



NIPT und Ultraschall

Peter Kozlowski
praenatal.de

Praxisseminar
4. September 2019

COI: Keine Interessenkonflikte



ETS, NIPT und Microarray in Europa

Land	D	A	CH	UK	DK	NL
ETS	Selbstzahler	keine Kosten (Klinik)	keine Kosten	keine Kosten	keine Kosten	keine Kosten >35
NIPT	Selbstzahler	Selbstzahler	>1:1.000 kostenfrei	>1:150 kostenfrei	>1:300 kostenfrei (nur DS)	>1:200 kostenfrei
Micro-array (CMA)	nein	ja	ja	ja first line	ja	ja
Abbruch bei med. Indikation	ohne Frist	ohne Frist	ohne Frist	ohne Frist	bis 22 w letale F. ohne Frist	bis 24 w



ETS vs. cfDNA in NL

Kosten uitgebreid gesprek (counselingsgesprek)

	Wie komt in aanmerking?	Wie betaalt?
Uitgebreid gesprek over screening op down-, edwards- en patau syndroom en de 20 weken echo	Alle zwangeren	Betaald vanuit de basisverzekering. Geen gevolgen voor eigen risico.

[Naar boven](#)

Screening down-, edwards- en patau syndroom en 20 weken echo

	Wie komt in aanmerking?	Wie betaalt?
Combinatietest	Alle zwangeren, tenzij u een medische indicatie voor vervolgonderzoek (prenatale diagnostiek) heeft.	Zwangere betaalt €170,13 (bij eenling zwangerschap). Soms betaalt een aanvullende verzekering de test. Informeer bij uw zorgverzekeraar.
NIPT (TRIDENT-2)	Alle zwangeren, tenzij u een medische indicatie voor vervolgonderzoek (prenatale diagnostiek) heeft.	Zwangere betaalt €175.
20 weken echo	Alle zwangeren, tenzij u een medische indicatie voor vervolgonderzoek (prenatale diagnostiek) heeft.	Betaald vanuit de basisverzekering. Geen gevolgen voor eigen risico.

[Naar boven](#)



KONSENSPAPIER NIPT

Aufnahme des „nicht-invasiven Pränataltests“ (NIPT) in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung – Thesen

Das Konsensus-Treffen zwischen Vertretern des Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V., Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V., Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. und Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. am 20. Mai 2019 in Bonn hat sich auf folgende Thesen zum „nicht-invasiven Pränataltest“ verständigt:

Ein nicht-invasiver Pränataltest (NIPT) ermöglicht eine Analyse von zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut, aktuell mit hoher bzw. akzeptabler Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Veränderungen der Chromosomenzahl. Vor einer Überführung in die Patientenversorgung als einer von verschiedenen diagnostischen Bausteinen in der Mutterschaftsvorsorge sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

„ ... besonders bei altersunabhängiger Inanspruchnahme des NIPT besteht zusammengenommen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine fetale Fehlbildung, früh nach Geburt manifeste Krankheit oder strukturelle Chromosomenveränderung als für eine Trisomie der Chromosomen 13, 18 oder 21.

Durch adäquate Beratung muss bei unauffälligem NIPT der Eindruck einer scheinbaren Garantie von Gesundheit verhindert werden.“

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

Argyro Syngelaki^{1,2,3}, Teodora Chelemen^{1,2}, Themistoklis Dagklis¹, Lindsey Allan¹
and Kypros H. Nicolaides^{1,2,3*}

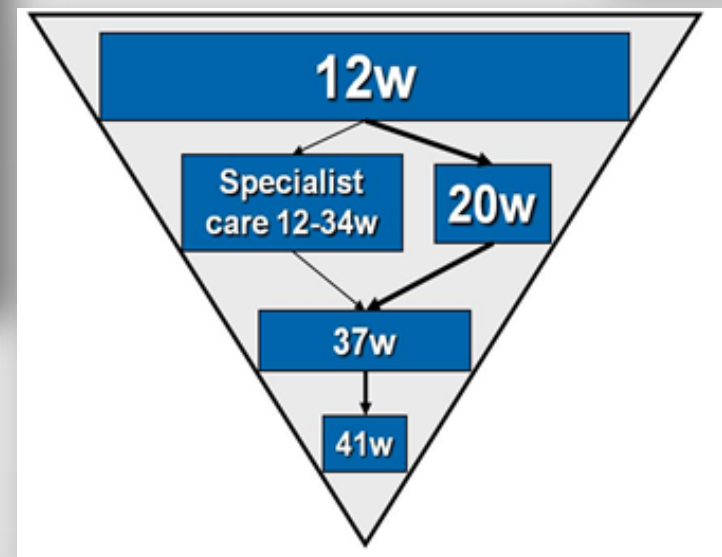
¹Harris Birthright Research Centre of Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

²Department of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, UK

³Department of Fetal Medicine, University College Hospital, London, UK

45.191 Schwangerschaften 11–13 Wochen
332 Aneuploidien (ausgeschlossen)
488 Fetale Anomalien
213 (43,6%) entdeckt

100% Exencephalie, Holoprosencephalie, Omphalocele, Megazystis
77% Fehlen von Händen u/o Füßen
50% Zwerchfellhernien
50% Letale Skelettdysplasien
34% Schwere Herzfehler
14% Spina bifida aperta



Nicolaides 2011

Syngelaki 2011 Prenat Diagn



NT und Schwangerschaftsausgang

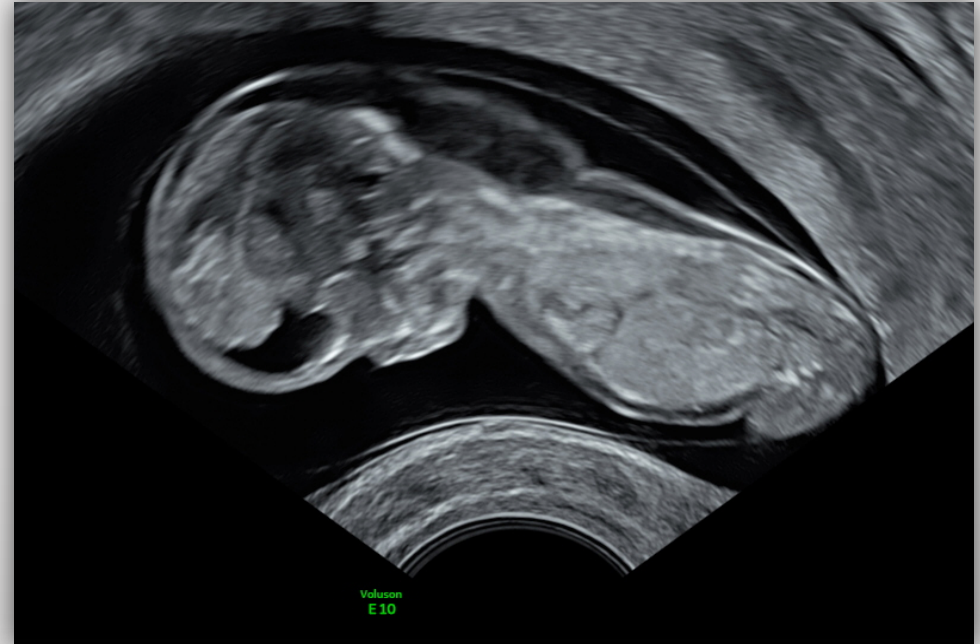
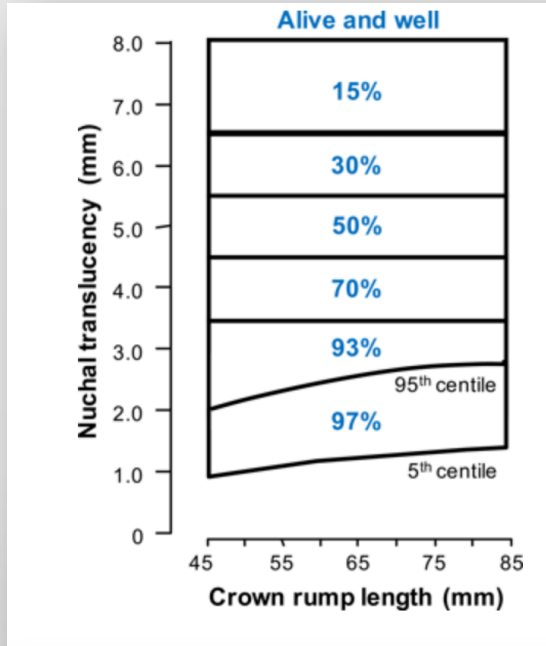


Table I Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of chromosomal defects, miscarriage, or fetal death and major fetal abnormalities

Nuchal translucency	Chromosomal defects ²	Fetal death ⁸⁻¹⁰	Major fetal abnormalities ⁸⁻¹⁰	Alive and well
<95th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95th-99th centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
> 6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

In the last column is the estimated prevalence of delivery of a healthy baby with no major abnormalities.

Frühe Organdiagnostik

11⁺⁰ bis 13⁺⁶



► **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

- ✓ > 50% der schweren Fehlbildungen werden erkannt
- ✓ weiterführende Diagnostik wird früh initiiert
- ✓ transportiert pränatalmedizinische Beratung
- in Deutschland keine GKV-Leistung, nicht in Richtlinien
- häufig als Trisomie-Screening verstanden



Altersabhängige Anomalien

- Trisomie 21, 18, 13
- Seltene autosomale Trisomien
- 47,XXY
- TFM (echte fetale Mosaik)
- 45,X Mosaik > 30%



Häufigkeiten genetischer Anomalien

Alter	Gesamt	Trisomie 21	Strukturdefekte mikroskopisch erkennbar*	Strukturdefekte nur durch CMA erkennbar**
20	1:179	1:2000	1:555	1:270
30	1:159	1:1111	1:384	1:270
35	1:108	1:400	1:178	1:270
40	1:51	1:117	1:63	1:270
45	1:17	1:35	1:19	1:270

Häufigkeit der Lebendgeburten mit genetischer Anomalie

* Mikroskopisch mit klinischer Relevanz

** Submikroskopisch bei frühmanifestierender Erkrankung



Diagnostische Punktionen (GKV)

GOP	2003	2013	2014	2015	2016	2017
01781 – AZ -	54.393	17.809	14.516	12.330	10.931	9.265
01787 – CVS -	4.493	4.611	4.389	4.101	4.244	4.112
Summe	58.886	22.420	18.905	16.431	15.175	13.377



Diagnostische Punktionen

Verlustrisiko ist mit oder ohne Punktion korreliert mit

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



PE-Risikoevaluation im 1. Trimenon

Mater-
naler
Faktor

Parität, PE-Anamnese, Ethnizität, BMI,
Diabetes, Nikotin

MAP

Standardisierte Messung

Art.
uterina

Eigene Unschärfe und Interobserver-Streuung
berücksichtigen

PAPP-A

PI GF

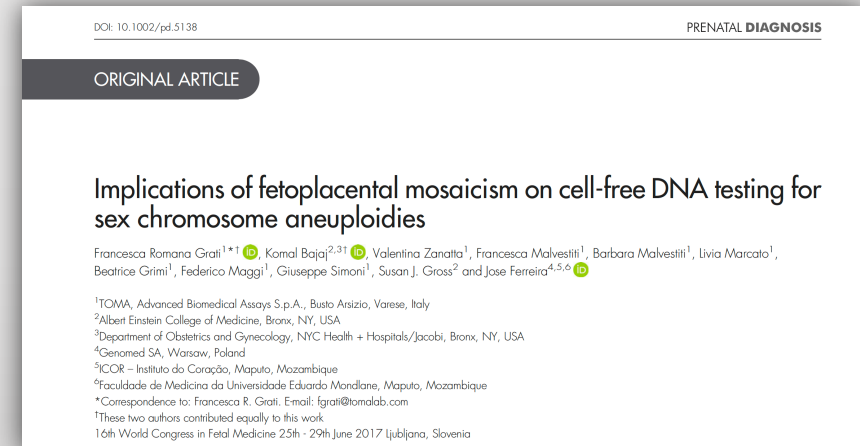


Test	Hersteller Anbieter	Prinzip	Screeningparameter außer 21,18,13,X,Y	€
fetalis	amedes	targeted paired-end	45,X	269
harmony	Roche cenata	targeted SNP für FF	SCA 22q11.2	249-269-299 +35
Panorama	Natera	SNP	Triploidie SCA, Triploidie, mo/di 22q11 1p36, 5p, PWS/AS	269 329 379 479
PraenaTest	LifeCodexx	qPCR random MPS	nur 21 +18,13 +18,13,SCA 22q11.2	129 249 299 +39
prenatalis	Illumina medicover MVZ	MPS (Verify)	SCA	428 545
Previa	Eluthia NIFTY 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



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 gescrönt





Maternal bedingte Diskrepanzen

Genet Med. 2017 Dec 7. doi: 10.1038/gim.2017.219. [Epub ahead of print]

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

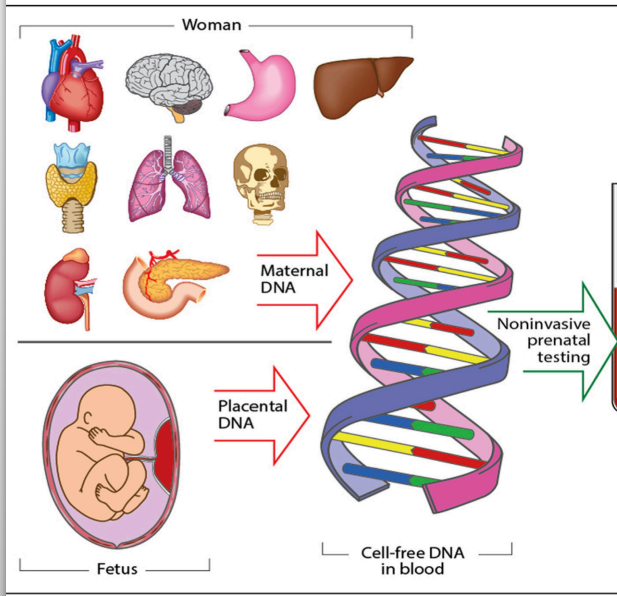
Bianchi DW¹.

Author information

Abstract

Circulating DNA fragments in a pregnant woman's plasma

H. Skrzypek, L. Hui / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 42 (2017) 26–38



- B12-Mangel (DNA-Synthese)
- Autoimmunerkrankungen
- Intrahepatische Cholestase
- Tumoren
- SCA Anomalien
- Copy number variants
- Mosaike



Mikrodeletions-Screening

Deletion	Häufigkeit	Größe in Mb	Besonderheiten
1p36	1 : 5.000	1,5 – 10	Maternale Deletion in 20/32 Fällen (Helgeson 2015)
5p15.2	1 : 50.000	10 – 45 Mb	Gute Detektion, Cave Prävalenz
Prader-Willi-Syndrom	1 : 10.000	5 – 7 Mb*	70% paternal* 20% mat UPD
Angelman-Syndrom	1 : 15:000	5 – 7 Mb*	70% maternal* 10% pat UPD
22q11.2	1 : 1.000 ?	3 Mb*	75%*



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



Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis

M. M. GIL^{1,2,3} , S. GALEVA^{1,4}, J. JANI⁵ , L. KONSTANTINIDOU¹, R. AKOLEKAR^{4,6} ,
M. N. PLANA^{7,8} and K. H. NICOLAIDES¹

1.122 Zwillinge

4,6% kein Ergebnis

6,5% kein Karyotyp (Verlust oder lost to follow up)

16 von 17 Trisomie 21 korrekt

9 von 10 Trisomie 18 korrekt

1 von 2 Trisomie 13 korrekt

6 von 997 Befunden falsch positiv

Gil 2019 UOG



„Erst orientieren,
dann
entscheiden“

US-Screening 1
8⁺⁰ bis 11⁺⁶

Organdiagnostik
12⁺⁰ bis 13⁺⁶

Screening
PE

PL GF

Screening
Genetik

β-HCG
PAPP-A

CVS
ab 11⁺¹

cf DNA
12⁺⁰

AC
ab 15⁺¹

Nur US

Feindiagnostik
20⁺⁰ bis 22⁺⁰

„Ich will ein
Maximum an
Wissen“

US-Screening 1
8⁺⁰ bis 11⁺⁶

Organdiagnostik
12⁺⁰ bis 13⁺⁶

Screening
PE

PL GF

CVS
ab 11⁺¹

AC
ab 15⁺¹

Feindiagnostik
20⁺⁰ bis 22⁺⁰

„cfDNA so
früh wie
möglich“

US-Screening 1
8⁺⁰ bis 11⁺⁶

cf DNA
10⁺⁰

Organdiagnostik
12⁺⁰ bis 13⁺⁶

Feindiagnostik
20⁺⁰ bis 22⁺⁰

„Trisomie-
Screening
reicht aus“

US-Screening 1
8⁺⁰ bis 11⁺⁶

cf DNA
10⁺⁰

US-Screening 2
18⁺⁰ bis 21⁺⁶