KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Contingent Screening und NIPT

Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Nomenklatur der Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon.

(Aus: Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen. DOI http://dx.doi.org/10.1055/a-0631-8898) (Mod. T. v. Ostrowski)

Ersttrimester-Screening
NT

kombiniertes Ersttrimester-Screening
NT+free ß-HCG PAPP-A

frühe Fehlbildungsdiagnostik
DEGUM, ISUOG, FMF

kombiniertes Ersttrimester-Screening mit Markern
NT + free ß-HCG PAPP-A
+ NB, TKI, DV

contingent Screening
erweitertes Screening in Abhängigkeit
vom Befund des kombinierten ETS

NIPT
(nicht invasiver pränataler Test)

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem! „Mutterschaftsrichtlinien“

Heute

Seit dem 1. Juli 2022 werden die Kosten für den NIPT übernommen, wenn sich aus anderen Untersuchungen ein Hinweis auf eine Trisomie ergeben hat und/oder eine Schwangere gemeinsam mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt zu der Überzeugung kommt, dass der Test in ihrer persönlichen Situation notwendig ist.

- Mutterschaftsrichtlinie kennt kein System der frühe Fehlbildungsdiagnostik und fokussiert nicht auf die frühzeitige Erkennung von fetalen Fehlbildungen.
- Bis zur Einführung nicht-invasiver pränataler Tests (NIPT) war das kombinierte Ersttrimester-Screening (cFTS) die vorherrschende Form des Screenings auf klassische Trisomien (Trisomie 21, 18 und 13).
- Durch den flächendeckenden NIPT Einsatz wird befürchtet, dass es zu einem Rückgang des Ersttrimester-Screening (FTS) kommt und die Früherkennung fetaler Fehlbildungen eingeschränkt wird.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre NIPT
Pränataldiagnostik in der Ära der NIPTs. „ETS“

Heute

- Mit der weltweiten Verbreitung des NIPTs im Jahr 2011 kam es zu einer noch immer anhaltenden Diskussionen über die am **besten geeignete Methode NIPTs in die klinische Praxis zu integrieren**.

- Ursprünglich wurde NIPT als sekundäres Screening beworben, z.B. bei Schwangerschaften bei denen aufgrund herkömmlicher Screening-Tests oder des Alters der Mutter bereits bekannt ist, dass sie ein erhöhtes Aneuploidie-Risiko aufweisen.

- **Inzwischen wird NIPT als primärer Screening-Test für Schwangere eingesetzt.**

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Aktuelle Probleme mit der GKV Umsetzung

Heute

- GBA Beschluss führt zu einer de facto Freigabe NIPT „für alle“
  (… Überzeugung kommt, dass der Test in ihrer persönlichen Situation notwendig ist.)
- NIPT Einsatz vermehrt auch bei jüngeren Schwangeren.
- Zusätzliche Untersuchungen „seltene/atypische“ Chromosomenstörungen per NIPT möglich (keine GKV Leistung).
- Genetische Beratung in die Praxen ausgelagert (GenDG).
- Eindruck, dass die Triagefunktion des ETS für NIPT nicht mehr erforderlich erscheint.
- Gravierender Nachteil! **Fristenregelung (bis 14+0 SSW).**
  - Ein Teil der Patientinnen, die eine weitere Abklärung eines auffälligen Befundes ablehnen, können direkt den Schwangerschaftsabbruch über die Fristenregelung wählen.

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

„Informed consent“

Wieviel will die Schwangere wissen?
Was können wir über den Feten erfahren?

Heute

Recht auf Wissen

- „Well being“ nur Wachstumskontrollen?
- oder Organdiagnostik und a.v. materno-fetale Erkrankungen?
- Nur Vorbereitung/Auseinandersetzung mit Trisomien,
- oder sollen diese ausgeschlossen werden?
- Ausschluss letaler Anomalien?
- Seltene schwerwiegende Erkrankungen?
- und welche Konsequenzen sollen gezogen werden?

Recht auf Nichtwissen

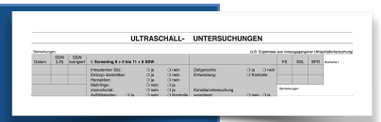
Contingent Screening und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Realität

Erstes Ultraschall-Screening
(8+0 bis 11+6 SSW)



GenDG Beratung:
- Fetale Aneuploidie
- Fetale Malformation

Bundesministerium für Gesundheit

NIPT ab 10+0 SSW
(SSL mind. 32 mm)

auffällig → **Chorionzottenbiopsie** (ab 11+0 SSW)

Amniozentese (ab 15+0 SSW)

unauffällig

Keine weitere Kontrolle

?

Zweites Ultraschall-Screening oder 2 b Ultraschall
(18+0 bis 21+6 SSW)

auffällig → **Amniozentese**

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Ersttrimester-Screening (cFTS)

Heute

Das Ersttrimester-Screening ist vor allem durch einen detaillierten frühen Fehlbildungsultraschall geprägt und nach **nationaler und internationaler Ansicht Dreh- und Angelpunkt** einer vernünftigen und sinnvollen Diagnostik im ersten Trimester.

Nationale, wie auch internationale Fachgesellschaften empfehlen den **NIPT immer mit einer entsprechenden Ultraschalluntersuchung, z.B. dem FTS zu kombinieren.** Bei einer alleinigen Anwendung des NIPTs werden u.U. schwerwiegende andere Entwicklungsstörungen nicht oder erst spät erkannt. Dies lässt sich durch die Kombination der Untersuchungen minimieren.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Untersuchung im Rahmen des cETS

Methoden des Trisomie 21 Screenings (11+0–13+6 SSW)	DR [%] Trisomie 21	FPR [%] Trisomie 21
Mütterliches Alter (mA)	30	5
mA und fetale Nackentransparenz (NT)	75 bis 80	5
mA, NT, mütterliches freies b-hCG und PAPP-A	85 bis 95	5
mA, NT + Nasenbein (NB), oder Ductus venosus, oder TKI und mütterliches freies b-hCG und PAPP-A	**93 bis 96**	**2,5**
mA und NT und NB	90	2,5

Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Kagan KO1, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. FMF UK

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon. Nicht nur NIPTs

Sinnvoll

Aneuploidie-Screening

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

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Frühe Fehlbildungsdiagnostik

- 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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon. Nicht nur NIPTs

Sinnvoll

Aneuploidie-Screening

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

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Frühe Fehlbildungsdiagnostik

- 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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Nackenfalte (Aneuploidie-Screening)

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 %

Abuhamad & Chaoui Daten Souka 2005 AJOG

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Nackenfalte (Fehlbildungsdiagnostik)

Adverses Outcome bei **euploiden** Feten in Abhängigkeit der NT

NT	Intrauteriner Fruchttod	Schwere Malformation	Postpartal Gesund
< 95. Perz.	1,3 %	1,6 %	97 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	1,3 %	2,5 %	93 %
3,5 bis 4,4 mm	2,7 %	10 %	70 %
4,5 bis 5,4 mm	3,4 %	18,5 %	50 %
5,5 bis 6,5 mm	10,1 %	24,2 %	30 %
> 6,5 mm	19 %	46,2 %	15 %

Abuhamad & Chaoui Daten Souka 2005 AJOG

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Nackenfalte (NT)

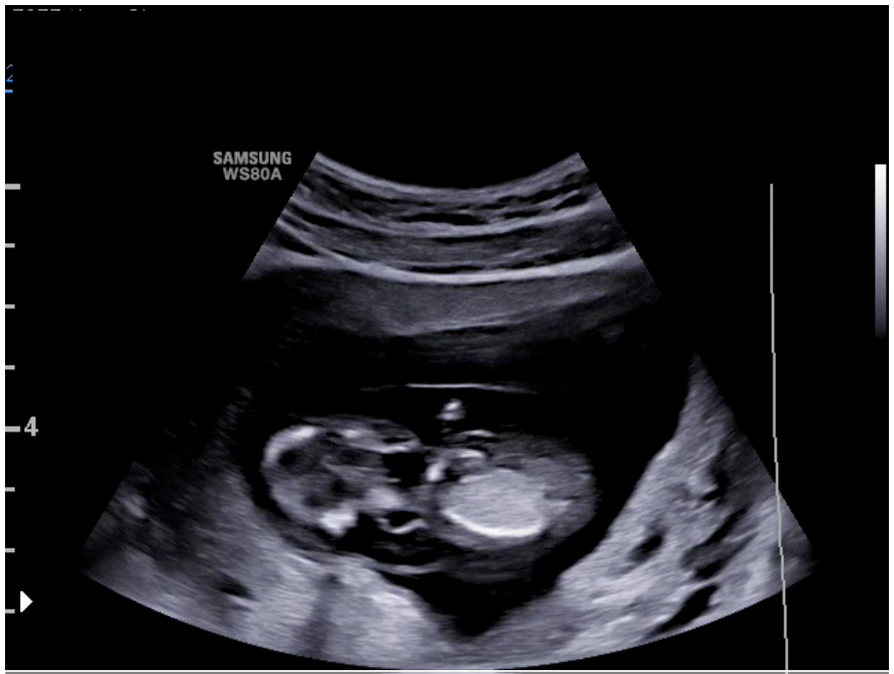
NT	Chromosomenstörungen
< 99. Perz.	1 %
95. - 99. Perz. (2,5 bis 3,4 mm)	4 %
3,5 bis 4,4 mm	21 %
4,5 bis 5,4 mm	33 %
5,5 bis 6,4 mm	50 %
> 6,5 mm	65 %

Trisomien 21, 18 und 13

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

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

NT	Mikroarray positiv (Maya 2017)
NT < 3,0mm	1,7 %
NT 3,0-3,4mm	7,1 %
NT > 3,4mm	13 %



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

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

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)

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

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

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)

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon. Nicht nur NIPTs

Sinnvoll

Aneuploidie-Screening

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

- **PAPP-A**
- **Freies ß-hCG**
-

Frühe Fehlbildungsdiagnostik

- 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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Prädiktion Biochemie und NT

Median PAPP-A MoM	Median freies ßHCG MoM	Median SSL-unabhängig NT mm	Wahrscheinlichkeit erhöht für:
0,5 ↓	2 ↑	3,4 ↑	Trisomie 21
0,2 ↓↓	0,2 ↓↓	5,5 ↑↑↑	Trisomie 18
0,3 ↓	0,5 ↓	4,4 ↑↑	Trisomie 13
0,75 ↓	8 ↑↑↑↑	erhöht ↑	Triploidie **Diandrische (paternal)**
0,06 ↓↓↓	0,18 ↓↓	**NT-Werte näher an der Normalverteilung**	Triploidie **Digynische (maternal)**
< 0,2 ↓↓↓	< 0,2 ↓↓ >5 ↑	👍 ↑	Atypische Anomalien **(Triploidien, CNV, RAT, Mosaik)**

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Anomalien pro 10.000 Graviditäten

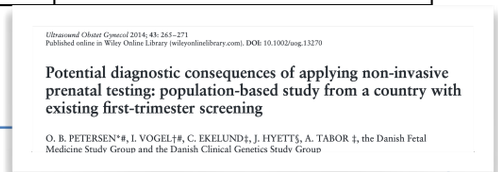
Alter	Trisomie 21	Trisomie 18 und 13	SCA	Seltene Chromosomenstörungen	Genetik (Gesamt)	Sonographie
20	0,08 %	0,03 %	0,3 %	0,37 %	0,82 %	0,67 %
25	0,1 %	0,03 %	0,3 %	0,37 %	0,84 %	0,67 %
30	**0,14 %**	**0,06 %**	0,3 %	0,37 %	**0,9 %**	0,67 %
35	**0,34 %**	**0,13 %**	**0,37 %**	0,37 %	**1,2 %**	0,67 %
40	**1,16 %**	**0,43 %**	**0,5 %**	0,37 %	**2,5 %**	0,67 %

ETS und NIPT Peter Kozlowski. praenatal.de. 19. Kongress der DGPGM 2020 10.-11. Dezember 2020
ACOG 2020, DEGUM 2019

Karyotyp	N (%)
Große Anomalien	**304 (74,9%)%**
T21	215 (53%)
T18	45 (11%)
T13	15 (3,7%)%
Sex chromosome aneuploidy (SCA)	29 (7,1%)
Seltene Anomalien	**102 (25,1%)**
Andere autosomale Trisomien (T16 oder T9)	3 (0,7%)
Triploidien	20 (4,9%)
Pathogene CNV	47 (11,6%)
Mosaik	30 (7,4%)
Andere	2 (0,5%)
Total	**406 (100%)**

Kann mit NIPT eingeschätzt werden

Kann mit NIPT nicht eingeschätzt werden



Ultrasound Obstet Gynaecol 2014; 43: 265–271
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.13270

Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening

O. B. PETERSEN*#, I. VOGEL†#, C. EKELUND‡, J. HYETT§, A. TABOR ‡, the Danish Fetal Medicine Study Group and the Danish Clinical Genetics Study Group

Prävalenz „atypischer Aneuploidien“ war bei Schwangeren höher:

- > 45 Jahren
- NT ≥ 3,5 mm
- Freise ßhCG < 0,2 oder ≥ 5,0 MoM
- PAPP-A < 0,2 MoM.

Erkennung atypischer Chromosomenanomalien innerhalb einer großen ETS-Kohorte erfolgte hauptsächlich über fetale strukturelle Anomalien.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon. Nicht nur NIPTs

Sinnvoll

Aneuploidie-Screening

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

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Frühe Fehlbildungsdiagnostik

- 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

PRENATAL DIAGNOSIS
Prenat Diagn 2011; **31**: 90–102.
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) **DOI:** 10.1002/pd.2642

Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks

Argyro Syngelaki[1,2,3], Teodora Chelemen[1,2], Themistoklis Dagklis[1], Lindsey Allan[1] and Kypros H. Nicolaides[1,2,3]*

Syngelaki et al. 2011

Syngelaki et al. 2019

Große Malformationen

Euploide Feten

488/44859 (1,09%)

31% Sicher diagnostizierbar

43% Weitgehend diagnostizierbar

26% nicht ersichtlich

	Erkennungsrate
Akranie-Exenzephalie-Anenzephalie Alobäre Holoprosenzephalie (Occipitale En-) Zephalozelen Body stalk Anomalie Omphalocele Megazystis	100 %
Große Herzfehler Inf. Polyzystische Nieren Fehlende Hände/Füße Letale Skelettdysplasie	25 bis 50 %
Gesichtsspalte Nierenagenesie Spina bifida aperta Pes eqinovarus	< 20 %

Mikrocephalie
Lissenzephalie
Lungensequester
Lungenmalformation
Ovarialzysten
Teratome

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon. Nicht nur NIPTs

Sinnvoll

Aneuploidie-Screening

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

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Frühe Fehlbildungsdiagnostik

- 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

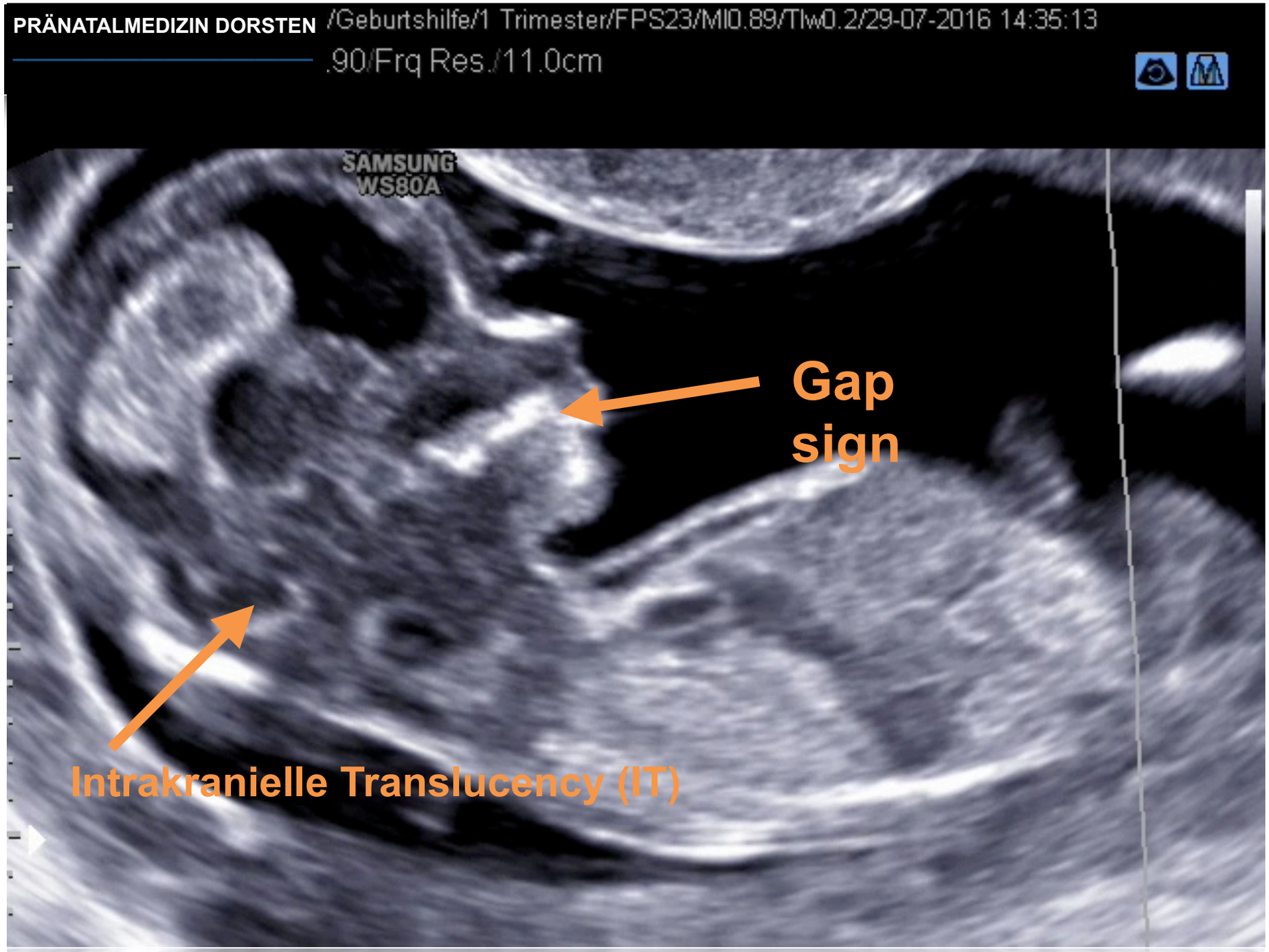
Zentrum für Pränataldiagnostik

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

10. Rheiner Symposium für Gynäkologie und Perinatalmedizin

Neues zum Ersttrimesterscreening von der NT bis zum Herzen und noch viel mehr

Dr. med. Thomas von Ostrowski



Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening-Untersuchungen im 1. Trimenon. Nicht nur NIPTs

Sinnvoll

Aneuploidie-Screening

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

- PAPP-A
- Freies ß-hCG
-

Frühe Fehlbildungsdiagnostik

- 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

Die Nackenfalte ist nur bei ca. 30 % der Herzfehler erhöht.

Verdickte Nackenfalte als Risikofaktor für einen großen Herzfehler

Breite der NT	Prävalenz großer Herzfehler
2,5 bis 3,4 mm	1,5 %
3,5 bis 4,4 mm	3,3 %
4,5 bis 5,4 mm	5,5 %
5,5 bis 6,6 mm	15 %
6,7 bis 8,4 mm	19 %

Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014; 129: 2183–242.

Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. Prenat Diagn 2009; 29: 739 – 748

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NT+TKI+DV+NIPT

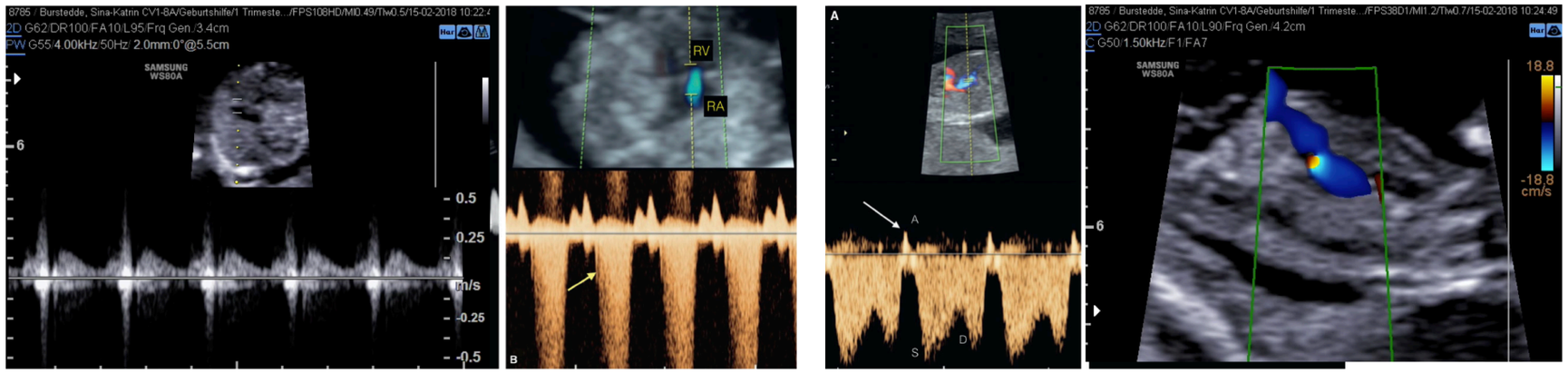
Heute

Risiko für Herzfehler (unabhängig vom Chromosomenstatus)

Bei Feten mit erhöhter NT ist das Risiko für Herzfehler:

- **Erhöht bei Trikuspidalklappenregurgitation u/o auffälligen Ductus venosus.**
- **Verringert bei normalem Trikuspidalklappenfluss u/o normalen Ductus venosus.**

Kombination der Auffälligkeiten aus „NT + TKI + DV“ = Steigerung der Detektionsrate für Herzfehler auf ca. 58 % (FPR 8 %).



Bildquelle: Abuhamad, Chaoui, First Trimester Ultrasound Diagnostik of fetal Abnormalities

[1] Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G et al. First-trimes- ter ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. BJOG 2011; 118: 1438 –1445

Das bisherige Zweistufen-Modell oder Contigentscreening beinhaltete die Überprüfung des Nasenbeins, des **Ductus venosus und des Trikuspidalklappenflusses.**

Anstelle dieser Ultraschallmarker, die eine hohe Expertise erfordern, könnte die NIPT-Untersuchung folgen.

?

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NT+TKI+DV+NIPT

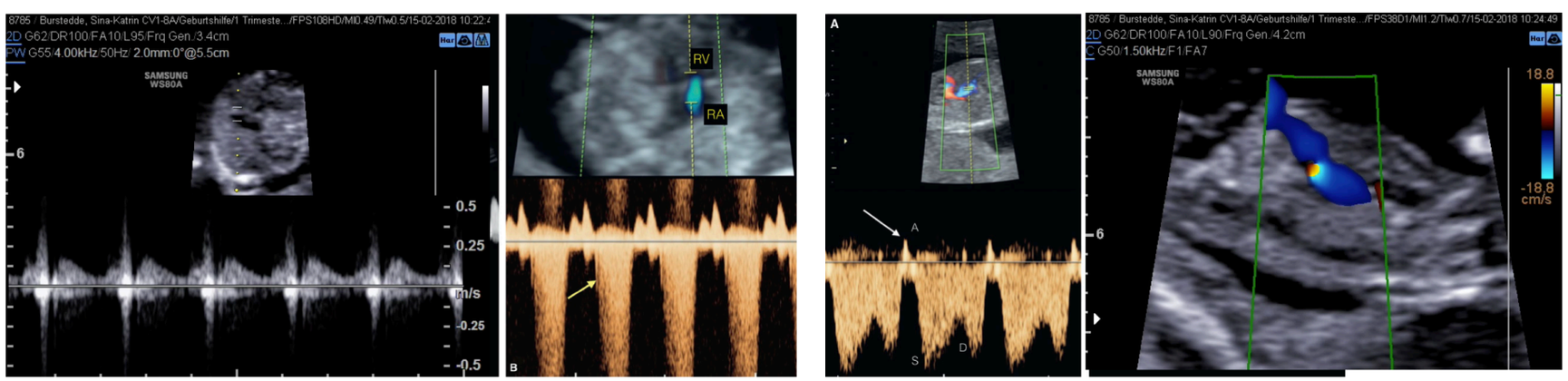
Heute

Risiko für Herzfehler (unabhängig vom Chromosomenstatus)

Bei Feten mit erhöhter NT ist das Risiko für Herzfehler:

- **Erhöht bei Trikuspidalklappenregurgitation u/o auffälligen Ductus venosus.**
- **Verringert bei normalem Trikuspidalklappenfluss u/o normalen Ductus venosus.**

Kombination der Auffälligkeiten aus „NT + TKI + DV“ = Steigerung der Detektionsrate für Herzfehler auf ca. 58 % (FPR 8 %).



Bildquelle: Abuhamad, Chaoui, First Trimester Ultrasound Diagnostik of fetal Abnormalities

[1] Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G et al. First-trimes- ter ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. BJOG 2011; 118: 1438 –1445

Das bisherige Zweistufen-Modell oder Contigentscreening beinhaltete die Überprüfung des Nasenbeins, des Ductus venosus und des Trikuspidalklappenflusses.

Anstelle dieser Ultraschallmarker, die eine hohe Expertise erfordern, könnte die NIPT-Untersuchung folgen.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Vorschläge im Umgang mit der GKV Umsetzung.
Geeignete Methode NIPT in die klinische Praxis zu integrieren.

GBA Beschluss führt zu einer de facto Freigabe NIPT „für alle“
(… Überzeugung kommt, dass der Test in ihrer persönlichen Situation notwendig ist.)

NIPT Untersuchung kann vor dem Zeitfenster des ETS angesiedelt werden.

1. **Fetal Medicine Foundation UK: NIPT bereits ab 10 + 0 SSW.**
   - **Befundbesprechung nach 2 Wochen +**
     - **Der Fokus liegt auf der frühen Feindiagnostik.**
     - **Hinweise auf andere Chromosomenstörungen.**
     - **Prädiktion und Prävention von Schwangerschaftskomplikationen.**

2. NIPT kann auch nach einem kombinierten Ersttrimester-Screening (cFTS) i.S. des contingent Screenings (erweitertes Screening in Abhängigkeit vom Befund des kombinierten ETS) angeboten werden.

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Vorschlag: Fetal Medicine Foundation UK

Heute

Blutabnahme ab 10 + 0 SSW, SSL mindestens 32 mm

cffDNA unauffällig

Ab 11+0 bis 13+6 SSW

Befundbesprechung und

erweitertes Ersttrimester-Screening

Ultraschall auffällig

Ultraschall unauffällig

Feindiagnostik bei 19. bis 24. SSW

Nackentransparenz > 3.5 mm / fetale Fehlbildung

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

Humangenetische Beratung

cffDNA auffällig

Ab 11+0

Befundbesprechung, erweitertes Ersttrimester-Screening

Humangenetische Beratung

invasive Diagnostik (CVS), Diskussion Micro- array-Analyse

NIPT-CVS-Entscheidungsphase = Diagnostisches Fenster 4 Wochen

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Vorschläge im Umgang mit der GKV Umsetzung.
Geeignete Methode NIPT in die klinische Praxis zu integrieren.

- GBA Beschluss führt zu einer de facto Freigabe NIPT „für alle“
  (… Überzeugung kommt, dass der Test in ihrer persönlichen Situation notwendig ist.)

- NIPT Untersuchung kann auch vor dem Zeitfenster des ETS angesiedelt werden.

1. Fetal Medicine Foundation UK: NIPT bereits ab 10 + 0 SSW.
   - Befundbesprechung nach 2 Wochen +
     - Der Fokus liegt auf der frühen Feindiagnostik.
     - Hinweise auf andere Chromosomenstörungen.
     - Prädiktion und Prävention von Schwangerschaftskomplikationen.

2. **NIPT kann auch nach einem kombinierten Ersttrimester-Screening (cFTS) i.S. des contingent Screenings (erweitertes Screening in Abhängigkeit vom Befund des kombinierten ETS) angeboten werden.**

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Erstes Ultraschall-Screening
(8+0 bis 11+6 SSW)

GenDG Beratung:
- Fetale Aneuploidie
- Fetale Malformation

kombiniertes Ersttrimester-Screening

auffällig >1 :100	intermediär <1:100 und >1:1.000	negativ <1:1.000
5% 90% Aneuploidie 80% „seltene“ Aneuploidien	15% 5-10% Aneuploidie 10% „seltene“ Aneuploidien	80% 2% Aneuploidie
Chorionzottenbiopsie (ab 11+0 SSW) **Amniozentese** (ab 15+0 SSW)	**NIPT** (ab 11+1 SSW)	

Feindiagnostik
(20+0 bis 21+6 SSW)

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Erstes Ultraschall-Screening
(8+0 bis 11+6 SSW)

GenDG Beratung:
- Fetale Aneuploidie
- Fetale Malformation

kombiniertes Ersttrimester-Screening

intermediär <1:100 und >1:1.000	negativ <1:1.000
15% 5-10% Aneuploidie 10% „seltene“ Aneuploidien	80% 2% Aneuploidie

Ermöglich Detektionsrate für Trisomie 21 von > 97 % (FPR 3%)

NIPT (ab 11+1 SSW)

Feindiagnostik
(20+0 bis 21+6 SSW)

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Erstes Ultraschall-Screening
(8+0 bis 11+6 SSW)

GenDG Beratung:
- Fetale Aneuploidie
- Fetale Malformation

kombiniertes Ersttrimester-Screening

auffällig
1 . 10 - 1 :100

NT 95%ile - 99%ile (2,5 bis 3,4 mm)	NT > 99%ile ≥3,5 mm	Definierte Anomalie	Fehlbildungskomplex (Syndrom)
Schnelltest (PCR/FISH) Karyotypisierung	+ aCGH + RASopathie + Hydropspanel	Schnelltest (PCR/FISH) Karyotypisierung + Einzelgen DN(A Panel) + Klinisches Exom	

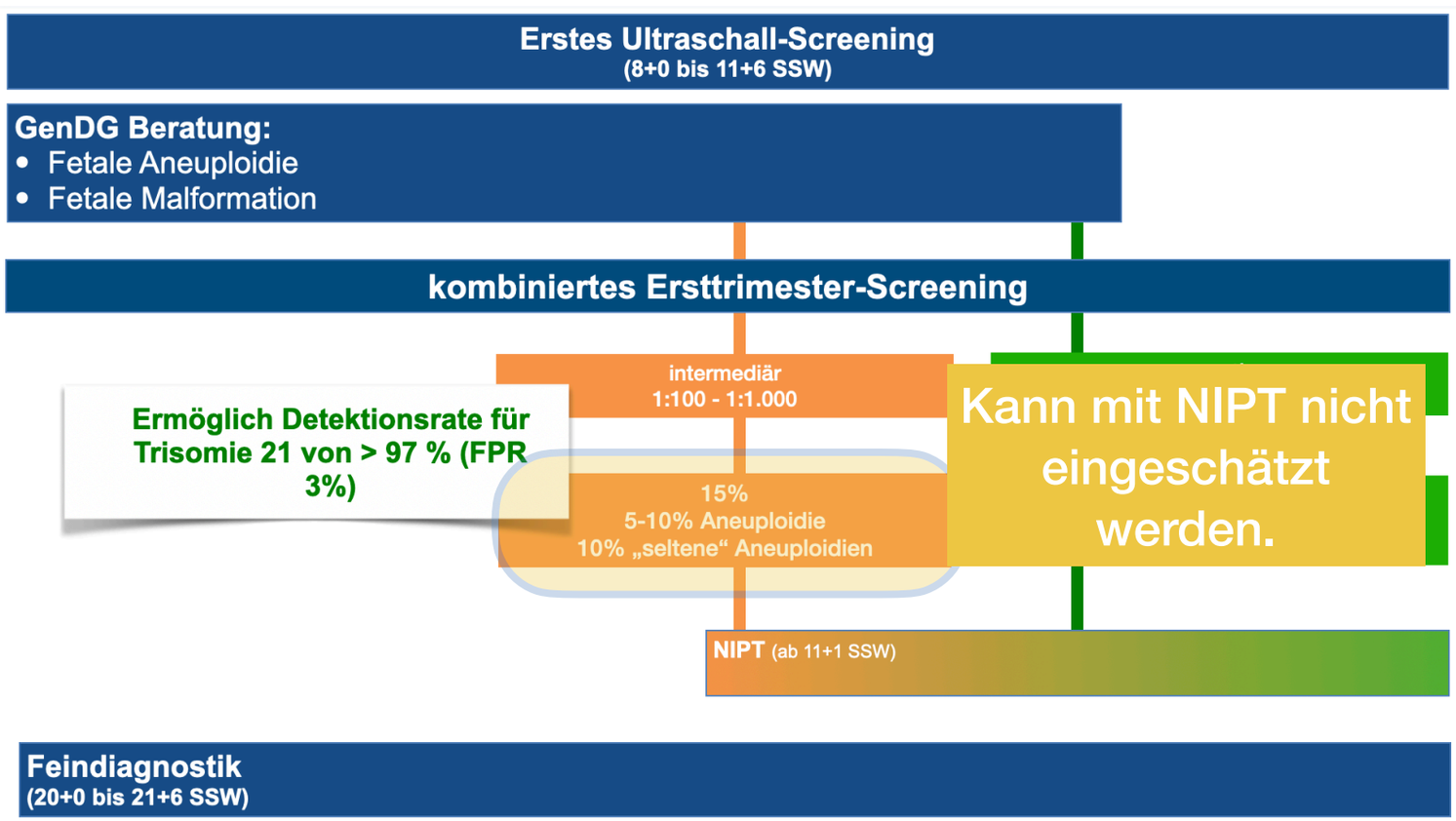
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem: cETS und Schwellenwerte

Heute

Durch die Verwendung des NIPT sals sekundären Screening-Test, insbesondere im Contingent Screening, kann es zu einer **Verringerung der Identifikation von Chromosomenanomalien jenseits der klassischen Trisomien** kommen, die zuvor durch diagnostische Tests (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) nach einem auffälligen cFTS Ergebnis gefunden wurden.



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit

- Über ETS können Risiken früh erkannt werden und Schwangeren im Risikokollektiv ein NIPT oder invasive Methode angeboten werden.
- NIPT nach einem contingent Screening senkt die NIPT falsch positiv Rate und steigert den positiven Vorhersagewert für eine Trisomie 21 bei einem auffälligen NIPT.
- Der überwiegende Anteil der Chromosomenanomalien bei einer vergrößerten NT (≥3,5 mm) im I.Trimester sind klassische Trisomien (21, 18, 13).
- Mit zunehmender Breite der Nackenfalte (> 3,5 mm) steigt die Wahrscheinlichkeit für Anomalien, andere Chromosomenstörungen (CNV) und negatives Outcome des Feten; eine invasive Diagnostik ist in dieser Population mittel der Wahl.
- Grobe Fehlbildungen und erste Hinweiszeichen (Signs) können bereits im I. Trimenon erfasst werden.
- Erkennung atypischer Chromosomenanomalien innerhalb einer großen ETS-Kohorte erfolgte hauptsächlich über fetale strukturelle Anomalien.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre
Pränataldiagnostik in der Ära der NIPTs. „NIPT“

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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	Anbieter	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

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!

	Anbieter 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.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT <u>richtig</u> 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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT richtig bewerten! Prädiktive Werte (Bestätigungstest)

- Prävalenz autosomalen Trisomien (Chr. 21, 18 und 13) ist abhängig vom mütterlichen Alter.
- Erst mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und somit auch der PPV für eine Trisomie 21, 18 und 13.

  - Je seltener eine Chromosomenstörung ist, desto kleiner ist der PPV.
  - Je höher das Ausgangsrisiko für eine Chromosomenstörung ist, desto höher ist der PPV.
  - Der PPV nimmt für die autosomalen Trisomien mit zunehmenden Alter zu.

Mütterliches Alter	Positiv prädiktiver Wert (PPV) Bestätigungstest Trisomie 21	Positiv prädiktiver Wert (PPV) Bestätigungstest Trisomie 18	Positiv prädiktiver Wert (PPV) Bestätigungstest Trisomie 13
20	50 %	14 %	6 %
30	66 %	21 %	10 %
35	79 %	39 %	21 %
40	95 %	69 %	50 %
45	98 %	90 %	Keine Daten

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT <u>richtig</u> 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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Wie Testleistung NIPT <u>richtig</u> 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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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**

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.

Contingent Screening und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

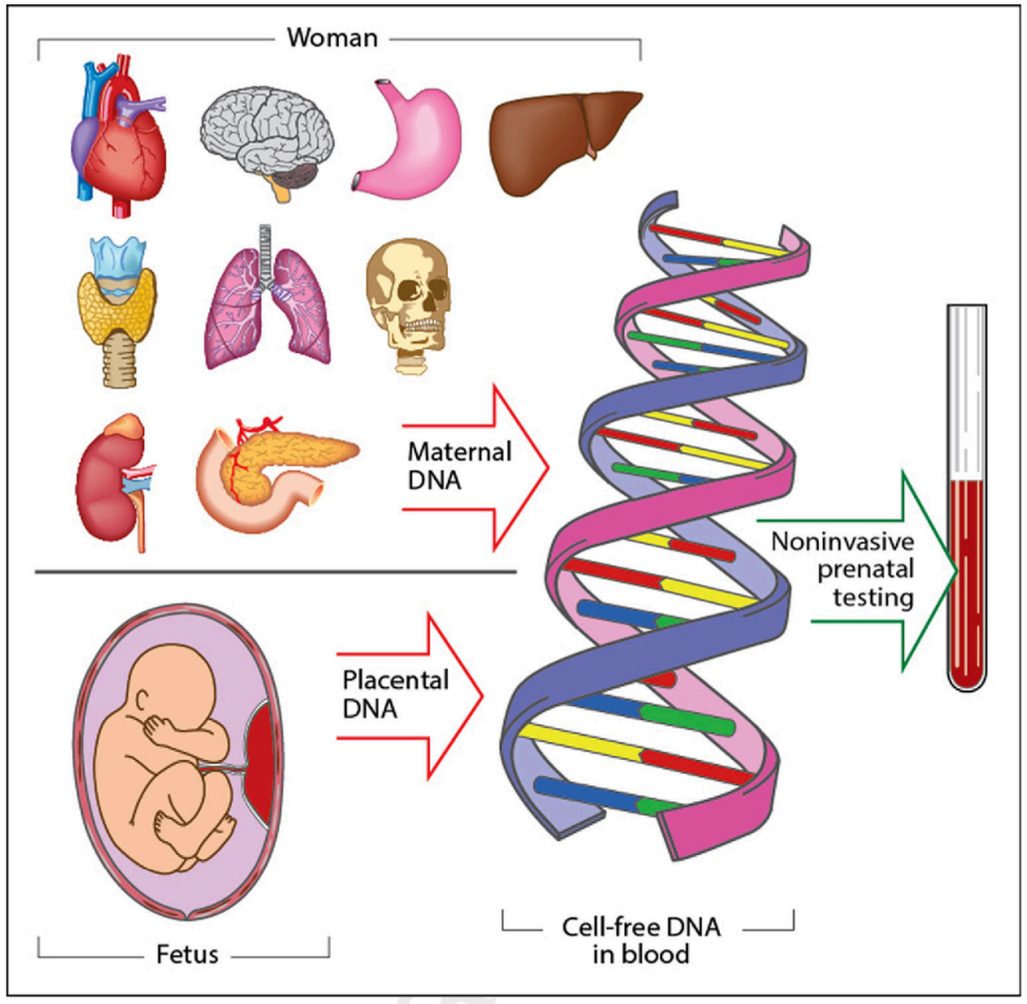
Dr. med. Thomas von Ostrowski

< 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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Ursachen diskrepanter Befunde



Häufig:
- Auf die Plazenta beschränktes Mosaik
- Vanishing Twin

Gelegentlich:
- (Somatisches) chromosomales Mosaik der Mutter oder eine maternale Copy-Number-Variation (CNV)

Selten:
- Proliferative-hämatologische oder solide Tumorerkrankung der Mutter

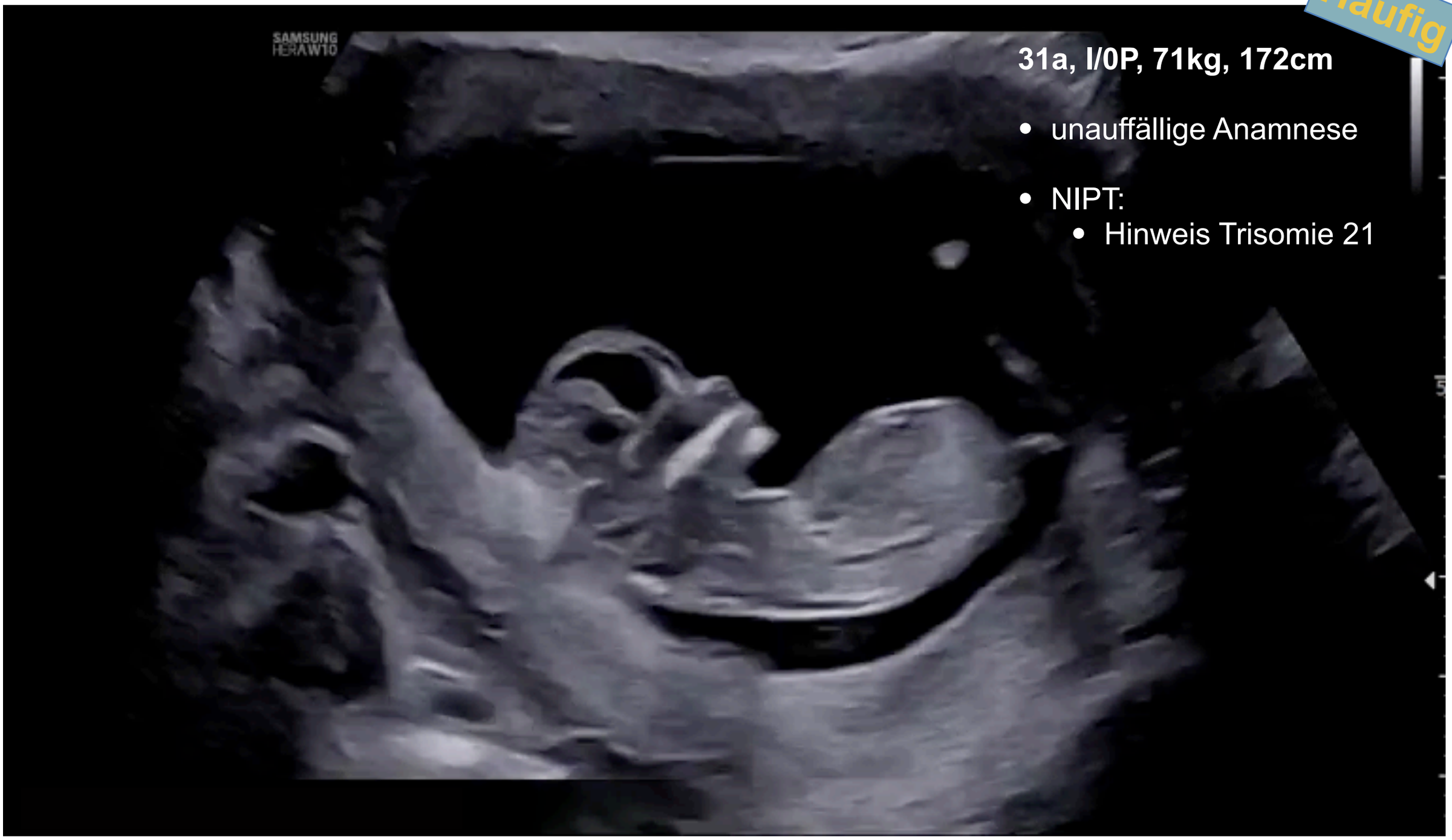
Sehr selten:
- Status n. Organtransplantation, Bluttransfusion

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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Häufig



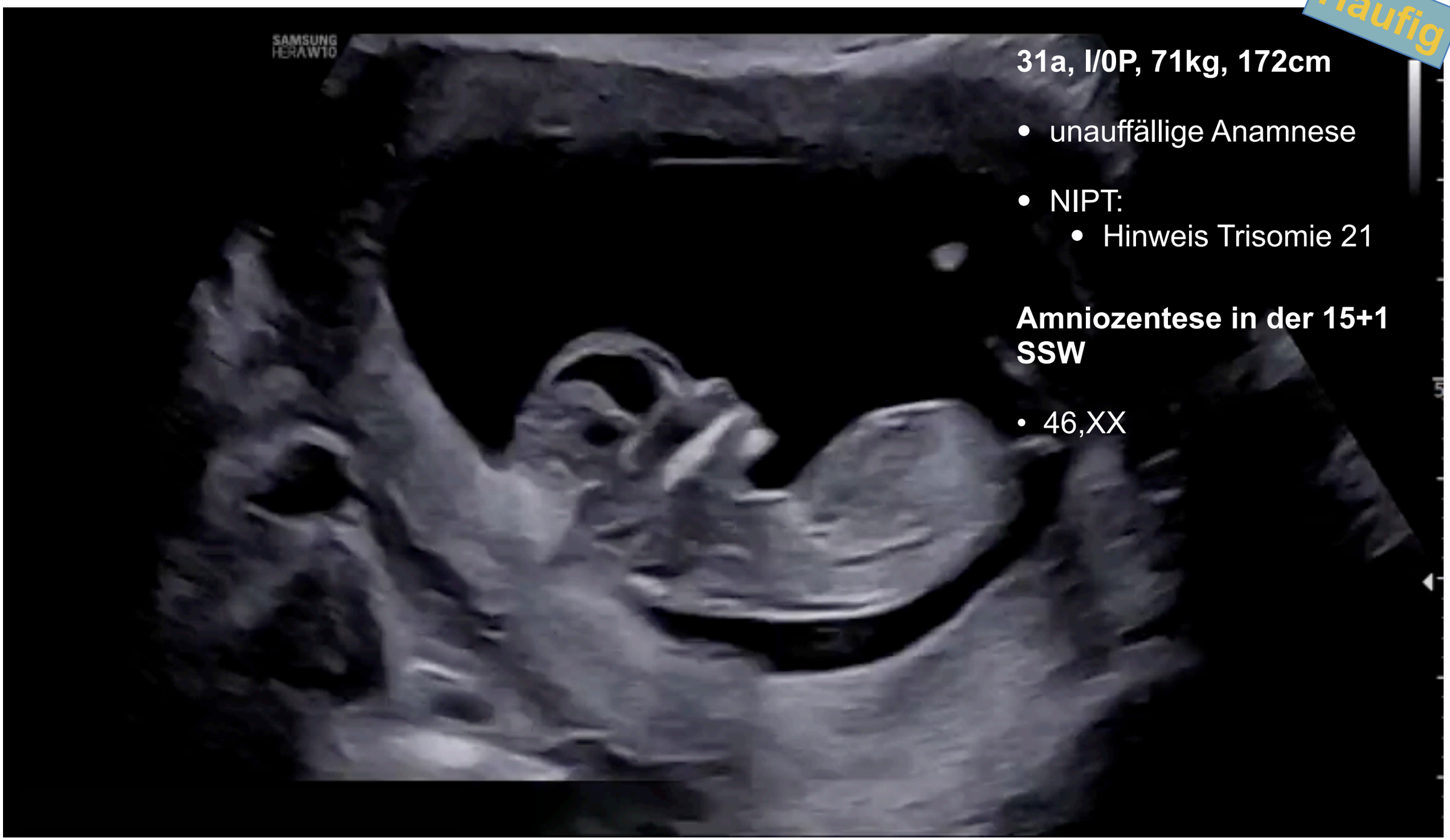
31a, I/0P, 71kg, 172cm

- unauffällige Anamnese
- NIPT:
  - Hinweis Trisomie 21

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Häufig



31a, I/0P, 71kg, 172cm

- unauffällige Anamnese
- NIPT:
  - Hinweis Trisomie 21

Amniozentese in der 15+1 SSW

- 46,XX

Vanishing Twin

Häufig

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 sind auf vanishing twins zurückzuführen.

Bei Nachweis einer zweiten nicht intakten Anlage/Fruchthöhle.

- 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.

Plazentamosaik

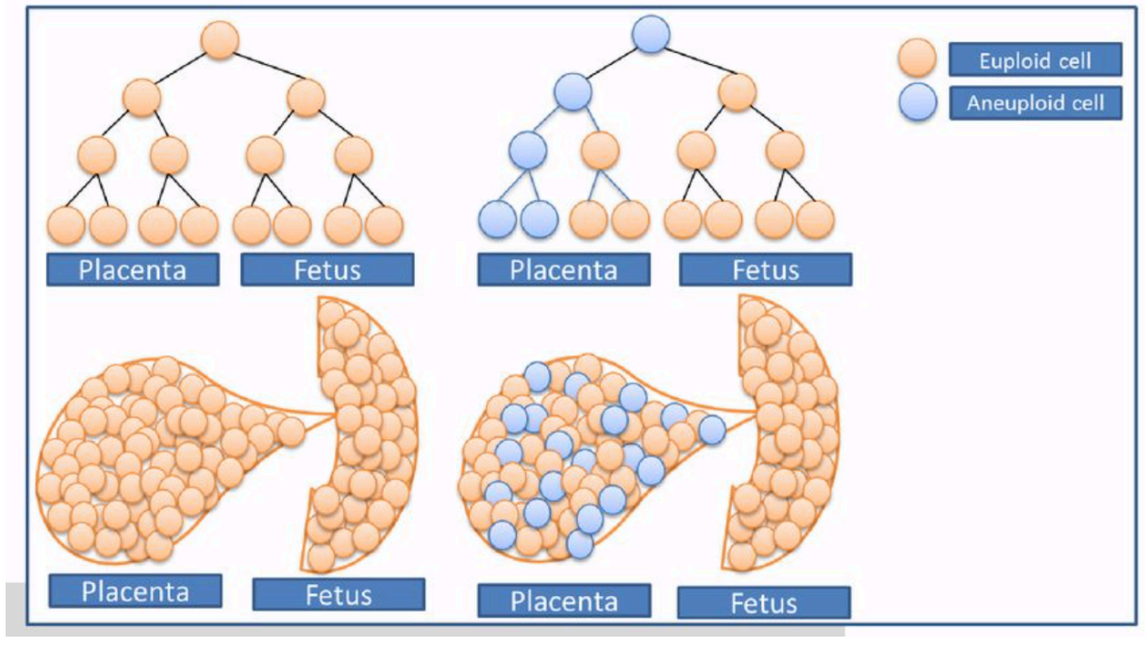
Häufig

- 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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Maternale Anamnese.

Gelegentlich

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.

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

2012 bis 2022 - 10 Jahre NIPTs. Weiterentwicklungen!

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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.

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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).

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

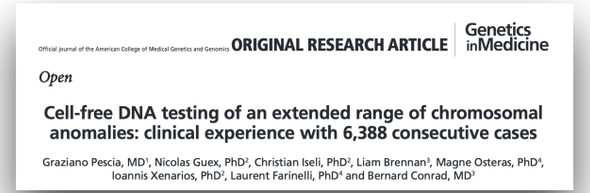
KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

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

NIPT consortium

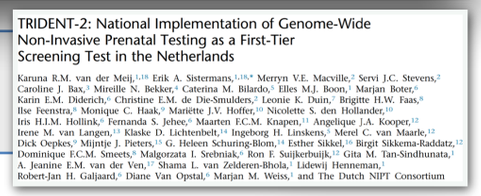
TRIDENT-2 Studie
(TRIal by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-invasive Testing)


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]


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

Karuna R.M. van der Meij,[1,18] Erik A. Sistermans,[1,18,*] Merryn V.E. Macville,[2] Servi J.C. Stevens,[2] Caroline J. Bax,[3] Mireille N. Bekker,[4] Caterina M. Bilardo,[5] Elles M.J. Boon,[1] Marjan Boter,[6] Karin E.M. Diderich,[6] Christine E.M. de Die-Smulders,[7] Leonie K. Duin,[7] Brigitte H.W. Faas,[8] Ilse Feenstra,[8] Monique C. Haak,[9] Mariëtte J.V. Hoffer,[10] Nicolette S. den Hollander,[10] Iris H.I.M. Hollink,[11] Fernanda S. Jehee,[6] Maarten F.C.M. Knapen,[11] Angelique J.A. Kooper,[12] Irene M. van Langen,[13] Klaske D. Lichtenbelt,[14] Ingeborg H. Linskens,[3] Merel C. van Maarle,[12] Dick Oepkes,[9] Mijntje J. Pieters,[15] G. Heleen Schuring-Blom,[14] Esther Sikkel,[16] Birgit Sikkema-Raddatz,[12] Dominique F.C.M. Smeets,[8] Malgorzata I. Srebniak,[9] Ron F. Suijkerbuijk,[12] Gita M. Tan-Sindhunata,[1] A. Jeanine E.M. van der Ven,[17] Shama L. van Zelderen-Bhola,[1] Lidewij Henneman,[1] Robert-Jan H. Galjaard,[6] Diane Van Opstal,[6] Marjan M. Weiss,[1] and The Dutch NIPT Consortium

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.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

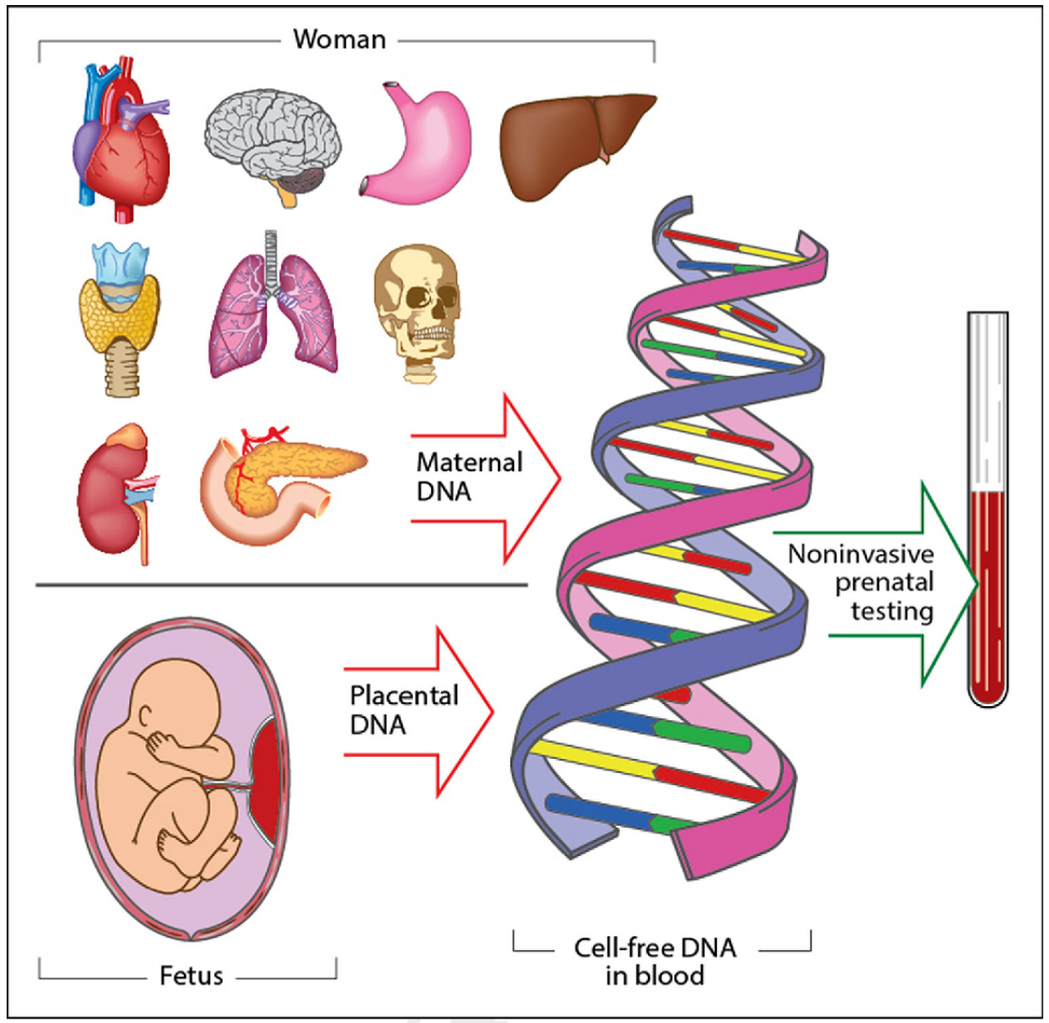
Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem Zusatzbefunde

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

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

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem Zusatzbefunde „erhöhtes Malignitätsrisiko“.

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.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Problem Zusatzbefunde „Uterusmyome“.

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.

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 <u>nicht empfohlen.</u>

häufig **<u>Plazentamosaik</u>**

41% der RATs führen zu einem normalen postnatalen Outcome.

Mehrzahl führen zu einem **<u>nicht lebensfähigen</u>** Embryo/frühen Abort.

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

Routinescreening auf RATs führen zu einer <u>Zunahme:</u>

- **falsch-positiven Fälle.**
- **erhöhten Zahl von invasiven Eingriffen.**

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

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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.

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 %

Spezifische NIPT Probleme:

- 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.** (Prospektive Studien praktisch unmöglich).
- 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.

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 %

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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%)

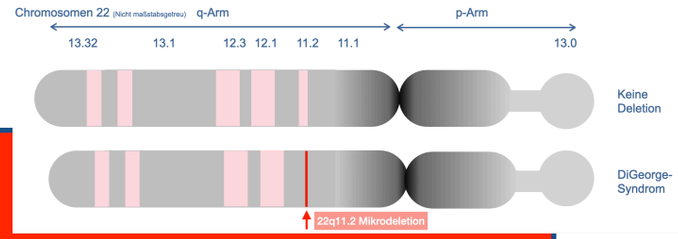
ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology — isuog

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**.

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen.

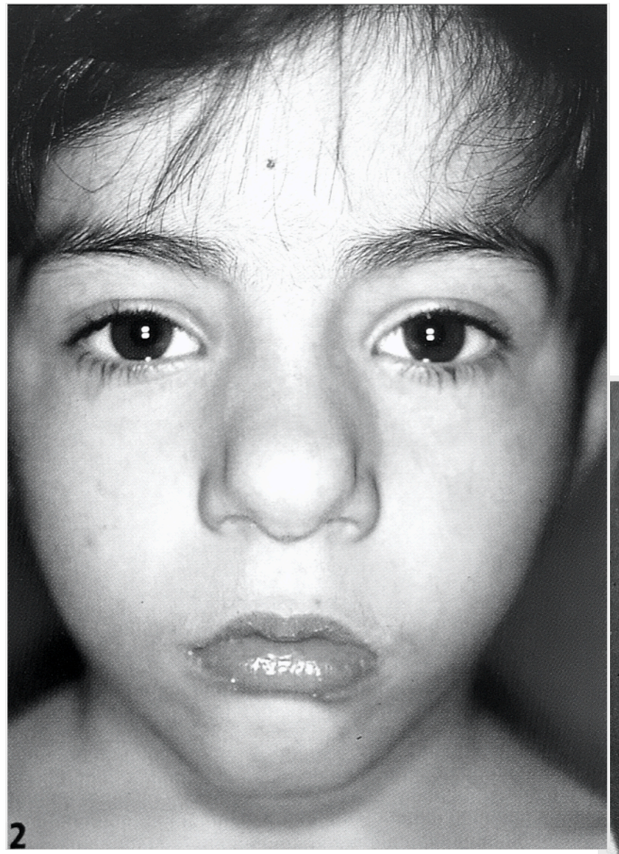
22q11.2-Deletions-Syndrom (DS) Chromosomenanomalie.

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

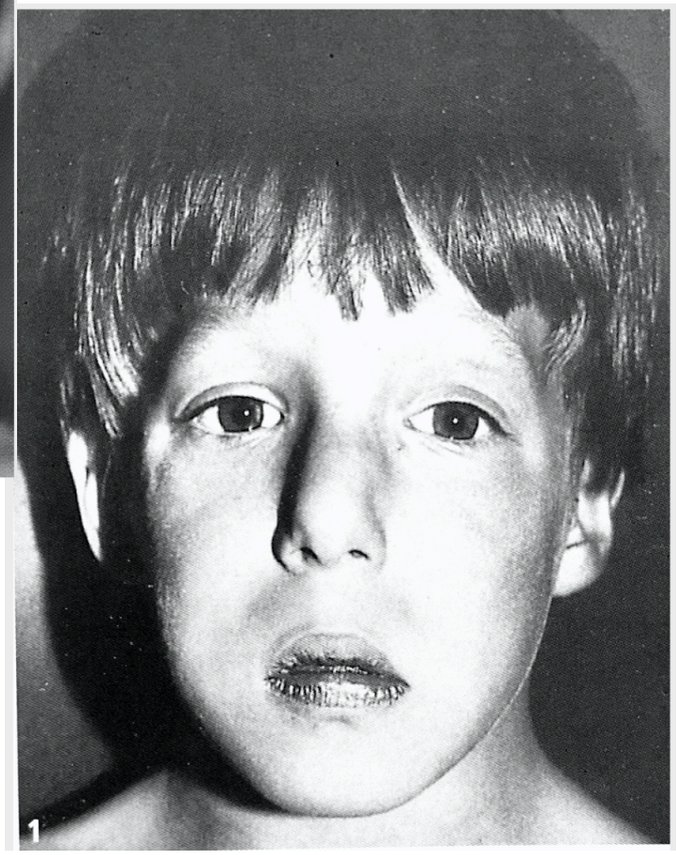
Sonographisch sichtbar:
- Milde faziale Dysmorphien
- 77% Herzfehler: (konotrunkale Fehlbildungen)
  - Truncus arteriosus, Fallot-Tetralogie
- 75% Lippen/Kiefer- und Gaumenspalten
- 75% Aplasie/Hypoplasie des Thymus
- Wirbelanomalien (Schmetterlingswirbel, Halbwirbel)

Selten:
- Malrotation, Analatresie.
- Nierenagenesie

- Häufig Entwicklungsverzögerung.



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



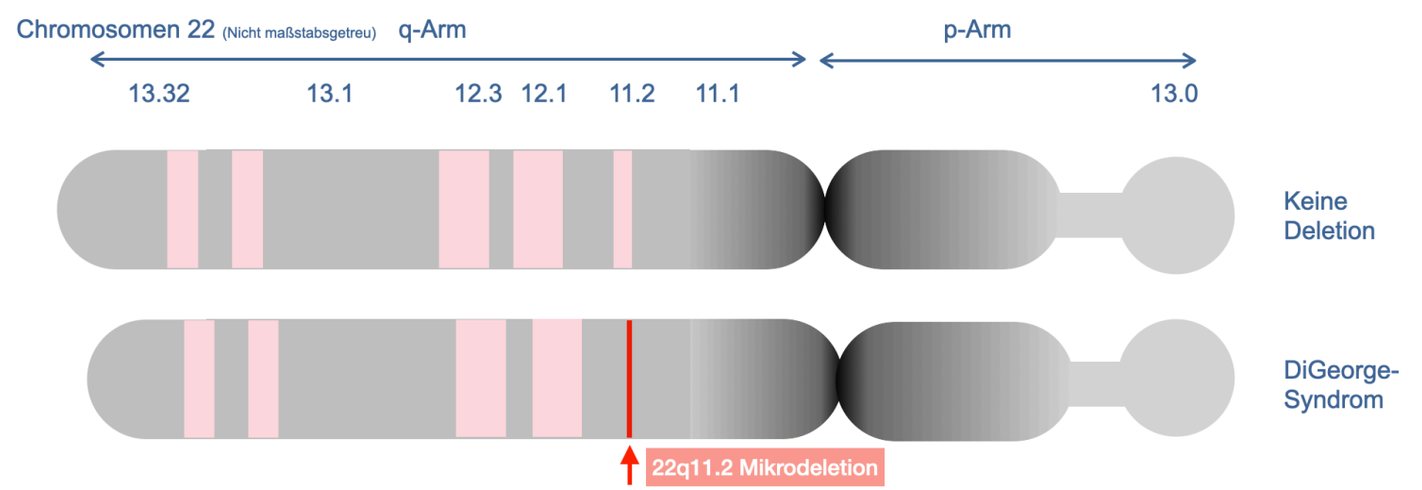
Bildquelle: Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome: Phänomenologie - Ätiologie -Differenzialdiagnose

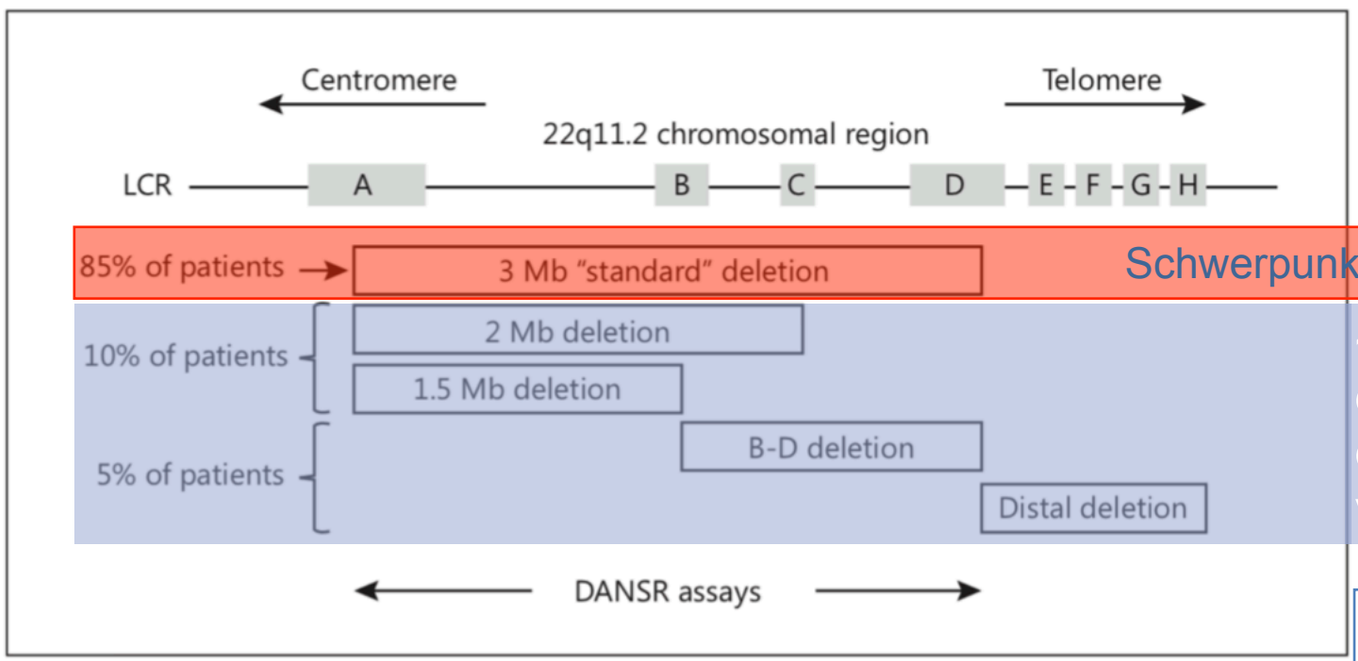
Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

NIPT Screening auf Mikrodeletionen/ -duplikationen (CVNs).



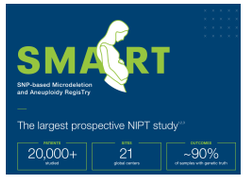


Schwerpunkt der meisten NIPT-Studien

~15% der Fälle erfolgt die Deletion innerhalb der 3 Mb Region und variiert in der Größe

NIPTs	Invasive Diagnostik
	~95% der Fälle werden erkannt

KI/AI?



Schmid 2017 Fetal Diagn Ther

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

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
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

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 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.

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

Fazit: NIPT + Spektrum anderer Chromosomenanomalien

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) ?

Je mehr mit NIPT Untersucht werden soll (jenseits T 21, 18 und 13), desto häufiger falsch positive Befunde und unnötige invasive Prozeduren.
Summierende Anzahl falsch positiver Befunde!

Eurofins LifeCodexx GmbH. Stand 11.09.2022

Contingent Screening
und NIPT
Münster, 22.10.2022

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL
STANDORT DORSTEN UND
PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN

Dr. med. Thomas von Ostrowski

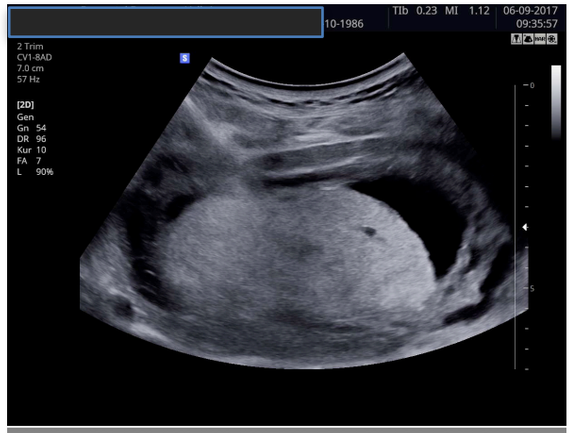
Fazit: Indikationen für eine diagnostische Punktion

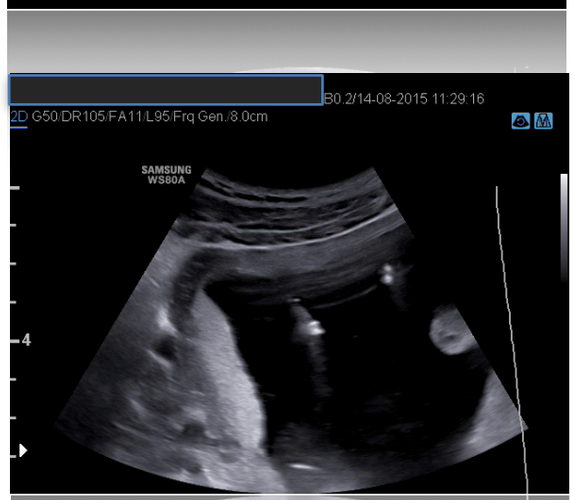
- Nackentransparenz > 95. Perzentile
- ETS Risiko > 1:10
  - PAPP-A < 0,2 MoM oder
  - fßHCG < 0,2 MoM
- Sonoanatomie auffällig
- Früher Wachstumsrestriktion (z.B. Triploidie)
- NIPT auffällig
- NIPT ohne Befund
- Infektionen (CMV)
- Wunsch nach Sicherheit
- Maternale genetische Kondition (Translokation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

Fazit

- NIPT ist ein kostengünstiger, hoch empfindlicher Screening-Test für die klassischen Trisomien (insbesondere T21!).
- Frühe Organdiagnostik ist vor NIPT sinnvoll.
- Vor Durchführung eines NIPT im I Trimester bitte NT Beurteilung.
- NT > 95. Perzentile sollte nicht eine NIPT erfolgen.
- Je mehr mit NIPT Untersucht werden soll (jenseits T 21, 18 und 13), desto häufiger falsch positive Befunde und unnötige invasive Prozeduren.
- Falsch positiv Rate bei CNV und RATs ist zu hoch.
- Kritische Diskussion NIPT und dichoriale Gemini

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