



Pränatale Diagnostik: Stand 2020/21

Peter Kozlowski
praenatal.de

Seminar HHU WS 2020/21



Beratung über
Screening

US-Screening **1**
8⁺⁰ bis 11⁺⁶

Organdiagnostik
11⁺⁰ bis 13⁺⁶

Screening **2/2b**
18⁺⁰ bis 21⁺⁶

Feindiagnostik
20⁺⁰ bis 22⁺⁰

Screening **3**
28⁺⁰ bis 31⁺⁶

Risiko
Genetik

β-HCG

PAPP-A

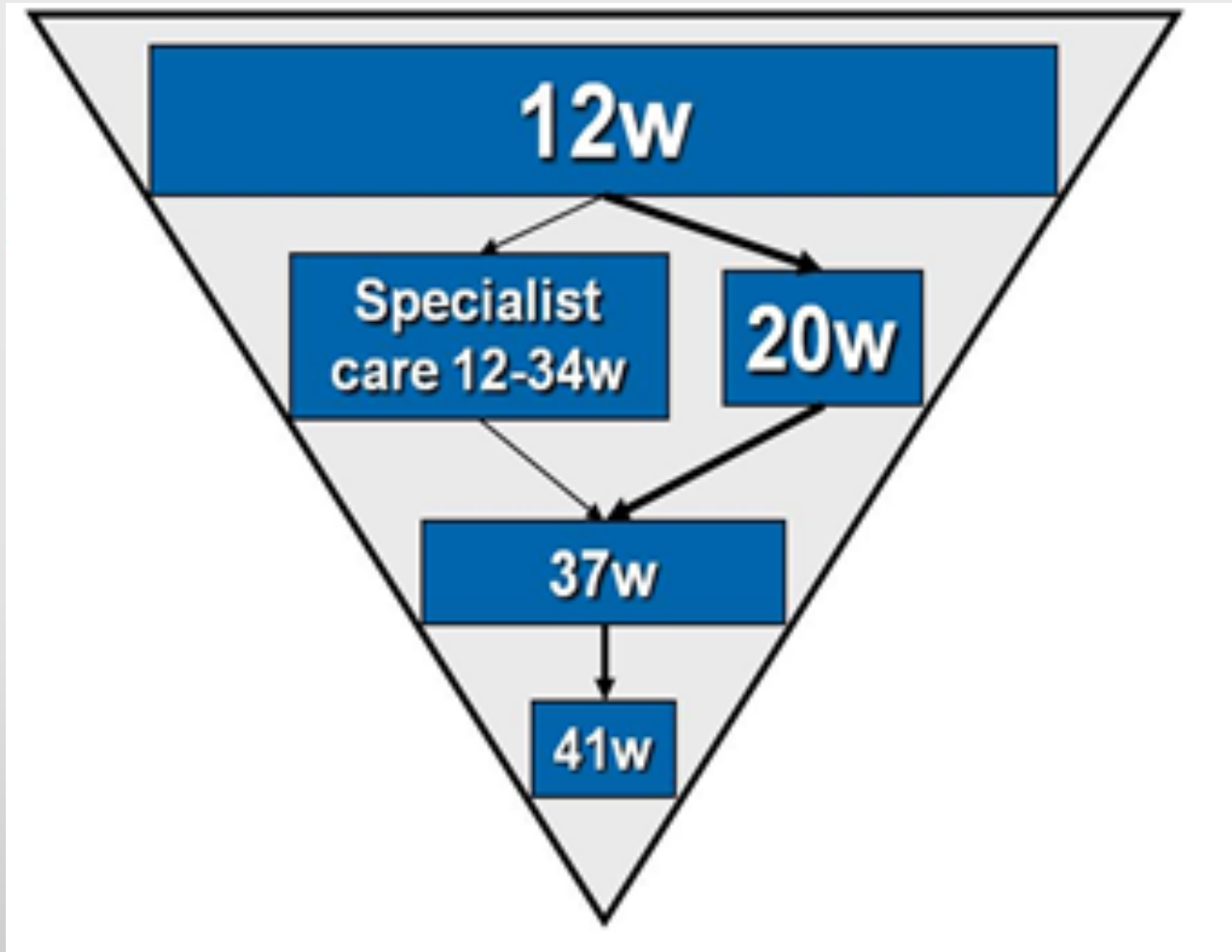
Prae-
eklampsie

PL GF

CVS
ab 11⁺¹

AC
ab 15⁺¹

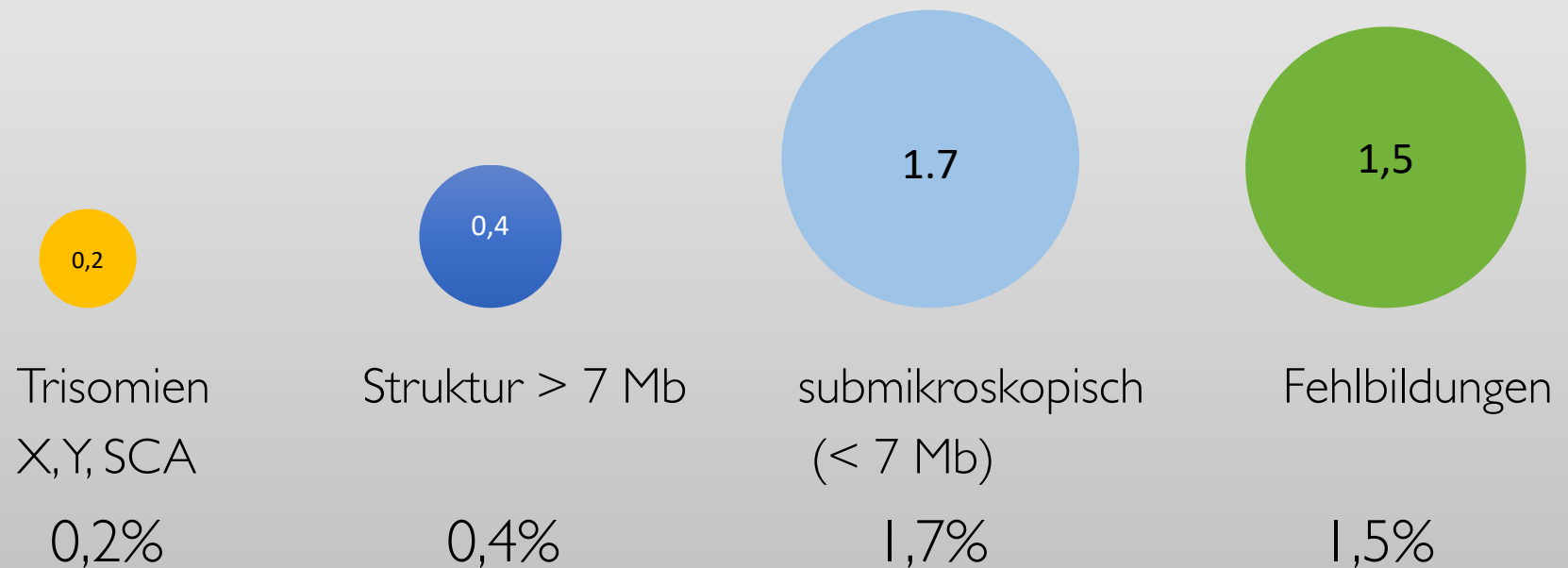
NIPT
2021





Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

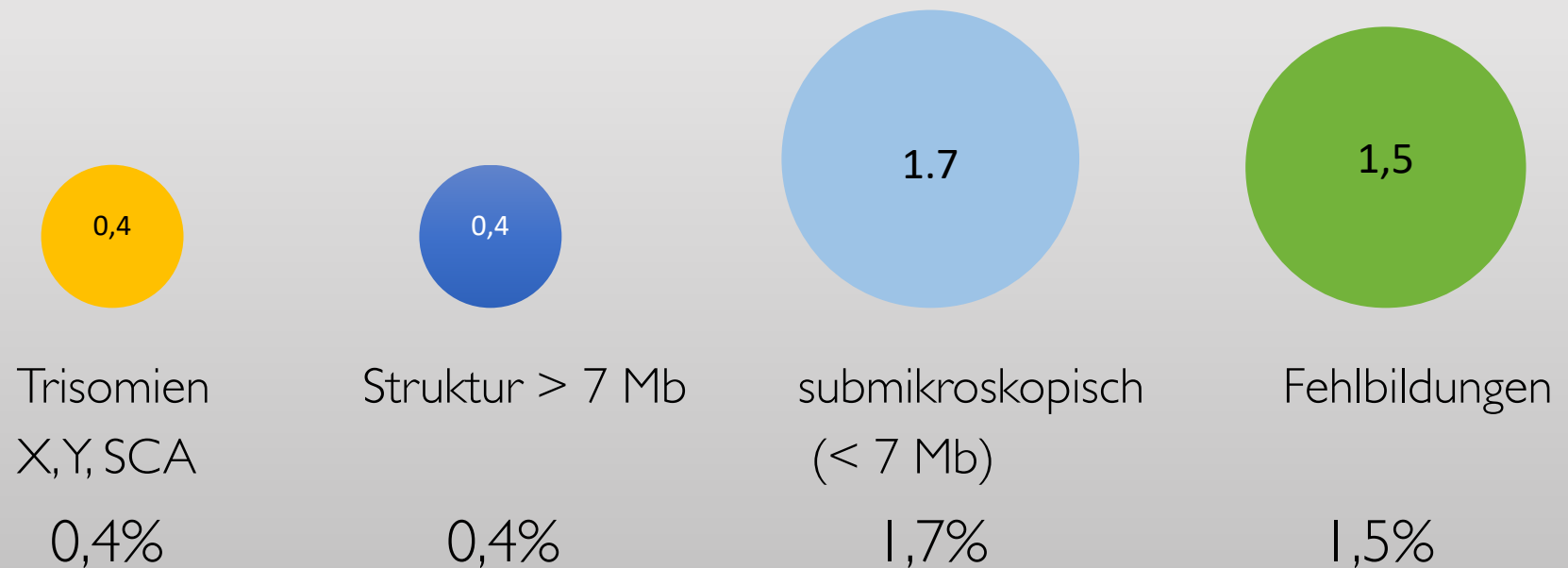
Lebensalter 25 Jahre





Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

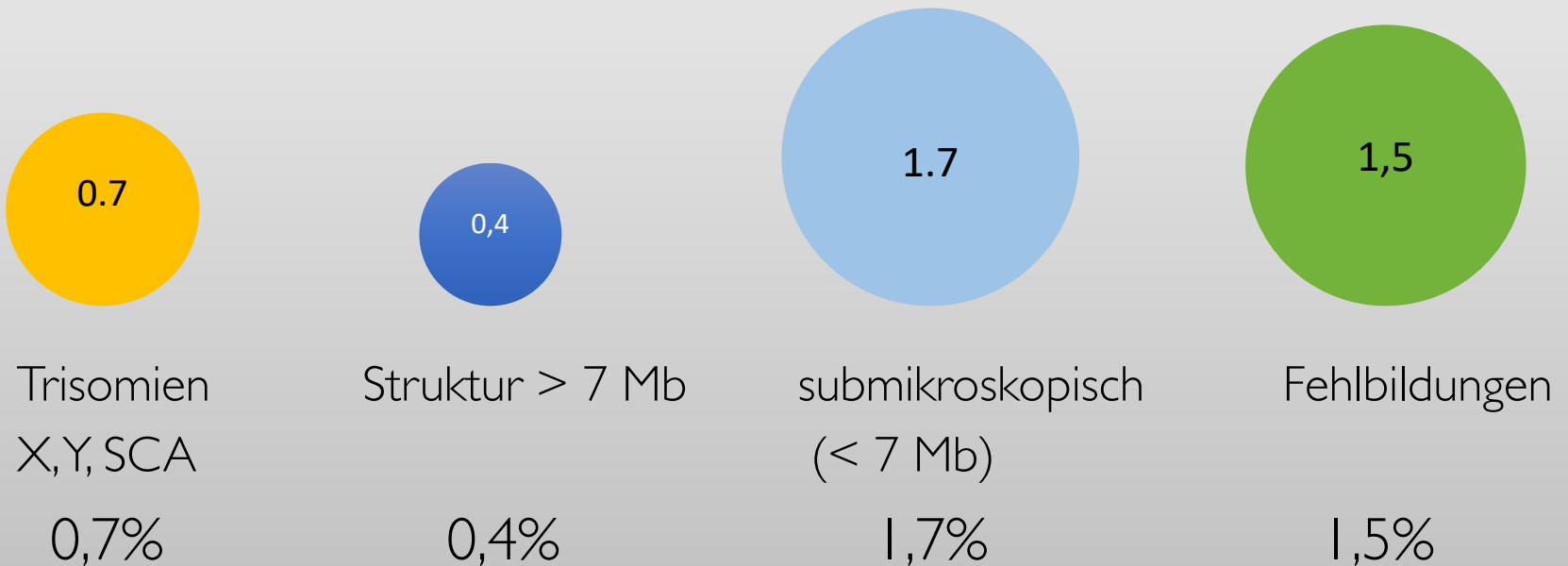
Lebensalter 30 Jahre





Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

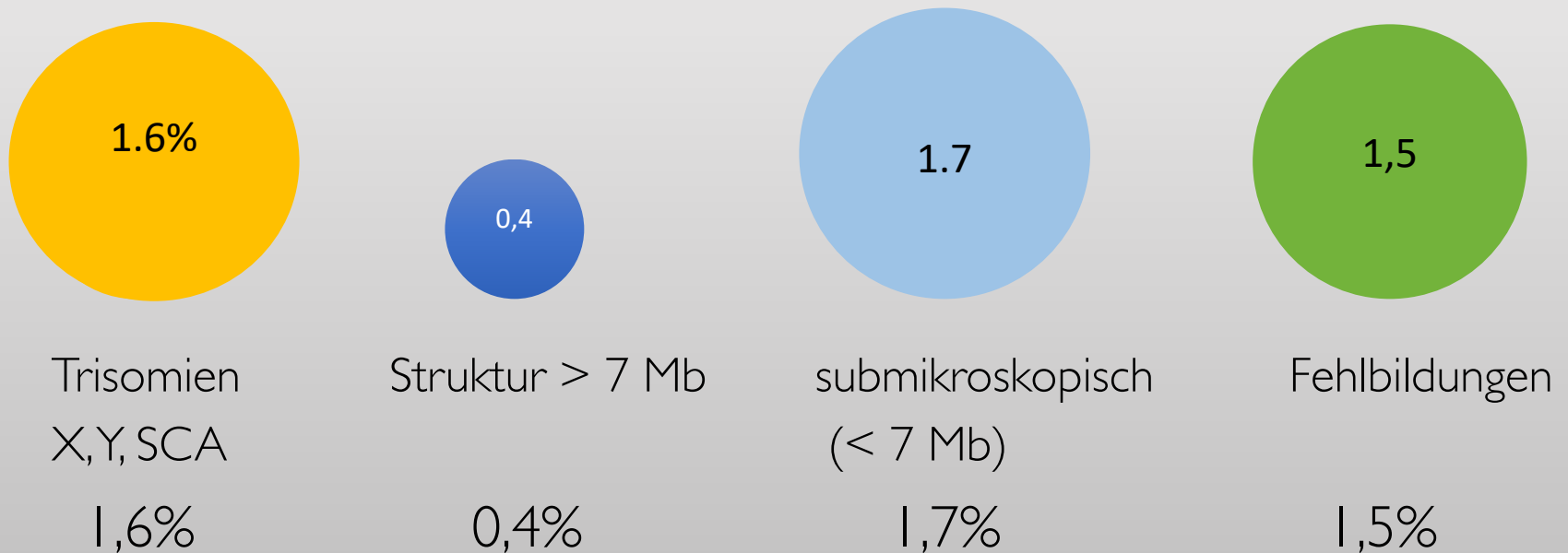
Lebensalter 35 Jahre





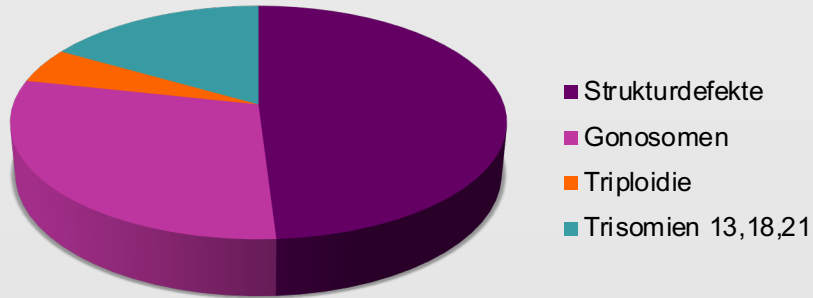
Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

Lebensalter 40 Jahre



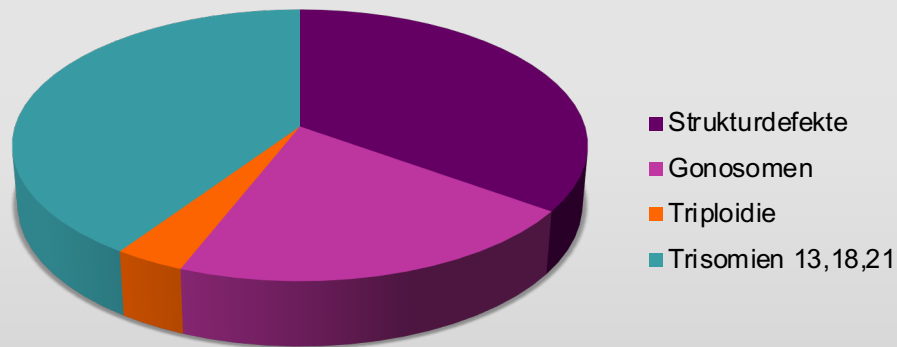


25 Jahre



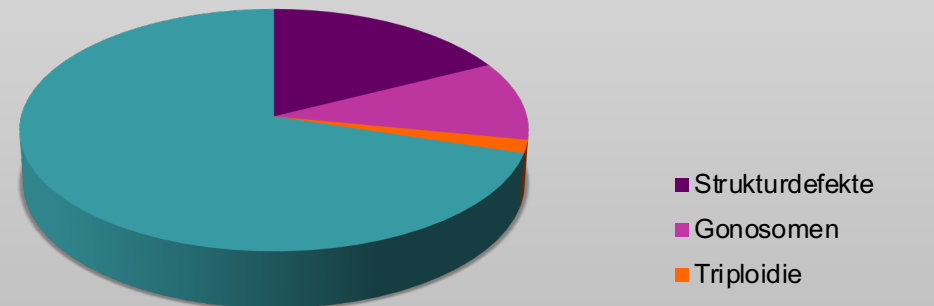
gesamt 1,0%

35 Jahre



gesamt 1,5%

40 Jahre



gesamt 2,9%



Anomalien auf 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



Informed consent

Ist das Spektrum genetischer Anomalien und der diagnostischen Möglichkeiten vor einem Screening vermittelt und verstanden worden?

„Ich will keine genetische Untersuchung“

heißt übersetzt oft

„Ich würde ein Kind mit Down-S. annehmen“

heißt aber nicht zwangsläufig

„Ich akzeptiere auch ein Kind mit 4p- Syndrom“



Anomalien jenseits von Trisomie 21,18,13

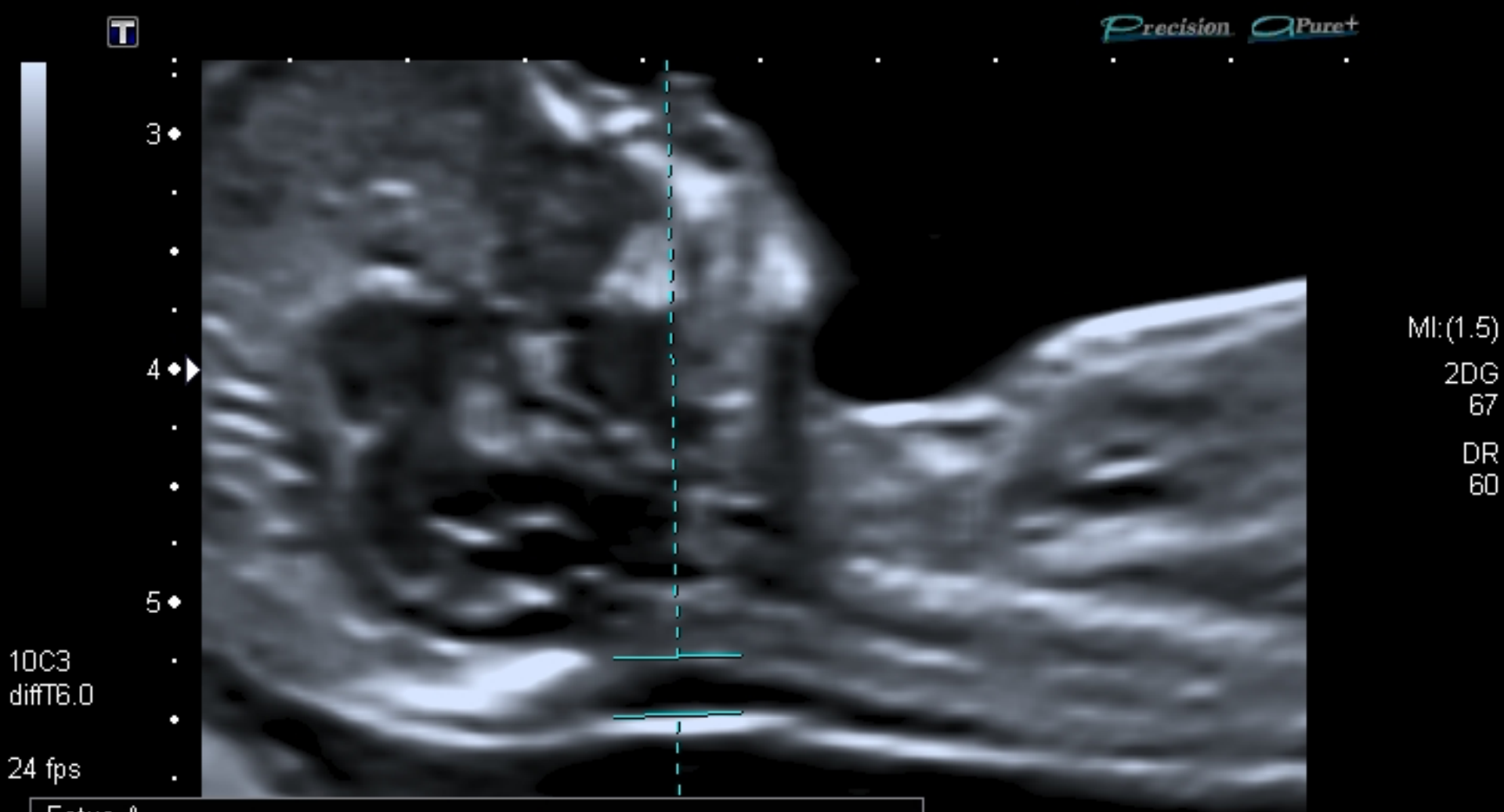
- SCA – Gonosomale Trisomien, Monosomie X
Klinefelter-S., Turner-S.
- Deletionen und Duplikationen
Wolf-Hirschhorn-S. (4p), Cri-du-chat-S. (5p), 22q
- RATs – Seltene autosomale Trisomien
Trisomie 16, 22
- Monogene Erkrankungen
Noonan-S., Achondroplasie
- Heterozygote Konstellationen
Cystische Fibrose, Spinale Muskelatrophie



► **Tab. 2** Kategorien der Erkennbarkeit wichtiger Fehlbildungen bei 11⁺⁰ – 13⁺⁶ Wochen.

(fast) immer erkennbar	potentiell erkennbar	selten oder nie erkennbar
An-/Exencephalie Holoprosencephalie Omphalocele Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie Megazystis	Hand- und Fußfehlbildungen Zwerchfellhernie letale Skelettdysplasie schwere Herzfehler Spina bifida aperta Gesichtsspalten	Mikrocephalie Balkenfehlanlage Ventrikulomegalie Tumoren Ovarialzysten Lungenläsionen gastrointestinale Obstruktionen

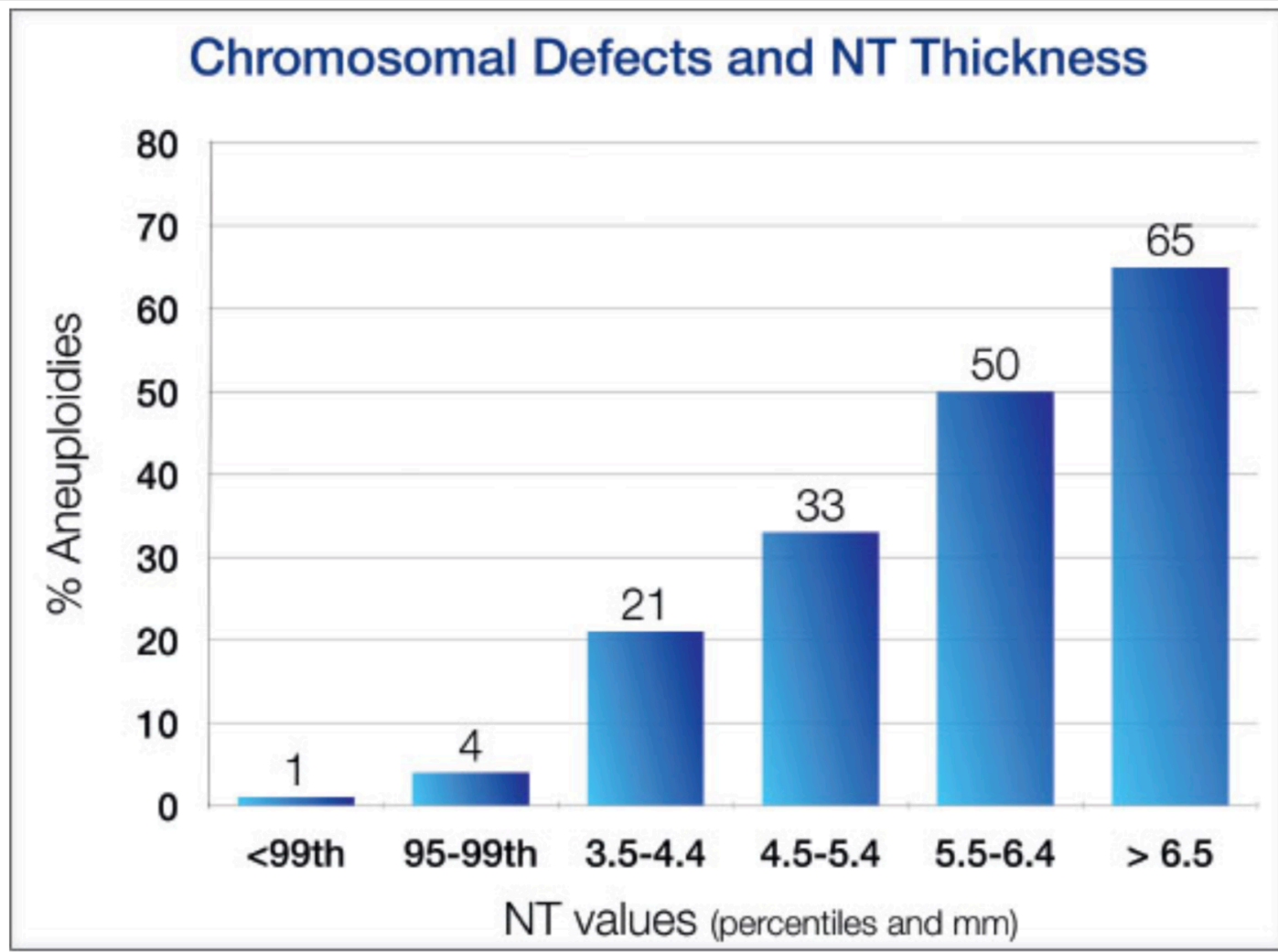
- > 70% der schweren Fehlbildungen werden erkannt
- weiterführende Diagnostik wird früh initiiert
- transportiert pränatalmedizinische Beratung
- „Zentrale“ der Entscheidung über weiteres Vorgehen



Fetus A			
BPD	24.6 mm	(Hadlock)	14 w 1 d
HC	81.6 mm	(Hadlock)	13 w 3 d
AC	63.1 mm	(Hadlock)	13 w 0 d
FL	8.9 mm	(Hadlock)	12 w 5 d
NT	2.5 mm		



Prognoseparameter NT

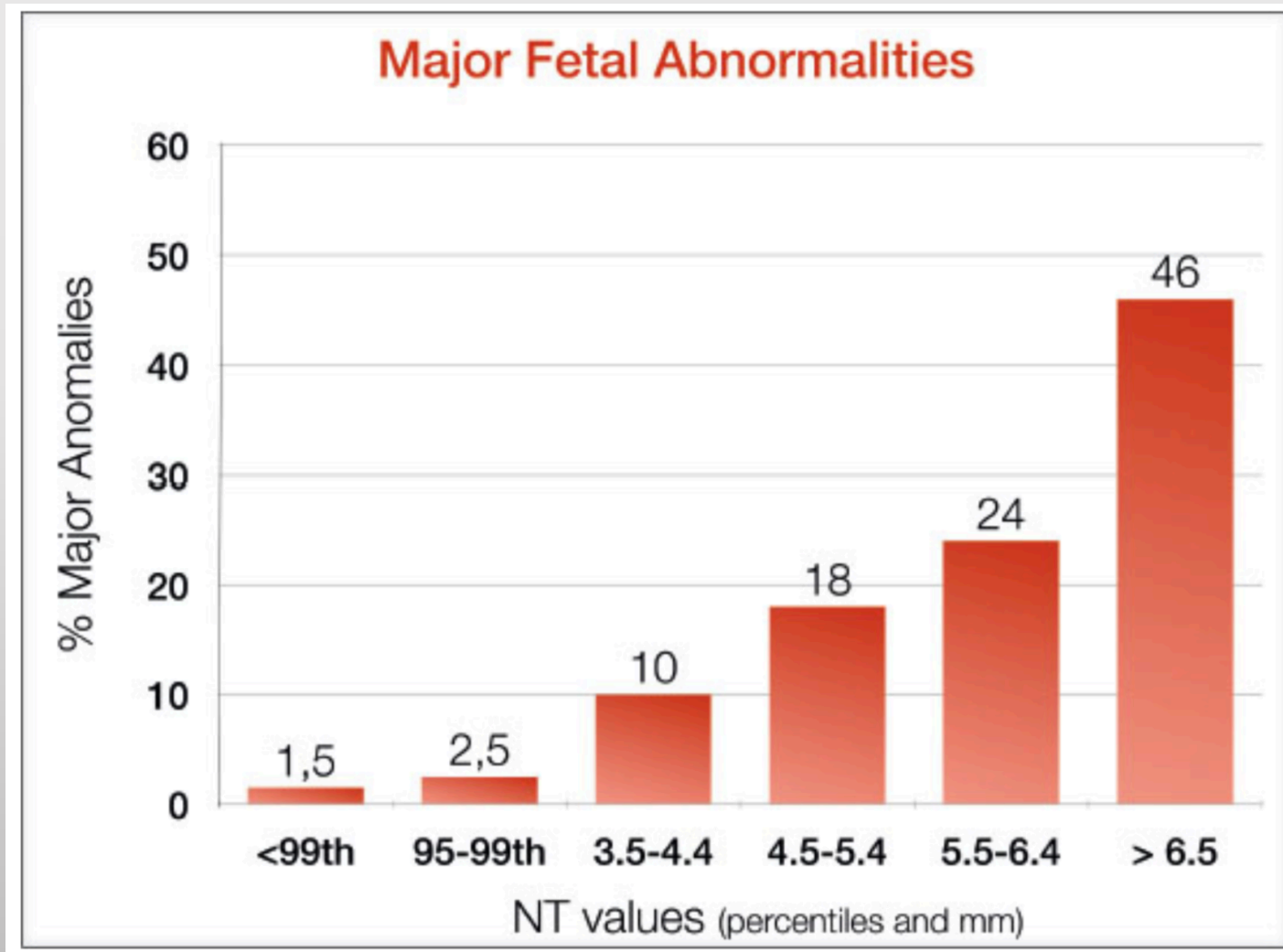


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT

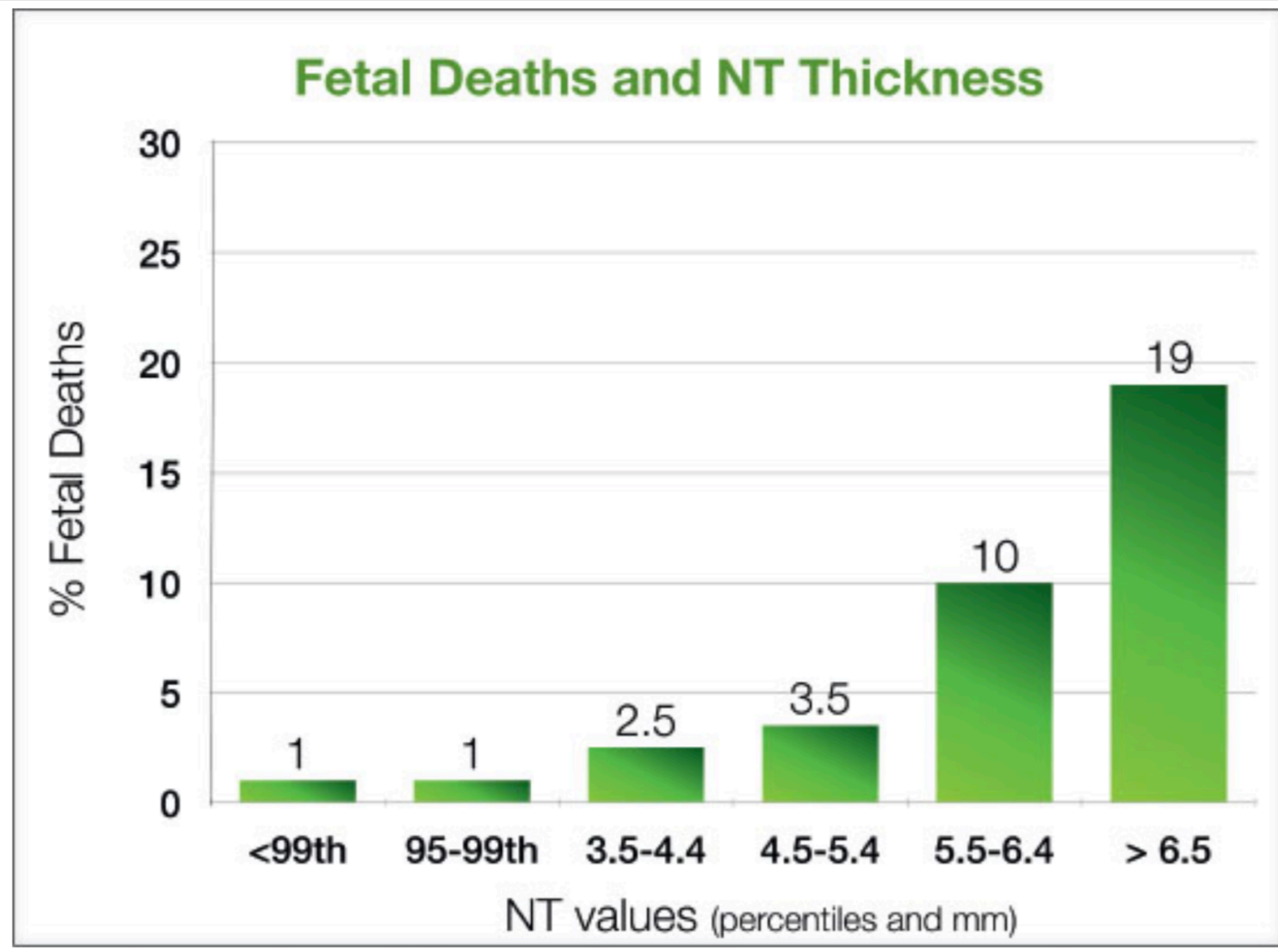


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT



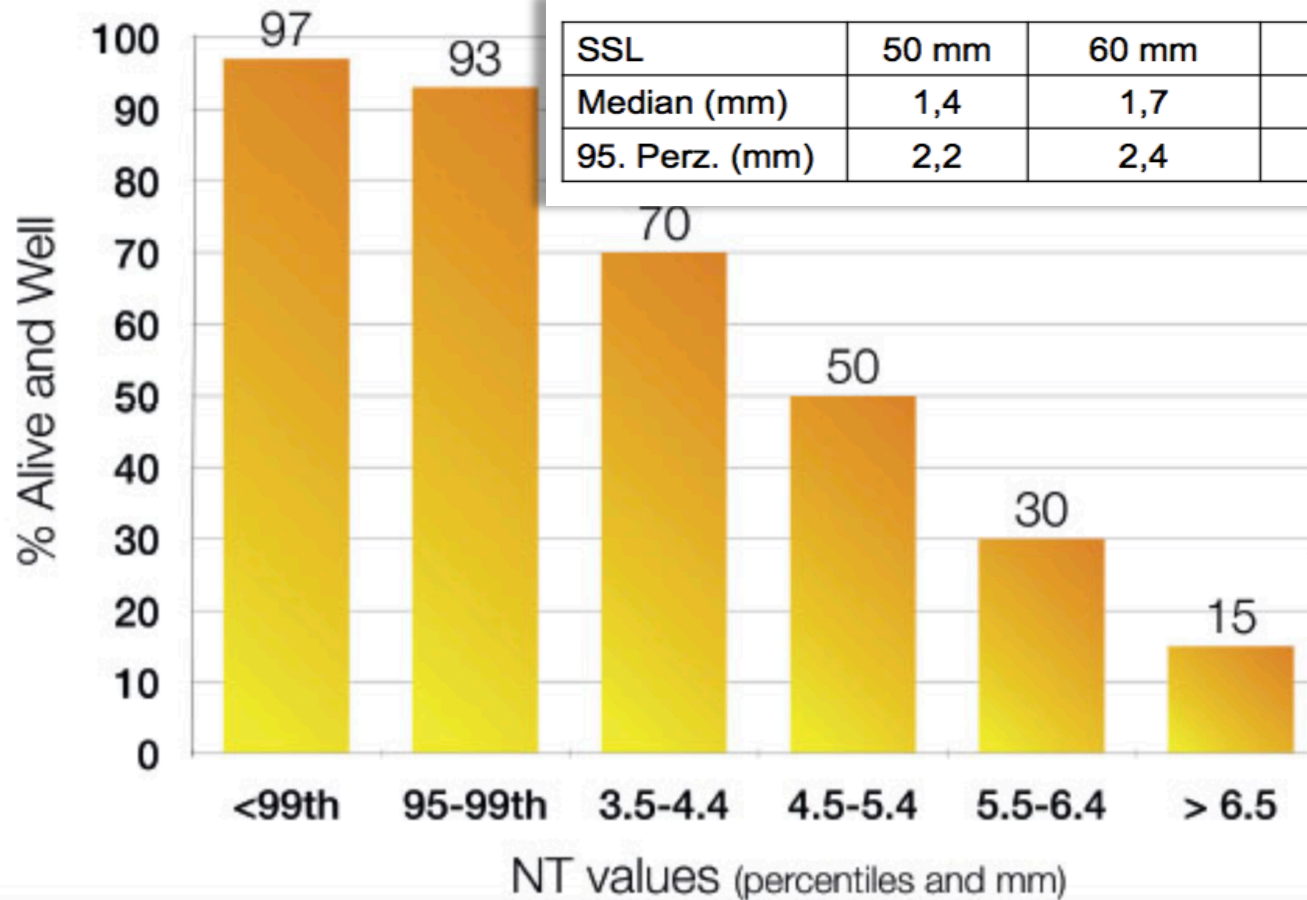
Abuhamad &
Chaoui

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

Ersttrimester-Screening 2020



Beratung, maternale Faktoren,
frühe Organdiagnostik,
Alter, β -HCG, PAPP-A, (PIGF)

positiv
> 1:100

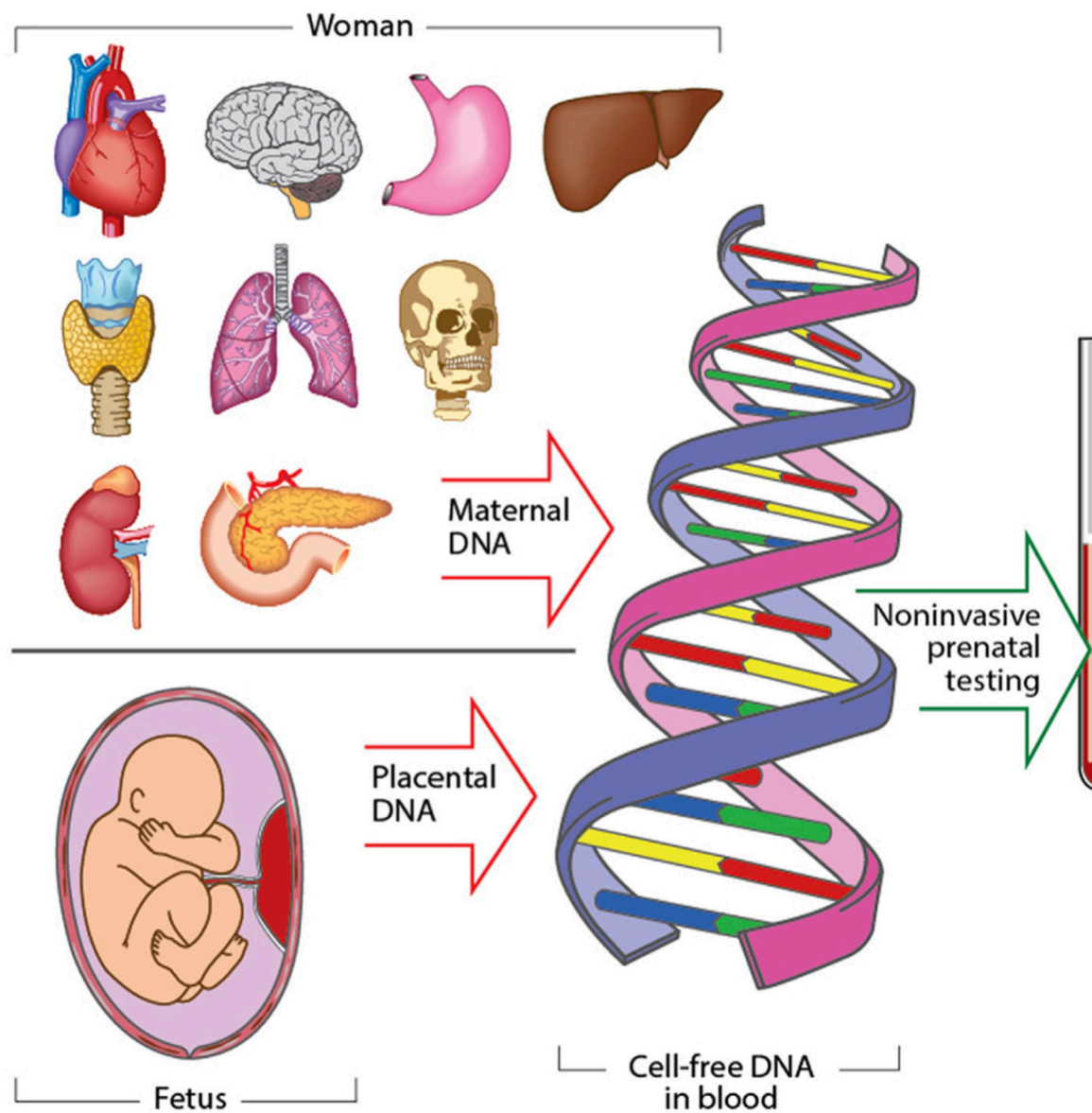
5%
numerisch 90%
80% seltene A.

intermediär
< 1:100 und > 1:1.000

15%
numerisch 5-10%
10-? seltene A.

negativ
< 1:1.000

80%
numerisch 2%
? % seltene





31. August 2020

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



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%



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.



Positive und negative Prädiktion

	Prävalenz	DR	falsch positiv	PPV	NPV
PE < 32 w	1:200	80%	5%	7,4%	99,9%
Herzfehler	1:200	50%	5%	4,8%	99,7%
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%
Struktur- anomalie	1:10.000	90%	1%	0,9%	99,9%



Screening und Diagnostik 2020

Morphologie der DNA

- Next Generation S.
- Array CGH
- Panels
- Einzelgenanalyse
- Whole Exome S.

Morphologie des Feten

- Frühe Organdiagnostik
- NT-Screening
- Risikoklassifizierung

Maternofetale Risiken

- Maternale Faktoren
- Biochemie
- Doppler



Diagnostische Punktionen

Verlustrisiko ist **mit oder ohne** Punktion korreliert mit

- Alter
- Hypertensive Erkrankung
- BMI
- β -HCG
- PAPP-A
- Blutung
- Abortanamnese
- Nikotinabusus
- Variable: Erfahrung der Punkteure

Akolekar 2015
Wulff 2016
Beta 2019



Risikofaktoren

- Alter > 40
- BMI > 30 kg/m²
- IVF
- PE in Anamnese
- Chronische Hypertonie
- Diabetes
- Thrombophilie
- Autoimmunerkrankungen

Empfehlungen aufgrund maternaler Anamnese und Status:

ACOG

DR 90% FPR 64%

NICE

DR 41% FPR 10%



PE-Risikofaktoren: Anamnese

x 9

Antiphospholipid-Syndrom
Autoimmunerkrankungen

x 7

PE in Eigenanamnese

x 5

BMI > 30
Präexistenter Diabetes mellitus
RR diastol > 110 mm Hg vor 20 w

x 3

PE bei Mutter der Schwangeren
Präexistente Nierenerkrankung
Chronische Hypertonie plus weiterer Faktor
Erstparität

x 2

Alter > 40 Jahre
Afroamerikanische Ethnizität



PE-Risikofaktoren: Aktuelle Gravidität

x 7 Bilaterales Notching / Widerstand Ut A (> 90. Perzentile)
persistierend nach 24⁺⁰ w

x 3 Mehrlingsschwangerschaft

Artefizielle Reproduktion

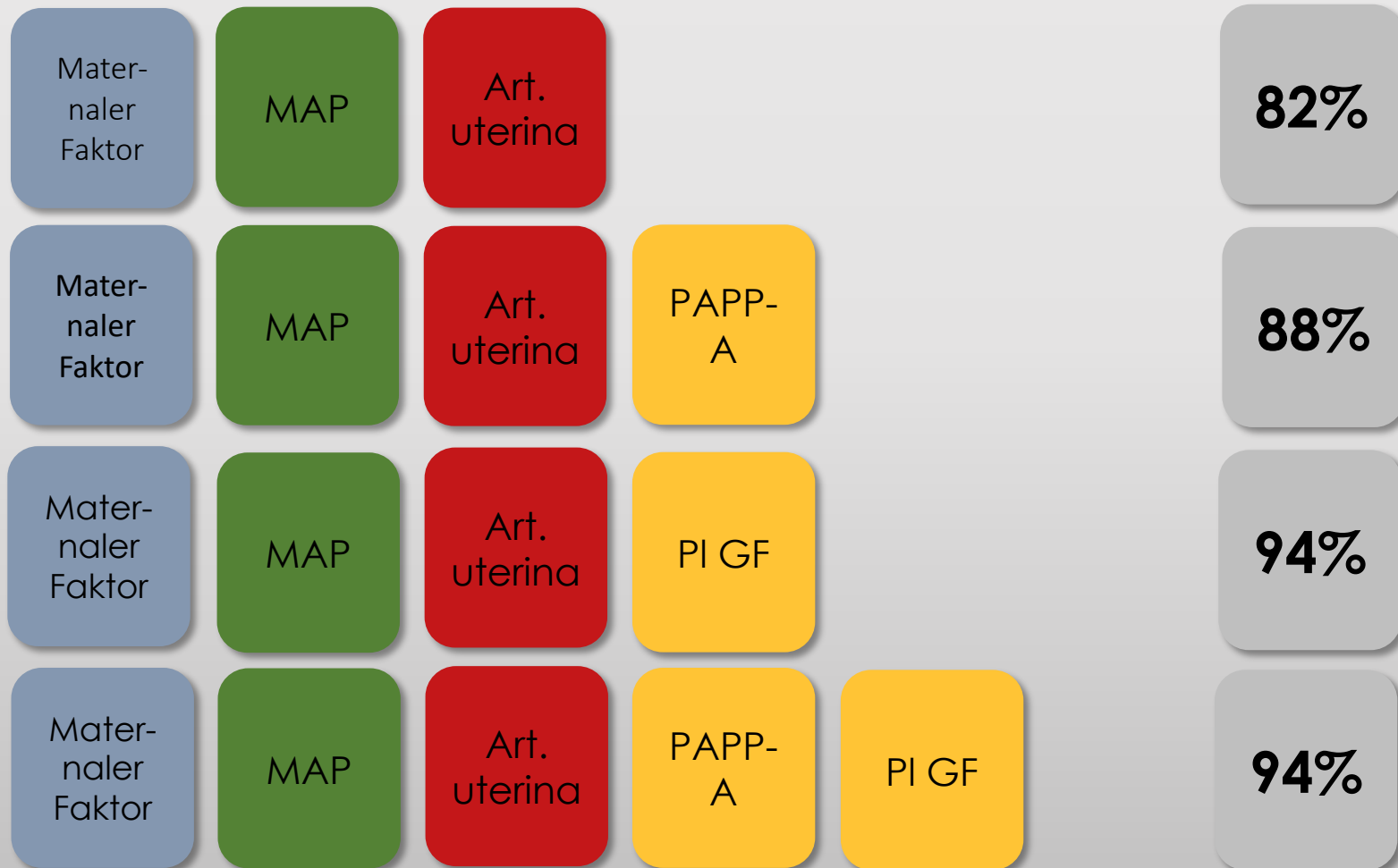
Gestationsdiabetes

x ? Hydrops fetalis

Trisomien

Blasenmole

Detektionsrate PE < 32 SSW (5% FPR)





kozlowski@praenatal.de

