



NIPT – Was kann es leisten?

Nutzen – Risiken – Nebenwirkungen

Peter Kozlowski
praenatal.de

9. Düsseldorfer Gynäkologisches Sommersymposium
5. September 2020



Anomalien pro 10.000 Graviditäten

ACOG 2020, DEGUM 2019

Alter	Trisomie 21	Trisomie 18,13	SCA	Seltene oder Array	Genetik gesamt	Ultra- schall
20	8 1:1250	3 1:3300	34 1:300	37 1:270	82 1:122	150 1:67
25	10 1:1000	3 1:3300	34 1:300	37 1:270	84 1:119	150 1:67
30	14 1:714	6 1:1600	34 1:300	37 1:270	91 1:110	150 1:67
35	34 1:294	13 1:770	35 1:290	37 1:270	119 1:84	150 1:67
40	116 1:86	44 1:230	51 1:200	37 1:270	248 1:40	150 1:67



Alter und genetische Anomalien

ACOG 2020

Alter	Trisomie 21,18,13	SCA	Seltene oder Array	Genetik gesamt
20	13%	41%	45%	82 1:122
25	15%	40%	44%	84 1:119
30	22%	37%	41%	91 1:110
35	39%	29%	31%	119 1:84
40	65%	21%	15%	248 1:40



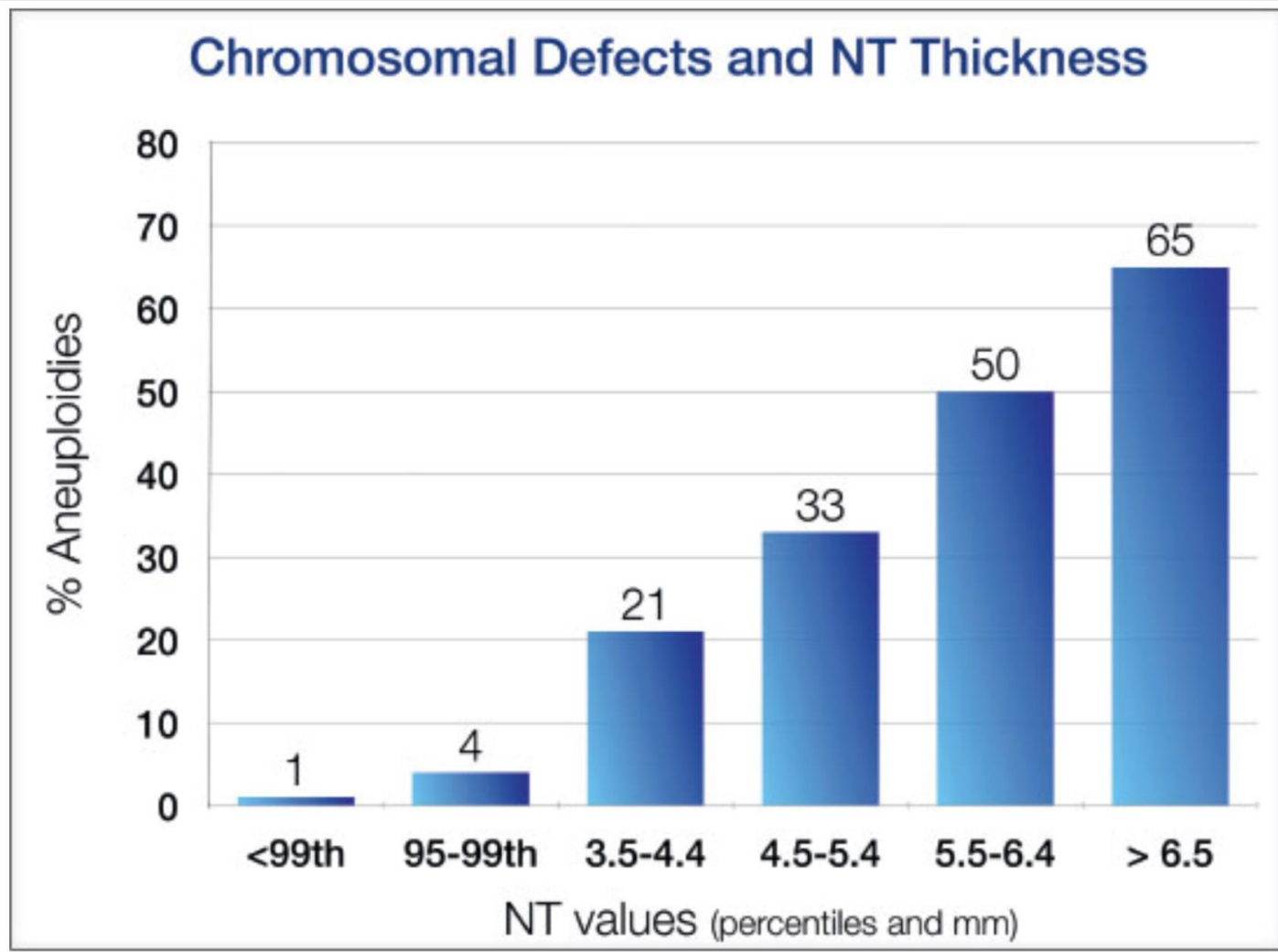
Anteil an gesamten Anomalien

ACOG 2020, DEGUM 2019

Alter	Trisomie 21,18,13	SCA	Seltene oder Array	Genetik gesamt	Ultra- schall
20	5%	15%	16%	35%	65%
25	6%	15%	16%	36%	64%
30	8%	14%	15%	38%	62%
35	17%	13%	14%	44%	56%
40	40%	13%	9%	62%	38%



Prognoseparameter NT

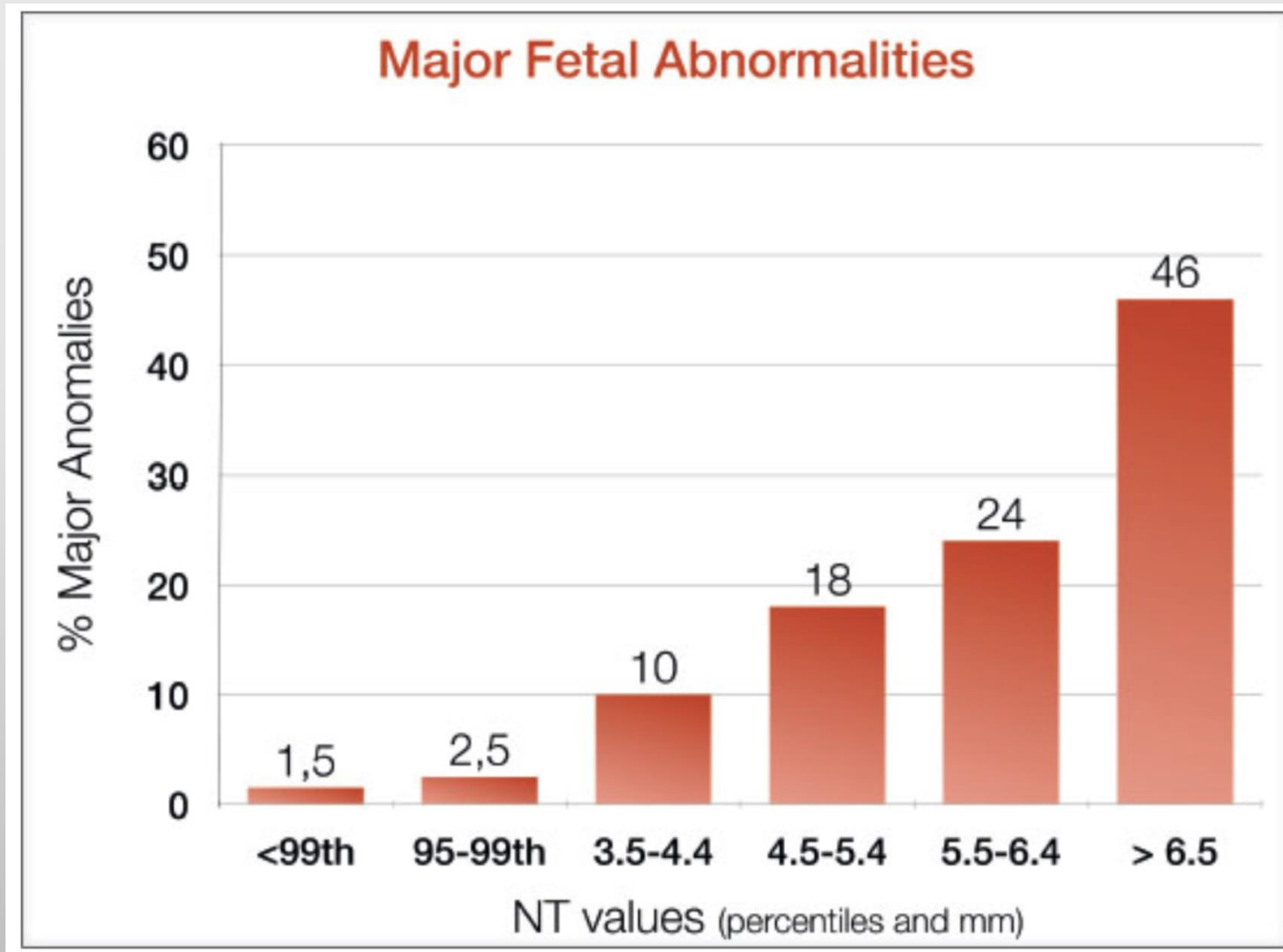


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT

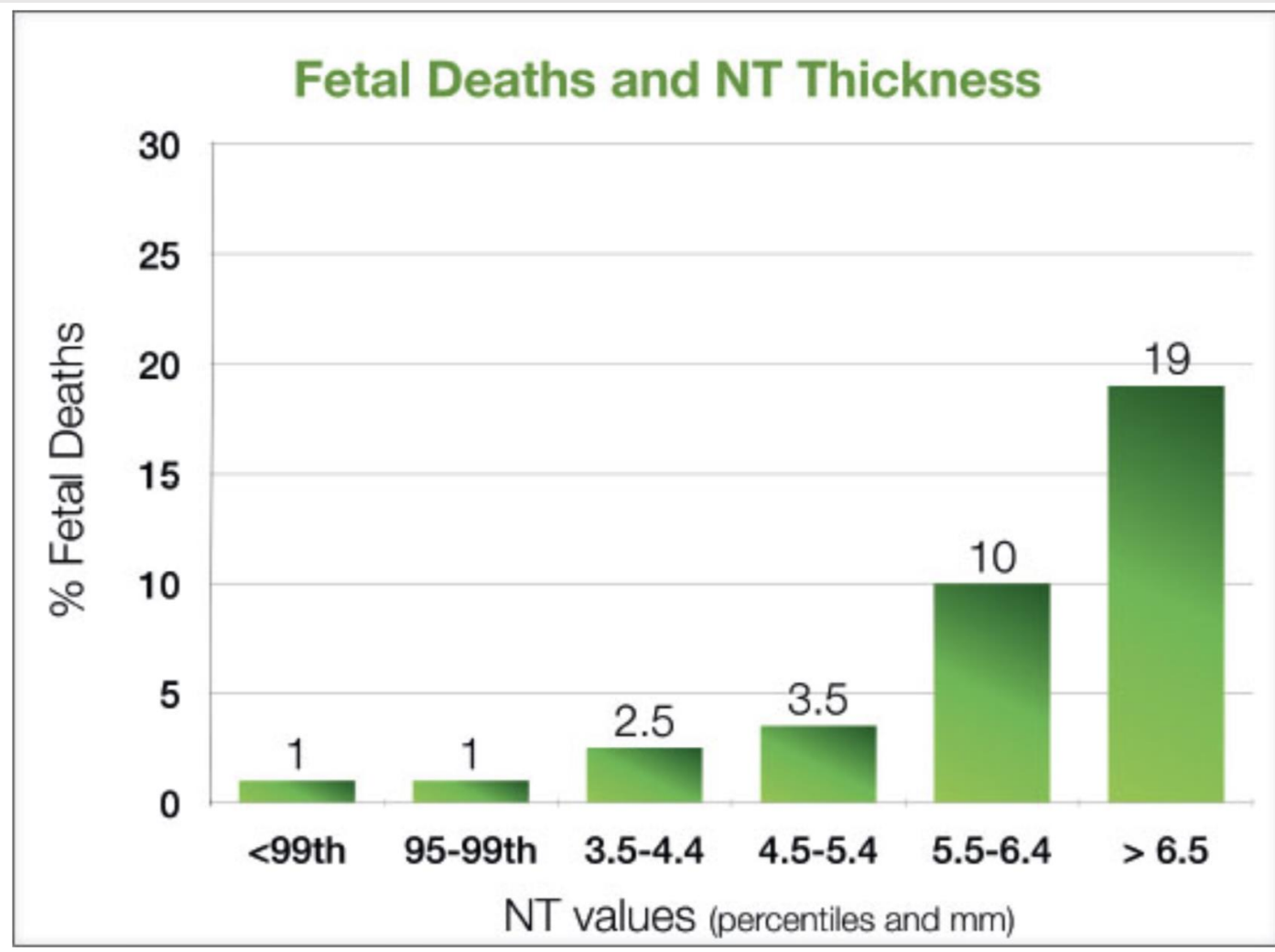


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT



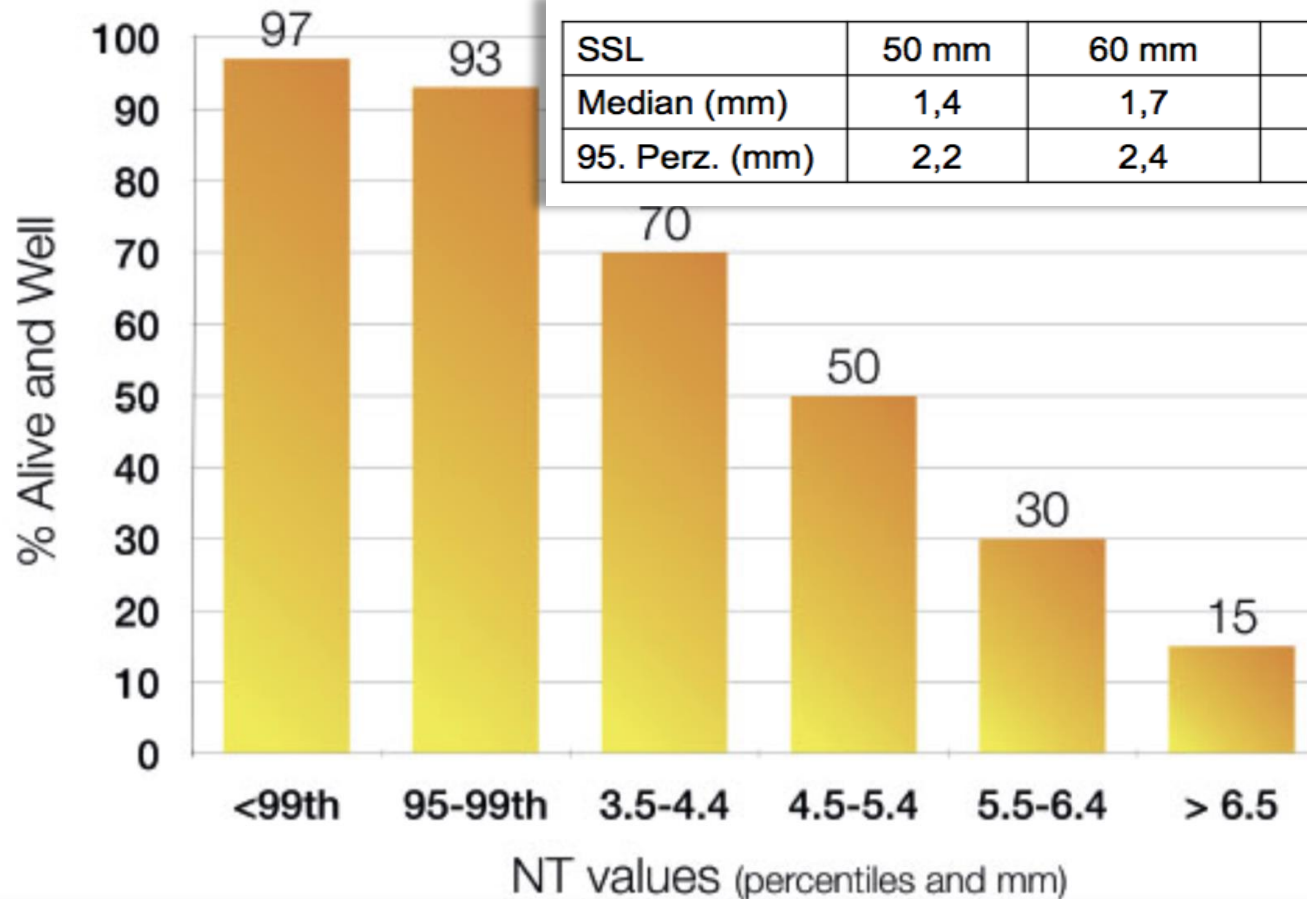
Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT

Alive and Well



SSL	50 mm	60 mm	70 mm	80 mm
Median (mm)	1,4	1,7	1,9	2,0
95. Perz. (mm)	2,2	2,4	2,6	2,8

Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Diagnostik bei NT-Verbreiterung

NT 95.-99. Perzentile

10,4% chromosomale Pathologie

NT > 99. Perzentile

34,8%

Petersen 2014

NT < 3,0mm

1,7% Mikroarray positiv

NT 3,0-3,4mm

7,1%

NT > 3,4mm

13%

Maya 2017



Prävalenz atypischer Anomalien

Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 487–492
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.18979



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

A. LINDQUIST^{1,2,3}, A. POULTON¹, J. HALLIDAY^{1,4} and L. HUI^{1,2,3}

¹Public Health Genetics, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia; ²Mercy Perinatal, Mercy Hospital for Women, Melbourne, Australia; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australia

KEYWORDS: aneuploidy; combined first-trimester screening; NIPT; non-invasive prenatal testing; PAPP-A; serum screening

2014-2015
n=103.319 komb. ETS
>1:300 als „high risk“

Atypische Anomalien 4,6% bei cETS >1: 10
 1,4% bei >1:300

90% der atypischen Anomalien sind in der Gruppe
cETS >1:100, β -HCG u/o PAPP-A <0,2 MoM
u/o **US** Strukturanomalie



Individuelle Serummarker separat betrachten!



cfDNA 2021 de facto Freigabe

Methodenbewertung

Nicht-invasiver Test zum Vorliegen von Trisomien als mögliche Alternative zu invasivem Eingriff

Berlin, 19. September 2019 – Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner öffentlichen Sitzung am Donnerstag in Berlin die Anwendungsmöglichkeiten und -grenzen nicht-invasiver molekulargenetischer Tests (NIPT) zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abschließend beraten. Der Beschluss sieht vor, dass ein NIPT in begründeten Einzelfällen und nach ärztlicher Beratung unter Verwendung einer Versicherteninformation eingesetzt werden kann. Ziel ist es, die zur Klärung der Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 erforderlichen invasiven Untersuchungen – Chorionzottenbiopsie (Biopsie der Plazenta) oder Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) – und das damit verbundene Risiko einer Fehlgeburt nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Inanspruchnahme eines NIPT zulasten der GKV ist erst möglich, wenn die verpflichtend vorgesehene Versicherteninformation entwickelt und vom G-BA beschlossen wurde. Der Beschluss wird dazu voraussichtlich Ende 2020 gefasst. Voraussetzung ist zudem, dass das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die Beschlüsse nicht beanstandet.



Wann ist cfDNA indiziert?

NIPT als Leistung der GKV im begründeten Einzelfall

Bei NIPT handelt es sich um seit 2012 auf dem Markt verfügbare Tests, mit denen in der Schwangerschaft das Risiko einer fetalen Trisomie 13, 18 oder 21 bestimmt werden kann. Hierbei wird die im Blut der Schwangeren vorhandene zellfreie fetale DNA molekulargenetisch analysiert.

Ein NIPT kann zukünftig zulasten der GKV angewendet werden, wenn im Rahmen der ärztlichen Schwangerenbetreuung die Frage entsteht, ob eine fetale Trisomie vorliegen könnte, und dies für die Schwangere eine unzumutbare Belastung darstellt. Ziel ist es, sie in dieser Situation möglichst nicht dem mit einer invasiven Untersuchung einhergehenden Risiko einer Fehlgeburt auszusetzen. Nur wenn ein Befund auffällig ist, bedarf es für eine gesicherte Diagnosestellung der Abklärung mittels eines invasiven Verfahrens. Liegen bereits Befunde vor, die eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie erforderlich machen, kann der Test nicht zulasten der GKV erbracht werden.

Es dürfen nur NIPT-Verfahren verwendet werden, deren Testgüte nachweislich sehr hoch ist.



Test	Hersteller Anbieter	Prinzip	Screeningparameter außer 21,18,13,X,Y	€
fetalis	amedes VeriSeq NIPT Illumina (modif.)	targeted paired-end	45,X keine weiteren SCA	269
harmony	Roche cenata	targeted SNP für FF	nur 21 +18,13 +SCA 22q11.2	199 229 299 +35
NIPT	MGZ VeriSeq NIPT Illumina	targeted paired-end	nur 21 +18,13 +SCA +>7Mb+RAT	269 269 299 /349
Panorama	Natera	SNP	Triploidie SCA, Triploidie, mo/di 22q11 1p36, 5p, PWS/AS	269 329 379 479
PraenaTest	LifeCodexx	qPCR random MPS	nur 21 +18,13 +RAT +18,13,SCA +RAT 22q11.2	129 228 /378 268 /418 +39
Previa	Eluthia NIFTY (BGI) NIFTY pro	MPS PCR	SCA microdel	199 249 349
Veracity	NIPD Genetics medicover	Target capture enrichment	SCA 22q11,1p36, 17p11.2, 4p16.3	229 269 299

31. August 2020



Positive und negative Prädiktion

Screening	Prävalenz	DR	falsch positiv	PPV	NPV
Trisomie 21 38 Jahre	1:100	99%	0,2%	83%	99,9%
Trisomie 21 28 Jahre	1:1.000	99%	0,2%	33%	99,7%
22q11.2	1:1.000	70%	0,2%	26%	99,9%
22q11.2	1:2000	70%	0,2%	15%	99,8%
microdel	1:10.000	90%	1%	0,9%	99,9%
PE < 32 w	1:200	80%	5%	7,4%	99,9%
Fetales Echo	1:200	50%	5%	4,8%	99,7%



Sex Chromosome Anomalies: PPV

SCA	Anzahl	PPV	PPV nach CVS	PPV nach AC
45,X	62	39%	55%	17%
47,XXX	37	30%		
47,XXY	40	58%		
47,XYY	5	80%		

Lüthgens et al 2020
Prenat Diagn



NIPT-Befunde außer Trisomien

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>

Cell-free DNA analysis in maternal blood:
comparing genome-wide versus targeted
approach as a first-line screening test

Sidonie de Wergifosse, Elisa Bevilacqua, Iris Mezela, Sarah El Haddad,
Caroline Gounongbe, Jérôme de Marchin, Valeria Maggi, Stéphanie Conotte,
Dominique A. Badr, Jean-François Fils, Meriem Guizani & Jacques C. Jani

de Wergifosse 2019 JMFNM
Brüssel

3.373 MPS-NIPT
97,5% follow up

HBcfDNA – n= 3.373 – davon 28 (0,8%) rare incidental findings

Anomalie	entdeckt	bestätigt	Besonderheit
Seltene Trisomien	6	0	
Seltene Monosomien	1	0	
Strukturanomalien	17	3	8 von 14 maternal
Gonosomen	4	0	3 von 4 maternal



Screening auf Mikrodeletionen

ISPD 2017 MEETING ISSUE

WILEY PRENATAL DIAGNOSIS

Current controversies in prenatal screening should be used for abnormalities

Lyn S. Chitty¹  | Louanne Hudgins² | Mary E. Norton³

¹UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, Great Ormond Street NHS Foundation Trust, London, UK

²Pediatrics/Medical Genetics, Stanford University, Stanford, CA, USA

³Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

Correspondence

Louanne Hudgins, Pediatrics/Medical Genetics, Stanford University, 300 Pasteur Drive, H315, Stanford, CA 94305, USA.
Email: lhudgins@stanford.edu

Funding information

NIHR Biomedical Research Centre

Abstract

Noninvasive prenatal testing (NIPT) is clinically available since 2011. Testing for common aneuploidies trisomy 21, 18, and 13. Clinical laboratories have offered testing for chromosome abnormalities and the sensitivity, specificity, and

performing prenatal screening via cfDNA for all chromosome abnormalities is discussed. At the time of the debate in 2017, the general consensus was that the literature does not yet support using this technology to screen for all chromosome abnormalities and that education is key for both providers and the patients so that the decision-making process is as informed as possible.

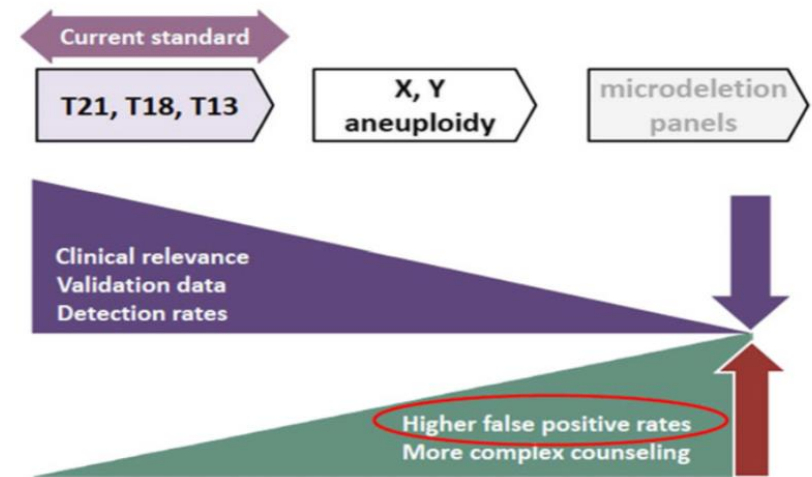


FIGURE 1 The effect of expanding noninvasive prenatal testing menus on test performance [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



Aufklärung vor cfDNA

- 2-6% „no calls“
- Anteil pathologischer Befunde erhöht
- Unerwartete/unerwünschte Befunde
- Diskrepanzen



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. KONSTANTINIDOU¹, R. AKOLEKAR^{2,5}  and K. H. NICOLAIDES¹

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

Galeva 2019 UOG

	Risiko		Risiko
Alter höher	2% pro Jahr	IVF-Gravidität	3,8
Gewicht höher	5% pro kg	SO Asiatinnen	2,0
Woche niedrig	1,2	Black	1,8
PAPP-A niedrig	1,8	Nullipara	1,5
β-HCG niedrig	1,5	Dichoriale Gemini	3,3



Ursachen diskrepanter Befunde

niedrige placentare (fetale) Fraktion

begrenzte placentare Mosaik

fetoplacentare Mosaik

Sequenziertiefe

vanishing twin

maternale Anomalie des Karyotyps

okkultes maternales Malignom

Mutter und Plazenta werden gescreeent

