KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.

20.11.2021

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2011 bis 2021 - 10 Jahre NIPTs

Pränatale Diagnostik hat sich entscheidend verändert

- NIPT ist ein kostengünstiger, hoch empfindlicher Screening-Test für die klassischen Trisomien.
- Durch seine weltweite Implementierung hat er die Anzahl der durchgeführten invasiven Verfahren drastisch reduziert.
- NIPT Performance ist dem konventionellen Ersttrimesterscreening (ETS) deutlich überlegen
  - Kombiniertes ETS: Detektionsrate (DR) Trisomie 21 (T21) ca. 95 %. Falsch-positiv-Rate (FPR) ca. 5 %
  - NIPT für die T21 DR: 99,7%. FPR von 0,04 %. **(gepoolte Daten, ohne „no call“)**
- **Die Unterscheidung zwischen Diagnostik und Screening ist verwischt.**
- **Schwangere, aber auch Ärzte neigen dazu, NIPTs eher oberflächlich anzugehen.** (TRIDENT-2 study (TRIal by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-invasive Testing)

Nichtinvasive Pränataltests

Kassen sollen ab 2022 zahlen

Sollen die Indikationen für nichtinvasive Pränataltests erweitert werden? M. Stumm · A. Schröer. Gynäkologe 2018 · 51:24–31

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2011 bis 2021 - 10 Jahre NIPTs. Weiterentwicklungen!

NIPTs können auch auf ein breites Spektrum anderer Chromosomenanomalien ausgedehnt werden.

(Guex 2013, Srinivasan, 2013, Che, 2013, Yu, 2013, Straver, 2014, Li, 2016, Zhao, 2015, Yin, 2015, Lo, 2016, Lefkowitz, 2016, Pescia G, 2017, Fiorentino , 2017, Pertile , 2017).

- Seltene autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs], syn. (rare autosomal aneuploidy; RAA).
  - (0,1–0,3% aller Schwangerschaften)
  - (klinisch relevant: Trisomie 22, 16).
- Screening auf Aneuploidien aller Chromosomen.
- Strukturelle Aberrationen (segmentale Aneusomie (SAs)) .
  - (partielle Monosomien (Deletionen), partielle Trisomien (Duplikationen), partielle Tetrasomien, unbalancierte reziproke Translokation).
- Mikrodeletionen/Mikroduplikationen („copy number variations“, CNV).
  - (1 – 2,2 % aller Schwangerschaften) .
  - (DiGeorge-Syndrom, Shprintzen-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom usw…).
- monogene Erkrankungen.
  - (RASopathien (Noonan Syndrom), Achondroplasie).

In der Einzelbetrachtung sind diese Chromosomenanomalien selten. In der Summe sind sie relativ häufig.

Sollen die Indikationen für nichtinvasive Pränataltests erweitert werden? M. Stumm · A. Schröer. Gynäkologe 2018 · 51:24–31

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2011 bis 2021 - 10 Jahre NIPTs. Klinischer Nutzen?

klinische Folgen:

- Abort.
- Malformationen.
- Schwangerschaftskomplikationen (Plazentainsuffizienz, niedriges Geburtsgewicht (Scott et al. 2018))

Chromosomenstörungen können auch klinisch belanglos sein:

- auf Plazentamosaik beschränkt.
- Chromosomenanomalie bei phänotypisch normalen Elternteil vorhanden.
- die zytogenetische Anomalien erscheint balanciert und beeinflusst den Phänotyp nicht wesentlich

Sollen die Indikationen für nichtinvasive Pränataltests erweitert werden? M. Stumm · A. Schröer. Gynäkologe 2018 · 51:24–31

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.

20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten!

Bildnachweis: https://www.dfb.de/schiedsrichter/aktiver-schiedsrichterin/artikel/vorbereitung-auf-einen-leistungstest-woche-1-von-4-1412/

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten!

No-Call-Rate. Diese Information ist nicht in der Herstellerliteratur enthalten!

Aneuploidie	gepoolte Daten		Hochrisikokollektiv				Durchschnittsbevölkerung			
	DR %	FPR %	DR %	FPR %	PPV %	NPV %	DR %	FPR %	PPV %	NPV %
Trisomie 21	99,3	0,1	97,3	0,3	91,3	99,9	95,9	0,1	81,6	99,9
Trisomie 18	97,4	0,1	93	0,3	84,3	99,9	86,5	0,2	36,6	99,9
Trisomie 13	97,4	0,1	95	0,1	87	99,7	77,5	0,1	48,8	99,9

Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2016; 6: e010002

Was interessiert uns testspezifisch?

- Sensitivität (erfasst die Erkrankung) (mindestens 97% betragen)
- Spezifität (als gesund erkannt) (mindestens 99%)
- prädiktive Werte (Bestätigungstest)
- Fetale Fraktion (mind. 4%)

Was interessiert uns patientenspezifisch?

- Alter
- Gewicht
- SSW
- Anamnese

NIPT als Kassenleistung!
Wird jetzt alles einfacher?
22.09.2021
Gladbeck

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 117 | Heft 7 | 14. Februar 2020

Nichtinvasive Pränataltests

Risiko für Fehlinterpretation

Wie gut können diagnostische Tests Krankheiten vorhersagen? Am Beispiel nichtinvasiver Pränataltests (NIPT) wird deutlich, wie sicher negative Ergebnisse und gleichzeitig irreführend positive Befunde sein können – vor allem bei schwangeren Frauen ohne erhöhtes Trisomierisiko.

prädiktive Werte oft unbeachtet

NIPT als Kassenleistung!
Wird jetzt alles einfacher?
22.09.2021
Gladbeck

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten! Prädiktive Werte (Bestätigungstest)

- Prävalenz Trisomie 21 (16. SSW. Schwangere 22 Jahren): 0,08 % (8 von 10 000).
- Erst mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und somit auch der PPV für eine Trisomie 21.

Positiv prädiktiver Wert (PPV)
Bestätigungstest

22a

National Society of Genetic Counselors

NIPT/Cell Free DNA Screening
Predictive Value Calculator

Perinatal QUALITY .org

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

The prevalence of Trisomy 21 at 16 weeks gestation for a woman who is 22 at EDD is 1 in 1140.

The probability that result is a **true positive** (the fetus **is affected**). **PPV:** 49%

Probability that it is a **false positive** (the fetus is **not affected**). 51%

PPV (not rounded): 49.17951514550 56%
PPV = (sensitivity x prevalence) / ((sensitivity x prevalence) + (1 – specificity)(1 – prevalence))
PPV = (0.992 x 0.0008771929824561404) / ((0.992 x 0.0008771929824561404) + (1 – 0.9991)(1 – 0.0008771929824561404))
Please
pregna

40a

National Society of Genetic Counselors

NIPT/Cell Free DNA Screening
Predictive Value Calculator

Perinatal QUALITY .org

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

The prevalence of Trisomy 21 at 16 weeks gestation for a woman who is 40 at EDD is 1 in 86.

The probability that result is a **true positive** (the fetus **is affected**). **PPV:** 93%

Probability that it is a **false positive** (the fetus is **not affected**). 7%

PPV (not rounded): 92.840430510060 74%
PPV = (sensitivity x prevalence) / ((sensitivity x prevalence) + (1 – specificity)(1 – prevalence))
PPV = (0.992 x 0.011627906976744186) / ((0.992 x 0.011627906976744186) + (1 – 0.9991)(1 – 0.011627906976744186))
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

(cc) BY-NC-ND
NIPT/cfDNA Caclulator is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

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

Negativ prädiktiver Wert (NPV)

National Society of Genetic Counselors

NIPT/Cell Free DNA Screening
Predictive Value Calculator

Perinatal QUALITY .org

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**). **NPV:** >99%

Probability that it is a **false negative** (the fetus is **affected**). <1%

Full NPV (not rounded): 99.999297001738 77%
NPV = specificity x (1-prevalance) / ((1-sensitivity) x prevalence + specificity x (1-prevalence))
NPV = 0.9991 x (1-0.0008771929824561404) / ((1-0.992) x 0.0008771929824561404 + 0.9991 x (1-0.0008771929824561404))
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

(cc) BY-NC-ND
NIPT/cfDNA Caclulator is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

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

Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis M. M. Gil[1], M. S. Quezada[1], R. Revello[1], R. Akolekar[1,2] andK. H. Nicolaides[1,2,*] Article first published online: 1 FEB 2015 DOI: 10.1002/uog.14791
Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd

Neues und bewährtes aus
der Pränatalmedizin
27.02.2020
QZ Dortmund

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten! Niedrige fetale Fraktion und „no call“

Höhere Wahrscheinlichkeit in früher SSW (< 10 SSW).

Mit steigendem maternalen Gewicht nimmt der Anteil der cffDNA stetig ab.

- Adipositas —> maternale Fraktion (apoptotische Fettgewebszellen) steigt. (Pro kg maternales KG um ca. 5%)

- **160 kg 3,9%**
  - 160 kg cffDNA-Anteil von unter 4% bei **< 50% der Schwangeren.**
- **60 kg 11,7%**
  - 60 kg cffDNA-Anteil von unter 4% bei **0,7% der Schwangeren.**

cfDNA mind 4%

- Kleine Plazenta (niedriges PAPP-A) —> fetale Fraktion sinkt.
  - **fetale Fraktion <3%—> Detektionsraten Trisomie 21: < 50 % = „no call“**
  - **fetale Fraktion 4 % —> Detektionsraten Trisomie 21: 62,1 % = niedrige fetale Fraktion**
  - **fetale Fraktion 6 % —> Detektionsraten Trisomie 21: 97,6 %**
  - **fetale Fraktion 8 % —> Detektionsraten Trisomie 21: 99,0 %**

(Revello, 2016)

The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten! No-Call-Rate

Wahrscheinlichkeit „no call“ 0,9-8,1%

Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 53: 804–809
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.20290

First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure

S. GALEVA[1,2], M. M. GIL[1,3,4], L. KONSTANTINIDOU[1], R. AKOLEKAR[2,5] and K. H. NICOLAIDES[1]

Der wichtigste Faktor für NIPT Versagen (erste Probenahme) „No-Call-Rate“

- **IVF (Risiko wird um das 3,8 fache erhöht).**
- Dunkle Hautfarbe oder südasiatische Herkunft. (Risiko wird um das 2,0- bzw. 1,7-fache erhöht).
- Dichorionizität (Risiko wird um das 1,7-fache erhöht).

- 23.945 Einlinge
- 928 Zwillinge
- Versager bei erster Abnahme 3,4%

Ein NIPT Versagen ist unwahrscheinlicher bei:

- Multipara ,höhere SSW (niedrige SSW Risiko 1,2), regelrechte PAPP-A und ß-HCG Werte. (niedrige PAPP-A Risiko 1,8 und ß-HCG Risiko 1,5)

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

No-Call

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten! No-Call-Rate

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 698–704
Published online 25 April 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.15851

Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result

R. REVELLO*, L. SARNO*, A. ISPAS*, R. AKOLEKAR*† and K. H. NICOLAIDES*
*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Department of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

WICHTIG: ETS Befund, sonographischer Befund?

WICHTIG: Fetale Fraktion beachten

- **Ausfallraten Down-Syndrom vs. Normalkollektiv unterscheiden sich nicht.**
  - No-Call bei der ersten Blutabnahme **2,9%.** Schwangerschaften mit euploiden Feten
  - No-Call bei **1,9%*.** Schwangerschaften mit Trisomie 21

- **Ausfallrate bei Trisomie 13/18 vs. Normalkollektiv bei Trisomie 13 und 18 deutlich höher.**
  - No-Call bei der ersten Blutabnahme **2,9%.** Schwangerschaften mit euploiden Feten
  - No-Call bei **8,0%:** Schwangerschaften mit Trisomie 18
  - No-Call bei 6**,3%:** Schwangerschaften mit Trisomie 13

No-Call-Rate: 10,6% (25/235) für aneuploide Proben.

- No-Call-Rate: 7,3% (13/177) für Trisomie 21
- No-Call-Rate: 25,0% (9/36) für Trisomie 18
- No-Call-Rate: 6,7% (1/15) für Trisomie 13

Fetal Diagnosis and Therapy
Original Paper
Fetal Diagn Ther 2016;40:219–223
DOI: 10.1159/000442931
Received: August 20, 2015
Accepted after revision: November 12, 2015
Published online: March 31, 2016

Validation of an Enhanced Version of a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Test for Detection of Fetal Aneuploidies

Allison Ryan Nathan Hunkapiller Milena Banjevic Naresh Vankayalapati
Nicole Fong Kristine N. Jinnett Zachary Demko Bernhard Zimmermann
Styrmir Sigurjonsson Susan J. Gross Matthew Hill

*Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood. Consequences of a failed result. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2016; 47(6): 698 – 704.
** AWMF-Registernummer 015–081 Leitlinienklasse S3 Stand Juni 2019 Adipositas und Schwangerschaft.

41a, I/0P, 71kg, 169cm

- ICSI
- unauffällige Anamnese
- NIPT
  - in drei Blutentnahmen kein Ergebnis

Amniozentese in der 15+1 SSW

- hypergynische Triploidie

33a, I/0P, 67kg, 174cm

- unauffällige Anamnese
- NIPT:
  - in zwei Blutentnahmen kein Ergebnis

Amniozentese in der 15+1 SSW

- 47,XX+18[37]/ 46,XX[16]

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten!

Was interessiert uns testspezifisch?

- Sensitivität: mindestens 97%
- Spezifität: mindestens 99%
- prädiktive Werte (Bestätigungstest)
- Fetale Fraktion: mind. 4%
- No Call Rate (1 - 8%)

Was interessiert uns patientenspezifisch?

- Alter
- Gewicht
- SSW
- Anamnese

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
Maternale Anamnese.

Maternale Pathologie	NIPT Auffälligkeiten
Maternale Anomalie des Karyotyp 1. Knochenmarkspende, Transplantationen (männliche Spender) 2. SCA Anomalien (Maternal sex-chromosome aneuploidies) 3. Copy number variants (CNVs)/Somatische Mosaike	1. falsch positiven Befunden der Geschlechtschromosomen. 2. Physiologischer Verlust des X-Chromosomen. Signifikant altersabhängig. 0,07 % (< 16 a) und 7,3 % (> 65 a). Führen häufig zu falsch positiven X0 Befunden. 3. Maternale genetische Konditionen können zu falsch positiven Befunden führen. Cave: 22q11.2.
B12-Mangel (DNA-Synthese)	Mütterlicher B12-Mangel führt zu einer intramedullären Hämolyse. Überrepräsentation der Chromosomen 2, 3, 4, 5, 7 und 8.
Autoimmunerkrankungen (SLE)	Beeinflusst die Größe und den Metabolismus zirkulierender DNA-Fragmente. Kann Grund für falsch negative Testergebnisse sein.
Hyperkoagulabilität/Heparin	Niedermolekulares Heparin sowie Hyperkoagulabilität ist mit einer **niedrigen fetalen Fraktion** verbunden. Dies liegt daran, dass Heparin eine direkte Wirkung auf den Trophoblast ausübt, indem es die Apoptose reduziert. **Häufiger cfDNA < 4%.**

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Ultraschall! 2011 bis 2021 - 10 Jahre NIPTs

NIPTs + Ultraschall = Dream Team

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Ersttrimester-Screening = NIPTs-Screening und viel mehr!

Aneuploidie-Screening

- Nackenfalte (NT)
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Detaillierter Ultraschall

- grobe Fehlbildungen
- erste Hinweiszeichen (Signs)
  - Gap Sign
  - intrakranielle Translucency (IT)
  - frühe Echokardiographie
    - DV/TKI
    - Herz Achse

Präeklampsie Screening

- Uterinae Dopplersonographie
- PIGF
- (PAPP-A)
- RR
- Anamnese

Frühgeburtlichkeit Screening

- CK Messung

NIPT ? CVC? AC?

ASS- Prophylaxe

TMV, Cerclage

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2011 bis 2021 - 10 Jahre NIPTs. Weiterentwicklungen - Schwierigkeiten!

Sowohl Ärzte als auch Schwangere haben Schwierigkeiten, das Konzept eines erweiterten NIPT einzuordnen.

Screening auf seltene Aneuploidien, gonosomale Aneuploidien, Mikrodeletionssyndrome und monogene Erkrankungen (Anbieterliste nicht vollständig)					
	fetalis®	VERACITY	harmony PRENATAL TEST	PraenaTest®	PANORAMA™
Screeningparameter	Trisomie 21,18,13, X,Y	Trisomie 21,18,13, X,Y	nur 47,+21 +Trisomie 18,13	nur 47,+21 +18,13 + seltene autosomale Trisomien (RAT)	Trisomie 21,18,13, X,Y
Triploidien	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gonosomale Aneuploidien*	Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X)	Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X) Triple-X-Syndrom (Trisomie X) Klinefelter-Syndrom (XXY) Diplo-Y-Syndrom (XYY) XXYY-Syndrom	Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X) Triple-X-Syndrom (Trisomie X) Klinefelter-Syndrom (XXY) Diplo-Y-Syndrom (XYY) XXYY-Syndrom	Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X) Triple-X-Syndrom (Trisomie X) Klinefelter-Syndrom (XXY) Diplo-Y-Syndrom (XYY) XXYY-Syndrom	Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X) Triple-X-Syndrom (Trisomie X) Klinefelter-Syndrom (XXY) Diplo-Y-Syndrom (XYY) XXYY-Syndrom
Mikrodeletionen**		**del22q11.2 (z. B. DiGeorge-Syndrom)** del1p36-Syndrom del17p11.2 (Smith-Magenis-Syndrom) del4p16.3 (Wolf-Hirschhorn-Syndrom)	**del22q11.2 (z. B. DiGeorge-Syndrom)**	**del22q11.2 (z. B. DiGeorge-Syndrom)**	**del22q11.2 (z. B. DiGeorge-Syndrom)** del1p36-Syndrom Williams-Beuren-Syndrom Prader-Willi/ Angelman-Syndrom
Vanishing twin	Nein	Ja	**Nein**	**Ja**	**Ja**
Zulassung bei Eizellspende	Ja	Ja	**Ja**	**Ja**	**Ja**

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

In welchem Kollektiv finden wir atypische Chromosomenstörungen und CVNs?

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

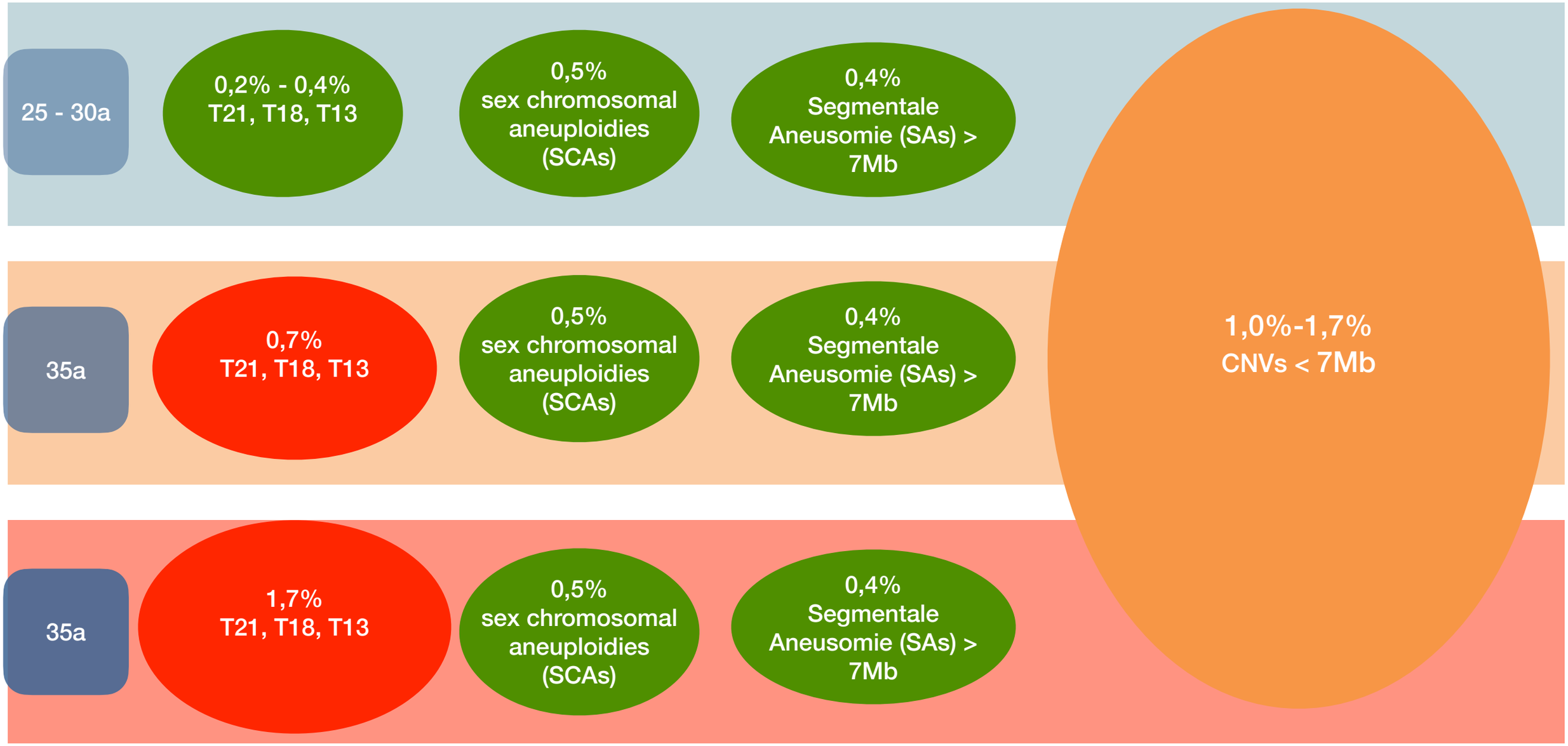
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.

20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Prävalenz Chromosomenstörungen bei intakter Schwangerschaft in der 12 SSW



Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13)

Optimale Voraussetzung! Erweitertes Ersttrimester-Screening (cETS)

Aneuploidie-Screening

- **Nackenfalte (NT)**
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Risikoanalyse

Nichts? NIPT ? CVC? AC?

NT	Chromosomenstörungen
< 99. Perz.	1 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	4 %
3,5 bis 4,4 mm	21 %
4,5 bis 5,4 mm	33 %
5,5 bis 6,4 mm	50 %
> 6,5 mm	65 %

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13)

Aneuploidie-Screening

- **Nackenfalte (NT)**
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Risikoanalyse

Nichts? NIPT ? CVC? AC?

NT	Chromosomenstörungen
< 99. Perz.	1 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	4 %
3,5 bis 4,4 mm	21 %
4,5 bis 5,4 mm	33 %
5,5 bis 6,4 mm	50 %
> 6,5 mm	65 %

Trisomien 21, 18 und 13

- **73 % bei einer vergrößerten NT (≥3,5 mm)** (M Srebniak, 2016)

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13)

Aneuploidie-Screening

- **Nackenfalte (NT)**
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Risikoanalyse

Nichts? NIPT ? CVC? AC?

NT	Chromosomenstörungen
< 99. Perz.	1 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	4 %
3,5 bis 4,4 mm	21 %
4,5 bis 5,4 mm	33 %
5,5 bis 6,4 mm	50 %
> 6,5 mm	65 %

NT-Werten > 3,5 mm: In 12,8 % pathologische CNVs (Mikrodeletionen und (seltener) -duplikationen).

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13)

Aneuploidie-Screening

- **Nackenfalte (NT)**
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Risikoanalyse

Nichts? NIPT ? CVC? AC?

NT	Chromosomenstörungen
< 99. Perz.	1 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	4 %
3,5 bis 4,4 mm	21 %
4,5 bis 5,4 mm	33 %
5,5 bis 6,4 mm	50 %
> 6,5 mm	65 %

Triploidie und atypische Trisomien:

- NT-Werte näher an der Normalverteilung (M Christiansen, 2016)

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13)

Aneuploidie-Screening

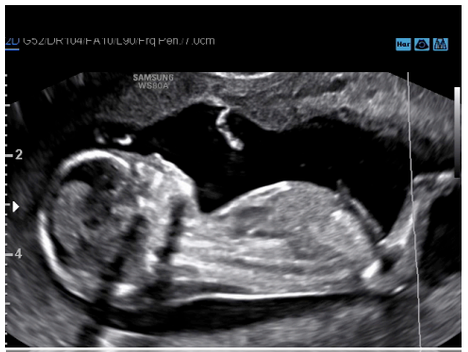
- **Nackenfalte (NT)**
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Risikoanalyse

Nichts? NIPT ? CVC? AC?

NT	Chromosomenstörungen
< 99. Perz.	1 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	4 %
3,5 bis 4,4 mm	21 %
4,5 bis 5,4 mm	33 %
5,5 bis 6,4 mm	50 %
> 6,5 mm	65 %



Unbalancierte Translokationen:

- mäßiggradig erhöht. **NT-Werte < 3 mm.**
- Obwohl bei Feten mit unbalancierten Translokationen eine vergrößerte NT beobachtet wurde, wurden in einer Studie, die die Rolle der Nackentransparenz (NT) bei der Vorhersage einer unbalancierten Translokation bei Nachkommen von Paaren mit balancierten Translokationen untersuchte, keine signifikanten Unterschiede festgestellt. (A M Grande,, 2014)

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13). Biochemie.

Aneuploidie-Screening

- Nackenfalte (NT)
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- **PAPP-A**
- **Freies ß-hCG**

Risikoanalyse

NIPT ? CVC? AC?

Chromosomenanomalien stratifiziert nach PAPP-A (MoM) und nach fβ-hCG (MoM) in der Studienpopulation
Lindquist et al. 2018
Retrospektive populationsbasierte Analyse der Prävalenz atypischer Chromosomenanomalien. 2014 bis 2015

Gesamtprävalenz atypischer Chromosomenanomalien (gesamten cETS-Kohorte): 0,10 %

PAPP-A (MoM)	Schwangere	Alle Anomalien (%)	atypischer Anomalien	Prävalenz atypische Karyotypisierung
< 0,2	291	61/118 (51,7%)	20/118 (16,9%)	**6,9 %**
0,2 bis 0,39	4114	419/4114 (10,2%)	20/419 (4,8%)	**0,5 %**
0,4 bis 0,99	45041	1001/45041 (2,2%)	34/1001 (3,4%)	**0,08 %**
1,0 bis 1,99	38225	457/38225 (1,1%)	17/457 (3,7%)	**0,04 %**
> 2,0	11380	2119/99051	100/2119 (4,7%)	**0,1 %**
Freies ß-hCG (MoM)	Schwangere	Alle Anomalien (%)	atypischer Anomalien	**Prävalenz atypische Karyotypisierung**
< 0,2	192	41/192 (20.9%)	10/41 (24.4%)	**5,2 %**
0.2–0.99	40143	622/40 143 (1.5%)	29/622 (4.7%)	**0,07 %**
1.0–1.99	53041	1117/53 041 (2.1%)	49/1117 (4.4%)	**0.09%**
2.0–3.99	8899	353/8899 (55.3%)	11/353 (3.1%)	**0,1 %**
4.0–4.99	623	59/623 (9.2%)	3/623 (5.1%)	**0,5 %**
> 5,0	421	37/421 (8.6%)	1/37 (2.7%)	**0,2 %**

Die höchste Prävalenz atypischer Anomalien fand sich bei:

- **niedrigem schwangerschaftsassoziiertem Plasmaprotein-A**
  < 0,2 MoM (PAPP-A) (6,9 %)
  und/oder
- **β-humanem Choriongonadotropin**
  < 0,2 MoM (Freies β-hCG) (5,2 %)

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13). Risikoanalyse.

Aneuploidie-Screening

- Nackenfalte (NT)
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- Freies ß-hCG

Risikoanalyse

NIPT ? CVC? AC?

Mikroarray nach ETS-Befund

Bevölkerungsbezogenen Studie zur routinemäßigen Einsatz von MicroArray (CMA) nach einem Hochrisiko-Ergebnis bei cFTS. **(Vogel, 2018)**

Kombinierte ETS (Trisomie Risiko)	Gesamtanzahl	Anzahl Anomalien	Trisomie 12, 18, 13 und SCA	Chromosomal microarray analysis (CMA)
> 1 zu 50	24 %	17 %	**87 %**	4 %
1 zu 50 bis 1:100	24 %	9 %	25 %	**50 %**
1 zu 100 bis 1 zu 300	52 %	5 %	31 %	**50 %**
> 1 zu 300	100 %	9 %	55 %	29 %

Prävalenz atypischer Anomalien

Retrospektive populationsbasierte Analyse der Prävalenz atypischer Chromosomenanomalien, 2014 bis 2015. **(Lindquist et al., 2018)**

Kombinierte ETS (cETS) T21 Risiko	Gesamtanzahl	cETS-Kohorte	high risk	
	146 776	103.319 (68,4%)	cETS >1:300	
Prävalenz von Chromosomenanomalien 0,4 % 25,1 % davon waren atypische Chromosomenanomalien (im konventionellen NIPT nicht nachweisbar (n = 102))				
Gesamtprävalenz atypischer Chromosomenanomalien (gesamten cETS-Kohorte): 0,10 %				
Kombinierte ETS (cETS) T21 Risiko	cETS-Kohorte	Prävalenz atypischer Anomalien		**Atypische Anomalien:**
>1 zu 10	345	16		**4,6 %**
> 1 zu 50	870	27		**3,1 %**
>1 zu 100	1334	38		**2,8 %**
> 1 zu 300	3199	45		**1,4 %**
1 zu 1000	9631	59		**0,61 %**

Prävalenz pathogener CNVs 2,2 %

- klassische Aneuploidien überwiegend bei ETS >1:50 (Vogel)
- atypische Aneuploidien häufiger bei ETS 1:10 - 1:100 (Lindquist)
- atypische Aneuploidien häufiger bei ETS 1:100-1:300 (Vogel)

Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 480–486.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT jenseits der klassischen Trisomien (21, 18 und 13) . cETS

Aneuploidie-Screening

- Nackenfalte (NT)
- Nasenbein (NB)
- Ductus venosus (DV)
- Trikuspidalklappenregurgitation (TKI)

- PAPP-A
- freies ß-hCG
-

Risikoanalyse

NIPT ? CVC? AC?

detaillierter Ultraschall

- grobe Fehlbildungen
- erste Hinweiszeichen (Signs)
  - Gap Sign
  - Intrakranielle Translucency (IT)
  - frühe Echokardiographie
    - DV/TKI
    - Herz Achse

49,2% der Schwangeren mit PAPP-A < 0,2 MoM: hatten ein T21-Risiko **kleiner 1 von 100.**

55% der atypischen Anomalien: hatten ein **T21-Risiko kleiner 1 von 300.**

wurden allerdings am häufigsten bei der **Ultraschalluntersuchung entdeckt (47,1%)**.

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit. Erkennung atypischer Chromosomenanomalien in ETS-Kohorte

- Über ETS können Risiken früh erkannt werden und Schwangeren im Risikokollektiv eine invasive Methode angeboten werden.
  - Der überwiegende Anteil der Chromosomenanomalien bei einer vergrößerten NT (≥3,5 mm) im I.Trimester sind klassische **Trisomien.**
  - 2–10 % der vergrößerten NTs wurde eine Chromosomenanomalie durch NIPTs nicht erkannt. (Srebniak, 2016, Lichtenbelt, 2015).
  - Bei 30% der Schwangeren verzögert die NIPT im Vergleich zu invasiven Test die endgültige Diagnose.
- Erkennung atypischer Chromosomenanomalien innerhalb einer großen ETS-Kohorte erfolgte hauptsächlich über **fetale strukturelle Anomalien.**

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT für alle Chromosomen - Genomweite Tests aus cfDNA

- **Seltene autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs],** syn. (rare autosomal aneuploidy; RAA).
  - (0,1–0,3% aller Schwangerschaften)
  - (klinisch relevant: Trisomie 22, 16).
- Screening auf Aneuploidien aller Chromosomen.
- Strukturelle Aberrationen (segmentale Aneusomie (SAs)) .
  - (partielle Monosomien (Deletionen), partielle Trisomien (Duplikationen), partielle Tetrasomien, unbalancierte reziproke Translokation).

Sensitävit und Spezifität für RATs (mit bekannten Mosaiken). Quelle Praenatest

	Sensitivität	Spezifität
Schätzwerte% (n/N)	96,4% (27/28)	99,80(2.001/2.005)

Oepkes, D, Page−Christiaens, GCL, Bax, CJ, Bekker, MN, Bilardo, CM, Boon, EMJ, et al.. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non−invasive prenatal testing. Part I−clinical impact. Prenat Diagn 2016;36:1083–90. https://doi.org/10.1002/pd.4945.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT für alle Chromosomen - Genomweite Tests aus cfDNA

Niederlande

Population Screening Act. Wet bevolkingsonderzoek

Population Screening Act. Wet bevolkingsonderzoek. The Hague, 29 October 1992.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT für alle Chromosomen - autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs]

NIPT consortium

TRIDENT-2 Studie
(TRIal by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-invasive Testing)
- Beiden Studien enden im April 2023

Niederlande

TRIDENT-2 Studie (Start 4/2017) (NIPTs für alle schwangeren Frauen unabhängig des Risikos)
- **Ausschlusskriterien für NIPT**:
  - Vanishing Twin.
  - Nachweis einer strukturellen Anomalie.
  - Nackentransparenz > 3,5 mm oder mehr.
  - Schwangere mit einem erhöhten a-priori-Risiko, (maternalen Kriterien oder ETS) können in der TRIDENT-1-Studie betreut werden.

Einzigartig (NL/Belgien).
Schwangere, die sich für NIPT entscheiden:
- können zusätzlich zur konventionellen T21, 18 und 13 Analyse auch:
- seltene Chromosomenaberrationen (Autosomen) testen lassen. (Größenauflösung 10–20 Mb).
- Geschlechtschromosomen sind von der Analyse ausgeschlossen.

Oepkes, D, Page−Christiaens, GCL, Bax, CJ, Bekker, MN, Bilardo, CM, Boon, EMJ, et al.. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non−invasive prenatal testing. Part I−clinical impact. Prenat Diagn 2016;36:1083–90. https://doi.org/10.1002/pd.4945.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

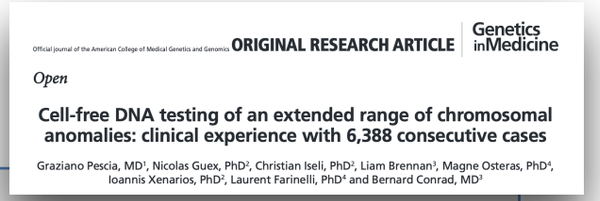
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT für alle Chromosomen - Genomweite Tests aus cfDNA

NIPT consortium

TRIDENT-2 Studie
(TRIal by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-invasive Testing)


Official journal of the American College of Medical Genetics and Genomics ORIGINAL RESEARCH ARTICLE Genetics inMedicine

Open

Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases

Graziano Pescia, MD[1], Nicolas Guex, PhD[2], Christian Iseli, PhD[2], Liam Brennan[3], Magne Osteras, PhD[4], Ioannis Xenarios, PhD[2], Laurent Farinelli, PhD[4] and Bernard Conrad, MD[3]

Bestätigungsrate (Gesamt-PPV):
- **36% für seltene autosomale Trisomien (RATs) oder segmentale Aneusomie (SAs):**
  - **6% für RATs**
  - **32% für SAs**

35% der Screen-positiven Ergebnisse waren **Zusatzbefunde**:
- erhöhtes Malignitätsrisiko.
- meistens Uterusmyome.

Mehr als **1/3** der invasiven Eingriffe wurden aus diesem Grund durchgeführt.

Niedrige PPV für RATs ist hauptsächlich auf falsch positive Ergebnisse zurückzuführen.
- Plazentares Mosaik ((„confined placental mosaicism“,(CPM)).
  - Insbesondere bei Trisomie 7, 8 und 20 war ein positiver Test immer auf ein CPM zurückzuführen.

Einzige RAT (Trisomie 16) scheint mit möglichen klinischen Konsequenzen assoziiert zu sein:
- Risikos für Wachstumsrestriktion und/oder Frühgeburt
- bei echten fetalen Mosaiken für T16 können (selten) strukturelle Anomalien auftreten.
- intellektuelle Entwicklung kann variieren, ist meistens günstig.

Oepkes, D, Page-Christiaens, GCL, Bax, CJ, Bekker, MN, Bilardo, CM, Boon, EMJ, et al.. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. Prenat Diagn 2016;36:1083–90. https://doi.org/10.1002/pd.4945.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT für alle Chromosomen - Genomweite Tests aus cfDNA

Official journal of the American College of Medical Genetics and Genomics ORIGINAL RESEARCH ARTICLE | Genetics inMedicine

Open

Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases

Graziano Pescia, MD[1], Nicolas Guex, PhD[2], Christian Iseli, PhD[2], Liam Brennan[3], Magne Osteras, PhD[4], Ioannis Xenarios, PhD[2], Laurent Farinelli, PhD[4] and Bernard Conrad, MD[3]

Am häufigsten festgestellte seltene Chromosomenstörung:

- Trisomie 7 (16 Fälle)
  - wird auch aus Chorionzottenanalysen am häufigsten beobachtet
  - auf die Plazenta begrenztes Mosaike („confined placental mosaicism“, (CPM)
  - während die Trisomien 15, 16 und 22 häufiger über NIPT nachgewiesen werden als in frühere Studien mit Chorionzottenbiopsie (Benn et al. 2019).

Andere seltene Chromosomenstörungen (50 auffälligen NIPT-Fälle (38 %))

- Nur in 4 Fällen konnten die Trisomien in der Amniozentese bestätig werden.

Niedriger Vorhersagewert (PPV) ist vor allem auf CPM und nicht auf technische Probleme zurückzuführen.

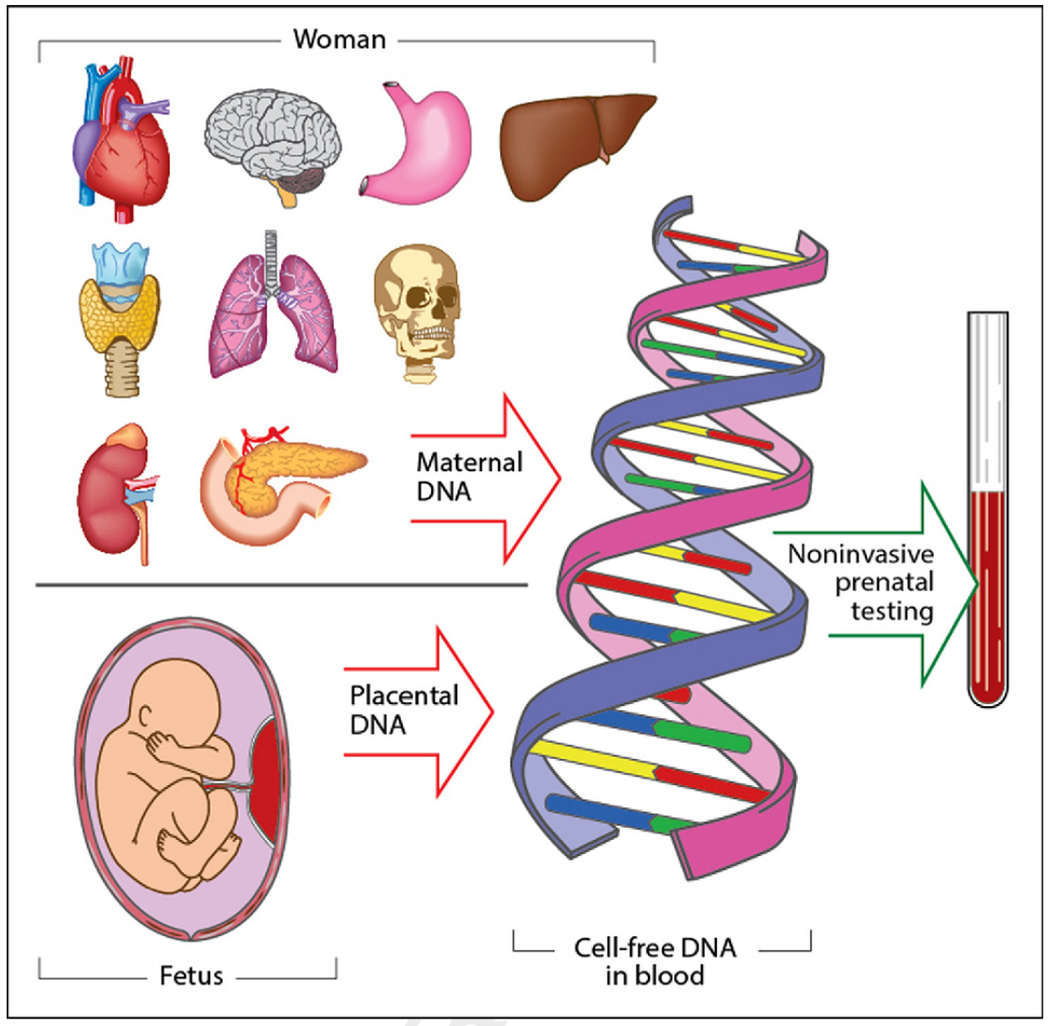
Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem. Zusatzbefunde.



Published in Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology 2017. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. H. Skrzypek, L. Hui

Genetics inMedicine | REVIEW

© American College of Medical Genetics and Genomics

***Cherchez la femme*: maternal incidental findings can explain discordant prenatal cell-free DNA sequencing results**

Diana W. Bianchi, MD

Zirkulierende DNA-Fragmente im Plasma einer Schwangeren stammen aus drei Quellen:

- **Plazenta**
- **maternales Knochenmark**
- **Fetus**

Ergebnisse können **sowohl die mütterliche als auch die fetoplazentare DNA widerspiegeln**.

Vor Durchführung eines NIPT muss die Schwangere darüber aufgeklärt werden, dass ggf. bisher unbekannte genetische Eigenschaften bei ihr erkannt werden.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem. Zusatzbefunde.

Maternale Pathologie	NIPT Auffälligkeiten

Okkultes maternales Malignom	Können zu mehrfachen Auffälligkeiten bei NIPT führen, insbesondere T 18 und 13.
	
	• Osborn et al., 2013
	37-jährigen Schwangere.
	NIPT 13 SSW: Hinweis auf Trisomie 13.
	Nach der Geburt: metastasierendes neuroendokrines Karzinom.
	
	• Amant F, 2015
	4.000 Schwangere (Prospektive NIPT Studie).
	20 Schwangere auffällige NIPT.
	3 Fälle Malignome.
	  • 1 metastasiertes bilaterales Ovarialkarzinom
	  • 1 follikuläres Lymphom
	  • 1 Hodgkin-Lymphoms.
	
	• Bianchi et al, 2015
	125.426 Proben.
	Zum Zeitpunkt der ersten NIPT. Alle Schwangere asymptomatisch.
	Das Karzinom wurde zwischen 13 und 39 Wochen (Mittelwert = 16 Wochen) diagnostiziert.
	
	3 Fälle von Non-Hodgkin-Lymphom.
	1 Fall von Hodgkin-Lymphom
	1 Fall von Analcarzinom
	1 Fall von colorektalem Karzinom
	1 Fall von neuroendokrinem Ursprung
	1 Fall von akuter T- zelllymphblastischer Leukämie

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem. Zusatzbefunde.

Uterusmyome

Gut dokumentierte Studie mit komplettem Follow-up.

- 40-jährige IG.
- 14 SSW NIPT.
  - Auffällig für Chromosom 13.
- **Ultraschalluntersuchung:** unauffälliger Fetus und Plazenta. **7-cm-subseröses Uterusleiomyom.**
- **Amniozentese:** 46, XX.

Sectio c. und Myomektomie.

Genetische Untersuchung der Myom-Biopsie:
- Mehrere Deletionen an Chromosomen 1, 13, 14 und X. Im Einklang mit den NIPT-Ergebnissen.
- Postpartale Karyotypisierung der Mutter: normal.

Dasselbe Labor beobachtete 15 weitere auffällige DNA-Ergebnisse aufgrund von Myomen.

- 15 Fälle von ~ 400.000 verarbeiteten Proben. Prävalenz ~ 3,75/100.000.
- Die häufigsten zytogenetischen Veränderungen sind balancierte Translokationen.

31 IG/0P
13+1 SSW

- unauffälliges ETS.
- NIPT (WGS), (cfDNA 9%)
  - T21, 18, 13 unauffällig

31 IG/0P
24+1 SSW

Pränatalmedizin Dorsten

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT für alle Chromosomen - Genomweite Tests aus cfDNA

- Amniozentese: 46,XY,der(9)t(9;18). Partielle Trisomie 18q und partielle Monosomie 9p.
- Aufgrund der fetalen Kartogramme war anzunehmen, dass die translozierte Region von Chr. 18 grundsätzlich groß genug für eine Erkennung mittels NIPT sein müsste.
- Es besteht die Möglichkeit, dass die umbalancierte Translokation erst im Embryo eingetreten ist und in der befruchteten Eizelle noch nicht vorhanden war (=fetoplazentare Diskordanz)

- cfDNA 35%

Chromosom	Ergebnis	Interpretation
Chromosom 21	im normalen Bereich	Kein Hinweis auf fetale Trisomie 21
Chromosom 18	im normalen Bereich	Kein Hinweis auf fetale Trisomie 18
Chromosom 13	im normalen Bereich	Kein Hinweis auf fetale Trisomie 13
Gonosomen (X/Y)	im normalen Bereich	kein Hinweis auf Turner, Triple-X, Klinefelter oder XYY-Syndrom
Autosomen**	im normalen Bereich	Kein Hinweis auf seltene autosomale Aneuploidien
Copy number variations***	im normalen Bereich	Kein Hinweis auf fetale Copy Number Variations

**Untersucht wurden die autosomalen Chromosomen 1 bis 12, 14-17, 19-20 und 22 hinsichtlich des Vorliegens einer Monosomie oder Trisomie sowie die Chromosomen 13, 18 und 21 hinsichtlich des Vorliegens einer Monosomie.
*** Untersucht wurden die autosomalen Chromosomen 1 bis 22 hinsichtlich des Vorliegens von partiellen Monosomien oder Trisomien miteiner Mindestgröße von 7 MB.

Die Analyse der Probe auf das Vorliegen von partiellen Monosomien oder Trisomien (Copy Number Variations) mit einer Mindestgröße von 7 Megabasen erfolgte auf Wunsch von Dr. med. Leube auf Basis eines Forschungs- und Entwicklungsauftrags. Die Patientin hat der Aufbewahrung und Verwendung von genetischem Untersuchungsmaterial für Forschungszwecke bei der Eurofins LifeCodexx GmbH schriftlich zugestimmt.
Für diese Analyse wurde die Methode des random massively parallel sequencing (rMPS) (oder: next generation sequencing, NGS) angewendet.

Fetales Geschlecht	männlich

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit
NIPT- Routinescreening aller Chromosomen und RATs.

Routinescreening aller Chromosomen und RATs ist **nicht empfohlen.**

Seltene Trisomien bestehen häufig als begrenztes **Plazentamosaik**. (41 % der über NIPT erkannten RATs führen zu einem normalen postnatalen Outcome (Benn et al. 2019).)

Mehrzahl der seltenen Trisomien oder größeren Deletionen führt zu einem **nicht lebensfähigen** Embryo/frühen Abort.

Eine besonders herausfordernd ist die Beratung von Schwangeren nach einem positiven NIPT mit Zusatzbefund(en).

- Klinische Ergebnisse für die Mehrzahl der Zusatzbefunde sind noch weitgehend unbekannt.

Routinescreening aller Chromosomen/RATs führen zu einer **Zunahme:**

- **falsch-positiven Fälle.**
- die Test-Spezifität sinkt.
- **erhöhten Zahl von invasiven Eingriffen.**

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs).

1 – 2,2 % aller Schwangerschaften mit unauffälligen Feten.

- Prävalenz der Mikrodeletionen ist unabhängig vom maternalen Alter.
- Bei jüngeren Schwangeren deutlich häufiger zu finden als eine Trisomie 21.
- NT-Werte näher an der Normalverteilung (M Christiansen, 2016).
- Derzeit können vereinzelt CNVs **i.d.R. > 7Mb und größer durch cfDNA beurteilt werden.**
- Die meisten Mikrodeletionssyndrome/ pathogenen CNVs sind kleiner als 5 Mb, nur eine Minderheit der relevanten CNVs können eingeschätzt werden.

Spezifische Probleme:

- NIPT-Testleistung bei Mikrodeletionen/ -duplikationenden unbekannt
- hohe Anzahl falsch-positiver Befunde
- Schwierigkeiten bei Erkennung sehr kleiner Aberrationen
- Erkennen von Varianten mit einer unklaren klinischen Signifikanz (VUS)

Mikrodeletion	Prävalenz
DiGeorge (22q11.2)	1:4000
1p36, Monosomie 1p36	1:10.000
Prader-Willi/ Angelman	1:40.000
Miller-Dieker-Syndrom	1:20.000
Cri-Du-Chat (5p-)	1:50.000
WHS – Wolf- Hirschhorn (4p-)	1:50.000

Benn P. Expanding non-invasive prenatal testing beyond chromoso- mes 21, 18, 13, X and Y. Clinical genetics 2016; 90: 477 – 485

Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO et al. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. The New England journal of medicine 2015; 372: 1639 – 1645

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Prävalenz atypischer Chromosomenanomalien. (Lindquist et al. 2018)

Nackenfalte (NT) und **Aneuploidie**	
Auffälliger Karyotyp	**N (% Gesamtanomalien)**
Klassische Aneuploidien	**304 (74,9%)**
T21	215 (53,0)
T18	45 (11,1%)
T13	15 (3,7%)
Gonosomale Aneuploidien	29 (7,1)%
Gesamtanzahl	304 (74,9%)
Atypische Aneuploidien	102 (65 %)
Andere autosomale Trisomien (T16 oder T9)	3 (0,7%)
Triploidie	20 (4,9%)
Pathologische CNV	**47 (11,6%)**
Mosaic	30 (7,4%)
Andere	2 (0,5%)
Gesamtanzahl	406 (100%)

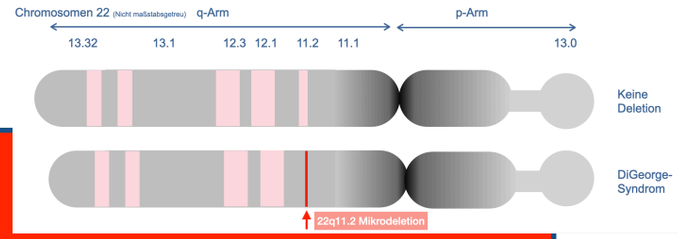
ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology isuog

Original Paper | Free Access

Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing

A. Lindquist, A. Poulton, J. Halliday, L. Hui,

First published: 11 December 2017 | https://doi.org/10.1002/uog.18979 | Citations: 22



Die größte Gruppe atypischer Anomalien waren:

- pathogene CNVs (n = 47)
  - **darunter 22 Deletionen oder Duplikationen der Region 22q11.2**.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

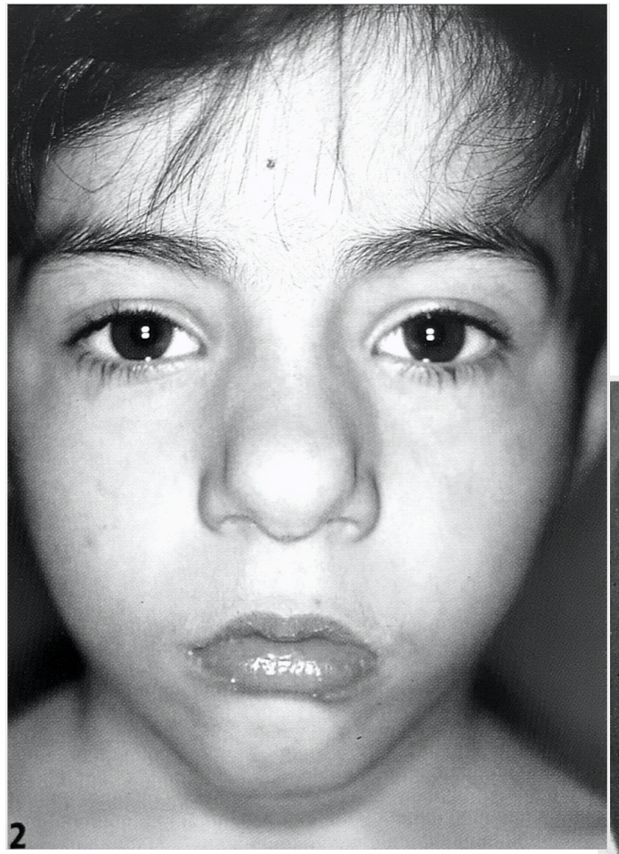
22q11.2-Deletions-Syndrom (DS) Chromosomenanomalie.

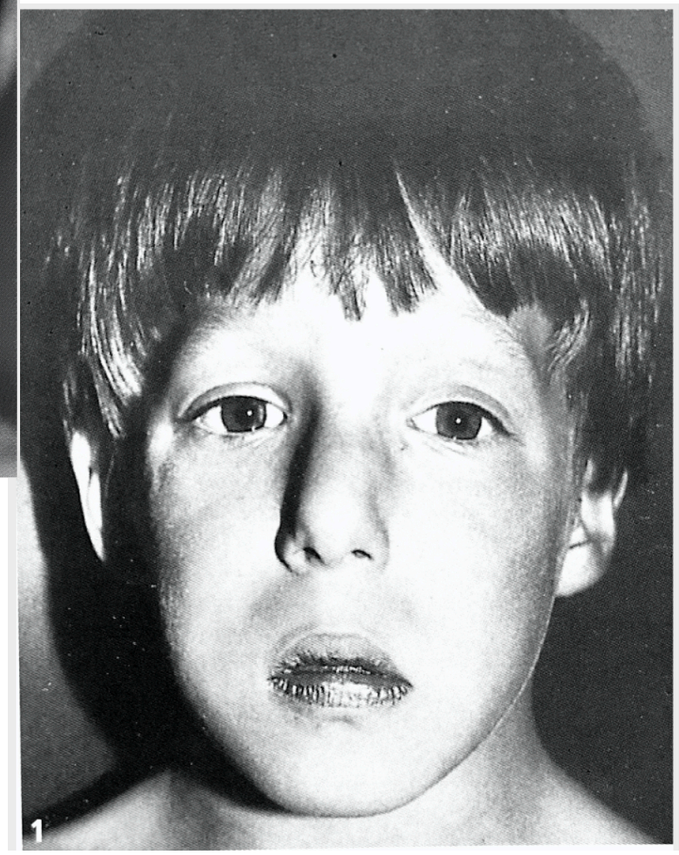
Erbgang: **Autosomal-dominant**
- Prävalenz: 1 zu 992 (Grati et al. 2015)
- **Stark variable klinische Merkmale**

Sonographisch sichtbar:
Milde faziale Dysmorphien
(flache Wangenknochen, Ptose, Hypertelorismus, Lidfalten, eine vorstehende Nasenwurzel)
- 77% Herzfehler: (Konotrunkale Fehlbildungen)
  - Truncus arteriosus, Fallot-Tetralogie, VSD
- 75% Lippen/Kiefer- und Gaumenspalten
- 75% Aplasie/Hypoplasie des Thymus
- Wirbelanomalien (Schmetterlingswirbel, Halbwirbel)

Selten:
- Malrotation, Analatresie.
- Nierenagenesie

- Häufig Entwicklungsverzögerung.





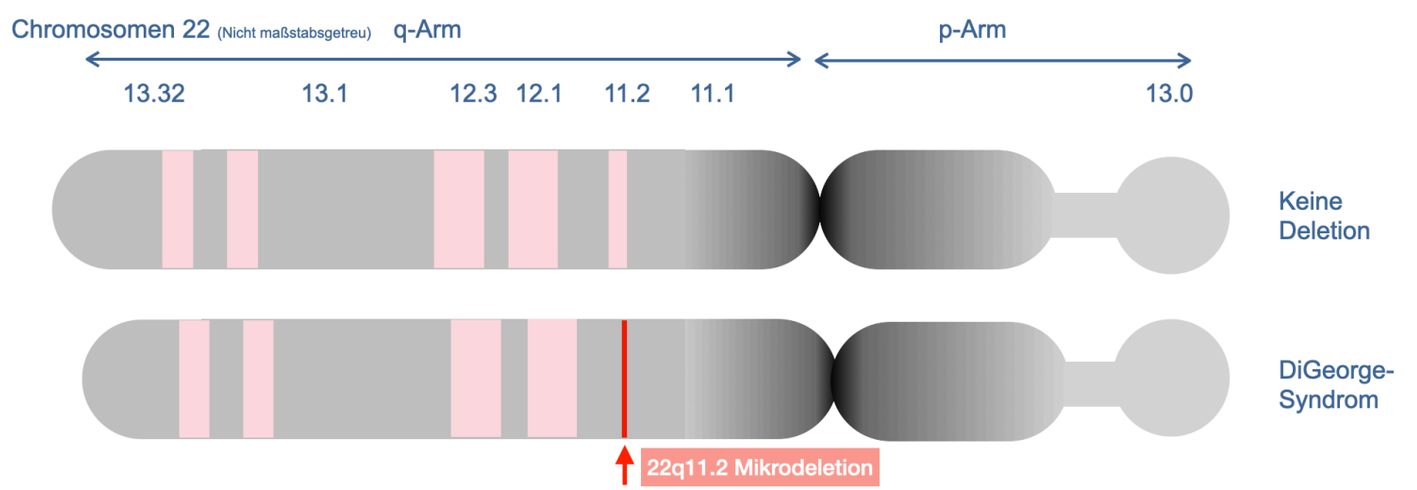
Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

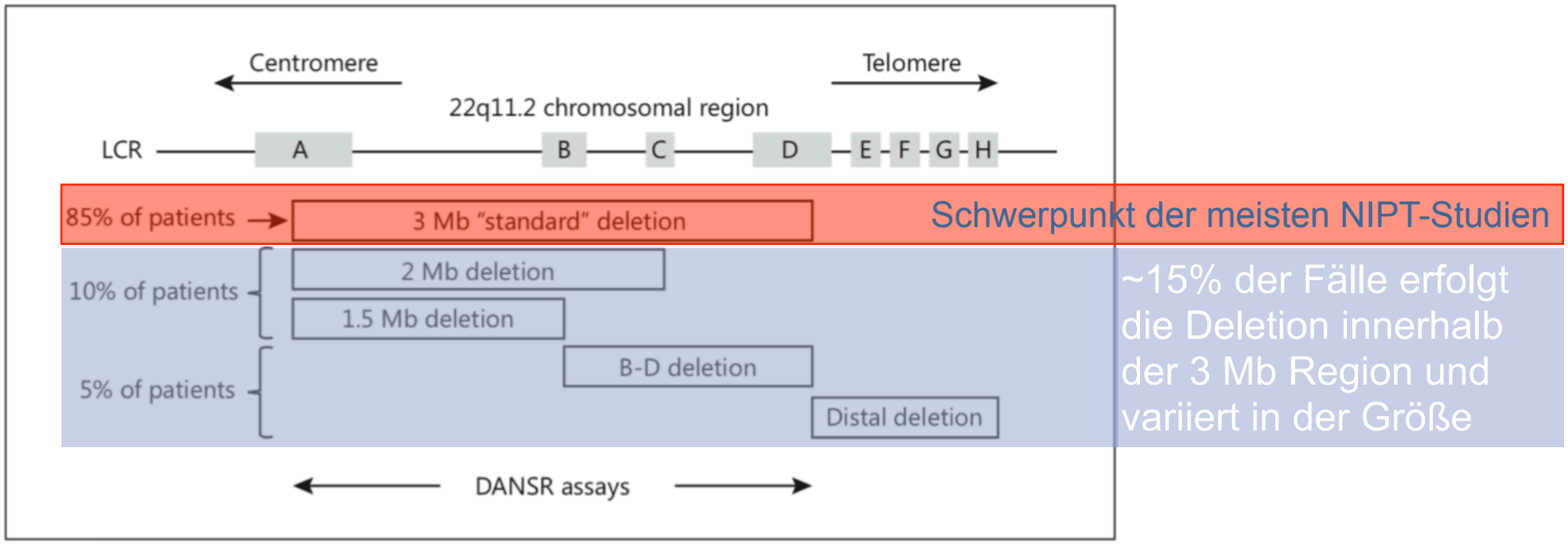
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit. NIPT Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs).





Invasive Diagnostik

~95% der Fälle werden erkannt

Schmid 2017 Fetal Diagn Ther

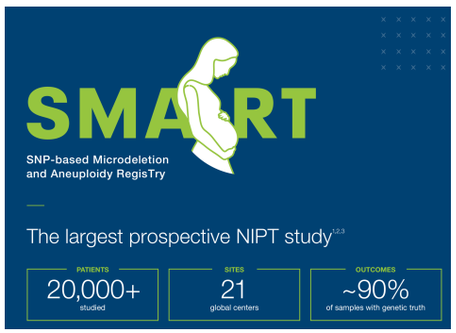
Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.



KI/AI

Mikrodeletion (SMART Studie)
DiGeorge (22q11.2) Kohortenprävalenz von 1:1524
Vollständige Deletionen (2,5 MB+): Sensitivität 99,9%
Vollständige & verschachtelte Deletionen (0,5 MB+): Sensitivität 83.33%
PPV 52.63%
Spezifität 99.95%

Dar P, et al. Multicenter prospective study of SNP-based cfDNA for 22q11.2 deletion in 18,289 pregnancies with genetic confirmation

Schmid M 2018

Mikrodeletion
DiGeorge (22q11.2) Krankheitsprävalenz bei DiGeorge von 1:1.00
Sensitivität 75–80 %
PPV 15 %
Spezifität 99.95%

Schmid M, Wang E, Bogard PE, Bevilacqua E, Ha- cker C, Wang S, Doshi J, White K, Kaplan J, Sparks A, Jani JC, Stokowski R: Prenatal Scree- ning for 22q11.2 Deletion Using a Targeted Mi- croarray-Based Cell-Free DNA Test. Fetal Diagn Ther. 2018;44(4):299-304. doi:

Symbolbild: RS Studios/Adobe Stock

Angabe Anbieter:
Aufgrund der niedrigen Fallzahl kann eine konkrete Testsensitivität und -spezifität nicht abgeleitet werden.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

Ultrasound Obstet Gynecol 2021; **58:** 597–602
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.23699.
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Performance of a targeted cell-free DNA prenatal test for 22q11.2 deletion in a large clinical cohort

E. BEVILACQUA[1], J. C. JANI[1], R. CHAOUI[2], E.-K. A. SUK[2], R. PALMA-DIAS[3], T.-M. KO[4], S. WARSOF[5], R. STOKOWSKI[6], K. J. JONES[6], F. R. GRATI[7] and M. SCHMID[6]

Prospektive klinische Bewertung der Sensitivität und Spezifität eines gezielten NIPT auf 22q11.2-Deletion.

- 735 Schwangerschaften
- davon 46 mit einer 22q11.2-Deletion (Größe von 1,25 bis 3,25 MB)
  - NIPT identifiziert 69,6% (32/46) der betroffenen Fälle korrekt
  - Keine falsch-positive Ergebnisse
- 6 Fälle die nicht erkannt wurden, waren kleinere Deletion von weniger als 2,5 MB

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

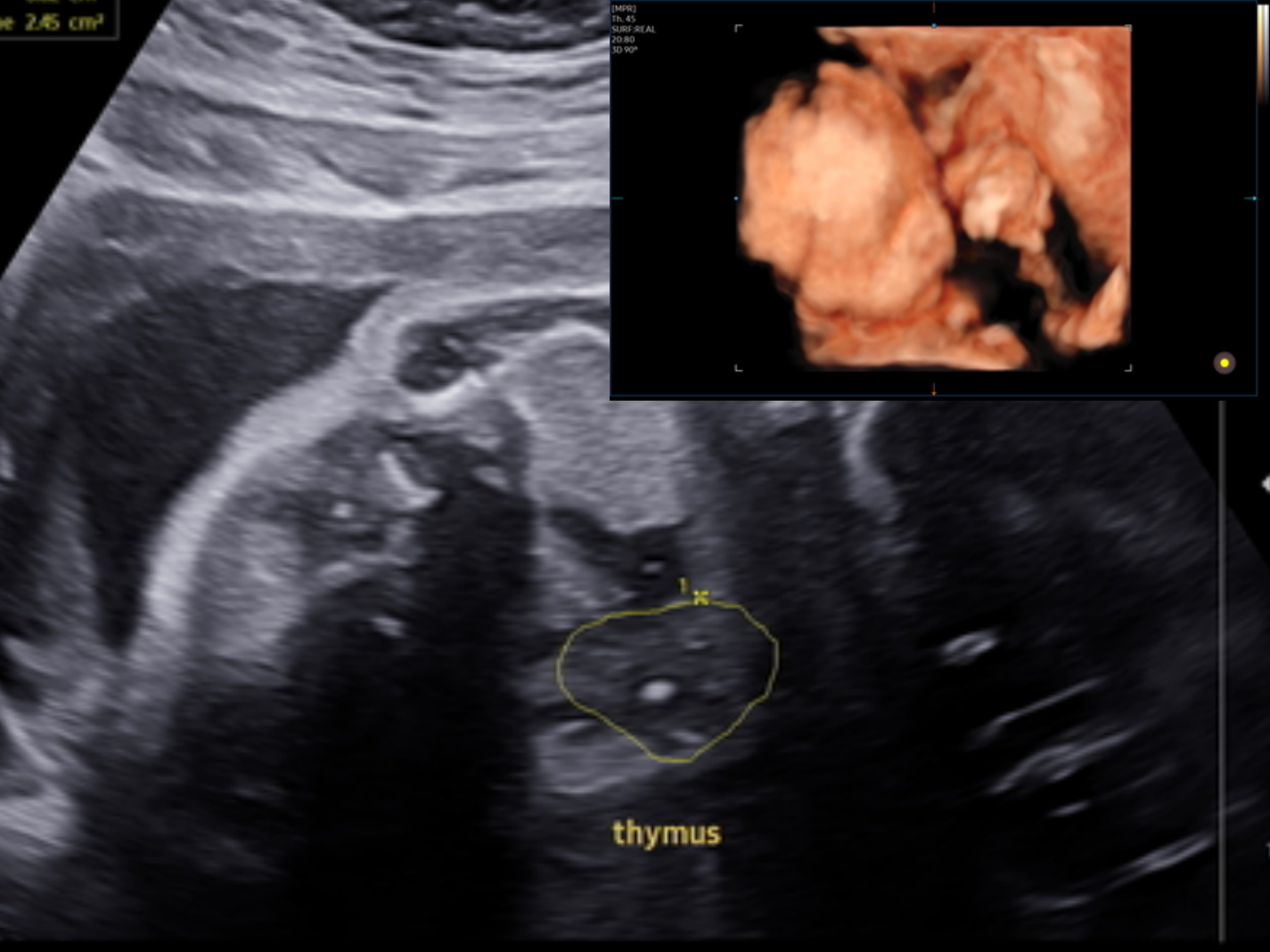
36 a
IVG/IIP
Risikoprofil: Konsanguinität. Adipositas p.m. BMI 47. Gaumenspalte.

Sohn: Geburt in Syrien, TAC. Verstorben
Tochter: Geburt in Syrien, VSD, Gaumenspalte.

Aktuelle Schwangerschaft:

24+1 SSW

[2D]
Gen
Gn 57
DR 100
FA 7
L 62%
[C]
Pen 1
Pränatalmedizin Dorsten
32J8mt.
MI 0.87
TIB 0.1
TIW 0.1
05-10-2021
09:01:54
T
AO
TP
U-Sign
Aorta
Truncus pulmonalis
Trachea


2.45 cm²
[MPR]
Th. 45
SURF:REAL
20:80
3D 90°
thymus

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

36 a
IVG/IIP
Risikoprofil: Konsanguinität. Adipositas p.m. BMI 47.
Gaumenspalte.

Sohn: Geburt in Syrien, TAC. Verstorben
Tochter: Geburt in Syrien, VSD, Gaumenspalte.

Aktuelle Schwangerschaft:

24+1 SSW

Sonographische Auffälligkeiten:

- **Eutroph entwickelter Fetus**
- **Polyhydramnion (75g oGTT unauffällig)**
- **Mild mandibuläre Retrognathie (Gaumenspalte ?)**
- **Rechter Aortenbogen**
- **Thymusanomalie (Thymushypoplasie)**

Diskussion invasive Diagnostik.

- **Nicht gewünscht. Konsequenzen würden keine resultieren.**
- **Maternale Karyotypisierung nicht gewünscht.**
- **NIPT sinnvoll?**

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

36 a
IVG/IIP
Risikoprofil: Konsanguinität. Adipositas p.m. BMI 47.
Gaumenspalte.

Sohn: Geburt in Syrien, TAC. Verstorben
Tochter: Geburt in Syrien, VSD, Gaumenspalte.

Aktuelle Schwangerschaft:

24+1 SSW

Sonographische Auffälligkeiten:

- **Eutroph entwickelter Fetus**
- **Polyhydramnion (75g oGTT unauffällig)**
- **Mild mandibuläre Retrognathie (Gaumenspalte ?)**
- **Rechter Aortenbogen**
- **Thymusanomalie (Thymushypoplasie)**

Diskussion invasive Diagnostik.

- **Nicht gewünscht. Konsequenzen würden keine resultieren.**
- **Maternale Karyotypisierung nicht gewünscht.**
- **NIPT sinnvoll?**

Nein, Mutter könnte Trägerin sein!

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

Am Beispiel der Deletion 22q11.2 kann der PPV der NIPT zwischen:

- 21 % bei Schwangerschaften mit niedrigen Risiko (Petersen et al. 2017) und
- 50–97 % bei Schwangerschaften mit Ultraschallauffälligkeiten (Helgeson et al. 2015, Gross et al.). al. 2016) liegen.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit. NIPT Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs).

- Routinescreening Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs) **nicht empfohlen.**
- **Analyse** in Studienkollektiven an **erkrankten Probanden fehlen** weitgehend
- Fehlende **Outcome-Ergebnisse** werden generiert durch:
  - **Analysen an künstlich generierten Proben**
  - **Computersimulationsmodell (In-silico-Experimente)**

- Nicht geeignet bei Zwillingsschwangerschaften

Mikrodeletion	Prävalenz	NIPT sinnvoll
DiGeorge (22q11.2)	1:4000	Nur bei einem konkreten medizinischen Verdacht insbesondere sinnvoll bei sonographischen Auffälligkeiten.
1p36, Monosomie 1p36	1:10.000	Nein
Prader-Willi/ Angelman	1:40.000	Nein
Miller-Dieker-Syndrom	1:20.000	Nein
Cri-Du-Chat (5p-)	1:50.000	Nein
WHS – Wolf- Hirschhorn (4p-)	1:50.000	Nein

Untersuchung nur nach eingehender Beratung.

Wird dennoch mittels cfDNA-Test untersucht, sollte sich die Untersuchung auf **klinisch relevante Syndrome** mit s**ignifikanter Prävalenz und einem definierten Phänotyp** beschränken, wie z.B. die Untersuchung auf die **22q11 Mikrodeletion** (DiGeorge-Syndrom). (Schmid et al. Drei Länder –... Ultraschall in Med 2015; 36: 507-51)

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology
isuog
Opinion | Free Access
Genome-wide cfDNA testing of maternal blood
J. C. Jani, M. M. Gil, A. Benachi, F. Prefumo, K. O. Kagan, A. Tabor, C. M. Bilardo, G. C. Di Renzo, K. H. Nicolaides,
First published: 01 January 2020 | https://doi.org/10.1002/uog.21945 | Citations: 3

Sollen die Indikationen für nichtinvasive Pränataltests erweitert werden? M. Stumm · A. Schröer. Gynäkologe 2018 · 51:24–31

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.

20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien

Die Umsetzung des Screenings auf Anomalien der Geschlechtschromosomen (SCAs) hat sich in der klinische Praxis schnell entwickelt.

(75,7%, Lüthgens, 2020) .Routinemäßig werden SCAs-Analysen in das etablierte Untersuchungsystem einbezogen.

Begrenzten Validierungsdaten (Mackie et al., 2017).
Die meisten Studien zeigten, dass der PPV für cfDNA, die auf SCAs, insbesondere für Monosomie X, hindeutet, niedriger ist als für klassischeTrisomien.

- X0 (kombinierten Auswertung): Erkennungsrate von 89 % (Taylor-Phillips)
  - SCA: 47, XXX, 47, XXY und 47, XYY zwischen 82 und 90 %. (Taylor-Phillips)
- X0: 95,8% (Falsch positiv Rate 0,14% (Gil, Revello)
  - SCA 100%, FPR 0,04) (Gil, Revello)

- Zhang et al. 2019 demonstrierte: 20 % der falsch positiven SCAs waren auf eine mütterliche Aneuploidie zurückzuführen
- 23% der fetalen X−Chromosom−Kopienzahlvarianten wurden maternal vererbt

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien

TABLE 2 Previous studies on cfDNA screening for sex chromosomal anomalies (only studies with 10 or more cases of MX are listed)

Study	Method		MX	XXY	XXX	XYY	Total
Zheng et al[27]	MPS	PPV	2/14 (14.3%)	5/10 (50%)	6/9 (66.7%)	5/7 (71.4%)	18/40 (45%)
		FPR	12/12505 (0.1%)	5/12505 (0.04%)	3/12505 (0.02%)	2/12505 (0.02%)	22/12505 (0.18%)
Kornman et al[28]	DANSR	PPV	5/25 (20%)	6/12 (50%)	3/9 (33.3%)	3/3 (100%)	17/49 (34.7%)
		FPR	20/5185 (0.39%)	6/5185 (0.12%)	6/5185 (0.12%)	0/5185 (0%)	32/5185 (0.62%)
Wang et al[29]	MPS	PPV	3/14 (21.4%)	10/11 (90.9%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)	19/33 (57.6%)
		FPR	11/12243 (0.09%)	1/12243 (0.01%)	1/12243 (0.01%)	1/12243 (0.01%)	14/12243 (0.11%)
Zhang et al[30]	MPS	PPV	5/17 (29.4%)	7/9 (77.8%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)	18/32 (56.3%)
		FPR	12/10218 (0.12%)	2/10218 (0.02%)	0/10218 (0%)	0/10218 (0%)	14/10218 (0.14%)
Suo et al[31]	MPS	PPV	12/37 (32.4%)	6/10 (60%)	5/9 (55.6%)	7/8 (87.5%)	30/64 (46.9%)
		FPR	25/8320 (0.3%)	4/8320 (0.05%)	4/8320 (0.05%)	1/8320 (0.01%)	34/8320 (0.41%)
Garshasbi et al[32]	MPS	PPV	10/15 (66.7%)	4/5 (80%)	4/6 (66.7%)	1/3 (33.3%)	19/29 (65.5%)
		FPR	5/11042 (0.05%)	1/11042 (0.01%)	2/11042 (0.02%)	2/11042 (0.02%)	10/11042 (0.09%)
Our study	DANSR	PPV	18/62 (29%)	23/40 (57.5%)	11/37 (29.7%)	4/5 (80%)	56/144 (38.9%)
		FPR	44/61606 (0.07%)	17/61606 (0.03%)	26/61606 (0.04%)	1/61606 (0%)	88/61606 (0.14%)
Total		PPV	55/184 (29.9%)	61/97 (62.9%)	37/79 (46.8%)	24/31 (77.4%)	
		FPR	129/121119 (0.11%)	36/121119 (0.03%)	42/121119 (0.03%)	7/121119 (0.01%)	

Confirmation rate of cell free DNA screening for sex chromosomal abnormalities according to the method of confirmatory testing Kai Lüthgens, Francesca Romana Grati, Karl Oliver Kagan

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

ORIGINAL ARTICLE

PRENATAL DIAGNOSIS WILEY

Confirmation rate of cell free DNA screening for sex chromosomal abnormalities according to the method of confirmatory testing

Kai Lüthgens[1] | Francesca Romana Grati[2] | Monika Sinzel[1] | Karina Häbig[1] | Karl Oliver Kagan[3]

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien

Mediane fetale Fraktion (cfDNA) 8,0% bei auffälligen SCA
Mediane fetale Fraktion (cfDNA(10,6% bei euploiden Feten

Testzahlen Lüthgens, 2020
93.048 cfDNA-Tests (Cenata)
70 449 (75,7%) • Anforderung SCAs
66 203 (94,0%) • Testergebnis lag vor
4246 Fällen (5,8 %) • kein Testergebnis
351 (0,53 %) • **SCA Befund auffällig**
294 (83,8%) Genetik gewünscht • 112 (77,8%) invasives Verfahren • 32 (21,2 %) postnatal
150 (51,0%) **prä-oder postnatal Gentests nicht gewünscht.**
Studienpopulation 144 Fällen

Bestätigungsrate (PPV) beim Screening auf XY-chromosomale Störungen mittels des Harmony Tests in Abhängigkeit vom Abklärungsverfahren. 10/2017 - 06/2019. Lüthgens, 2020

Sex Chromosome Anomalies (SCA)	**Bestätigt** Gesamt-PPV (Einzel SCA)	**Bestätigt** Gesamt-PPV aller SCA (CVS/AC/ Postnatal)	**Bestätigt** PPV nach Chorionzottenbiopsie (CVS)	**Bestätigt** PPV nach Amniocentese (AC)	**Bestätigt** PPV nach der Geburt
45,X (Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) oder Monosomie X)	18/62 (29 %)	56/114 (38,9 %)	6/11 (54,6 %) * P = .014.	6/35 (17,1 %) * P = .014.	6/16 (37,5 %)
47,XXX (Triple-X-Syndrom)	11/37 (29,7 %)		2/8 (25 %) * P = .708.	8/25 (32 %) * P = .708.	4/1 (25 %)
47,XXY (Klinefelter-Syndrom (KS))	23/40 (57,5 %)		8/14 (57,1 %) * P = .573.	7/15 (46,7 %) * P = .573.	8/11 (72,7 %)
47,XYY (XYY-Trisomie, Jacobs-Syndrom)	4/5 (80 %)		1/1 (100 %) * P = .505.	2/3 (66 %) * P = .505.	1/1 (100 %)
Gesamt	56/144 (38,9 %)		17/34 (50 %) * P = .037.	23/78 (29,5 %) * P = .037.	16/32 (50 %)

*Chi-Quadrat-Tests zwischen bestätigten Fällen durch Amniozentese vs. Chorionzottenbiopsie

Studienpopulation 144 Schwangere.

Der Gesamt-PPV für SCA 38,9 %.

- 29,0 % für Monosomie X
- 29,7 % für 47,XXX
- 57,5 % für 47,XXY
- 80,0 % für 47,XYY.

112 (77,8%) Schwangere mit auffälliger NIPT entschieden sich für eine pränatale Karyotypisierung.

Signifikante Unterschiede im PPV, wenn der Karyotyp durch Amniozentese oder CVS bestimmt wurde.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien

Dieser signifikante Unterschied wurde durch das Monosomie-X-Ergebnis hervorgerufen, das einen signifikant höheren PPV bei CVS zeigt (54,6 % vs. 17,1 %).

Bei den anderen SCAs waren die Unterschiede nicht signifikant.

Monosomie-X-Ergebnis	
Bestätigt PPV nach Chorionzotten biopsie (CVS)	**Bestätigt** PPV nach Amniocentese (AC)
6/11 (54,6 %) * P = .014.	6/35 (17,1 %) * P = .014.

Mögliche Erklärung:

Nachuntersuchungen (Amniocentese) bei auffälligem CVS ist nicht erfolgt.

- **Fetoplazentares Mosaik(Fast 2 % der Schwangerschaften betroffen).**
- **Monosomie X am häufigsten beteiligt.**
  - **Plazentamosaik: Monosomie X 59 %.**
- 15 % der Fälle mit auffälligen SCA im Mesenchym sind die Amniozyten normal (Benn, 2019).
  - Mosaiks im Mesenchym (CVS) ist kein Hinweis auf eine fetale Anomalie.

Andere Erklärung:
Auffällige Sonomorphologie könnte zum Entschluss geführt haben ein Schwangerschaftsabbruch vornehme zu lassen.

Autoren vermuten:
PPVs aus CVS wahrscheinlich überschätzt.

Benn P, Malvestiti F, Grimi B, Maggi F, Simoni G, Grati FR. Rare auto- somal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA anal- ysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(4):458-467.
Confirmation rate of cell free DNA screening for sex chromosomal abnormalities according to the method of confirmatory testing Kai Lüthgens, Francesca Romana Grati, Karl Oliver Kagan

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.

20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

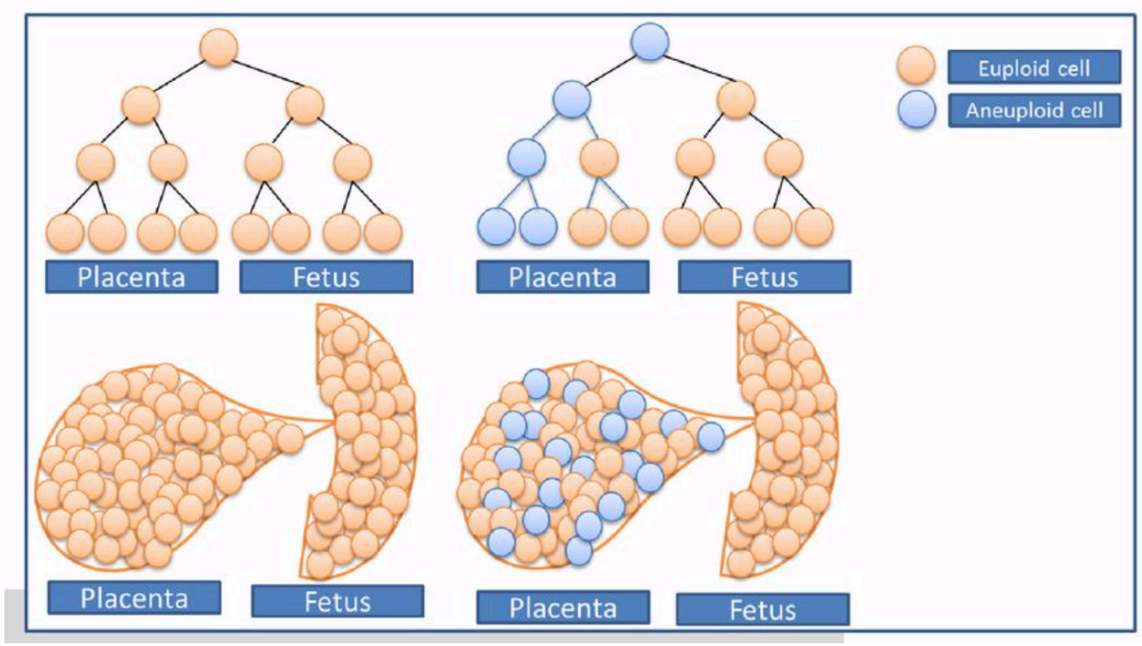
Plazentamosaik

- Plazentamosaik falsch positive Ergebnisse
  - 1% CVS Studien.

  - Plazentamosaik Trisomie 21 2 %
  - Plazentamosaik Trisomie 18 4 %
  - Plazentamosaik Trisomie 13 22 %
  - **Plazentamosaik Monosomie X 59 %**

Wenn das Ergebnis Monosomie X von einer fetalen Anomalie begleitet wird:

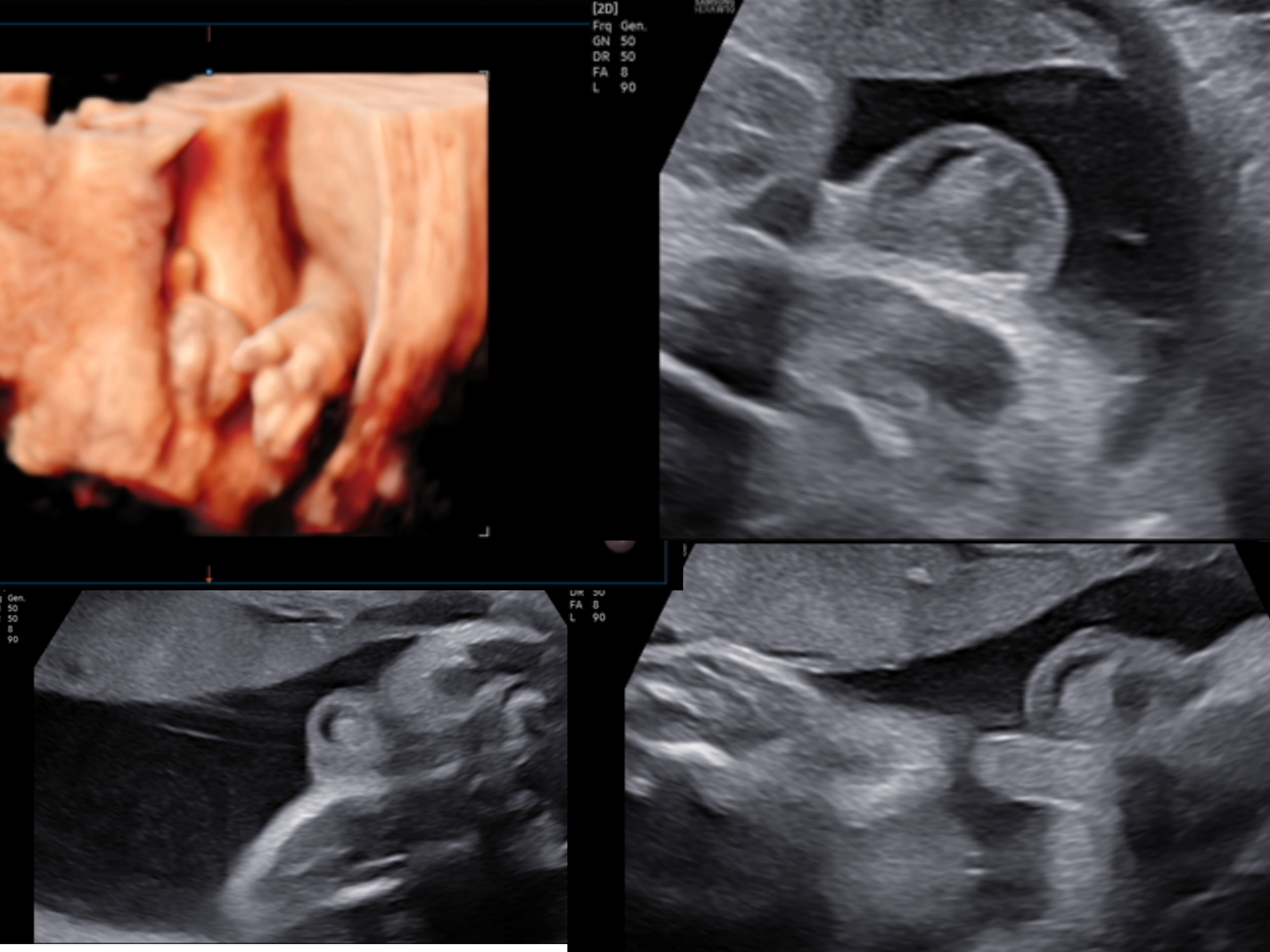
- sinkt die Inzidenz von Plazentamosaik auf **2 %.**



Implications of fetoplacental mosaicism on cell-free DNA testing: a review of a common biological phenomenon F. R. GRATI

31 IIG/IP
14+3 SSW

- auffälliges ETS (T18/13 1 zu 85 (HR 1 zu 1103)
    - freies ßhCG 0,419 MoM
    - PAPP-A 0,283 MoM
- NIPT (cfDNA %)
    - T21, 18, 13 unauffällig
    - **<u>Hinweis auf X0</u>**
    - Sonographisch: Hinweis männlicher Fetus


[2D]
Frq Gen.
GN 50
DR 50
FA 8
L 90

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Plazentamosaik

National Society of Genetic Counselors

NIPT/Cell Free DNA Screening
Predictive Value Calculator

The prevalence of Monosomy X at 16 weeks gestation for a woman who is 34 at EDD is 1 in 568.

The probability that result is a **true positive** (the fetus **is affected**). **PPV:** **41%**

Probability that it is a **false positive** (the fetus is **not affected**). **59%**

PPV (not rounded): 40.913415794480 61%
PPV = (sensitivity x prevalence) / ((sensitivity x prevalence) + (1 – specificity)(1 – prevalence))
PPV = (0.903 x 0.0017605633802816902) / ((0.903 x 0.0017605633802816902) + (1 – 0.9976999999999999)(1 – 0.0017605633802816902))
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.

https://www.perinatalquality.org/vendors/nsgc/nipt/

Am wahrscheinlichsten ist der NIPT falsch positiv ausgefallen.

- Bei einer 34-jährigen Schwangeren zeigt der NIPT korrekt ein X0 bei 41% an.
- Hingegen, dass der Befund falsch positiv ausgefallen ist, bei 59%.

Ein Plazentamosaik kann bestehen.

Implications of fetoplacental mosaicism on cell-free DNA testing: a review of a common biological phenomenon F. R. GRATI

DD. Adrenogenitale Syndrom (AGS)

Eine Virilisierung bei adrenogenitalem Syndrom (AGS) kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Partner einen Konduktorstatus
Schwangere unauffällig

45,X/46,XY-gemischte Gonadendysgenesie (MDG)

Klinisches Bild ist sehr unterschiedlich:

- Alle Fälle sind sporadisch.
- Psychomotorische Entwicklung normal.
- Reicht von partieller Virilisierung und intersexuellem Genitalien bei Geburt bis zu Patienten mit vollständig männlichem oder weiblichem Phänotyp.

Dem männlichen Geschlecht zugeordnete Kinder können Kryptorchismus, partielle Hodendysgenesie und Hypospadie aufweisen.

Dem weiblichen Geschlecht zugeordnete Kinder können virilisiert sein und können Symptome des Turner-Syndroms zeigen.

In beiden Geschlechtern ist Kleinwuchs möglich.

orphanet
Quelle ORPHA:1772

Diagnose?

Pränatal

- AC nicht gewünscht.

Geburt am 06.11.2021

- gesundes und unauffälliges männliches Kind. Genitale unauffällig, Hoden bds. gut tastbar.
- Genetik und weitere Untersuchungen sind nicht gewünscht, ggf. im Verlauf der kindlichen Entwicklung sofern sich Auffälligkeiten zeigen.

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit. NIPT für Aberrationen der Geschlechtschromosomen:

- Die Erweiterung von NIPT auf Geschlechtschromosomen hat sich als weit weniger sensitiv und spezifisch erwiesen und führt zu unnötigen invasiven diagnostischen Tests und möglicherweise zu Schwangerschaftsabbrüchen bei relativ milden oder unsicheren phänotypischen Erkrankungen
- Das Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen wird von vielen Experten daher abgelehnt.
- Untersuchung nur nach eingehender Beratung
  - Generell muß jede Schwangere vor der Untersuchung auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen umfassend beraten werden.

    Bei auffälligem Testergebnis ist die Beratung der Schwangeren schwierig, da der klinische Phänotyp sehr variabel sein kann.
  - Ein potenzieller Vorteil besteht jedoch darin, dass der Nachweis einen frühen Beginn postnataler Interventionen ermöglichen kann. Insbesondere X0.
  - Nicht geeignet bei Zwillingsschwangerschaften

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology isuog
Opinion | Free Access
Genome-wide cfDNA testing of maternal blood
J. C. Jani, M. M. Gil, A. Benachi, F. Prefumo, K. O. Kagan, A. Tabor, C. M. Bilardo, G. C. Di Renzo, K. H. Nicolaides,
First published: 01 January 2020 | https://doi.org/10.1002/uog.21945 | Citations: 3

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Ausweitung der diagnostischen Tests für Einzelgen-Erkrankungen

Bisher sehr zurückhaltende Einführung.

- Im Gegensatz zu NIPT für T21 weniger Potenzial für Kommerzialisierung (Jenkins et al. 2018).
- Relative Seltenheit einiger Erkrankungen.
- Technisch sehr komplex.
  - **(Screening Vater und Mutter, anschließend bei positivem Screening NIPT).**
  - Jeder Assay muss auf individueller Familienbasis entwickelt und validiert werden.
  - Maßgeschneiderte Tests erheblich teurer als invasive Tests und andere NIPD (Verhoef et al. 2016)

Erste Entwicklungen:

- Nachweis von de novo und väterlich vererbten pathogenen Varianten, da diese vor dem hohen Hintergrund maternaler cfDNA leicht zu unterscheiden sind.
- Erfolgreich für autosomal-dominante Erkrankungen wie die FGFR3-assoziierten Skelettdysplasien.
  - Die Anwendung der NIPD bei dieser Patientenkohorte wird durch gut charakterisierte fetale Phänotypen bei Ultraschalluntersuchungen verstärkt.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

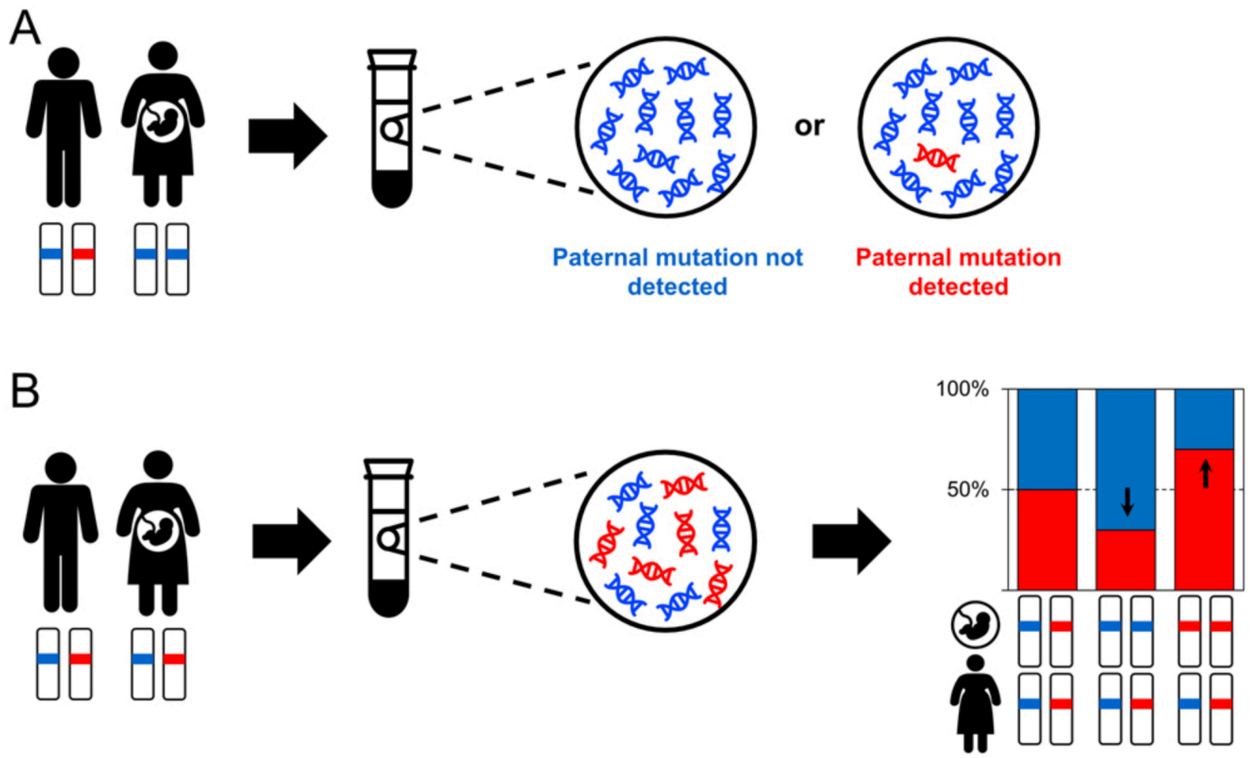
2011 bis 2021 - 10 Jahre NIPTs

REPRODUCTION
ANNIVERSARY REVIEW

PREIMPLANTATION GENETIC TESTING

Non-invasive prenatal testing for aneuploidy, copy-number variants and single-gene disorders

J Shaw[1], E Scotchman[1], N Chandler[1] and L S Chitty[1,2]



A. Nachweis einer genetischen Variante beim Fetus, die bei der Mutter nicht vorhanden ist.

- Eignet sich für den **Nachweis väterlich vererbter Varianten** für dominante und rezessive Erkrankungen sowie für Varianten, die **de novo** entstanden sind.

C. Dosisbasierte Techniken, die auf genetische Varianten abzielen, wobei die Mutter Konduktor ist und daher in mütterlicher cfDNA vorhanden sind.

- Der Nachweis von Dosisungleichgewichten dieser Varianten in der gesamten zirkulierenden cfDNA von Schwangeren kann verwendet werden, um den fetalen Genotyp vorherzusagen

Relative Mutationsdosis (RMD)

Relative Haplotyp-Dosierung

digital PCR (dPCR)

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Vorteile und Nachteile der diagnostischen Tests für Einzelgen-Erkrankungen

Zwei Marktbereiche:

NIPD für **de novo-Mutationen in dominanten** Krankheitsgenen:
- Noonan-Syndrom
- Achondroplasie (Zhang et al. 2019)

NIPT für Mutationen mit hoher **Populationsträgerfrequenz**:
- Sichelzellanämie
- Spinale Muskelatrophie (Tsao et al. 2019).

Probleme:

Technischen Informationen zur Genabdeckung und Testempfindlichkeit
- Mangel an Follow-up-Daten
- erhebliches Problem:
  - falsch-negative Ergebnisse (unvollständige Abdeckung der getesteten Gene)
  - falsch-positiven Ergebnissen (somatisches Mosaik)
- Schwangeren ohne Familienanamnese oder klinische Indikation:
  - Falsche Gewissheit, dass der Fetus keine genetische Erkrankung hat.

Table 4
Studies reporting NIPD using relative haplotype dosage for a range of monogenic conditions.

Publication	Condition	Cases	Methodology	Sensitivity
Lo *et al.* (2010)	BT	1	Proband based	100%
New *et al.* (2014)	CAH	14	Proband based	100%
Parks *et al.* (2016)	DMD and BMD	9	Proband based	100%
Parks *et al.* (2017)	SMA	16	Proband based	100%
Hui *et al.* (2017*b*)	CAH, BT, EVCS, F8-H and HS	13	Parental - linked read	100%
Hudecova *et al.* (2017)	F8-H	3	Proband-based	100%
Vermeulen *et al.* (2017)	CF, CAH and BT	18	Parental - TLA	100%
Jang *et al.* (2018)	DMD	5	Parental - linked read	100%
Chandler *et al.* (2019)	CF	51	Proband-based	100%

BMD, Becker muscular dystrophy; BT, β-thalassemia; CAH, congenital adrenal hyperplasia; CF, cystic fibrosis; DMD, Duchenne muscular dystrophy; EVCS, Ellis–van Creveld syndrome; F8-H, factor 8 haemophilia; HS, Hunter syndrome; SMA, spinal muscular atrophy; TLA, targeted locus amplification.

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13

12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Vorteile und Nachteile der diagnostischen Tests für Einzelgen-Erkrankungen

In Deutschland erhältlich:

Mukoviszidose (In Deutschland sind bis 1:3.300 Neugeborene)

Spinale Muskelatrophie (SMA) (ca. 1:6.000 Neugeborenen)

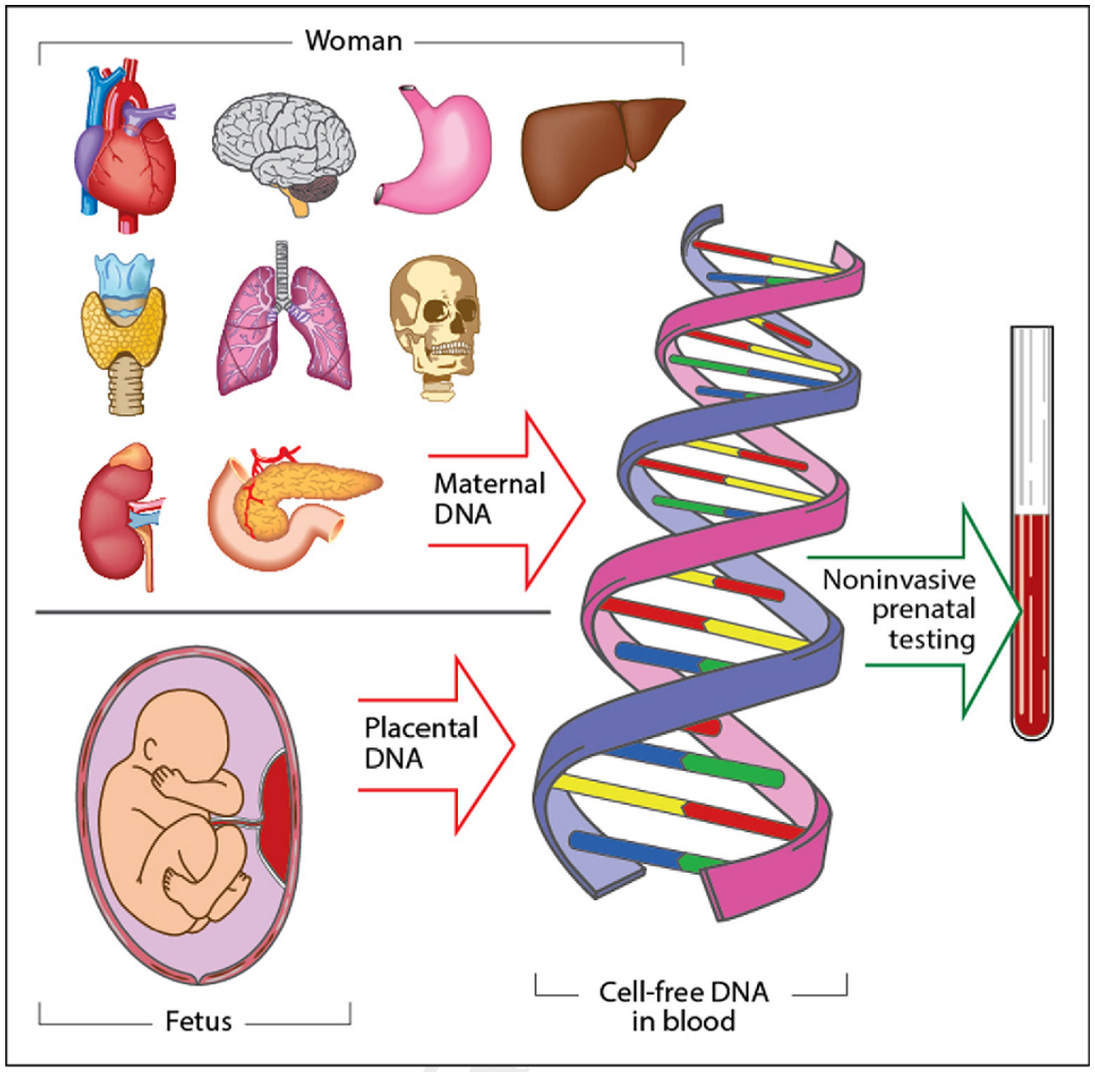
Hämoglobinopathien (Sichelzellerkrankung und den α- und β- Thalassämien)

NIPT als Kassenleistung!
Wird jetzt alles einfacher?
22.09.2021
Gladbeck

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Ursachen diskrepanter Befunde



- Kleine Plazenta
- Plazentares Mosaik
- Vanishing twin

Published in Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology 2017. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. H. Skrzypek, L. Hui

NIPT als Kassenleistung!
Wird jetzt alles einfacher?
22.09.2021
Gladbeck

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Indikationen für eine diagnostische Punktion

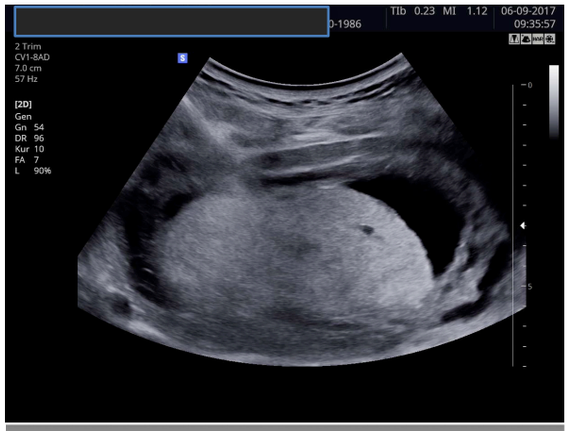
Die Akzeptanz des NIPT wird zu einem nicht unerheblichen Teil von Ängsten vor eingriffsbedingten Komplikationen diagnostischer Punktionen getragen.

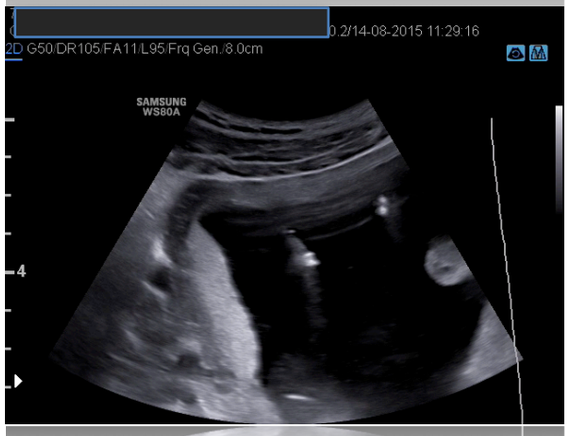
- Nackentransparenz > 95. Perzentile
- ETS Risiko > 1:10
  - PAPP-A < 0,2 MoM oder
  - fßHCG < 0,2 MoM
- Sonoanatomie auffällig
- Früher Wachstumsrestriktion (Triploidie)
- NIPT auffällig
- NIPT ohne Befund
- Infektionen (CMV)
- Wunsch nach Sicherheit
- Maternale genetische Kondition (Translokation u.a.)

Abortrisiken:

- 0,2 % für die Chorionzottenbiopsie.
- 0,1 % für die Amniozentese.

NT	Untersuchung
> 99.	Schnelltest, Karyotypisierung Micro Array RASOpathien (Noonan)
Definierte Malformationen	Zusätzlich Gen-Panel
Syndromale Erkrankungen	Whole Exome Sequencing (WES)





KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Zusammenfassung

- Das gesamte fetale Genom ist in cffDNA vertreten, und genomweite Sequenzierungsmethoden haben es kommerziellen Anbietern ermöglicht, ein breiteres Spektrum fetaler genetischer Anomalien zu testen, einschließlich Anomalien der Geschlechtschromosomen, RATs, CNV-Syndrome und Einzelgen-Erkrankungen.

- Diese Entwicklungen sind jedoch umstritten:

- niedrigen Bestätigungstests
- umstrittene klinische Nutzen
- Herausforderung in der Beratung

- Derzeit von keiner internationalen Gesellschaft empfohlen.

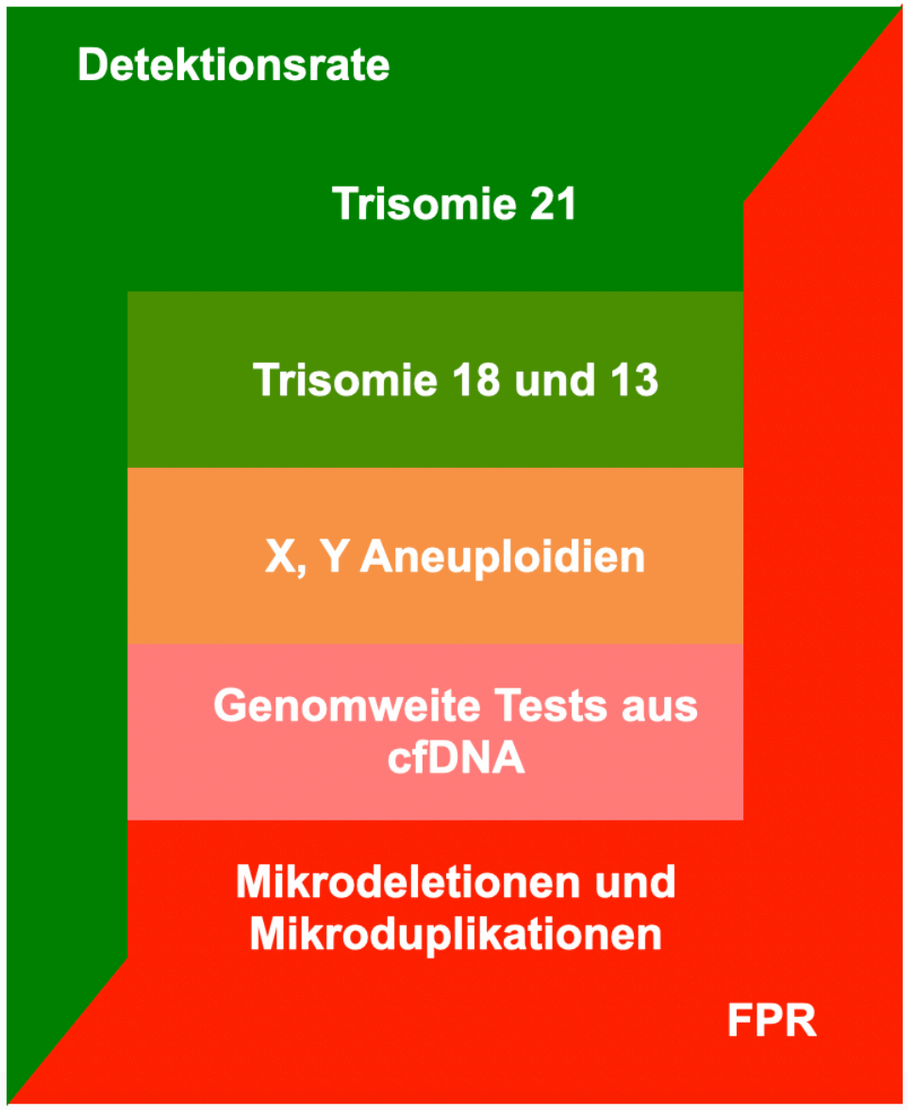
- Eine kontinuierliche Weiterbildung von Ärzten und Patienten über die technischen Möglichkeiten und Grenzen der verschiedenen Testmethoden ist erforderlich, um sicherzustellen, dass diese Tests **angemessen** durchgeführt werden, um den **Familien den größtmöglichen Nutzen** zu bieten.

NIPT als Kassenleistung!
Wird jetzt alles einfacher?
22.09.2021
Gladbeck

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Zusammenfassung
NIPT- Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13



- Erhöhte Kosten
- Erhöhte Angst und Streß für Patienten:
  - mehr unklare Ergebnisse
  - Risiko einer „falschen“ Beruhigung
  - ungenügende Beratung
  - unnötige Abbrüche

Sollen die Indikationen für nichtinvasive Pränataltests erweitert werden? M. Stumm · A. Schröer. Gynäkologe 2018 · 51:24–31

Was können wir mit NIPT sehen - Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13
12. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin.
20.11.2021

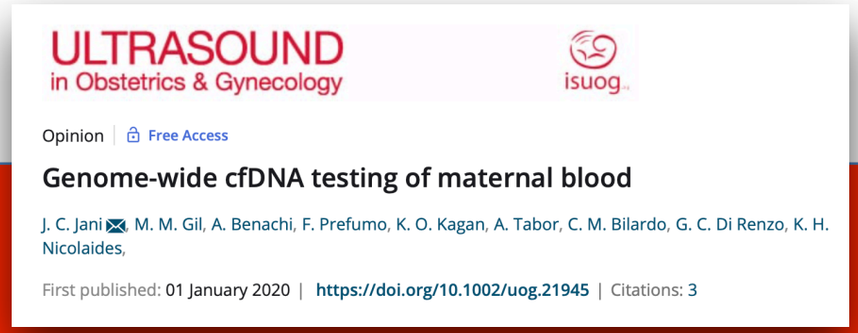
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT- Perspektiven jenseits von Down-Syndrom und Trisomie 18/13 Ethisches Dilemma

Wie Schwangere/Partner am besten beraten? Genaue Informationen fehlen!

- Ethische Bedenken
- Tatsächlich unterziehen sich Schwangere bereits einem genomweiten Test) **ohne klare Informationen** über seine Grenzen und Nachteile, und klinische **Entscheidungen werden bereits aufgrund von Ergebnissen mit ungewisser klinischer Signifikanz getroffen.**
  (Centrum Menselijke Erfelijkheid, Centrum voor Medische Genetica 2019, Benn 2019).


ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology
isuog

Opinion | Free Access

Genome-wide cfDNA testing of maternal blood

J. C. Jani, M. M. Gil, A. Benachi, F. Prefumo, K. O. Kagan, A. Tabor, C. M. Bilardo, G. C. Di Renzo, K. H. Nicolaides,

First published: 01 January 2020 | https://doi.org/10.1002/uog.21945 | Citations: 3

Jan, Nicolaides et al., 2020

- Genomweite Tests NIPTs verstoßen gegen die Screening-Prinzipien der WHO.

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Katharina Möller-Morlang [1,2]
Dr. med. Thomas von Ostrowski [1,3]
Dr. med. Indra Plessmann [1,3, (angestellte Ärztin)]
Dr. med. Viktoriya Popov [1,3 (angestellte Ärztin)]

Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe [1]
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin [2]
Tätigkeitschwerpunkt Pränatalmedizin (DEGUM II) [3]

Südwall 15
46282 Dorsten

Telefon 02362 27001
Telefax 02362 27002

www.praenatal-dorsten.de
www.kinderwunsch-dorsten.de

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

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