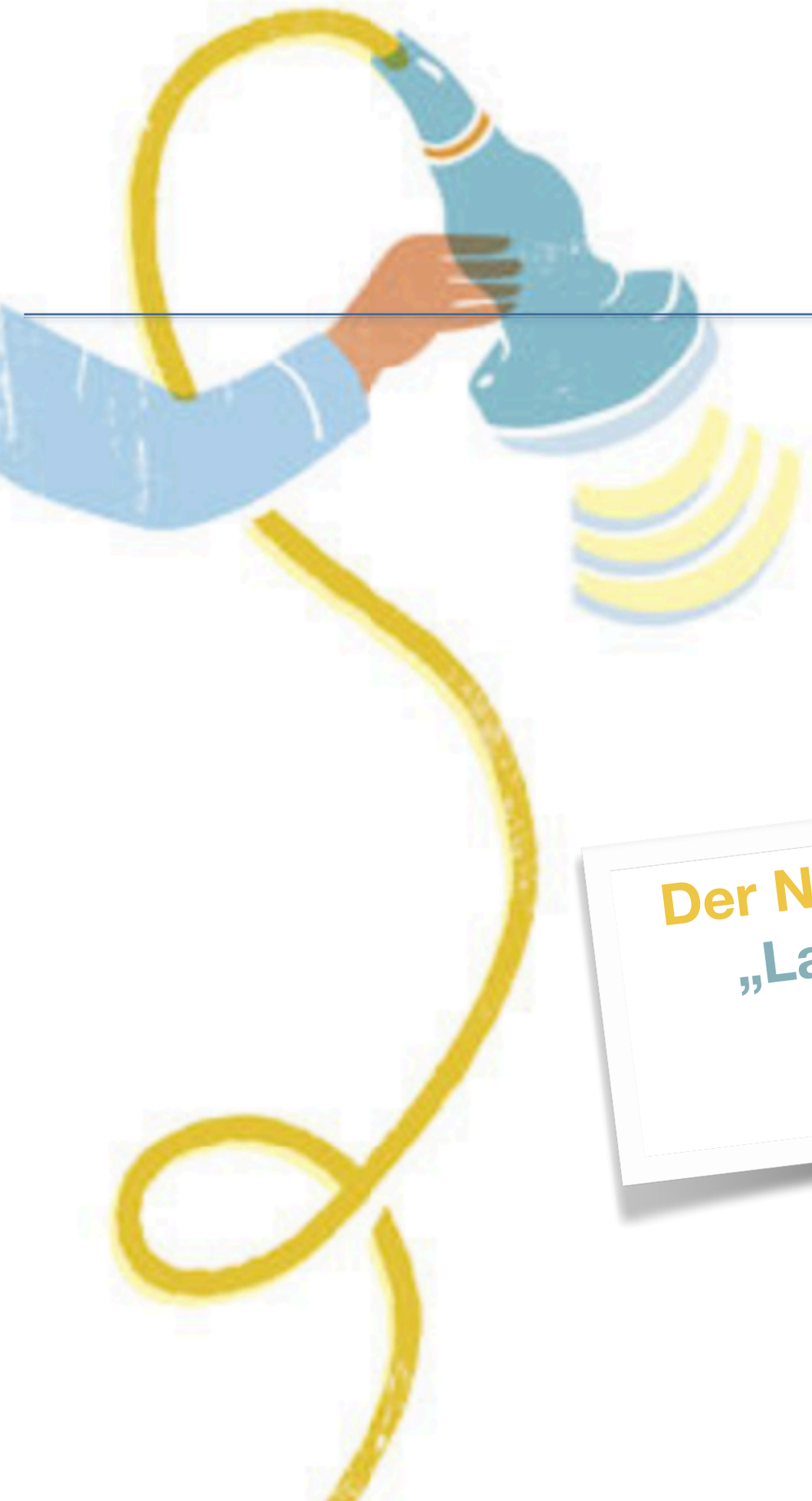


KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“

Gelsenkirchen, 14.09.2022

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre NIPTs

Heute

Pränatale Diagnostik hat sich entscheidend verändert

- NIPT ist ein kostengünstiger, hoch empfindlicher Screening-Test für die klassischen Trisomien (insbesondere T21!).
- Durch seine weltweite Implementierung hat er die Anzahl der durchgeführten invasiven Verfahren drastisch reduziert.
- **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)
  - **NIPT = „ Non informed prenatal testing“.** (Kyprianos Nicolaides)
- NIPTs können auch auf ein breites Spektrum anderer Chromosomenanomalien ausgedehnt werden.
  - **Sowohl Ärzte, als auch Schwangere haben Schwierigkeiten, das Konzept eines erweiterten NIPTs einzuordnen.**

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

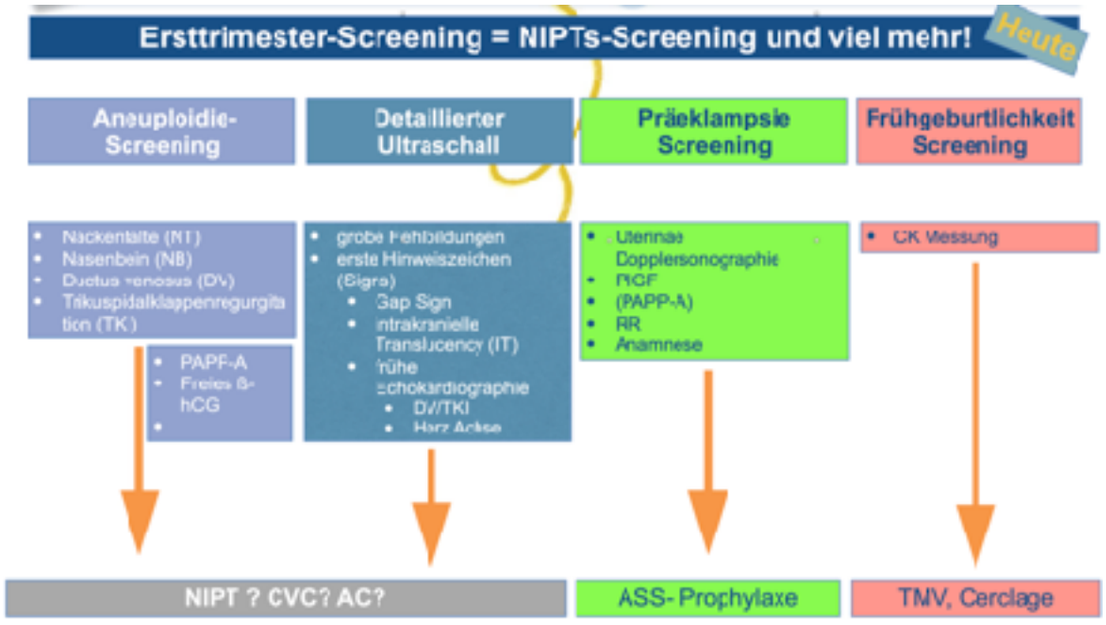
Dr. med. Thomas von Ostrowski

Geht es besser?

Fetale Voraussetzungen für NIPT!

NIPTs + erweitertes ETS = Dream Team

Bestimmung des Risikoprofils für Schwangere und Fetus.



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Expertenkonsens 2012

(Organisation und Durchführung der Konsensuskonferenz mit freundlicher Unterstützung der LifeCodexx AG).

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[1], P. Klaritsch[2], W. Arzt[3], T. Burkhardt[4], H. C. Duba[5], M. Häusler[2], E. Haïner[7], U. Lang[2], E. Pertl[9], M. Speicher[8], H. Steiner[9], S. Tercanli[10], E. Merz[11], K. S. Helbig[12], B. Eiber[13]

Affiliations Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

10 GOLDENE REGELN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG EINES NIPT-TESTS

Board d. Section GynGeb, 17.02.2020

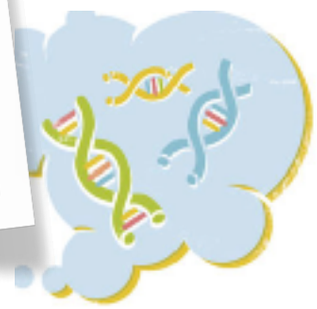
1. NIPT erfordert eine ärztliche Aufklärung und genetische Beratung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG).
2. NIPT erlaubt derzeit zuverlässige Aussagen zur Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21, 18 und 13, aber keine Aussagen zu strukturellen Fehlbildungen. Diese machen jedoch den Großteil der perinatal relevanten Anomalien aus. Auch lassen sich die meisten anderen Chromosomenstörungen und syndromalen Erkrankungen nicht erkennen.
3. NIPT erfordert eine qualifizierte Ultraschalluntersuchung, idealerweise vor der Blutabnahme und nach der 12. SSW.
4. Bei sonografisch nachgewiesenen Fehlbildungen oder erhöhter Nackentransparenz ist die diagnostische Punktion (CVS oder Amniozentese) Mittel der Wahl, um Chromosomenstörungen erkennen zu können und einen unnötigen Zeitverlust bis zur endgültigen Diagnose zu vermeiden.
5. Im Rahmen einer NIPT-Untersuchung sollte grundsätzlich der fetale bzw. schwangerschaftsspezifische Anteil an der zellfreien DNA angegeben werden. Die „Fetal Fraction“ ist ein Qualitätsparameter mit großem Einfluss auf die Testgüte.
6. Ein ergebnisloser NIPT ist ein abklärungsbedürftiger Befund. In diesem Kollektiv finden sich mehr Chromosomenstörungen, insbesondere Trisomien 13 und 18 sowie Triploidien.
7. NIPT ist ein Screening-Test. Bei einem auffälligen NIPT ist eine diagnostische Punktion obligat anzubieten. Die Indikationsstellung zum Schwangerschaftsabbruch darf nicht auf einem isolierten NIPT-Befund beruhen.
8. NIPT auf Veränderungen der Geschlechtschromosomen sollten nicht routinemäßig durchgeführt werden.
9. Der Einsatz von NIPT zur Bestimmung des Risikos für seltene autosomale Aneuploidien und strukturelle Chromosomenstörungen, insbesondere Mikrodeletionen und monogenetische Erkrankungen beim Fötus, kann derzeit nicht generell empfohlen werden.
10. Bei Zwillingsschwangerschaften, nach künstlicher Befruchtung und bei Adipositas hat NIPT eine höhere Versagerquote und es liegen nur eingeschränkt Daten zur Testgüte vor.

Ultraschall in Med 2020; 41: 336–342

Wichtige Publikationen. Muss jeder NIPT-Anwender kennen!

eurofins

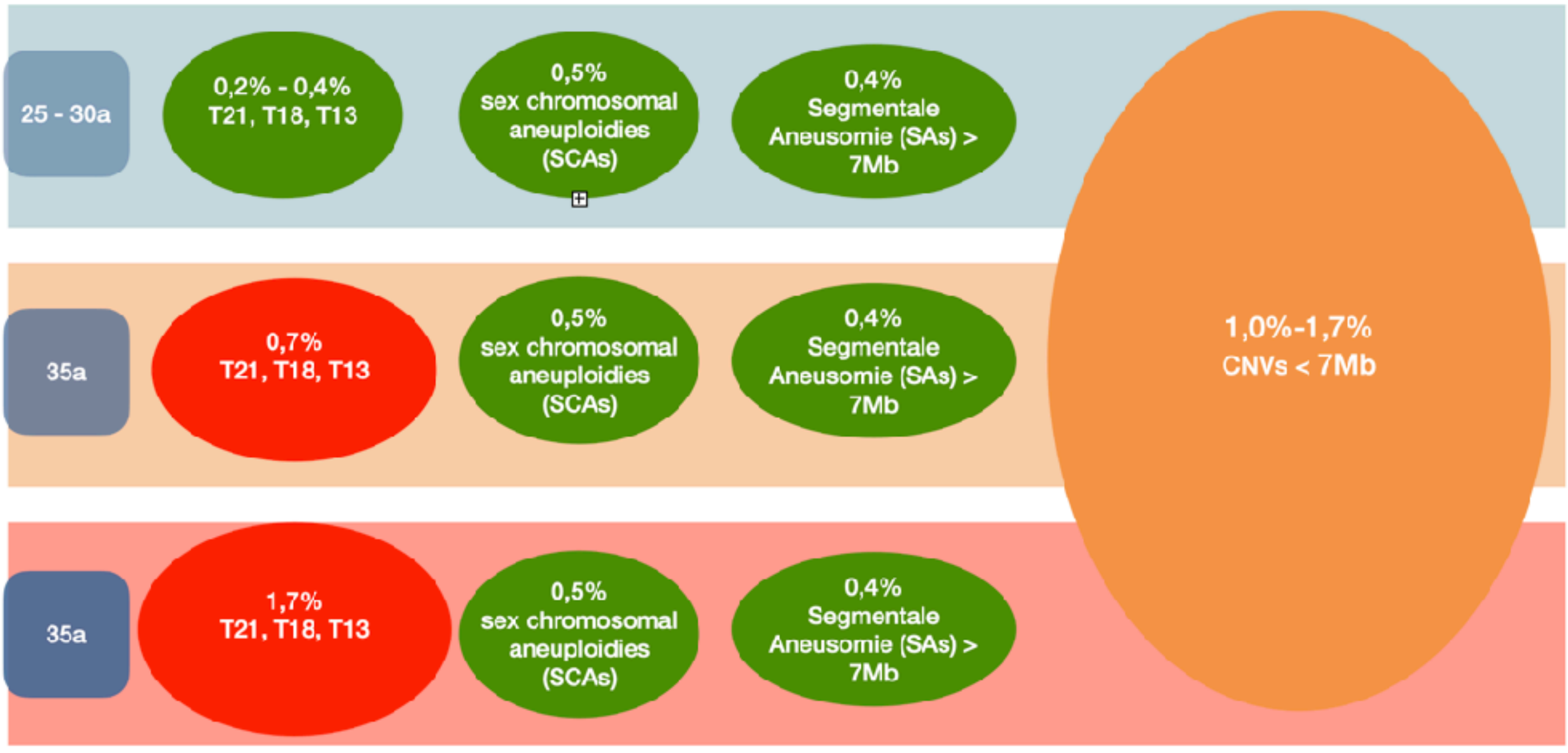
Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

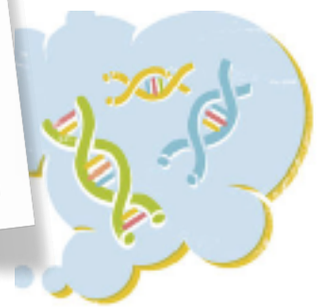
Dr. med. Thomas von Ostrowski

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Klassische Trisomien (21, 18 und 13) INDIKATION ?

Gemeinsamer Bundesausschuss

„Der Test kann dann durchgeführt werden, wenn er geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. **Eine statistisch erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus*.“**

Voraussetzung für die NIPT-Untersuchung ist das **Vorliegen des sonografisch bestimmten Gestationsalters und die Kenntnis der Anzahl der Embryonen oder Feten. Liegen zum Zeitpunkt der Blutabnahme Befunde vor, deren Abklärung ein invasives Vorgehen erfordert, sodass das Ziel einer Vermeidung von invasiven Maßnahmen nach f) oder g) nicht erreichbar ist, kann der Test nicht im Rahmen dieser Richtlinie erbracht werden. (Anm.**)**

* Um sicherzustellen, dass der NIPT nicht - wie eine Reihenuntersuchung - allein aufgrund eines statistisch erhöhten Risikos für eine Trisomie 13, 18 oder 21 durchgeführt werden kann, wurde die Regelung in Abschnitt B. Nummer 3. e) Satz 2 aufgenommen.

** Wenn sich aus anderen Untersuchungen ein Hinweis auf eine Trisomie ergeben hat.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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/

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung ETS/ 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%)

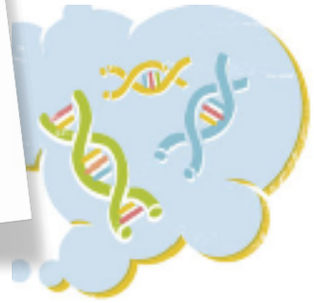
Was interessiert uns patientenspezifisch?

- Alter
- Gewicht
- SSW
- Anamnese

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT Einlingsschwangerschaft

BAnz AT 20.12.2019 B6

Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

„Für Untersuchungen gemäß Absatz 1 Buchstabe e) dürfen nur NIPT- Verfahren verwendet werden, die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung absichern. Die Testgüte zur Abklärung der jeweils gegenständlichen Trisomien muss im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein. Dabei **muss für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 %** und für **Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99 %** nachgewiesen worden sein.

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

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT ZWILLINGE

BAnz AT 20.12.2019 B6

Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

„Für Untersuchungen gemäß Absatz 1 Buchstabe e) dürfen nur NIPT- Verfahren verwendet werden, die die Validität ihrer Ergebnisse durch eine Qualitätssicherung absichern. Die Testgüte zur Abklärung der jeweils gegenständlichen Trisomien muss im Rahmen von prospektiv geplanten, verblindeten Studien untersucht worden sein. Dabei **muss für Trisomie 21 eine Sensitivität von mindestens 97 % und eine Spezifität von mindestens 99 %** und für **Trisomie 13 eine Spezifität von mindestens 99 % sowie für Trisomie 18 eine Spezifität von 99 %** nachgewiesen worden sein.

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

	PraenatTest Zwillingsschwangerschaft in simulierter Population (Schätzung)	Detektionsrate (DR) M. M. Gil 2019 997 Feten	DR gepoolte Daten 7 Studien relevant	Falsch positiv Rate gepoolte Daten 7 Studien relevant
Trisomie 21	**96,4 %**	**94,1 %** **17 Trisomie 21 Fälle**	**98,2%** **(95% CI, 83,2–99,8%)** **56 Trisomie 21 Fälle** **3718 Euploide Feten**	**0,05%** **(95% CI, 0,01–0,26%)**
Trisomie 18	**95,7 %**	**90 %** 10 Trisomie 18 Fälle	**88,9%** (95% CI, 64,8–97,2%) 18 Trisomie 18 Fälle 3143 Euploide Feten	**0,03%** **(95% CI, 0,00–0,33%)**
Trisomie 13	**93,6 %**	**50 %** 2 Trisomie 18 Fälle	**66,7 %** 13 Trisomie 3 Fälle 2569 Euploide Feten	**0,19%** **(5/2569)**

Die Leistung für Trisomie 21 ähnelt der der Einlingsschwangerschaft und ist dem ETS überlegen.
Die Anzahl der Fälle von Trisomien 18 und 13 ist zu gering, um die prädiktive Leistung genau beurteilen zu können.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

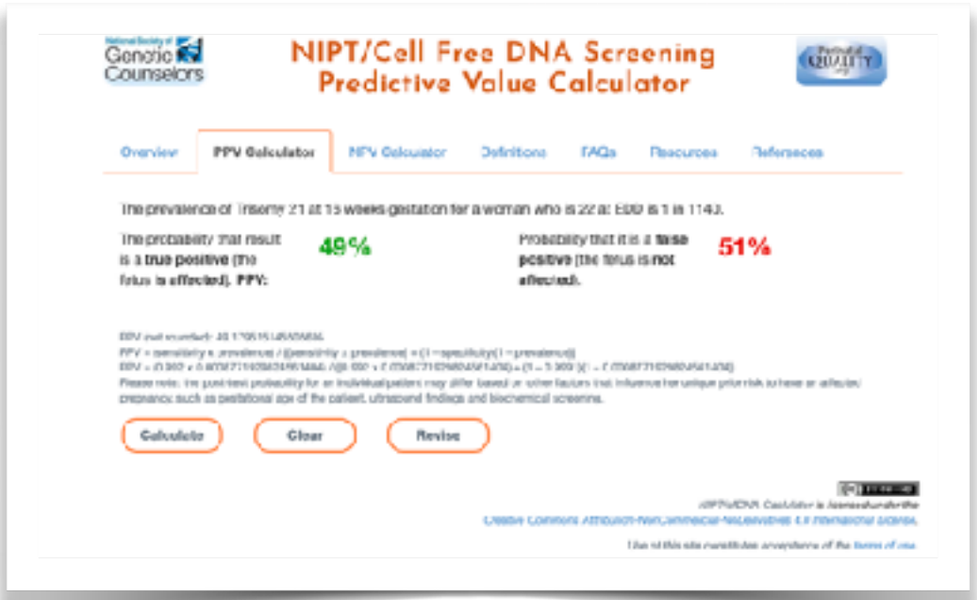
Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten! Prädiktive Werte (Bestätigungstest)

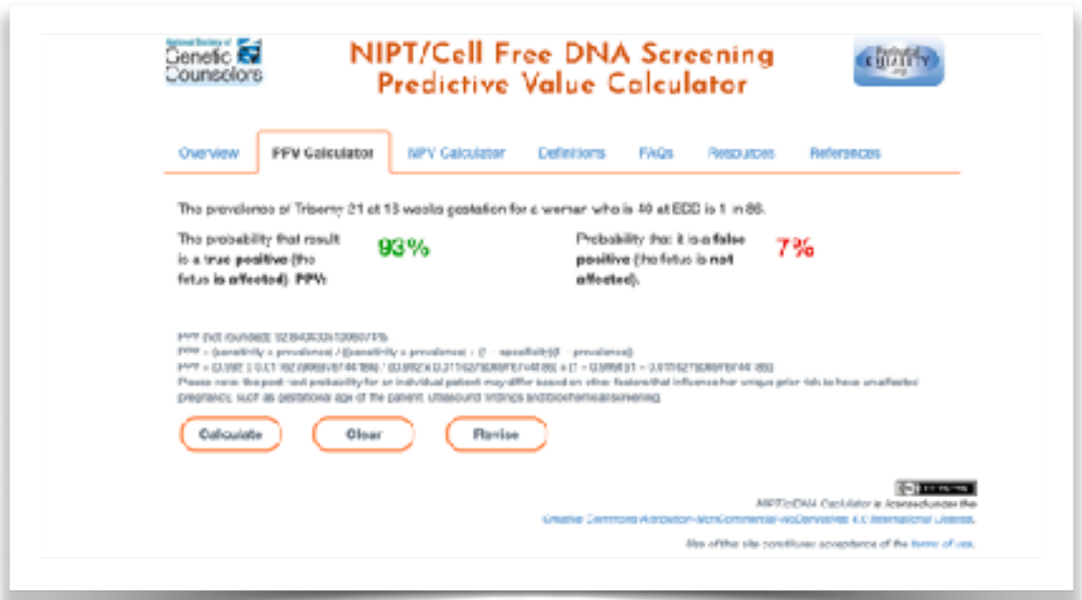
- Prävalenz Trisomie 21 (16. SSW. Schwangere 22 Jahren): 0,08 % (8 von 10 000).
- Erst mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und somit auch der PPV für eine Trisomie 21.

Positiv prädiktiver Wert (PPV)
Bestätigungstest

22a



40a



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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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%)

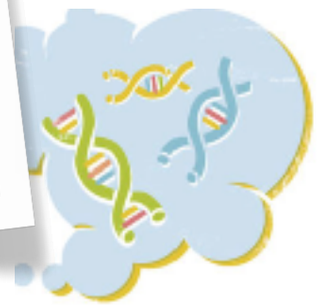
Was interessiert uns patientenspezifisch?

- Alter
- Gewicht
- SSW
- Anamnese

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

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.**

Fetale DNA Fraktion (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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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%)

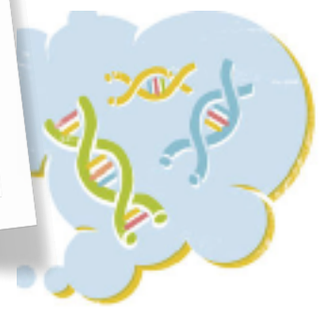
Was interessiert uns patientenspezifisch?

- Alter
- Gewicht
- SSW
- Anamnese

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



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]

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

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

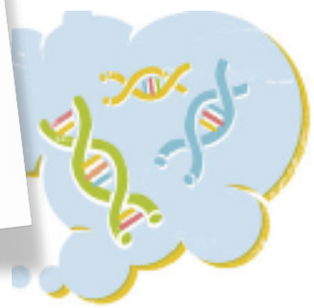
- Frühe SSW (< 12 SSW)
- Adipositas
- IVF
- Dunkle Hautfarbe oder südasiatische Herkunft
- Dichorionizität (IVF u.a.)

Ein NIPT Versagen ist unwahrscheinlicher bei:

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

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: Fetale Fraktion beachten!

cfDNA mind. 4%

Ausfallraten Down-Syndrom vs. Normalkollektiv unterscheiden sich nicht.

Ausfallrate bei Trisomie 13/18 vs. Normalkollektiv bei Trisomie 13 und 18 deutlich höher.

- No-Call: 8,0 bis 25 %: Schwangerschaften mit **Trisomie 18 und Triploidie**
- No-Call bei 6,**7%:** Schwangerschaften mit **Trisomie 13**
-

Original Paper

Fetal Diagnosis and Therapy

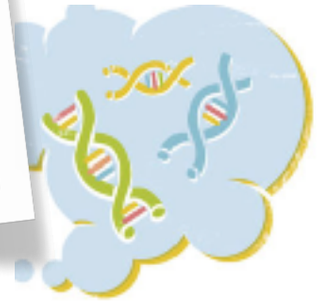
Validation of an Enhanced Version of a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Test for Detection of Fetal Aneuploidies

Allison Ryan Nathan Hunkapiller Milena Banjevic Naresh Vankayalapati Nicole Fong Kristine N. Jinnett Zachary Demko Bernhard Zimmermann Szymir 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.

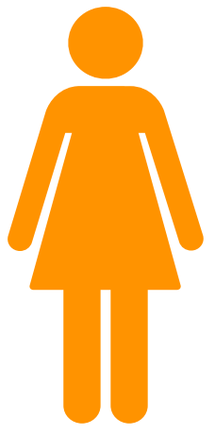
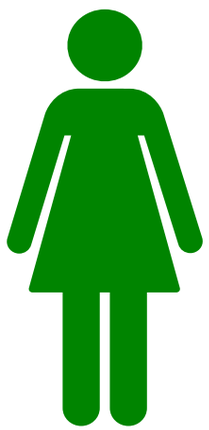
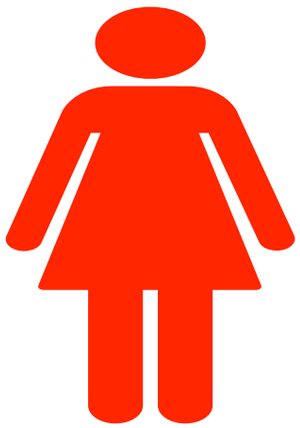
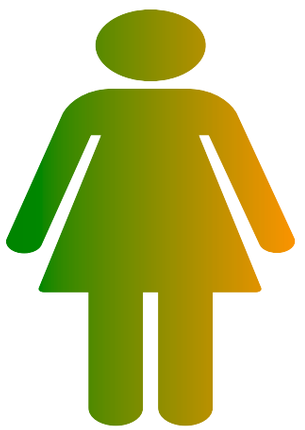
Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

< 35 a BMI 18,5 - 29,9 (normal bis Übergewicht)	> 35 a BMI 18,5 - 29,9 (normal bis Übergewicht)	< 35 a BMI > 30 (Adipositas)	> 35 a BMI > 30 (Adipositas)
			
Fetale Fraktion: mind. 4% Sensitivität: mindestens 97% Spezifität: mindestens 99% No Call Rate (<1%)	Fetale Fraktion: mind. 4% Sensitivität: mindestens 97% Spezifität: mindestens 99% No Call Rate (<1%)	Fetale Fraktion: < 4% Sensitivität: Sinkt Spezifität: Sinkt No Call Rate (>1 bis 8%)	Fetale Fraktion: < 4% Sensitivität: Sinkt Spezifität: Sinkt No Call Rate (>1 bis 8%)
Prädiktive Werte (Bestätigungstest) Gering	Prädiktive Werte (Bestätigungstest) Gut	Prädiktive Werte (Bestätigungstest) Gering	Prädiktive Werte (Bestätigungstest) Gut
• Kritische Indikation für NIPT • Großes Sicherheitsbedürfnis • Intensive Beratung invasive Methode (Bereitschaft vorhanden?) • GKV Vorgabe erfüllt	• Klassische Indikation NIPT • Intensive Beratung invasive Methode (Bereitschaft vorhanden?) • GKV Vorgabe erfüllt	• Sehr kritische Indikation für NIPT • Großes Sicherheitsbedürfnis • Besser NIPT späte SSW • Intensive Beratung invasive Methode (Bereitschaft vorhanden?) • GKV Vorgabe erfüllt	• Klassische Indikation für NIPT • Besser NIPT späte SSW Intensive Beratung invasive Methode (Bereitschaft vorhanden?) • GKV Vorgabe erfüllt

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Bestehen Fragen ?

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Beispiele NIPT bei klassischen Trisomien (21, 18 und 13).

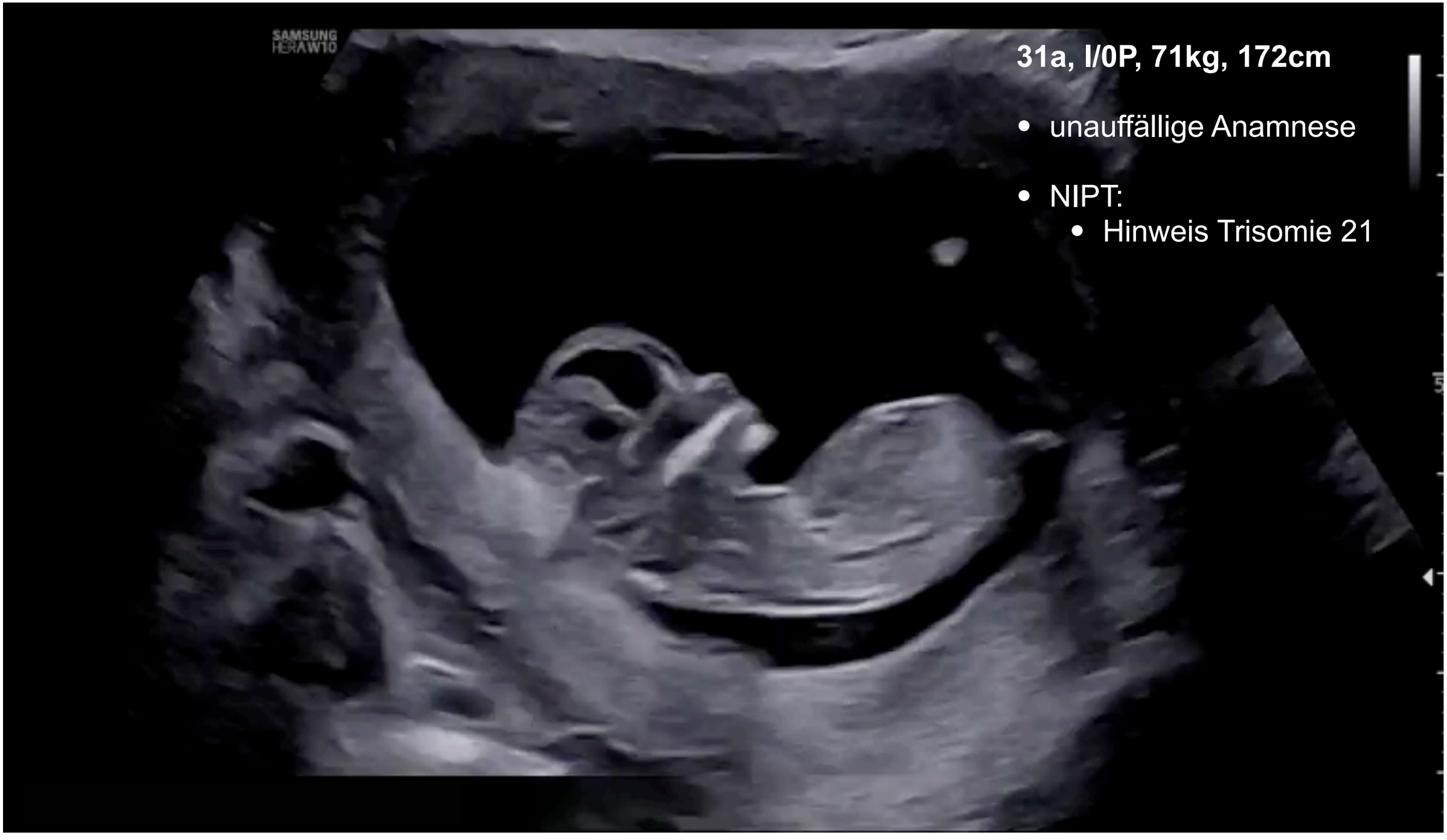
eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski



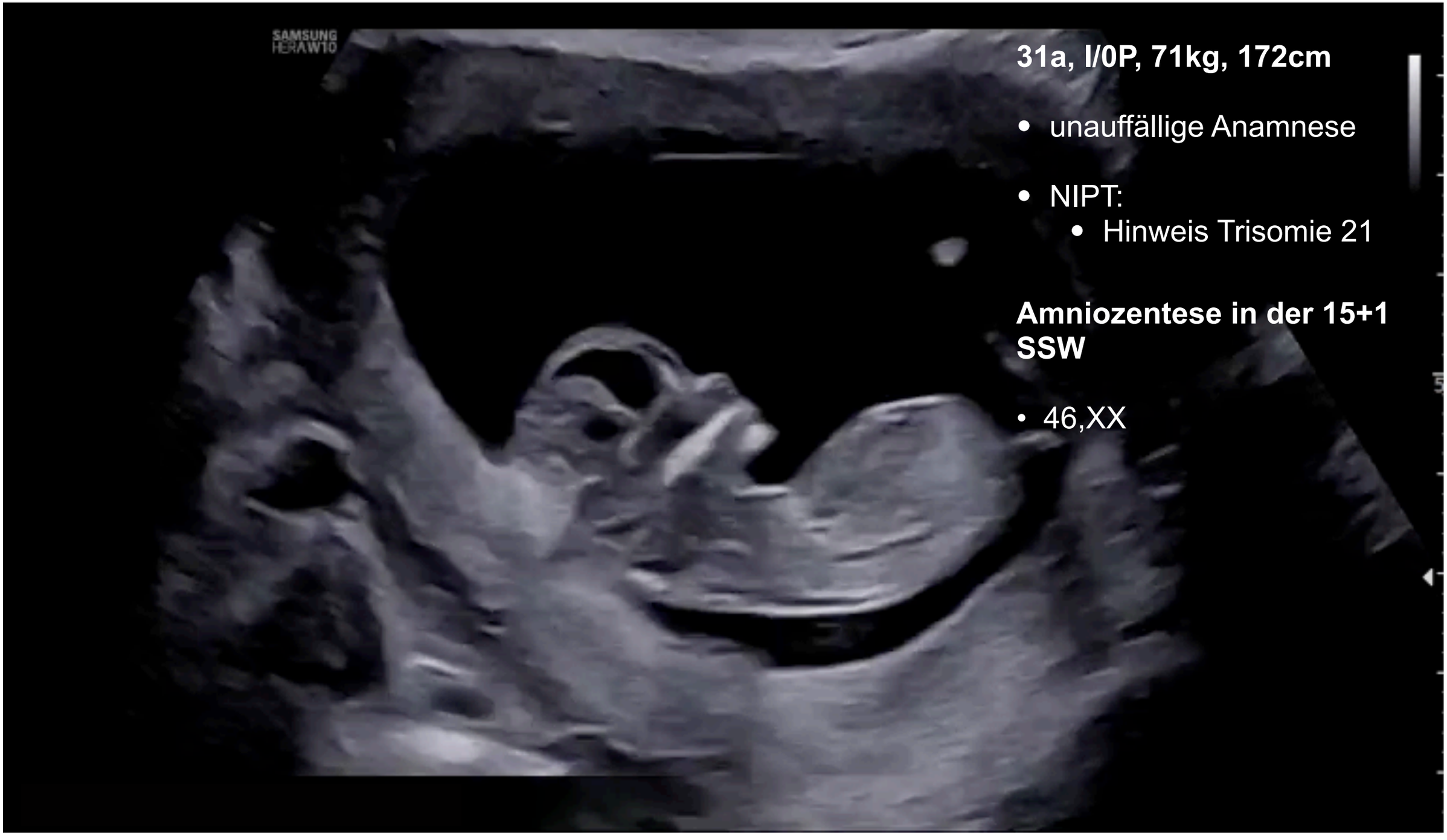
eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

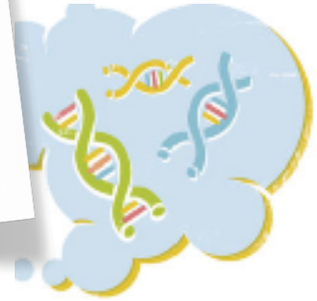
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Vanishing Twin

Curnow et al. 2014 und Futch et al. 2013

- 15% der falsch-positiven Fälle waren auf vanishing twins zurückzuführen.

Porecco et al. 2014

- 33% der falsch-positiven T21- Fälle - 1 von 3 Fällen - auf vanishing twins zurückzuführen.

<u>Bei Nachweis einer zweiten nicht intakten Anlage/Fruchthöhle.</u>

- NIPT nicht anwenden.
  - Andernfalls kann ein positives NIPT-Ergebnis nicht klären, welcher Zwilling der Träger der Aneuploidie ist.
  - Im Umkehrschluss bedeutet es aber auch, wenn der Test negativ ist, dass der lebende Fet nicht betroffen ist.
- Kontrolle nach ca. 2 Wochen. Kein Nachweis einer zweiten Anlage/Fruchthöhle.
- NIPT möglich.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

37a, II/IP, 68kg, 174cm

- unauffällige Anamnese.
- IVF (2 Embryonen)

- NIPT:
  - Hinweis Trisomie 21

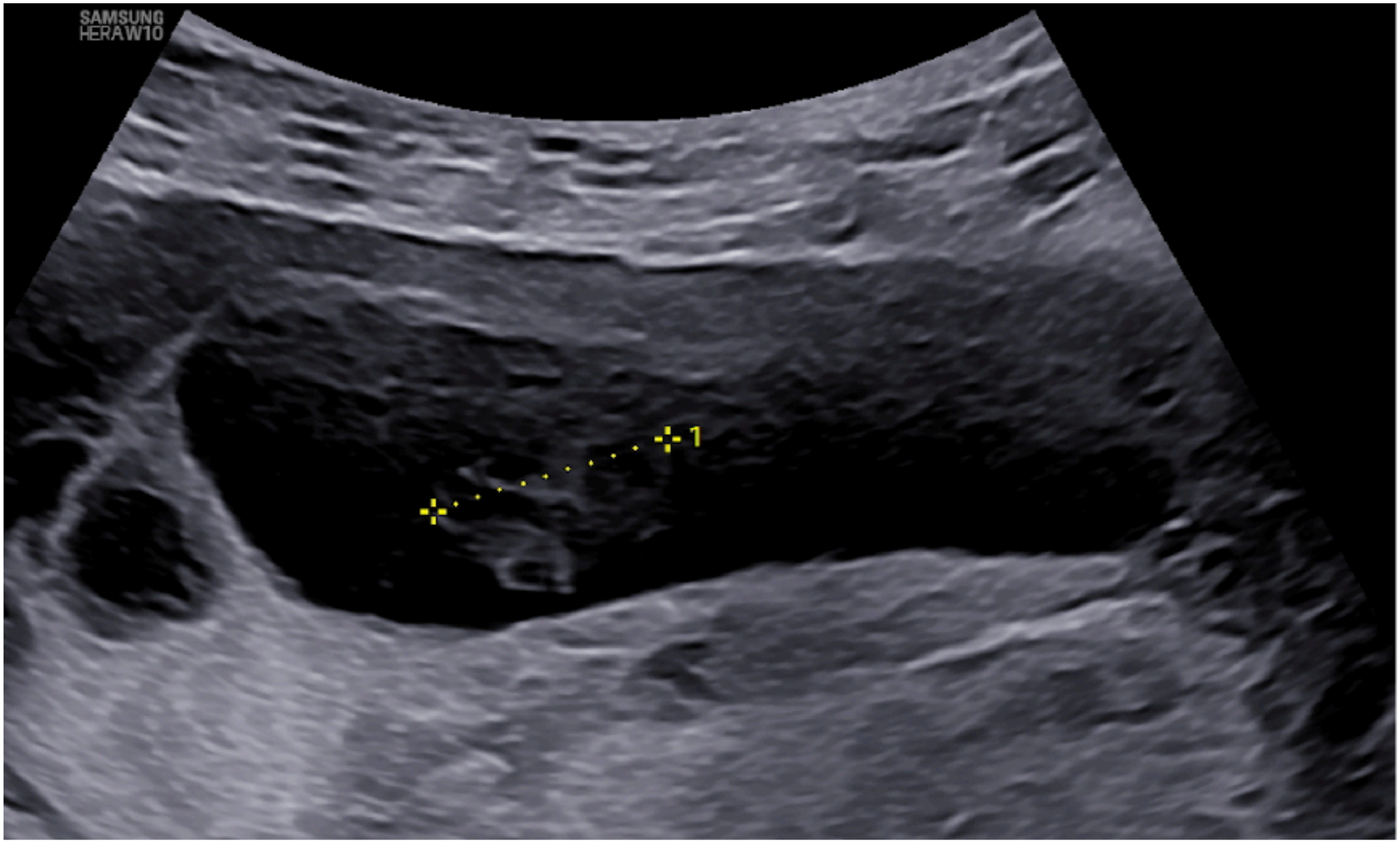
eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

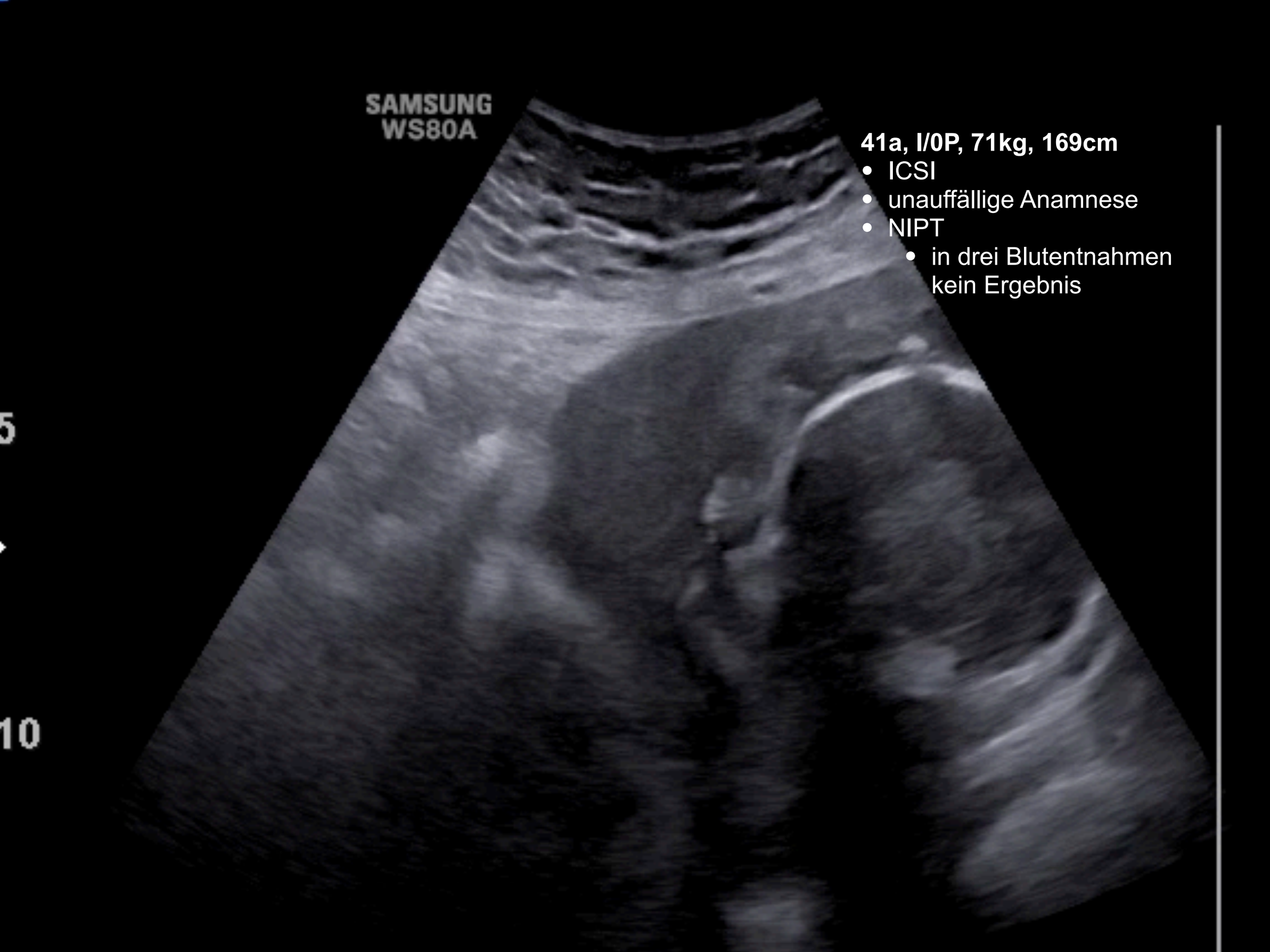
37a, II/IP, 68kg, 174cm

- unauffällige Anamnese.
- IVF (2 Embryonen)

- NIPT:
  - Hinweis Trisomie 21

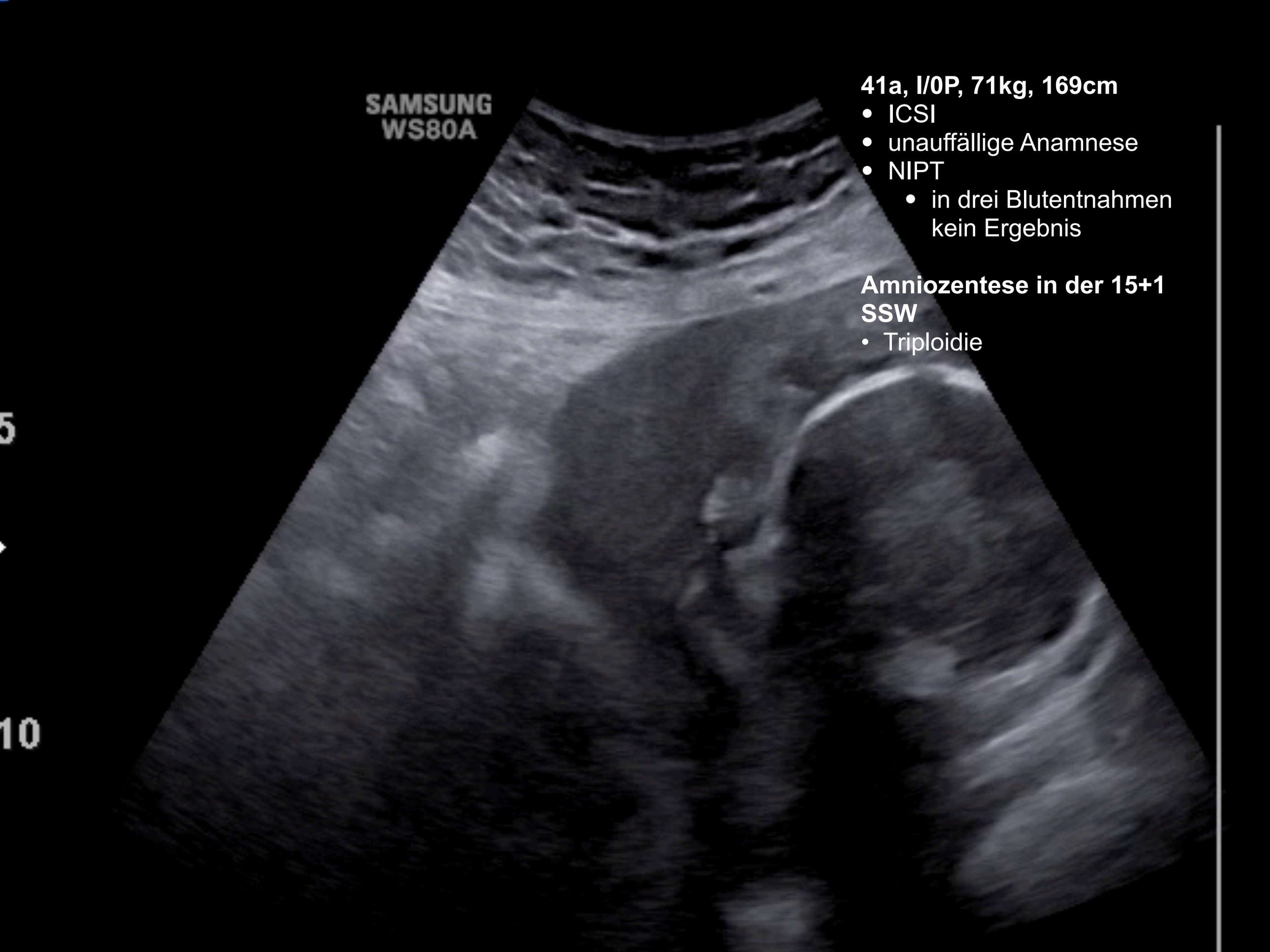
Amniozentese in der 15+2 SSW

- 47,XY, +21



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

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



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

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

Amniozentese in der 15+1 SSW

- 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]

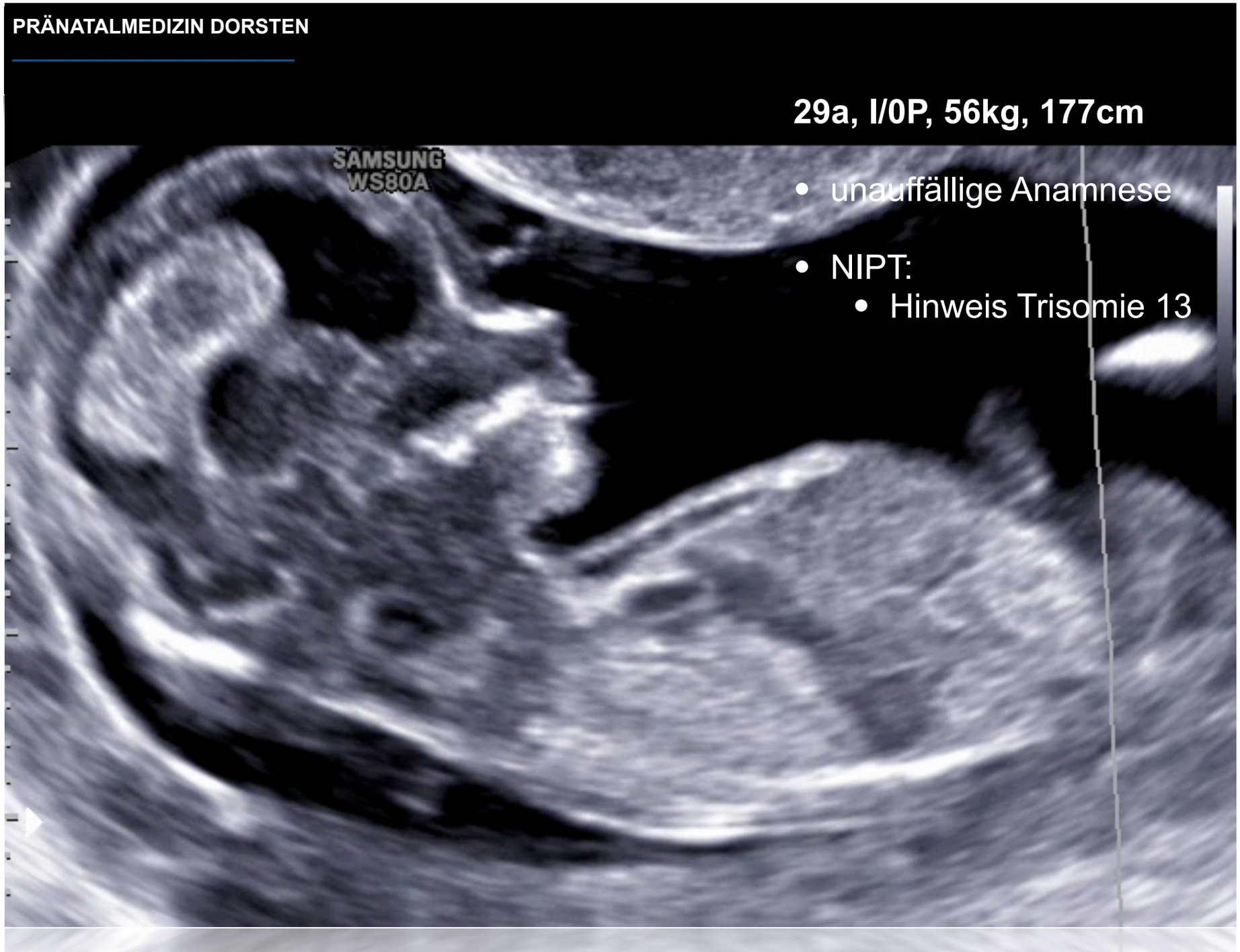
eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Plazentamosaik

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 13 at 16 weeks gestation for a woman who is 29 at EDD is 1 in 9778.

The probability that result is a **true positive** (the fetus **is affected**). **PPV:** **7%**

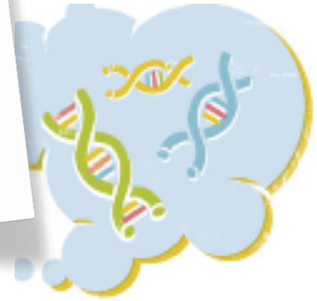
Probability that it is a **false positive** (the fetus is **not affected**). **93%**

PPV (not rounded): 6.681301899398838%
PPV = (sensitivity x prevalence) / ((sensitivity x prevalence) + (1 – specificity)(1 – prevalence))
PPV = (0.91 x 0.00010227040294538761) / ((0.91 x 0.00010227040294538761) + (1 – 0.9987)(1 – 0.00010227040294538761))
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.

eurofins

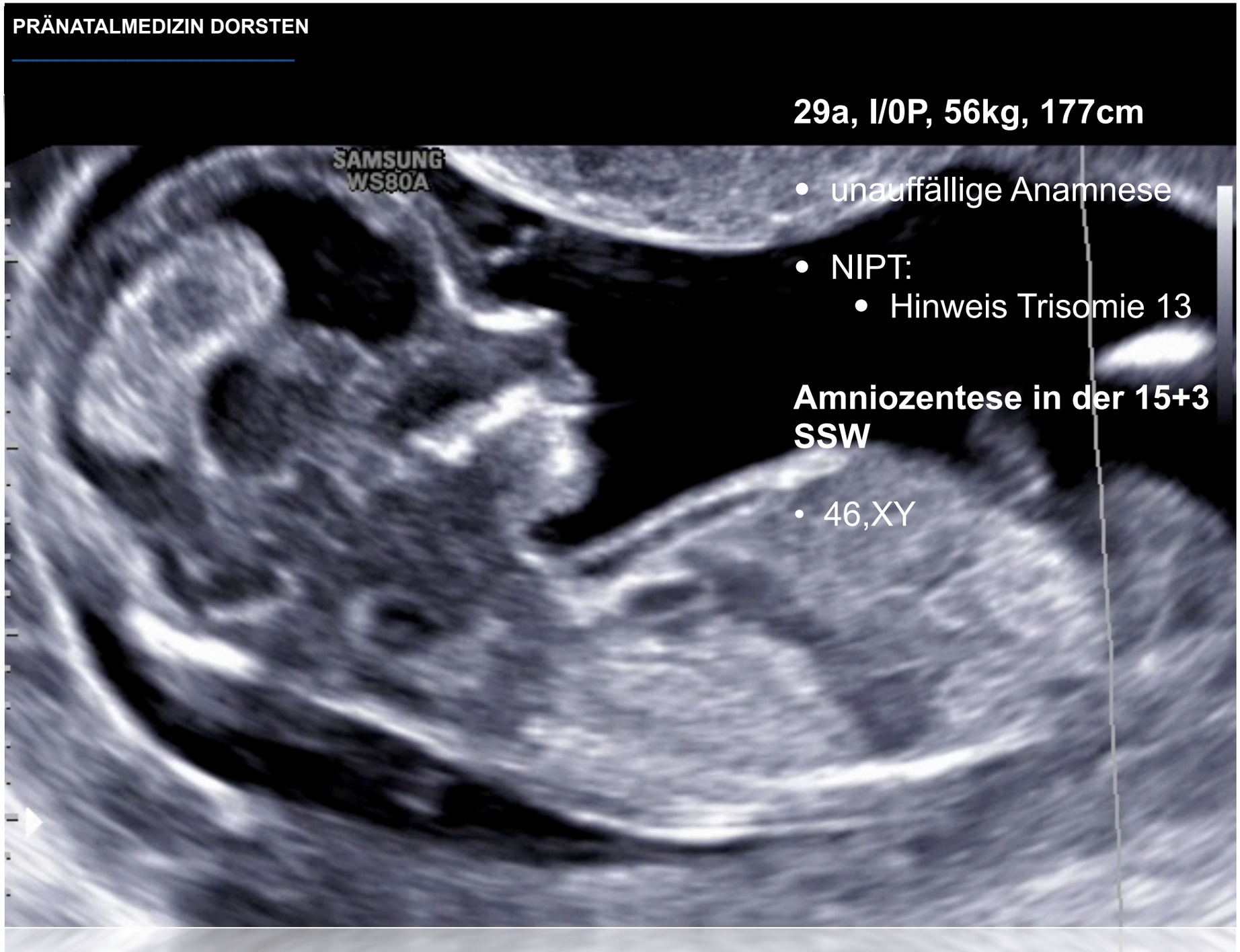
Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

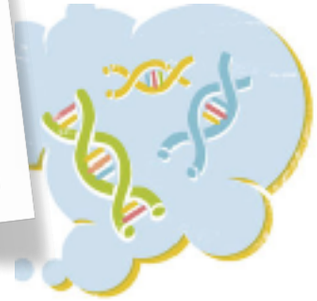
Dr. med. Thomas von Ostrowski



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

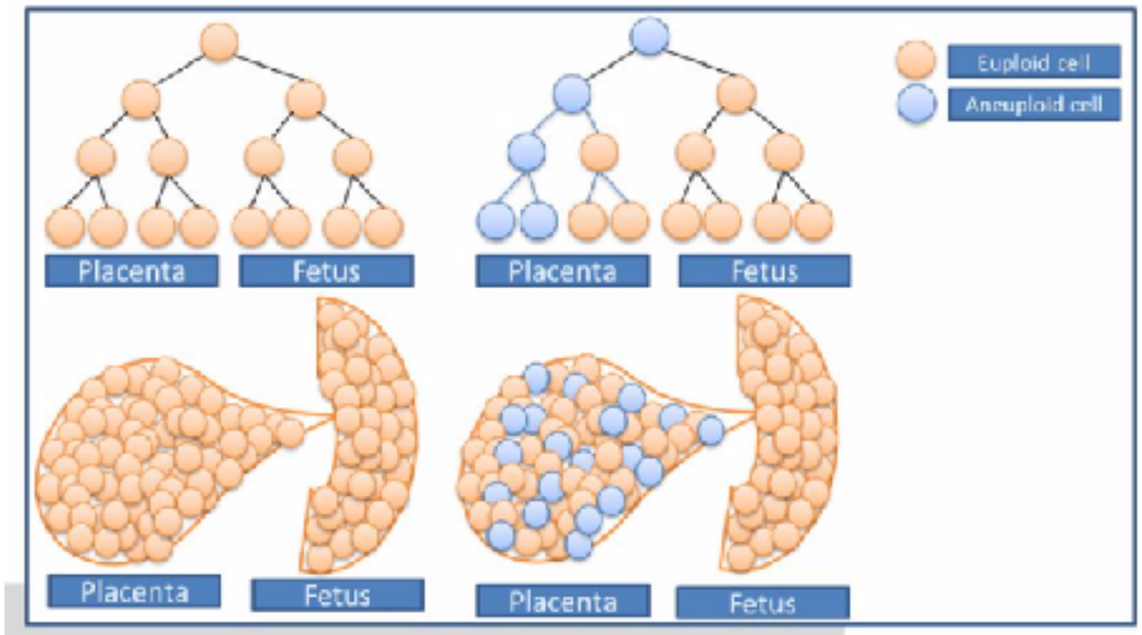
Plazentamosaik

- 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 **Trisomie 13** oder **Monosomie X** von einer fetalen Anomalie begleitet wird:

- sinkt die Inzidenz des Plazentamosaiks auf **2 %.**

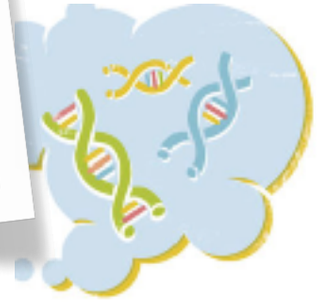


Implications of fetoplacental mosaicism on cell-free DNA testing: a review of a common biological phenomenon F. R. GRATI

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

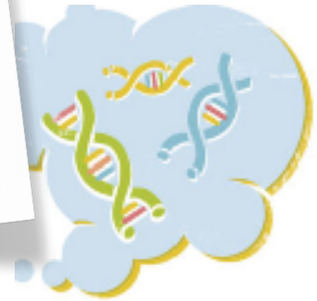
Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre NIPTs. Weiterentwicklungen!

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

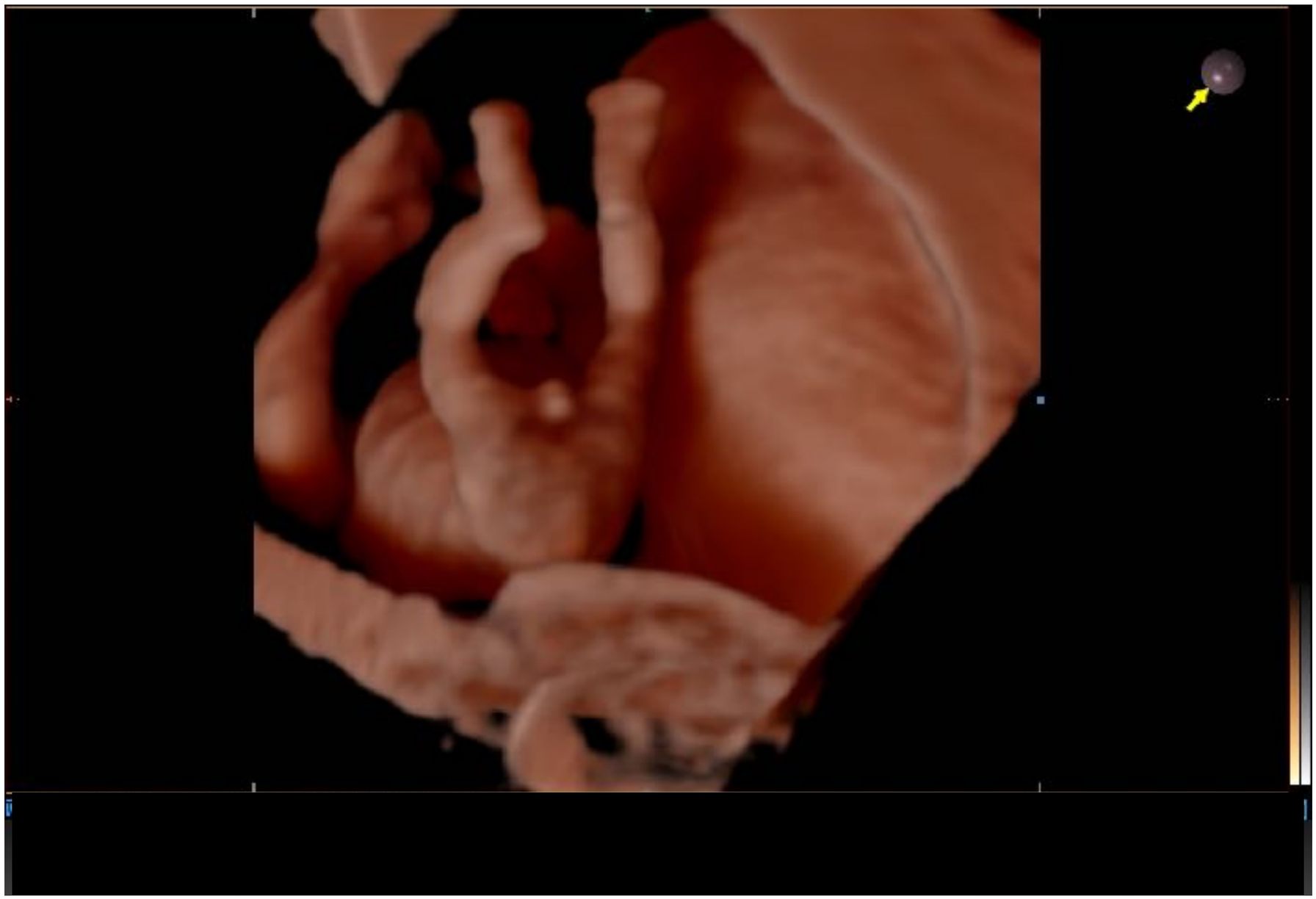
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

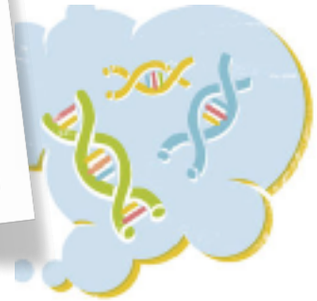
Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT: Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien (SCAs)



eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT: Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien (SCAs)

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

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

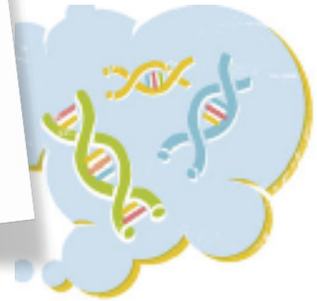
Begrenzte Validierungsdaten (Mackie et al., 2017).
Die meisten Studien zeigten, dass der PPV für NIPTs, die auf SCAs, insbesondere für Monosomie X, hindeutet, niedriger ist als für klassischeTrisomien.

- **Zhang et al. 2019 demonstrierte: 20 % der falsch positiven SCAs waren auf eine mütterliche Aneuploidie zurückzuführen.**

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



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
4248 Fällen (6,8 %)
• 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 - 05/2019, 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 = 073.	7/15 (46,7 %) * P = 073.	8/11 (72,7 %)
47,XYY (XYY-Trisomie, Jacobs-Syndrom)	4/5 (80 %)		1/1 (100 %) * P = 806.	2/3 (66 %) * P = 806.	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

ORIGINAL ARTICLE — 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] | Hanna Hiling[1] | Kari Oliver Kagan[3]

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.

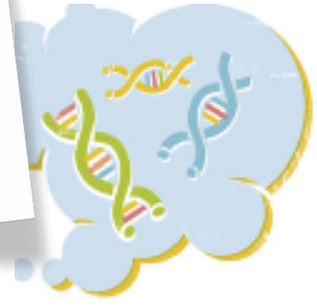
112 (77,8%) Schwangere mit auffälligem NIPT entschieden sich für eine pränatale Karyotypisierung.

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT: Screening auf fetale Geschlechtschromosomenanomalien (SCAs)

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 Chorionzottenbiopsie (CVS)	**Bestätigt** PPV nach Amniocentese (AC)
6/11 (54,6 %) * P = .014.	6/35 (17,1 %) * P = .014.

Mögliche Erklärung:

Nachuntersuchungen (Amniozentese) bei auffälligem CVS ist nicht erfolgt.

- **Fetoplazentares Mosaik (fast 2 % der Schwangerschaften betroffen).**
  - **Monosomie X am häufigsten beteiligt.**
    - **Plazentamosaik: Monosomie X 59 %.**

Andere Erklärung:
Auffällige Sonomorphologie könnte zum Entschluss geführt haben einen 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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Falls Screening auf SCAs!
Welche sinnvoll?

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 (6,8 %) • 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

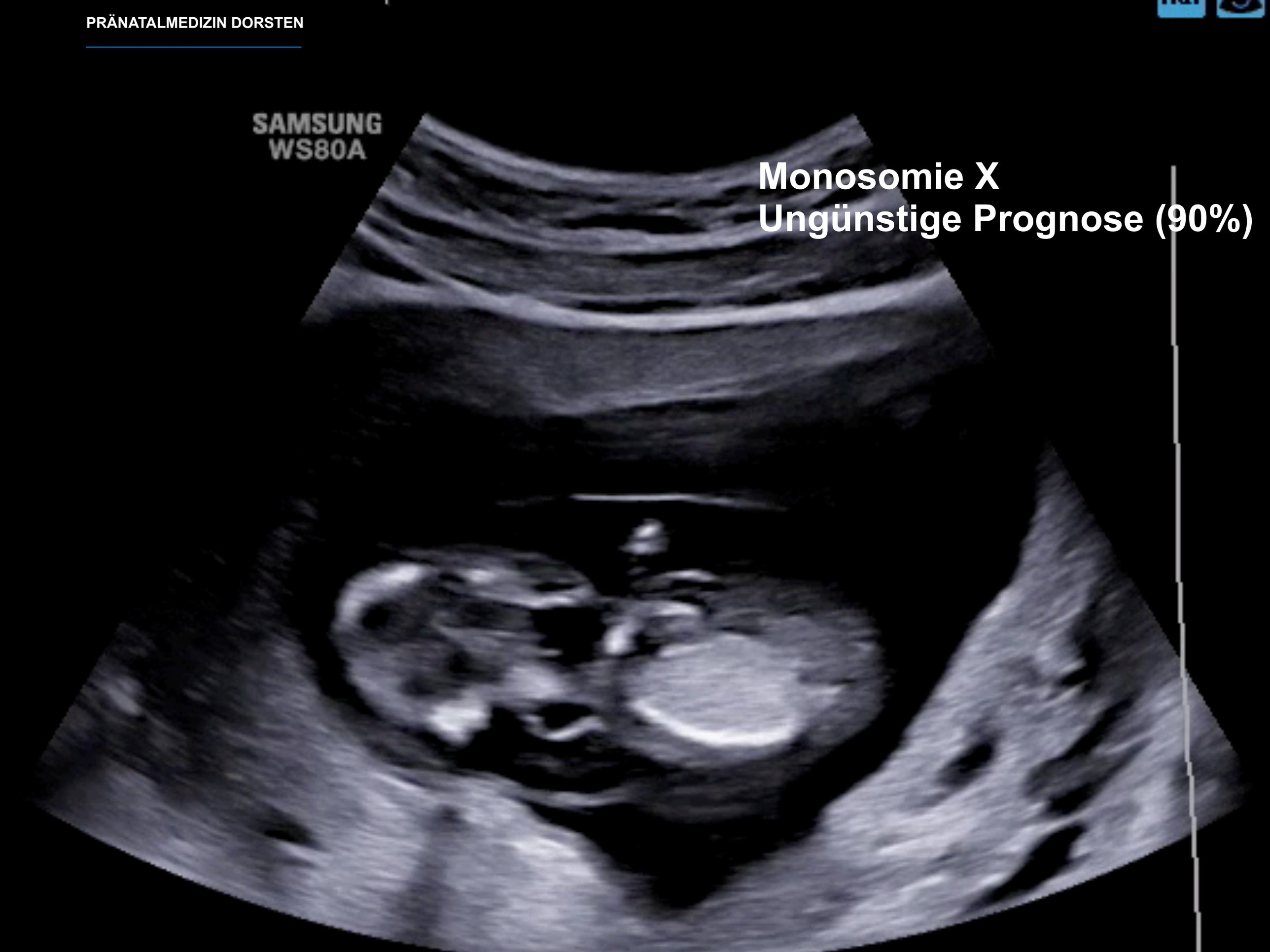
Bestätigungsrate (PPV) beim Screening auf XY-chromosomale Störungen mittels des Harmony Tests in Abhängigkeit vom Abklärungsverfahren. 10/2017 - 05/2019, Lüthgens, 2020

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 = .606.	2/3 (66 %) * P = .606.	1/1 (100 %)
Gesamt	56/144 (38,9 %)		17/34 (50 %) * P = .057.	23/78 (29,5 %) * P = .057.	16/32 (50 %)

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

Ein potenzieller Vorteil besteht darin, dass der Nachweis einen frühen Beginn postnataler Interventionen ermöglichen kann, insbesondere X0.

SAMSUNG
WS80A
Monosomie X
Günstige Prognose (10%)



Monosomie X
Ungünstige Prognose (90%)

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit zu NIPT für Aberrationen der Geschlechtschromosomen:

- Weit weniger sensitiv und spezifisch 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.**
- **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. Brefumo, K. O. Kagan, A. Tabor, E. M. Bilardo, G. C. Di Renzo, K. H. Nicolaides.

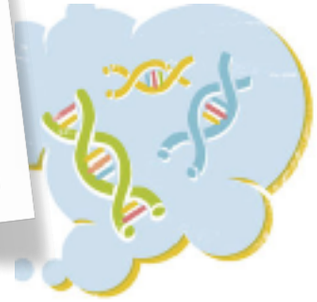
First published: 01 January 2020 | https://doi.org/10.1002/uog.21945 | Citations: 3

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre NIPTs. Weiterentwicklungen!

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 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.

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Seltene autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs].

- **Seltene autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs], syn. (rare autosomal aneuploidy; RAA).**
  - **(0,1–0,3% aller Schwangerschaften)**
  - **(klinisch relevant: Trisomie 22, 16).**

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.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Klinische Folgen: Seltene autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs].

Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 54: 458–467
Published online 3 September 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.20383

Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples

P. BENN[1], F. MALVESTITI[2], B. GRIMI[2], F. MAGGI[2], G. SIMONI[2] and F. R. GRATI[2]
[1]Department of Genetics and Genome Sciences, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA, [2]Unit of Research and Development, Cytogenetics and Medical Genetics, TOMA, Advanced Biomedical Assays S.p.A., Busto Arsizio, Varese, Italy

Alle Autosomen waren an Trisomien beteiligt.
Die am häufigsten nachgewiesenen RATs waren:

- **Trisomien 16, 22 und 15 mit einer Häufigkeit von jeweils > 9 %.**

10 Studien

- NIPT197.000
- Chorionzottenbiopsie (Kurzzeit) 58.000

RATs waren in:

- NIPT-Proben: 0,32% (634 von 196 662)
- CVS-Proben: 0,41% (237 von 57 539)

Bestätigung von RATs durch Amniozentese war wahrscheinlicher, wenn durch NIPTs festgestellt:

- NIPTs 9,3% (14 von 151)
- CVS 3% (7 von 237)

151 Fällen mit RAT, die durch NIPTs identifiziert wurden (Klinische Folgen)	
41,1	Lebendgeburt, gesund
27,2 %	Abort (insbesondere Trisomie 15,16, 22)
14,6 %	SGA/IUGR
7,3 %	Auffälliger Phänotyp (Pränatal oder Postnatal festgestellt)
2 %	Klinisch signifikante UPD (Chr. 6(pat), 7(mat), 11(pat), 13(pat oder mat), 14(pat oder mat), 15(mat), 18(pat oder mat), 21(pat oder mat) (Uniparentale Disomie. Beide beide Exemplare (Allele) eines Chromosoms oder Teile davon von nur einem Elternteil geerbt).

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Testleistung: Seltene 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:

NIPTs für alle schwangeren Frauen ohne Risiko.
- zusätzlich zur konventionellen T21, 18 und 13 Analyse auch:
  - seltene Chromosomenaberrationen (Autosomen) (Größenauflösung 10–20 Mb).
  - Geschlechtschromosomen sind von der Analyse ausgeschlossen.

TRIDENT-1 Studie:

NIPT für Schwangere mit einem erhöhten a-priori-Risiko (maternale Kriterien oder ETS).

Ausschlusskriterien für NIPT:

- Vanishing Twin.
- Nachweis einer strukturellen Anomalie.
- Nackentransparenz > 3,5 mm oder mehr.

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.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Seltene autosomale Trisomien („rare autosomal trisomies“ [RATs].

NIPT consortium

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

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE Genetics in Medicine

Open

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

TRIDENT-2: National Implementation of Genome-Wide Non-Invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands

Bestätigungsrate (Gesamt-PPV):

- **<u>6%</u> für seltene autosomale Trisomien (RATs) (n=101, bestätig 6, diskrepant 91).**

<u>35%</u> der Screen-positiven Ergebnisse waren **<u>Zusatzbefunde</u>**:

- erhöhtes Malignitätsrisiko.
- meistens Uterusmyome.

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

Niedrige PPV für RATs ist hauptsächlich auf:

- Plazentares Mosaik („confined placental mosaicism“,(CPM)) zurückzuführen.
  - Insbesondere bei Trisomie 7, 8 und 20 war ein positiver Test immer auf ein CPM zurückzuführen.

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.

eurofins

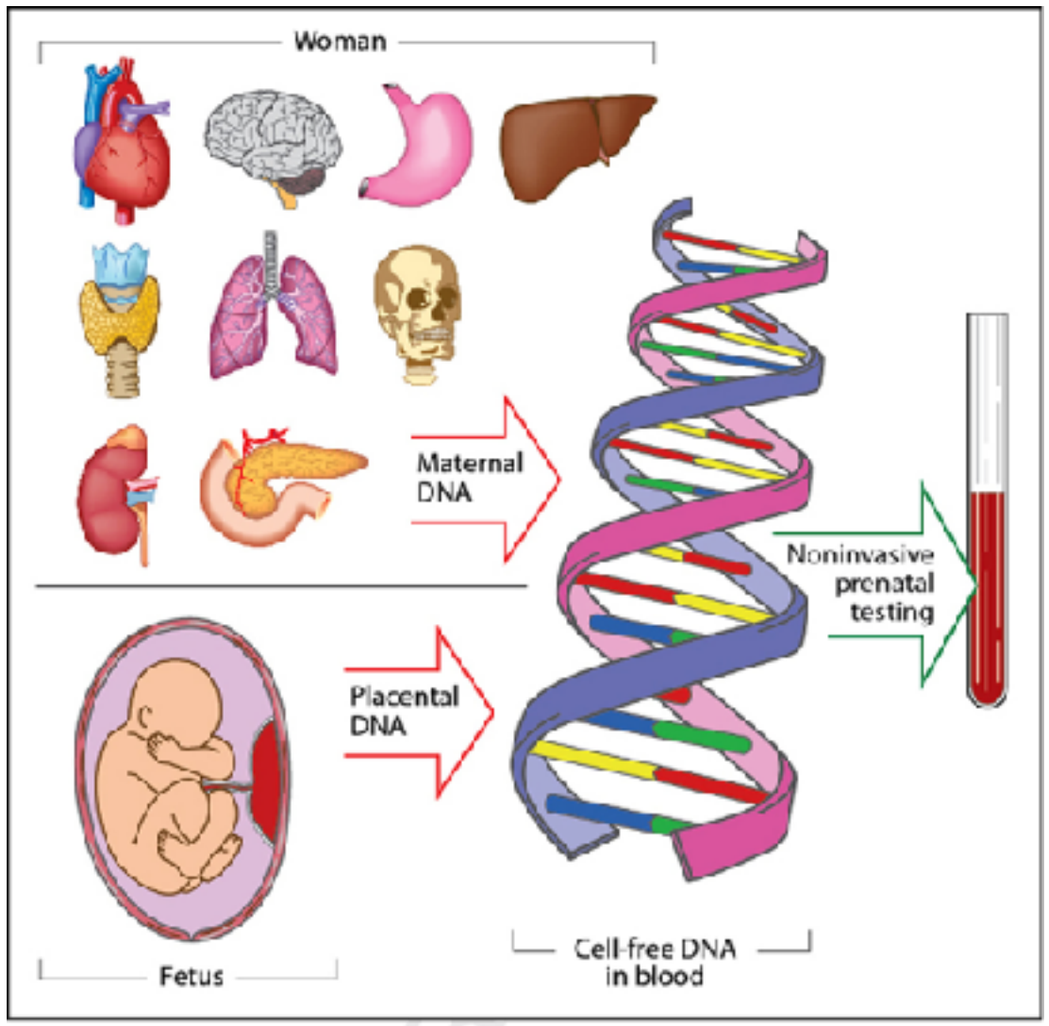
Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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

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 NIPTs muss die Schwangere darüber aufgeklärt werden, dass ggf. bisher unbekannte genetische Eigenschaften bei ihr erkannt werden.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit
NIPT- Routinescreening aller Chromosomen und RATs.

Routinescreening auf 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 führen zu einem **nicht lebensfähigen** Embryo/frühen Abort.

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

Routinescreenings auf RATs führen zu einer Zunahme:

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

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

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs).

1,7 % aller Schwangerschaften mit unauffälligen Feten.

- Prävalenz der Mikrodeletionen ist unabhängig vom maternalen Alter.
- Mehrere molekulargenetische Ursachen.
- Bei jüngeren Schwangeren deutlich häufiger zu finden als eine Trisomie 21.
- NT-Werte näher an der Normalverteilung (M Christiansen, 2016).

Mikrodeletion	Lokalisation	Prävalenz	Deletionsgröße	% ≥ 3 Mb
DiGeorge (22q11.2)	22q-	1:2000	1,5 - 3 Mb	85 %
1p36, Monosomie 1p36	1p36-	1:5.000	1,5 - 10 Mb	85 %
Prader-Willi/ Angelman	Del 15q11.2	1:20.000	5 - 6 Mb	70 %
Miller-Dieker-Syndrom	Del 17p13.3	1:20.000	0,4 - 2 Mb	sehr selten
Cri-Du-Chat (5p-)	5p-	1:50.000	10 - 30 Mb	99 %
WHS – Wolf- Hirschhorn (4p-)	4p-	1:50.000	1,9 - 3,5 Mb	97 %

<u>Spezifische NIPT Probleme:</u>

- CNVs werden erst ab einer Größe von 7 Mb detektiert.
  - Die meisten CNVs sind kleiner als 5 Mb; nur eine Minderheit der relevanten CNVs können eingeschätzt werden.
- NIPT-Testleistung bei CNVs unbekannt.
- Erkennen von Varianten mit einer unklaren klinischen Signifikanz (VUS).
- Maternale CNVs können das Ergebnis beeinflussen (Eltern können Träger 22q11.2 sein).
  - Hohe Anzahl falsch-positiver Befunde.
- **Prospektive Studien praktisch unmöglich .**

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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Falls Screening auf CNV - welche sinnvoll?

Mikrodeletion	Lokalisation	Prävalenz	Deletionsgröße	% ≥ 3 Mb
DiGeorge (22q11.2)	22q-	1:2000	1,5 - 3 Mb	85 %
1p36, Monosomie 1p36	1p36-	1:5.000	1,5 - 10 Mb	85 %
Prader-Willi/ Angelman	Del 15q11.2	1:20.000	5 - 6 Mb	70 %
Miller-Dieker-Syndrom	Del 17p13.3	1:20.000	0,4 - 2 Mb	sehr selten
Cri-Du-Chat (5p-)	5p-	1:50.000	10 - 30 Mb	99 %
WHS – Wolf- Hirschhorn (4p-)	4p-	1:50.000	1,9 - 3,5 Mb	97 %

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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%)

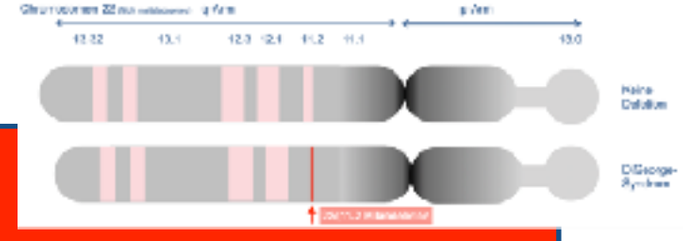
ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology — isuog

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.**

Schmid 2017 Fetal Diagn Ther

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

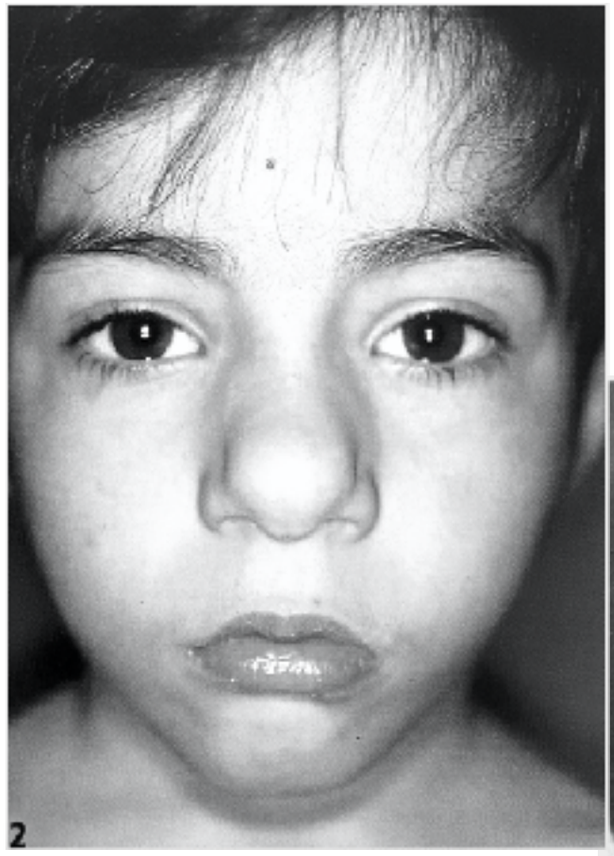
22q11.2-Deletions-Syndrom (DS) Chromosomenanomalie.

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

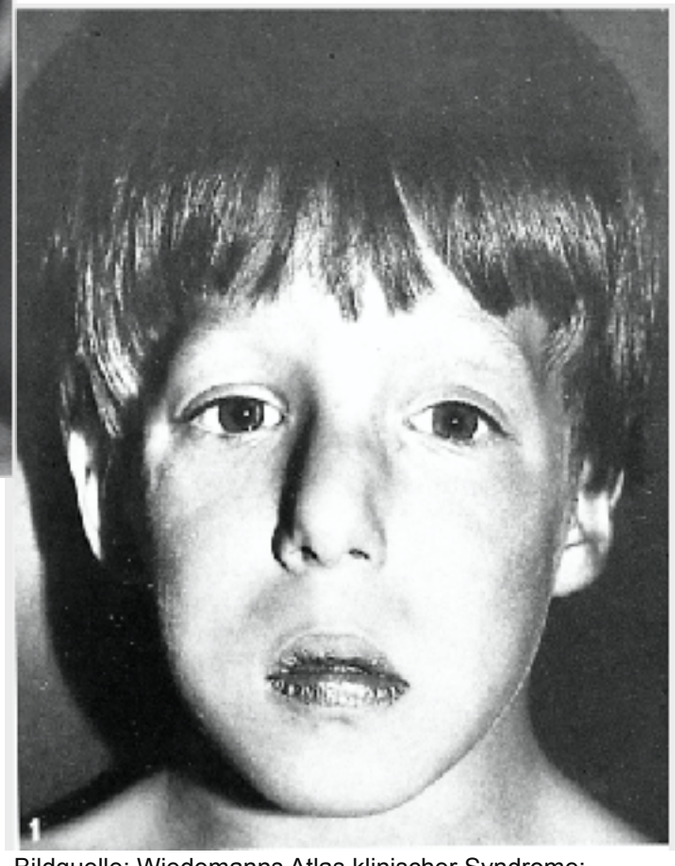
Sonographisch sichtbar:
- Milde faziale Dysmorphien
- 77% Herzfehler: (konotrunkale Fehlbildungen)
  - Truncus arteriosus, Fallot-Tetralogie
- 75% Lippen/Kiefer- und Gaumenspalten
- 75% Aplasie/Hypoplasie des Thymus
- Wirbelanomalien (Schmetterlingswirbel, Halbwirbel)

Selten:
- Malrotation, Analatresie.
- Nierenagenesie

- Häufig Entwicklungsverzögerung.



Bildquelle: Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome: Phänomenologie - Ätiologie - Differenzialdiagnose



Bildquelle: Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome: Phänomenologie - Ätiologie - Differenzialdiagnose

eurofins

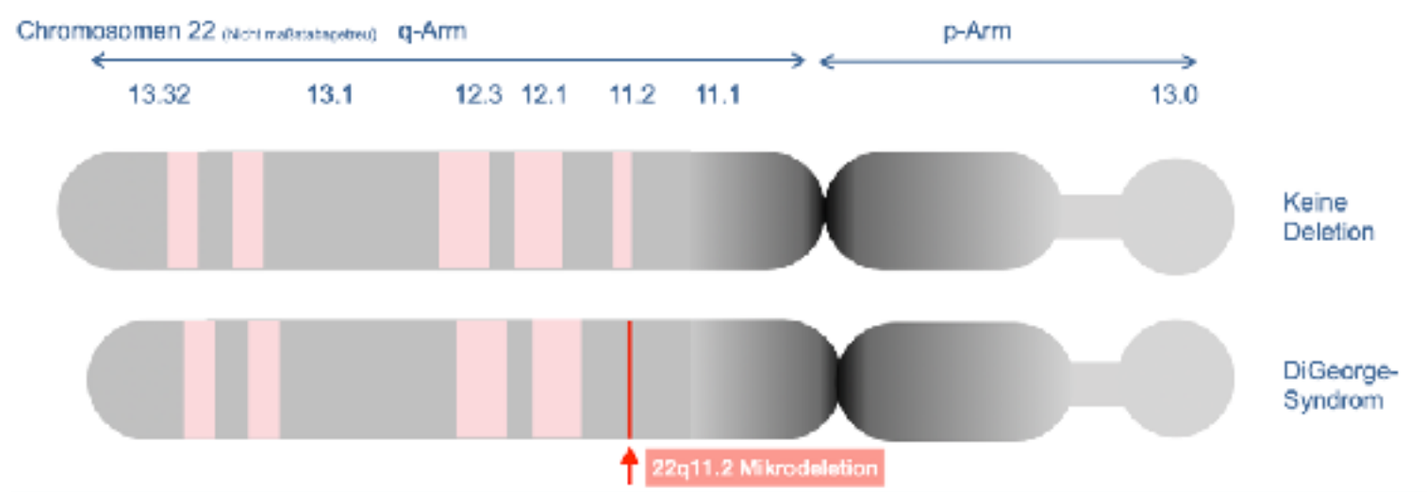
Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

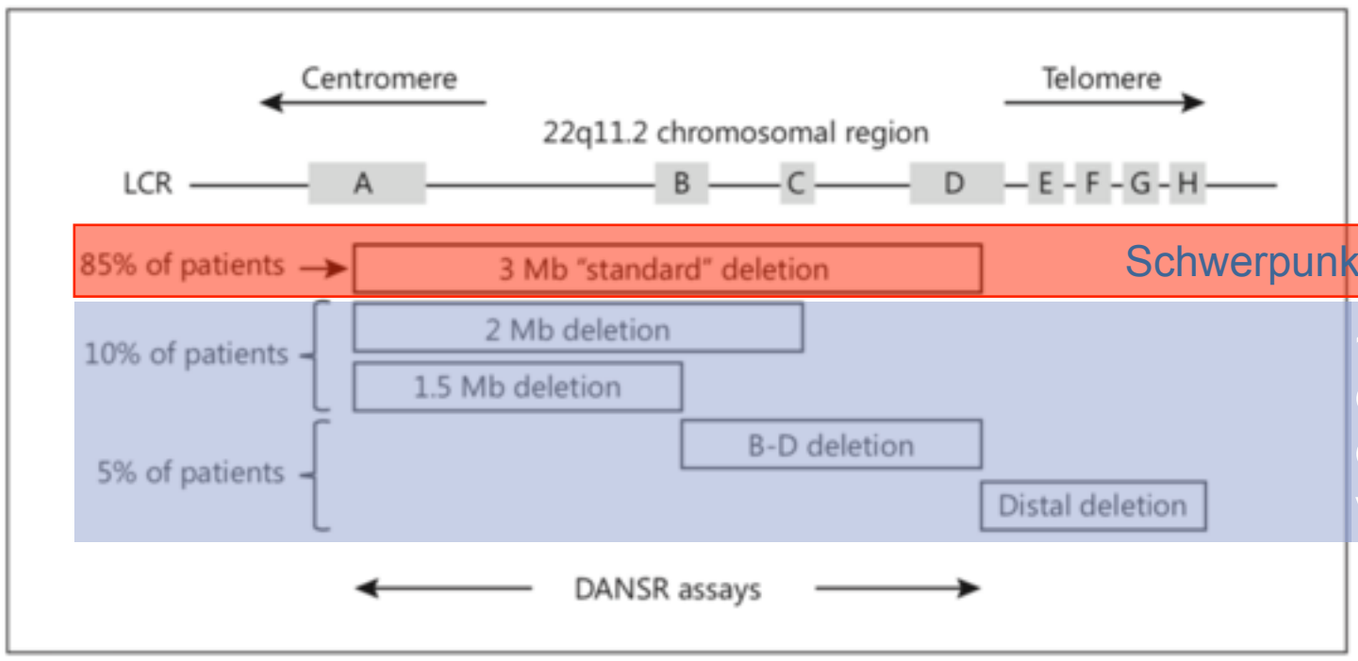
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs).





NIPTs	Invasive Diagnostik
Schwerpunkt der meisten NIPT-Studien	~95% der Fälle werden erkannt
~15% der Fälle erfolgt die Deletion innerhalb der 3 Mb Region und variiert in der Größe	

Schmid 2017 Fetal Diagn Ther

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Bsp. : 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

Rechter Aortenbogen

rechter Aortenbogen

I
T
AO
TP

U-Sign

Aorta

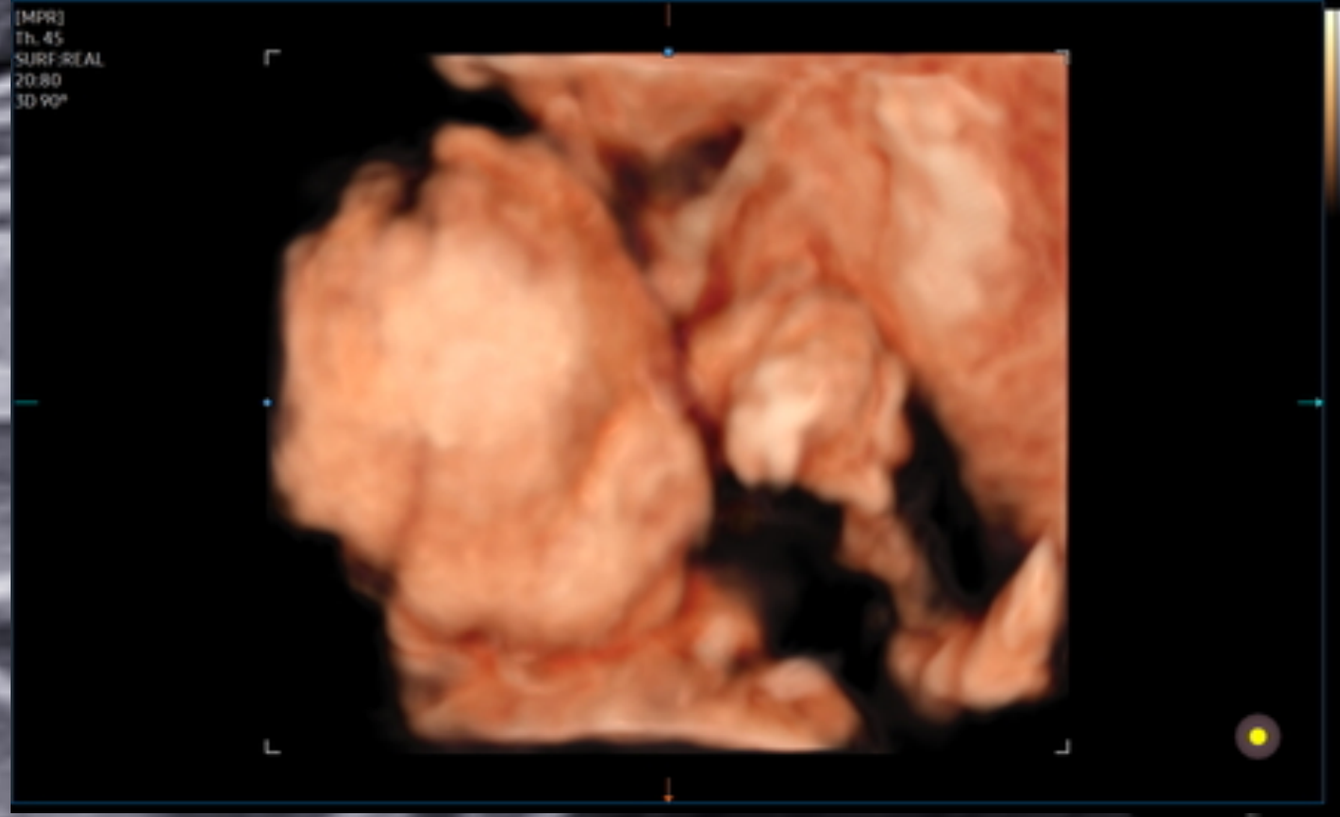
Truncus pulmonalis

Trachea

Eutroph entwickelter Fetus

Polyhydramnion (75g oGTT unauffällig)

mild mandibuläre Retrognathie (Gaumenspalte?)



thymus

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

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?**

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT)
Möglichkeiten, Grenze, Ausblick
Qualitätszirkel Gynäkologie Herne
21.07.2022

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?**

Ja, aber Mutter könnte Trägerin sein! Von Schwangeren nicht gewünscht.

P.p. 22q11.2-Deletions-Syndrom

eurofins

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT)
Möglichkeiten, Grenze, Ausblick
Qualitätszirkel Gynäkologie Herne
21.07.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

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

Der prädiktive Wert (Bestätigungstest) für die Deletion 22q11.2 kann zwischen:

- 21 % (Petersen et al. 2017) bis 69 % (Bevilacqua et al. 2021) bei Schwangerschaften **mit niedrigen Risiko** und bei
- 50–97 % bei **Schwangerschaften mit Ultraschallauffälligkeiten** (Helgeson et al. 2015, Gross et al.). al. 2016) liegen.

Mikrodeletion	Lokalisation	Prävalenz	Deletionsgröße	% ≥ 3 Mb
DiGeorge (22q11.2)	22q-	1:2000	1,5 - 3 Mb	85 %
1p36, Monosomie 1p36	1p36-	1:5.000	1,5 - 10 Mb	85 %
Prader-Willi/ Angelman	Del 15q11.2	1:20.000	5 - 6 Mb	70 %
Miller-Dieker-Syndrom	Del 17p13.3	1:20.000	0,4 - 2 Mb	sehr selten
Cri-Du-Chat (5p-)	5p-	1:50.000	10 - 30 Mb	99 %
WHS – Wolf- Hirschhorn (4p-)	4p-	1:50.000	1,9 - 3,5 Mb	97 %

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology
Opinion
Genome-wide cfDNA testing of maternal blood

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)

„Es ist möglich, dass die Mutter Trägerin der 22q11.2 Mikrodeletion, assoziiert mit dem DiGeorge-Syndrom und dem Velo-Cardio-Fazialen-Syndrom (Shprintzen-Syndrom) ist, nicht aber das ungeborene Kind. Dies kann zu diskordanten (falsch-positiven) Testergebnissen führen“. Quelle Eurofins LifeCodexx GmbH

Routinescreening Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs) nicht empfohlen.
Nicht geeignet bei Zwillingsschwangerschaften.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?
„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre NIPTs. Weiterentwicklungen - Schwierigkeiten!

Was kann der PraenaTest® feststellen?

Der PraenaTest® ist ein nicht invasiver pränataler Test (NIPT). Er kann aus mütterlichem Blut folgende Veränderungen im Erbgut Ihres ungeborenen Kindes, sogenannte Chromosomenstörungen bestimmen:

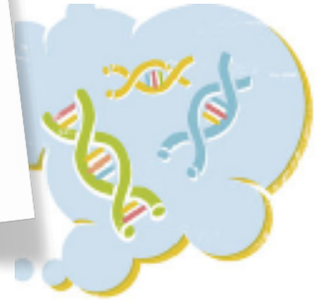
- Trisomie 21 (Down-Syndrom) ✓
- Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) ✓
- Trisomie 13 (Pätau-Syndrom) ✓
- Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen X und Y (Turner- ✓, Triple X- ?, Klinefelter- ? und XYY-Syndrom) ?
- Monosomie 21, 18 und 13 ⛔
- Trisomien und Monosomien aller anderen Chromosomen 1-12, 14-17 sowie 19, 20 und 22 ⛔
- Partielle Duplikationen und Deletionen der Chromosomen 1-22 ab einer Größe von 7Mb ⛔
- 22q11.2 Mikrodeletion (DiGeorge-Syndrom) ?

Auf Wunsch erfahren Sie auch, ob Sie ein Mädchen oder einen Jungen erwarten. Das kindliche Geschlecht teilt Ihnen Ihr Arzt gemäß gesetzlicher Vorgaben ab der zwölften Schwangerschaftswoche nach Empfängnis (p.c.; post conceptionem) mit.

eurofins

Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

„Labordiagnostik in der gynäkologischen Praxis“
Gelsenkirchen, 14.09.2022



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.“ P. Kozlowski

- 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)

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT)
Möglichkeiten, Grenze, Ausblick
Qualitätszirkel Gynäkologie Herne
21.07.2022

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!

- 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).

Heute!

Jan, Nicolaides et al., 2020

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

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT)
Möglichkeiten, Grenze, Ausblick
Qualitätszirkel Gynäkologie Herne
21.07.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

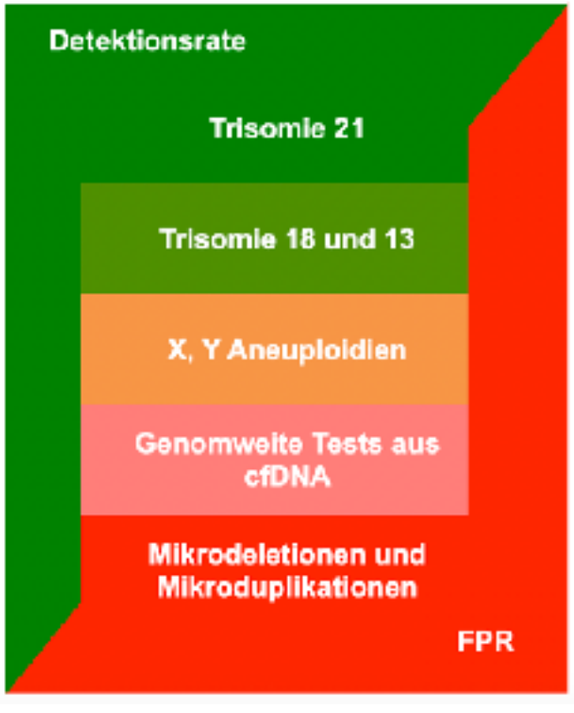
Dr. med. Thomas von Ostrowski

Zusammenfassung:
Der NIPT – Wann macht welche Analyse Sinn?

10 GOLDENE REGELN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG EINES NIPT-TESTS

Board d. Sektion Gyn/Geb, 17.02.2020

1. NIPT erfordert eine ärztliche Aufklärung und genetische Beratung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG).
2. NIPT erlaubt derzeit zuverlässige Aussagen zur Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21, 18 und 13, aber keine Aussagen zu strukturellen Fehlbildungen. Diese machen jedoch den Großteil der perinatal relevanten Anomalien aus. Auch lassen sich die meisten anderen Chromosomenstörungen und syndromalen Erkrankungen nicht erkennen.
3. NIPT erfordert eine qualifizierte Ultraschalluntersuchung, idealerweise vor der Blutabnahme und nach der 12. SSW.
4. Bei sonografisch nachgewiesenen Fehlbildungen oder erhöhter Nackentransparenz ist die diagnostische Punktion (CVS oder Amniozentese) Mittel der Wahl, um Chromosomenstörungen erkennen zu können und einen unnötigen Zeitverlust bis zur endgültigen Diagnose zu vermeiden.
5. Im Rahmen einer NIPT-Untersuchung sollte grundsätzlich der fetale bzw. schwangerschaftsspezifische Anteil an der zellfreien DNA angegeben werden. Die „Fetal Fraction" ist ein Qualitätsparameter mit großem Einfluss auf die Testgüte.
6. Ein ergebnisloser NIPT ist ein abklärungsbedürftiger Befund. In diesem Kollektiv finden sich mehr Chromosomenstörungen, insbesondere Trisomien 13 und 18 sowie Triploidien.
7. NIPT ist ein Screening-Test. Bei einem auffälligen NIPT ist eine diagnostische Punktion obligat anzubieten. Die Indikationsstellung zum Schwangerschaftsabbruch darf nicht auf einem isolierten NIPT-Befund beruhen.
8. NIPT auf Veränderungen der Geschlechtschromosomen sollten nicht routinemäßig durchgeführt werden.
9. Der Einsatz von NIPT zur Bestimmung des Risikos für seltene autosomale Aneuploidien und strukturelle Chromosomenstörungen, insbesondere Mikrodeletionen und monogenetische Erkrankungen beim Fötus, kann derzeit nicht generell empfohlen werden.
10. Bei Zwillingsschwangerschaften, nach künstlicher Befruchtung und bei Adipositas hat NIPT eine höhere Versagerquote und es liegen nur eingeschränkt Daten zur Testgüte vor.



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

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

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

pränatal
allround

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Die Risikoschwangerschaft
Dortmund
22.04.2023

https://www.praenatal-allround.de