 46

\*Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT)\* Authors M. Schmid<sup>1</sup>, P. Klaritsch<sup>2</sup>, W. Arzt<sup>3</sup>, T. Burkhardt<sup>4</sup>, H. C. Duba<sup>5</sup>, M. Häusler<sup>2</sup>, E. Hafner<sup>7</sup>, U. Lang<sup>2</sup>, B. Pertl<sup>6</sup>, M. Speicher<sup>8</sup>, H. Steiner<sup>9</sup>, S. Tercanli<sup>10</sup>, E. Merz<sup>11</sup>, K. S. Heling<sup>12</sup>, B. Eiben<sup>13</sup>

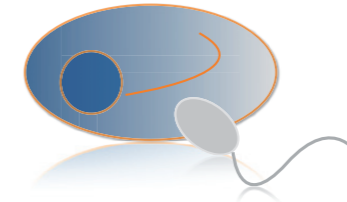


# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich?**  
Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Diskussion nicht abgeschlossen!

**„First-line«-Screening.** Gefolgt von einem kombinierten Ersttrimester-Screening (»combined test«: mütterliches Alter, maternale Serumbiochemie, NT-Messung, Ductus venosus)

**99%-Detektionsrate für Trisomie 21** (falsch positive Rate 0,18 %)

**Second-line«-Screening: 96,9%ige Detektionsrate für Trisomie 21** (falsch positive Rate 0,11 %) (Nicolaidis et al. 2013a).“\*

„NIPT kann selbstverständlich auch jederzeit später im Verlauf der Schwangerschaft angewendet werden, bei Erkennen von Hinweiszeichen für Chromosomenstörungen beispielsweise in der Feindiagnostik.“\*\*

Nicolaidis K, Wright D, Poon C, Syngelaki A, Gil M. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. Ultrasound Obstet Gynecol 2013a; 42(1): 41–50.

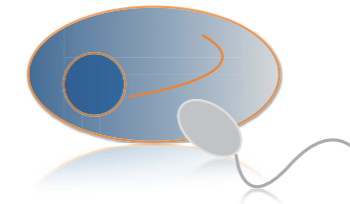
\*Genetische Diagnostik in der Frühschwangerschaft Arne M. Willruth Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Bonn Reviewer: Peter Kozlowski, Düsseldorf, und Boris Tutschek, Frankfurt

\*\*Frauenheilkunde up2date 2015; 9(04): 243-255 DOI: 10.1055/s-0033-1358169 Geburtshilfe und Perinatalmedizin Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York Update Ersttrimesterscreening – was ist neu in 2015? Stefan Verlohren

# 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?**



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Whole genome sequencing (full genome sequencing)

Mittels cfDNA kann das gesamte Genom entschlüsselt werden.

Kitzman und Fan et al. (enormer finanziellen und zeitlichen Aufwand) in der Schwangerschaft gelungen

Chen et al. konnten eine Sequenzierung in der 13+ SSW **innerhalb einer Woche** ermöglichen

Grundsätzlich könnte mittels whole genome sequencing somit die gesamte invasive Diagnostik durch die cfDNA-Diagnostik ersetzt werden. **Aber DR?. FPR?**

### Screening auf Mikrodeletionen und -duplikationen

Syndrome	Incidence	Sensitivity <sup>1</sup>	Specificity <sup>1</sup>	Location Size of Region # of SNPs	Lifespan	Mental Effects	Heart Defects	Other features
22q11.2 Deletion/ DiGeorge	1 in 2,000 <sup>2</sup>	95.7% (45/47) <sup>5,6</sup> (85.5-99.5%) <sup>7</sup>	>99% (419/422) (97.9-99.9%) <sup>7</sup>	22q11.2 (2.9 MB) 672 SNPs	Reduced	Mild to moderate intellectual disorder & schizophrenia	Yes	Palate and feeding issues, immune problems, low calcium, seizures
Prader- Willi	1 in 10,000 <sup>3</sup>	93.8% (15/16) (69.8-99.8) <sup>6</sup>	>99% (453/453) (99.2-100%) <sup>7</sup>	15q11-q13 Paternal (5.9 MB) 1,152 SNPs	Reduced	Mild to severe intellectual disorder & behavioural problems	No	Hypotonia in babies, insatiable appetite
Angelman	1 in 12,000 <sup>3</sup>	95.5% (21/22) (77.2-99.9%) <sup>6</sup>	>99% (447/447) (99.2-100%) <sup>7</sup>	15q11-q13 Maternal (5.9 MB) 1,152 SNPs	Normal	Severe intellectual disorder	No	"Happy" affect, ataxia, microcephaly, no speech, seizures
Cri-du- chat	1 in 20,000 <sup>4</sup>	>99% (24/24) (85.8-100%) <sup>7</sup>	>99% (444/445) (98.8-99.9%) <sup>7</sup>	5p15.2 (20 MB) 1,152 SNPs	Infancy to adult	Moderate to severe intellectual disorder & behavioural problems	No	Cat-like cry, growth problems, wide set eyes
1p36 Deletion	1 in 5,000 <sup>3</sup>	>99% (1/1) (2.5-100%) <sup>7</sup>	>99% (468/468) (99.2-100%) <sup>7</sup>	1p36 (10 MB) 1,152 SNPs	Normal in most	Severe intellectual disorder & behavioural problems	Yes	Limited/no language, hearing loss, abnormal ears, seizures, 2:1 M:F

Total incidence: approximately 1 in 1,000

© 2013 Natera. All rights reserved.

<sup>1</sup> Performance specifications reflect presence or absence of the complete targeted region  
<sup>2</sup> Nussbaum et al 2007. *Thompson and Thompson Genetics in Medicine* (7<sup>th</sup> edn). Oxford Saunders: Philadelphia  
<sup>3</sup> <http://www.genetests.org>  
<sup>4</sup> <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=123450>  
<sup>5</sup> Calculated based on the test performance including pregnancy samples  
<sup>6</sup> Calculated based on the test performance including artificial plasma samples  
<sup>7</sup> 95% confidence interval



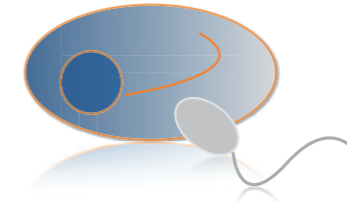
# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Whole genome sequencing (full genome sequencing)

"Auch wenn kommerzielle Anbieter von zellfreien DNA-Tests versuchen, auf immer mehr Erkrankungen zu testen, wird dies in der nahen Zukunft nicht mit allen möglichen genetischen Erkrankungen gelingen. Zu beachten ist dabei auch, dass neue Indikationen/Krankheitsbilder die kumulierte falsch-positiv Rate der Tests signifikant ansteigen lassen. Dadurch wird ein wesentlicher Vorteil gegenüber dem Combined-Test nichtig gemacht. Dies gilt insbesondere für Mikrodeletionssyndrome. Derzeit gibt es außerdem kaum eine verlässliche klinische Evidenz zu dieser Indikation. Wenn überhaupt vorhanden, leiten sich Daten zur Testgüte aus einer extrem kleinen Anzahl von Proben, viele davon ausschließlich in vitro untersucht, ab [24]. Das Screening auf Mikrodeletionssyndrome mittels cfDNA-Tests ist auch deshalb problematisch, weil die meist geringe Inzidenz dieser Syndrome dazu führt, dass vor allem falsch positive cfDNA-Testergebnisse generiert werden und bei niedriger Sensitivität auch kein wirklicher Ausschluss eines bestimmten Mikrodeletionsyndroms mittels cfDNA-Test möglich ist. Darüber hinaus wird insgesamt nur auf eine beschränkte Anzahl an Mikrodeletionssyndromen untersucht. Somit besteht selbst nach einem unauffälligen Test keine wesentliche Änderung des a priori Risikos für Mikrodeletions- syndrome an sich. Wird eine Untersuchung auf einzelne Mikrodeletionssyndrome mittels cfDNA Analyse gewünscht, so sollte sich diese auf klinisch relevante Mikrodeletionssyndrome mit einer signifikanten Prävalenz und einem definierten Phänotyp beschränken. Ein Beispiel dafür ist die Untersuchung auf eine Mikrodeletion 22q11 (DiGeorge-Syndrom) [25]. Abschließend ist anzumerken, dass, obwohl es bereits vielversprechende Ver- suche gibt, auch monogenetische Erkrankungen mittels cfDNA- Tests zu erkennen, diese Anwendungen derzeit noch als experi- mentell anzusehen und nur im Rahmen von klinischen Studien zu befürworten sind [26].

24 Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing:detection of fetal microdeletion syndromes. Am J Obs- tet Gynecol 2014, pii:S0002-9378(14)02374-6

25 Eiben B, Glaubitz R, Kagan KO. Nichtinvasive Pränataldiagnostik. ETS und NGS-basierte Tests. Medgen Springer-Verlag; 2014

26 Chitty LS, Khalil A, Barrett AN et al. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. Prenat Diagn 2013; 33: 416 – 423





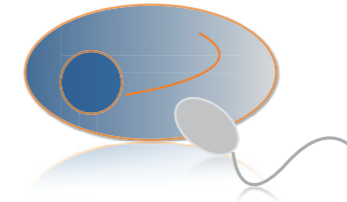
# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

### 1. Zentrale gesetzliche Vorgaben beachten

NIPT, ist gemäß Gendiagnostikgesetz eine diagnostische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung

- ausführliche genetische Beratung
- auch ist auf die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung hinweisen
- Die genetische Beratung nach § 10 GenDG darf nur durch (in § 7 Abs. 1 GenDG genannte) Ärztinnen und Ärzte, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben, vorgenommen werden (§ 7 Abs. 3 GenDG)

### 2. Beratung der Patientin

### 3. Limitationen NIPT



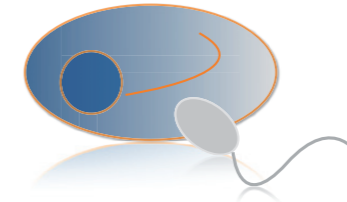
# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Beratung der Patientin

- Welches Verfahren wird angewendet?
  - ART (IVF/ICSI)
  - Zwillings- oder Mehrlingsschwangerschaft?
  - Eizellspende?
- Kontraindikationen beachten!
  - Knochenmarktransplantation bei der Mutter.
  - Genetik Eltern?
  - „Bei strukturellen Fehlbildungen steigt die Rate anderer Chromosomenstörungen deutlich an, so dass die alleinige NIPT-Analyse auf Trisomie 21 oder ausgeweitet auf Trisomie 21, 18, 13 und X0 nicht ausreichend wäre“\*
  - Die NIPT ist nicht als diagnostischer Test zu verstehen. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist eine Bestätigung durch die invasive Diagnostik erforderlich
- Wird die NIPT von der Patientin verstanden?



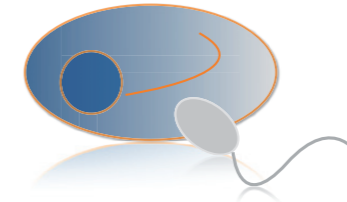
# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Beratung. Prävalenz und positive Vorhersagewert: NIPT

Zur Beratung empfiehlt es sich auf eine Detektionsrate (DR) von 99% und auf eine Falsch-Positiv-Rate (FPR) von 0,1% zu verweisen.

100000 normalen Schwangerschaften **100 durch ein falsch positives Ergebnis** auffallen werden.

Unter Berücksichtigung einer **altersunabhängigen Prävalenz der Trisomie 21 von etwa 1 in 500 Fällen**

—> bei 100000 normalen Schwangerschaften **200 Feten mit Trisomie 21 zu finden**

—> von denen **198 durch NIPT** erkannt werden könnten.

---

Von den 298 testpositiven Schwangerschaften sind nur 198 bzw. **66%** wirklich betroffen sind.

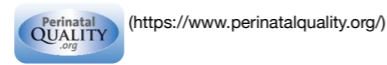
# 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?**



## NIPT/Cell Free DNA Screening Predictive Value Calculator



Overview PPV Calculator **NPV Calculator** Definitions FAQs Resources References

For a negative test result for the condition of Trisomy 21 .

The probability that result is a **true negative** (the fetus is **not affected**). **>99%** Probability that it is a **false negative** (the fetus is **affected**). **<1%**


**NPV:**

Full NPV (not rounded): 99.9965927941856%  
 $NPV = \frac{\text{specificity} \times (1 - \text{prevalence})}{((1 - \text{sensitivity}) \times \text{prevalence} + \text{specificity} \times (1 - \text{prevalence}))}$   
 $NPV = 0.9991 \times (1 - 0.00423728813559322) / ((1 - 0.992) \times 0.00423728813559322 + 0.9991 \times (1 - 0.00423728813559322))$   
 Please note: the post-test probability for an individual patient may differ based on other factors that influence her unique prior risk to have an affected pregnancy, such as gestational age of the patient, ultrasound findings and biochemical screening.

Calculate

Clear

Revise

 (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

NIPT/cfDNA Calculator is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Use of this site constitutes acceptance of the terms of use.

Overview **PPV Calculator** NPV Calculator Definitions FAQs Resources References

The prevalence of Trisomy 21 at 16 weeks gestation for a woman who is 35 at EDD is 1 in 296.

The probability that result is a **true positive** (the fetus is **affected**). **PPV: 79%**

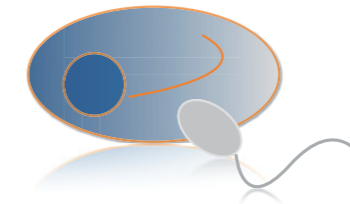
Probability that it is a **false positive** (the fetus is **not affected**). **21%**

PPV (not rounded): 78.88667992047691%

$PPV = \frac{\text{sensitivity} \times \text{prevalence}}{(\text{sensitivity} \times \text{prevalence}) + (1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence})}$

$PPV = (0.992 \times 0.0033783783783783786) / ((0.992 \times 0.0033783783783783786) + (1 - 0.9991)(1 - 0.0033783783783783786))$

Please note: the post-test probability for an individual patient may differ based on other factors that influence her unique prior risk to have an affected pregnancy, such as gestational age of the patient, ultrasound findings and biochemical screening.



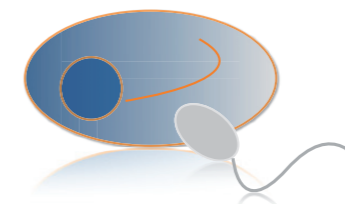
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?**



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

### Limitationen der NIPT-Methodik

#### „Mindestkonzentration an cffDNA

**3%-5% NIPT zeigen kein Ergebnis (Mindestkonzentration an cffDNA im mütterlichen Blut von 4%)**

**Entscheidendes Kriterium für die Konzentration der cffDNA —> mütterliche Gewicht**

Gewicht von 100kg —>7% der Untersuchungen zeigen keine ausreichende cffDNA-Konzentration  
(0,3% bei einem Körpergewicht von 50kg)

„Heparin beeinflusst den GC-Gehalt einer Probe. NIPT- Verfahren, welche auf dem „random massively parallel sequencing (rMPS)“ basieren, reagieren hierbei mit **vermehrtem Testversagen und falschen Ergebnissen**“\*\*

cffDNA-Konzentration wird durch die **Ethnizität, den Raucherstatus, den Karyotyp und durch die PAPP-A und beta-hCG-Konzentration** beeinflusst

Das **Gestationsalter scheint nur einen kleinen Einfluss** zu haben, da die Menge an cffDNA zwischen der 10. und 21. SSW nur etwa 0,1% pro Woche ansteigt

Bei abnehmender Konzentration an cffDNA **nimmt die Messgenauigkeit der „massively“ oder „targeted parallel sequencing“-Verfahren** ab.

Zunehmende Streuung der Messwerte mit konsekutiver Erhöhung der Standardabweichung. Da die z-Werte ein Mehrfaches der Standardabweichung darstellen, werden diese bei niedriger cffDNA-Konzentration geringer ausfallen wodurch die Diskriminierungsfähigkeit des Tests abfällt. Neben dem Einfluss auf die z-Werte kann die cffDNA-Konzentration auch als Qualitätsparameter an sich gesehen werden. Carnick et al. berichteten von 4 von 212 Fällen mit Trisomie 21, die z-Werte unter 3,0 aufwiesen. In diesen Fällen lag die cffDNA-Konzentration zwischen 4 und 7%.“\*

\*Ultraschall in Med 2014; 35(3): 229-236 DOI: 10.1055/s-0034-1366353 Review © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – “Next Generation Screening” Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA – „Next Generation Screening“ K. O. Kagan<sup>1</sup>, B. Eiben<sup>2</sup>, P. Kozłowski<sup>3</sup>

\*\*Cenata GmbH

Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 26-32

Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Chitty LS, Bianchi DW. et al. editors The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. Prenat Diagn 2013; 33: 667-674

Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med 2012; 14: 296-305

Wang E, Batey A, Struble C et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. Prenat Diagn 2013; 33: 662-666



# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?

## Limitationen der NIPT-Methodik

### Diskordante Befunde zwischen cffDNA und invasiver Diagnostik

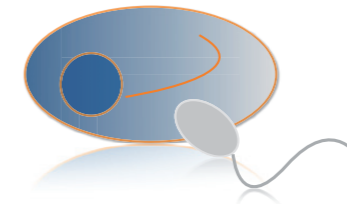
- „Bei einer missed abortion eines Geminus ist nicht auszuschließen, dass nicht noch zellfreie fetale DNA aus dieser Plazenta im mütterlichen Blut zu finden ist; sollte die Missed abortion durch eine Chromosomenstörung bedingt sein, wäre das Ergebnis ggf. falsch-positiv“\*\*
  - Aktuelle Arbeit von Curnow et al. 2014, die u.a. zwei weitere Arbeiten zitiert von Futch et al. 2013 (15% der falsch-positiven Fälle auf vanishing twins zurückzuführen ) und Porecco et al. 2014 (33% der falsch-positiven T21- Fälle -1 von 3 Fällen- auf vanishing twins zurückzuführen)

### Gemini

- „Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften mit einem Feten mit Trisomie 21 und einem unauffälligen Feten ist die bisherige Studienlage nicht gut genug, um ein entsprechendes Verfahren zu empfehlen“\*\*

### Malignom mit Sekretion diskordanter DNA

- „Osborne et al. beschrieb einen Fall mit einer gleichzeitigen Trisomie 18 und 13 bei einem sonomorphologisch normalen und konsekutiv gesund geborenen Feten. Die nachgeburtliche Aufarbeitung ergab ein metastasiertes kleinzelliges Plattenepithelkarzinom vaginalen Ursprungs bei der Mutter“\*



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

\*Ultraschall in Med 2014; 35(3): 229-236 DOI: 10.1055/s-0034-1366353 Review © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – “Next Generation Screening” Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA – „Next Generation Screening“ K. O. Kagan<sup>1</sup>, B. Eiben<sup>2</sup>, P. Kozlowski<sup>3</sup>

\*\*Stellungnahme der DGGG zur Nichtinvasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests

Wang J-C, Sahoo T, Schonberg S et al. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. Genet Med 2015; 17: 234-236

Osborne CM, Hardisty E, Devers P et al. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. Prenat Diagn 2013; 33: 609-611

Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A et al. The 11–13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 10-14





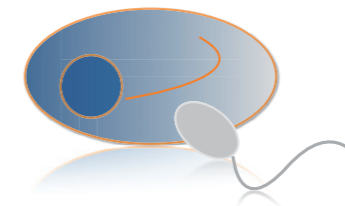
# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Limitationen der NIPT-Methodik

### Screening auf Trisomie 18 und 13

- „Im Screening auf Trisomie 18 und 13 mittels NIPT muss berücksichtigt werden, dass jeder zusätzliche Test die Gesamt-FPR erhöht. Insofern kommt der sonografischen Beurteilung eine besondere Bedeutung zu, da fast jeder Fet mit einer entsprechenden Chromosomenstörung bereits im ersten Trimenon wegweisende Fehlbildungen aufweist“

"Fasst man die wesentlichen bisher publizierten Studien für Einlingsschwangerschaften unabhängig von der Methode zusammen, ergeben sich folgende Leistungsdaten [22]:

Trisomie 21 – Detektionsrate 99,2 %; Falsch-positiv Rate 0,09 %

Trisomie 18 – Detektionsrate 96,3 %; Falsch-positiv Rate 0,13 %

Trisomie 13 – Detektionsrate 91,0 %; Falsch-positiv Rate 0,13 %

Insbesondere die deutliche Einschränkung der Testgüte bei Trisomie 13 ist hier hervorzuheben. Grund dafür scheint neben technischen Umständen („GC Bias“ bei MPSS) auch das bei Trisomie 13 und Trisomie 18 häufige Vorliegen von Mosaiken in der Plazenta zu sein [23]. Bei cfDNA-Testergebnissen mit hohem Risiko für diese beiden Aneuploidien ist eine Amniocentese daher Mittel der Wahl zur weiteren Abklärung. Dazu ist auch anzumerken, dass die Trisomien 18 und 13 in den meisten Fällen bei einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung bereits früh identifizierbar sind."\*

22 GilMM,QuezadaMS,Revelloretal.Analysisofcell-freeDNAinmater- nal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015

23 Kalousek DK, Barrett IJ, McGillivray BC. Placental mosaicism and intrauterine vival of trisomies 13 and 18. Am J Hum Genet 1989; 44: 338 – 343

Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A et al. The 11–13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 10-14

\*Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen PraxisCell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Aus- trian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT)\* Authors M. Schmid1, P. Klaritsch2, W. Arzt3, T. Burkhardt4, H. C. Duba5, M. Häusler2, E. Hafner7, U. Lang2, B. Pertl6, M. Speicher8, H. Steiner9, S. Tercanli10, E. Merz11, K. S. Heling12, B. Eiben13

# 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski  
**NIPT – Was ist möglich? Was  
ist nötig?**

## Limitationen der NIPT-Methodik Trisomie 18 Fallbeispiel

38 a, IIIG/IIP 16+3 SSW, extern NIPT (cffDNA ?%) in der 10+1 SSW (Ausland): (Anamnestic) Unauffällig.  
Schriftlicher Befund konnte aus dem Ausland nicht eingeholt werden.

Überweisung von FA in der 15+5 SSW: Frühe Wachstumsrestriktion.



Video/Bild Thomas v.Ostrowski 2015



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

**Biometrie / Anatomie**

Fetus 1 | Neuer Fetus

BPD	25.7 mm	FOO	mm
KU	128.3 mm	CM	2.8 mm
TCD	15.4 mm	Hinterhorn (HSVp)	mm
TAD	mm	AAP	mm
AU	93.5 mm	FL	19.1 mm
Humerus	18.6 mm	KU / AU	1.37
BPD / FOO		BPD / FL	1.87
Schätzwert	Warsaf (BPD-AU)	Schätzwert	159 g
Herzaktion	dargestellt	Perzentile	
Lage des Feten	Querlage	Kindbewegungen	normal
Plazentalokalisation	Hinterwand	Plazentegrad	Gravim Grad 0
<input type="checkbox"/> Plazenta auffällig			
Fruchtwasser	unauffällig	<input type="checkbox"/> Fruchtwasser-Index (AFI)	
Nabelschnur	3 Gefäße, keine Insertio velamentosa		
Nabelschnurinsertion			

**Sonoanatomie**

Kopf | Gehirn | Gesicht | Wirbelsäule | Hals/Haut | Thorax | Herz  
Bauchwand | Gastrointestinaltrakt | Urogenitaltrakt | Extremitäten | Genitale | andere Anomalien

nicht gesehen  
 nicht darstellbar

	links	rechts
Fuß	mm	mm
Humerus	18.6 mm	mm
Femur	19.1 mm	mm
Radius	14.4 mm	mm
Ulna	18.2 mm	mm
Tibia	14.4 mm	mm

**fetal**

Karyotyp | Fetalblut | Fruchtwasser | genetische Studien

Anforderung  Ergebnis

**Karyotyp**

Probe: Fruchtwasser | Probennummer:

Schnelltest: auffällige FISH | les Chromosoms 18 (Edwards Syndrom) vor.

Karyotyp: auffällig

Geschlecht: männlich

Chromosomen: Trisomie 18

Kleinhauer: %  
Mosaik: %  
Kulturdauer: Tage

Geschlechtsmitteilung erwünscht



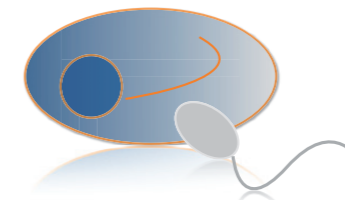
# 1. HERCOGG 2015

## Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Limitationen der NIPT-Methodik

### Ethische Probleme

- „Die pränatale Bestimmung von gonosomalen Chromosomenstörungen ist umstritten, da außer bei einem Turner-Syndrom mit Hygroma colli, welches sonografisch erkannt wird, das Outcome so gut sein kann, dass eine pränatale Testung nicht gerechtfertigt ist.“
- "Viele Experten lehnen daher ein Screening auf Aneuploidien der Geschlechts- chromosomen grundsätzlich ab. Unumstritten ist, dass jede Schwangere vor einem Screening auf Aneuploidien der Ge- schlechtschromosomen umfassend beraten werden muss."\*\*\*
- Missbrauchspotenzial der NIPT als einer Methode ohne Risiko in der frühen Schwangerschaft §218 a Abs 1 StGB

\*Ultraschall in Med 2014; 35(3): 229-236 DOI: 10.1055/s-0034-1366353 Review © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – “Next Generation Screening” Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA – „Next Generation Screening“ K. O. Kagan<sup>1</sup>, B. Eiben<sup>2</sup>, P. Kozlowski<sup>3</sup>

\*\*Stellungnahme der DGGG zur Nichtinvasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests  
Wang J-C, Sahoo T, Schonberg S et al. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. Genet Med 2015; 17: 234-236

\*Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Aus- trian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT)\* Authors M. Schmid<sup>1</sup>, P. Klaritsch<sup>2</sup>, W. Arzt<sup>3</sup>, T. Burkhardt<sup>4</sup>, H. C. Doba<sup>5</sup>, M. Häusler<sup>2</sup>, E. Hafner<sup>7</sup>, U. Lang<sup>2</sup>, B. Pertl<sup>6</sup>, M. Speicher<sup>8</sup>, H. Steiner<sup>9</sup>, S. Tercanli<sup>10</sup>, E. Merz<sup>11</sup>, K. S. Heling<sup>12</sup>, B. Eiben<sup>13</sup>

Osborne CM, Hardisty E, Devers P et al. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. Prenat Diagn 2013; 33: 609-611

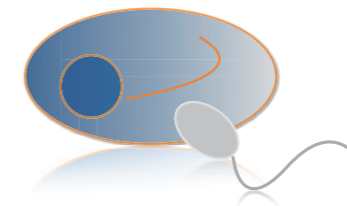


## 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

### NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis

- CfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.
- CfDNA-Tests sind Screening-Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch einen invasiven Eingriff (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) abzuklären, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.
- CfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von in-vasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Ersttrimester-Screening mittels Combined- Test ( $> 1:1000$  bzw.  $> 1:500$  (FMF-D)) eingesetzt werden. Beim Einsatz als sekundäre Screening-Methode im Hochrisikobereich ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined- Test  $> 1:10$ , dem sonografischen Nachweis einer fetalen Nackentransparenz  $> 3,5$  mm oder einer fetalen Fehlbildung eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.
- CfDNA-Tests können auch als primäres Screening-Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.
- Generell ist zu beachten, dass die Testgüte des cfDNA-Screenings für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) unter jener für Trisomie 21 liegt.
- Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.



## 1. HERCOGG 2015 Frauengesundheit in Bewegung

18. Jahrestagung der Deutsch-Spanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie  
21. Jahrestagung der AG Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit

Thomas von Ostrowski

NIPT – Was ist möglich? Was  
ist nötig?



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

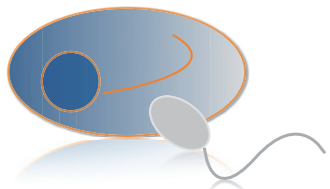
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

**„Mit Ausnahme weniger Dinge, die ganz an der Oberfläche liegen, beruht  
alle Diagnostik auf Wahrscheinlichkeitsberechnung.“**

**Prof. Gerhardt, 2. November 1885, Eröffnung der Klinik für Innere Medizin an der Berliner Universität**







KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

## PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Katharina Möller-Morlang <sup>1,2</sup>

Dr. med. Thomas von Ostrowski <sup>1,3</sup>

Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe <sup>1</sup>  
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin <sup>2</sup>  
Tätigkeitsschwerpunkt Pränatalmedizin (DEGUM II) <sup>3</sup>

Südwall 15  
46282 Dorsten

Telefon 02362 27001  
Telefax 02362 27002

[www.praenatal-dorsten.de](http://www.praenatal-dorsten.de)  
[www.kinderwunsch-dorsten.de](http://www.kinderwunsch-dorsten.de)

Berufsausübungsgemeinschaft Dr. med. Katharina Möller-Morlang, Dr. med. Thomas von Ostrowski Partnerschaft-Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe\*, Sitz Dorsten, Amtsgericht Essen, PR 2553

\* Im Rahmen der vertragsärztlichen und in Teilen der privatärztlichen Tätigkeit zusammengeschlossen mit der Kinderwunschzentrum Prof. Dr. Dieterle, Dr. Neuer, Prof. Dr. Greb MVZ Ärzte Partnerschaft, Dortmund, sowie mit Prof. Dr. med. Stefan Dieterle, Wuppertal, zur überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft Kinderwunsch Dortmund, Siegen, Dorsten, Wuppertal GbR

Siegen, Dorsten, Wuppertal GbR

Wuppertal, zur überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft Kinderwunsch Dortmund,  
Greb MVZ Ärzte Partnerschaft, Dortmund, sowie mit Prof. Dr. med. Stefan Dieterle

# Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

