Pränataldiagnostik und NIPT heute

COI:
Keine Interessenkonflikte

Peter Kozlowski
praenatal.de

15. Nordthüringer Ultraschalltagung
Hochschule Nordhausen 23. Februar 2019

ETS vs. cfDNA in NL

Kosten uitgebreid gesprek (counselingsgesprek)

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

Naar boven

Screening down-, edwards- en patausyndroom en 20 wekenecho

	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 wekenecho	Alle zwangeren, tenzij u een medische indicatie voor vervolgonderzoek (prenatale diagnostiek) heeft.	Betaald vanuit de basisverzekering. Geen gevolgen voor eigen risico.

Naar boven

Bewundern

Einfach mal Zeit zu zweit. Zurücklehnen, Kerzen anzünden und genießen! Bestaunen Sie sich selbst! Ideal für Mütter und Väter, die ihr Baby in aller Ruhe bewundern und das Zusammensein genießen wollen.

- ✓ 3 Tage lang mieten
- ✓ 9 Ultraschallsitzungen von jeweils 10 Minuten Dauer
- ✓ Einschließlich kostenloser Bildspeicherung
- ✓ Sie zahlen nur für die Nutzung
- ✓ LazyLastDay

€79,00

€6,60 pro ultraschall

Reines Glück

Feiern Sie Ihre Schwangerschaft gemeinsam mit Ihren Liebsten und teilen Sie Ihr Glück – es ist wunderbar! Lassen Sie sich durch Ihren kleinen Liebling näher zusammenbringen und schauen Sie sich gemeinsam das Wunder in Ihrem Bauch an. Es ist unglaublich.

- ✓ 7 Tage lang mieten
- ✓ 21 Ultraschallsitzungen von jeweils 10 Minuten Dauer
- ✓ Einschließlich kostenloser Bildspeicherung
- ✓ Sie zahlen nur für die Nutzung
- ✓ LazyLastDay

€99,00

€4,10 pro ultraschall

Gemeinsam

Neun Monate sind ziemlich lange. Sorgen Sie dafür, dass die Elternschaft ein Stückchen näher rückt, lassen Sie es wahr werden. Lernen Sie Ihren kleinen Liebling heute schon kennen. Genießen Sie es, tauchen Sie vollständig ein, worauf warten Sie noch?

- ✓ 14 Tage lang mieten
- ✓ 42 Ultraschallsitzungen von jeweils 10 Minuten Dauer
- ✓ Einschließlich kostenloser Bildspeicherung
- ✓ Sie zahlen nur für die Nutzung
- ✓ LazyLastDay

€119,00

€2,65 pro ultraschall

Entdecken

Verpassen Sie keinen Moment, erleben Sie die Entwicklung Ihres Babys und genießen Sie alles, was in Ihrem Bauch passiert. Fühlen Sie das Glück und die unvorstellbare Liebe, wenn Sie Ihr Kind zum ersten Mal sehen – jeden Tag aufs Neue.

- ✓ 30 Tage lang mieten
- ✓ 93 Ultraschallsitzungen von jeweils 10 Minuten Dauer
- ✓ Einschließlich kostenloser Bildspeicherung
- ✓ Sie zahlen nur für die Nutzung
- ✓ LazyLastDay

€169,00

€1,75 pro ultraschall

Mail: support@mybabywatcher.com

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	249-269-299 +35
Panorama	Natera	SNP	SCA, Triploidie, mo/di 22q11 1p35, 5p, PWS/AS	329 + 50 +100
PraenaTest	LifeCodexx	qPCR random MPS	SCA 22q11	199-269 +30
prenatalis	Illumina	MPS (Verify)	SCA	428 545
Previa	Eluthia	MPS PCR (IONA)	keine	269
Maternit21 Maternit21PLUS MaternitGenome	Sequenom	MPS	22q11, 1p36, PWS/AS, 5p del > 7Mb	
Visibility Verify Verify plus	Illumina	MPS	21 -- 1p36, 4p, 5p, 15q11, 22q11	

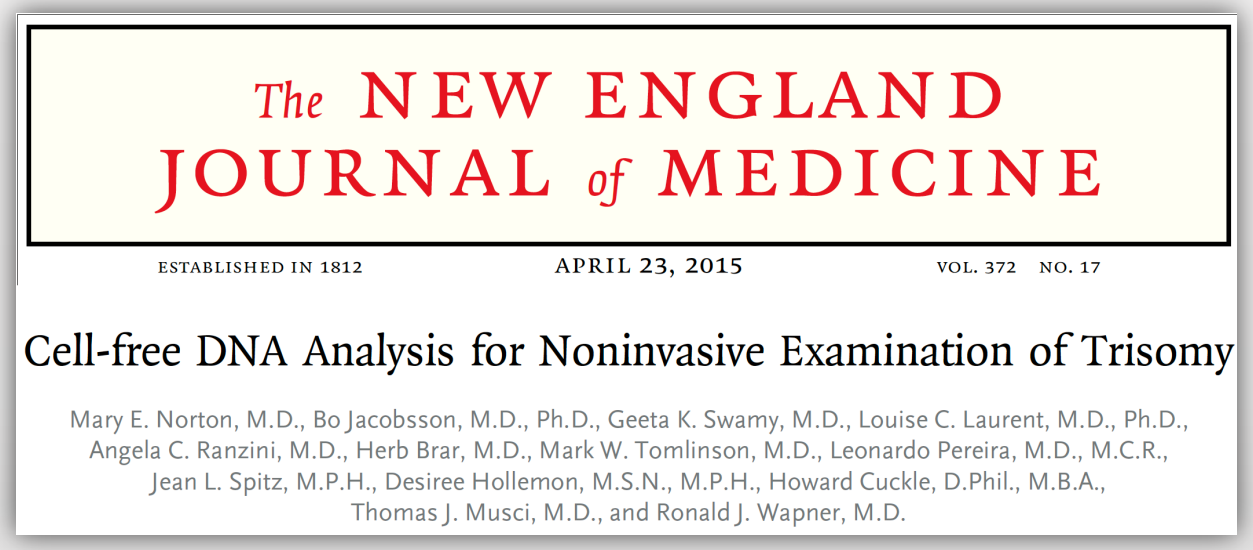
Genetisches Screening

▶ **Tab. 4** Studienparameter des Screenings an zellfreier DNA im bivariaten metaanalytischen Verfahren (nach Taylor-Phillips [55]).

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

DR: Detektionsrate, FÜR: Falsch positiv Rate, PPV: positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert.

Bewertung der „failed results“



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 APRIL 23, 2015 VOL. 372 NO. 17

Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy

Mary E. Norton, M.D., Bo Jacobsson, M.D., Ph.D., Geeta K. Swamy, M.D., Louise C. Laurent, M.D., Ph.D., Angela C. Ranzini, M.D., Herb Brar, M.D., Mark W. Tomlinson, M.D., Leonardo Pereira, M.D., M.C.R., Jean L. Spitz, M.P.H., Desiree Hollemon, M.S.N., M.P.H., Howard Cuckle, D.Phil., M.B.A., Thomas J. Musci, M.D., and Ronald J. Wapner, M.D.

3% Versager

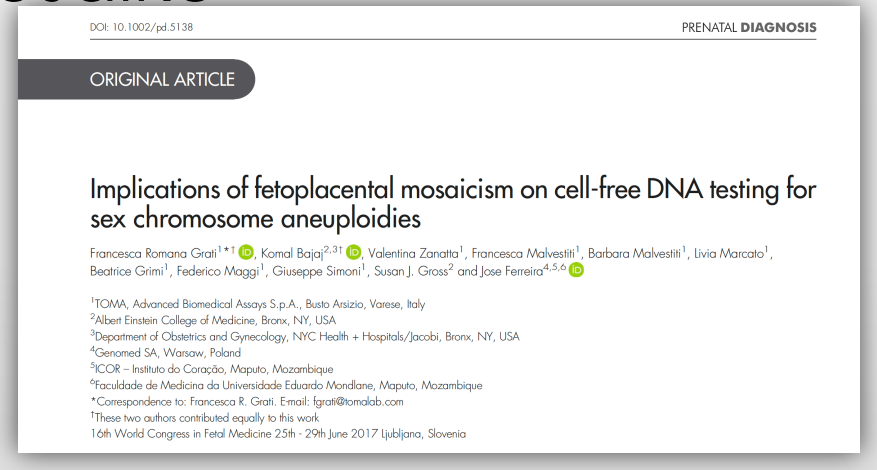
Rate pathol. Befunde bis 10x höher

den negativen zurechnen -> Sensitivität sinkt

den positiven zurechnen -> FPR steigt

Ursachen diskrepanter Befunde

niedrige plazentare (fetale) Fraktion
begrenzte plazentare Mosaike
fetoplazentare Mosaike



DOI: 10.1002/pd.5138 PRENATAL DIAGNOSIS

ORIGINAL ARTICLE

Implications of fetoplacental mosaicism on cell-free DNA testing for sex chromosome aneuploidies

Francesca Romana Grati[1*†], Komal Bajaj[2,3†], Valentina Zanatta[1], Francesca Malvestiti[1], Barbara Malvestiti[1], Livia Marcato[1], Beatrice Grimi[1], Federico Maggi[1], Giuseppe Simoni[1], Susan J. Gross[2] and Jose Ferreira[4,5,6]

[1]TOMA, Advanced Biomedical Assays S.p.A., Busto Arsizio, Varese, Italy
[2]Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA
[3]Department of Obstetrics and Gynecology, NYC Health + Hospitals/Jacobi, Bronx, NY, USA
[4]Genomed SA, Warsaw, Poland
[5]ICOR – Instituto do Coração, Maputo, Mozambique
[6]Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, Mozambique
*Correspondence to: Francesca R. Grati. E-mail: fgrati@tomalab.com
†These two authors contributed equally to this work
16th World Congress in Fetal Medicine 25th - 29th June 2017 Ljubljana, Slovenia

vanishing twin
maternale Anomalie des Karyotyps
okkultes maternales Malignom

Grati 2017 Prenat Diagn

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 DW[1].

Author information

Abstract

Circulating DNA fragments in a pregnant woman's plasma
Prenatal sequencing to noninvasively screen for fetal chro
therefore reflect the maternal as well as the fetoplacental
possibility of detecting maternal genomic imbalance, this s
result include disorders that affect the size and metabolisr
cholestasis of pregnancy. Similarly, maternal tumors, both
deletions. Bioinformatics algorithms can subsequently inte
reports of fetal monosomies or test failures. Maternal sex-
results that are discordant with fetal ultrasound examinati
aneuploidies can also skew interpretation. A maternal etio
cell-free DNA test failures, false-positive and false-negativ
reporting maternal incidental findings.GENETICS in MED
doi:10.1038/gim.2017.219.

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

Bianchi 2017 Genet Med

Neu entdeckte Befunde >10 SSW

Ultrasound Obstet Gynecol 2017; **49**: 465–469
Published online 1 March 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.15995

Utility of ultrasound examination at 10–14 weeks prior to cell-free DNA screening for fetal aneuploidy

N. L. VORA*, S. ROBINSON†, E. E. HARDISTY* and D. M. STAMILIO*

**Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA; †School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA*

Table 2 First-trimester ultrasound findings with potential to change genetic testing strategy in 2337 women of advanced maternal age who were eligible for cell-free DNA testing for fetal aneuploidy

Ultrasound finding	n *(%)*
Non-viable fetus	153 (6.5)
Revision of gestational dating	126 (5.4)
Fetal anomaly	68 (2.9)
Multiple gestation (new finding)	32 (1.4)
Cotwin demise	5 (0.2)
Total	377 (16.1)*

*There were 384 findings in 377 pregnancies.

Vora 2017 UOG

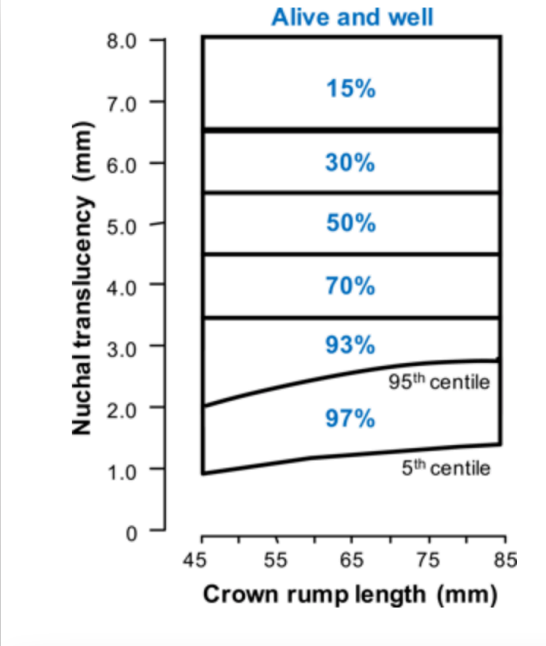
Frühe Organdiagnostik
11^{+0} bis 13^{+6}
incl. NT-Messung

▶ **Tab. 2** Kategorien der Erkennbarkeit wichtiger Fehlbildungen bei 11^{+0} – 13^{+6} Wochen.

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

- > 50% der schweren Fehlbildungen werden erkannt
- weiterführende Diagnostik wird früh initiiert
- transportiert pränatalmedizinische Beratung
- bekräftigt ärztliche Autorität
- Wer soll die frühe Organdiagnostik durchführen?

NT und Schwangerschaftsausgang



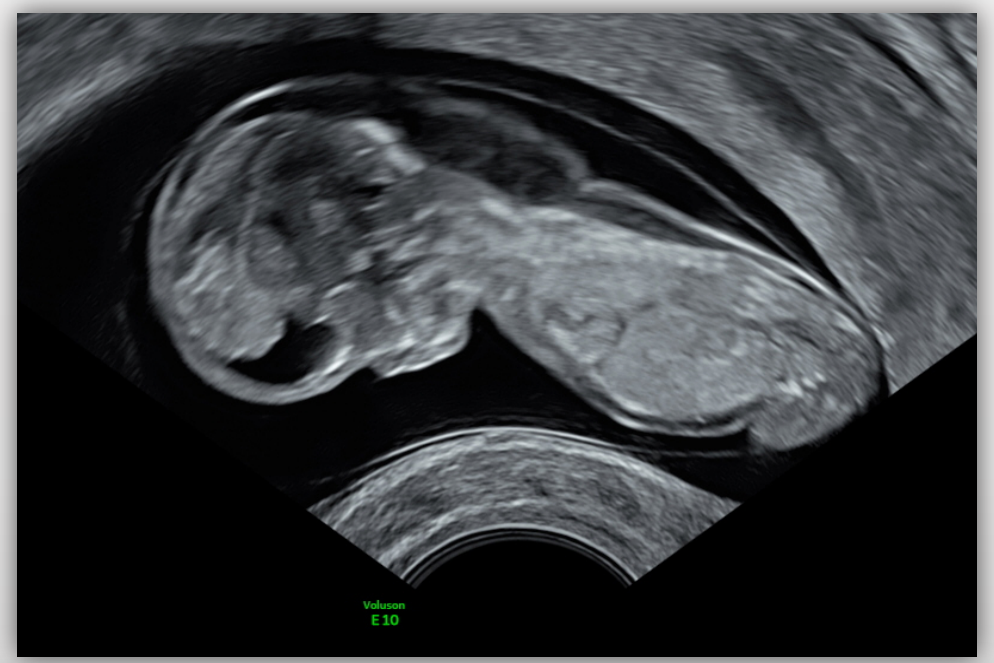


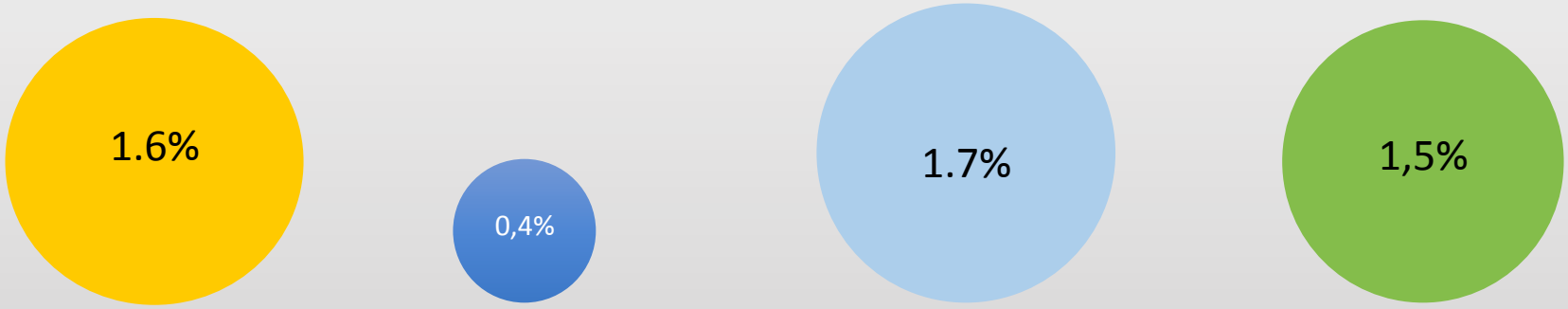
Table I Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of chromosomal defects, miscarriage, or fetal death and major fetal abnormalities

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.

Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

Lebensalter **40** Jahre



Trisomien X, Y, SCA

Zytogenetik

Molekulargenetik (< 7 Mb)

Fehlbildungen

Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

Lebensalter **25** Jahre

Trisomien X, Y, SCA

Zytogenetik

Molekulargenetik (< 7 Mb)

Fehlbildungen

ETS und genetische Anomalien

► **Tab. 6** Häufigkeit chromosomaler Anomalien in Abhängigkeit von ETS-Befund und NT-Breite. (Publikationen ohne Einschluss chromosomaler Microarrays).

Autor	Kriterium	n	Karyotyppa-thologisch (%)	Anteil aller pathol. Karyotypen (%)	davon Triso-mien und SCA (%)	andere Anomalien (%)	Anteil aller anderen Anomalien
Kagan 2006 [88]	NT > 95. Perz.	11 315	2168 (19,2)	100	2014 (92,9)	154 (7,1)	100
	NT ≥ 3,5 mm	4206	1661 (39,4)	76,6	1557 (93,7)	104 (6,3)	67,5
Äyräs 2013 [89]	NT > 95. Perz.	1063	224 (21,5)	100	206 (91,9)	18 (8,0)	100
	NT ≥ 3,5 mm	384	159 (41,4)	71,0	145 (91,2)	14 (8,8)	77,8
Petersen 2014 [87]	NT < 95. Perz.	209 257	682 (0,33)	53,4	429 (62,9)	253 (37,1)	84,9
	NT ≥ 95. Perz.	5966	596 (10,0)	46,6	551 (92,4)	45 (7,6)	15,0
	NT ≥ 99. Perz.	1362	422 (31,0)	33,0	391 (92,6)	31 (7,3)	10,4
	Komb. ETS-Risik ≤ 1:300	185 620	352 (0,19)	31,4	174 (49,4)	178 (50,6)	67,9
	> 1:300	8018	770 (9,6)	68,6	686 (89,1)	84 (10,9)	32,1
	> 1:100	4002	667 (16,7)	59,4	603 (90,4)	64 (9,6)	24,4
	> 1:10	734	378 (51,5)	33,7	365 (96,5)	13 (3,5)	5,0

NT: Nackentransparenz, ETS: Ersttrimester-Screening, SCA: Anomalien der Geschlechtschromosomen. Besonderheiten der Studien: Kagan: Kollektiv nur NT > 95. Perzentile; nur Karyogramme, keine Array-CGH; keine Angabe über Anzahl der Feten mit Fehlbildungen; Äyräs: Kollektiv nur NT > 95. Perzentile; nur Karyogramme, keine Array-CGH; 74 mit Fehlbildungen; Petersen: keine Angabe über Anzahl der Feten mit Fehlbildungen; keine Aufgliederung nach Karyogramm und Array-CGH.

ETS und genetische Anomalien

▶ **Tab. 7** Häufigkeit chromosomaler Anomalien in Abhängigkeit von ETS-Befund und NT-Breite (Publikationen mit partiellem Einschluss chromosomaler Microarrays).

Autor	Kriterium	n	Karyotyp und CMA pathol. (%)	Anteil aller pathol. Karyotypen und CMA (%)	davon Trisomien 13, 18, 21 und SCA (%)	andere Aneuploidie	auffällige CMA (%)	Anteil aller pathol. CMA (%)
Maya 2017 [93]	NT ≤ 2,9 mm	462	8 (1,7)	21,1	2 (25)	2 (25)	4 (50)	40
	NT ≥ 3 mm	308	30 (9,7)	78,9	20 (66,6)	4 (13,3)	6 (20)	60
	NT ≥ 3,5 mm	138	19 (13,8)	50,0	13 (68,4)	3 (15,8)	3 (15,7)	30
Vogel 2017 [80]	Komb. ETS-Risiko > 1:300	575	51 (8,9)	100	28 (54,9)	8 (28,6)	13 (25,4)	100[1]
	Komb. ETS-Risiko > 1:100	274	35 (12,8)	68,0	23 (65,7)	5 (14,3)	5 (14,2)	38,4
	Komb. ETS-Risiko > 1:50	139	23 (16,5)	45,1	20 (86,9)	2 (8,7)	0 (0)	0

CMA: chromosomal microarray, SCA: Anomalien der Geschlechtschromosomen. Besonderheiten der Studien: Maya: isolierte NT, keine Fehlbildungen, nur pathologische CNVs; Vogel: isolierte NT ≥ 3,5 mm, keine Fehlbildungen, zusätzliche CMA-Befunde 6 „susceptibilty mutations“, 2 „likely pathogenic“.

[1] Keine Daten über das Kollektiv mit ETS-Risiko < 1:300.

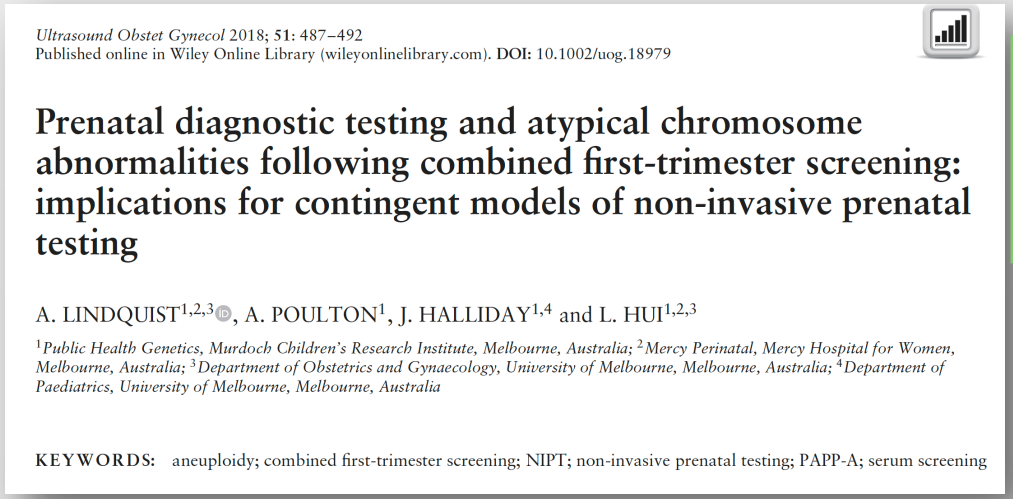
Mikroarray nach ETS-Befund

Comb FTS trisomy risk	% of total	% of total abnormalities	Tris 21,18,13 and SCA	CMA abnormality
>1:50	24%	17%	87%	4%
1:50 - 1:100	24%	9%	25%	50%
1:100 - 1:300	52%	5%	31%	50%

„Traditionelle“ bei ETS >1:50
„Atypische“ häufiger bei ETS1:100-1:300

Vogel 2018 UOG

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. POULTON[1], J. HALLIDAY[1,4] and L. HUI[1,2,3]

[1]*Public Health Genetics, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia;* [2]*Mercy Perinatal, Mercy Hospital for Women, Melbourne, Australia;* [3]*Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Australia;* [4]*Department 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, ß-HCG u/o PAPP-A >0,2 MoM
u/o US Strukturanomalie

Individuelle Serummarker sollten separat bewertet werden.

Lindquist 2018 UOG

Altersabhängige Anomalien

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

Zytogenetik oder Mikroarray ?

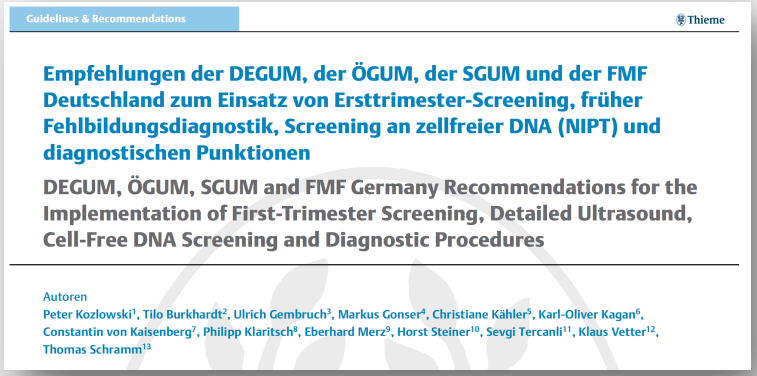
Frequency of fetal karyotype abnormalities in women undergoing invasive testing in the absence of ultrasound and other high-risk indications

Jose Carlos P. Ferreira[1,2*†], Francesca R. Grati[3†], Komal Bajaj[4], Francesca Malvestiti[3], Maria Beatrice Grimi[3], Anna Trotta[3], Rosaria Liuti[3], Silvia Milani[3], Lara Branca[3], Jacob Hartman[5], Federico Maggi[3], Giuseppe Simoni[3] and Susan J. Gross[4]

n=129.263 Zyto
n= 3.297 CMA

Alter	Wahrscheinlichkeit einer Anomalie		**Keine** Trisomie 21,18,13, SCA	
	Zytogenetik	+ Mikroarray	Zytogenetik	+ Mikroarray
20	1: 260	1: 49	46 %	90 %
25	1: 213	1: 47	40 %	87 %
30	1: 146	1: 43	30 %	79 %
35	1: 79	1: 34	20 %	65 %
40	1: 35	1: 22	13 %	45 %
45	1: 13	1: 11	9 %	25 %

Ferreira and Grati 2016 Prenat Diag, Wapner 2012 N Engl J Med



Diagnostische Punktion diskutieren bei

- Fehlbildungen
- früher Wachstumsrestriktion
- NT > 95. Perzentile
- erhöhtem ETS-Risiko
- PAPP-A <0,2 MoM oder fßHCG <0,2 oder > 5MoM
- cfDNA auffällig oder Testversager
- mütterlichem Wunsch

Kozlowski et al 2018 EJU

Diagnostische Punktionen

Verlustrisiko korreliert mit oder ohne Punktion

mit

- Alter
- BMI
- hohem ß-HCG
- niedrigem PAPP-A
- Blutung
- Variable: Erfahrung der Punkteure

Mikrodeletions-Syndrome

- unabhängig vom mütterlichen Alter
- mehrere molekulargenetische Ursachen
- variable Penetranz
- Geringe Prävalenzen
- begrenzte plazentare Mosaike
- Vanishing twins
- bei 1,7% aller sonographisch unauffälligen Feten
- prospektive Studien praktisch unmöglich

Screening auf microdel?

Name	Position of deletion	Frequency	Phenotype	Refs
DiGeorge syndrome (DGS)	22q11.2	1:1000	Cardiac abnormalities; thymic aplasia; immune conditions; endocrine, genitourinary, and gastrointestinal problems; developmental delay.	46
1p36 deletion	1p36	1:5000	Developmental delay; dysmorphic craniofacial features; hypotonia; seizures; congenital heart defects.	47
16p12.2-p11.2 syndrome	16p12.2-p11.2	<1:1,000,000	Developmental delay; speech impairment; gastrointestinal problems; hypotonia; cardiovascular abnormalities; seizures; dysmorphic craniofacial features.	48,49
Angelman syndrome (AS; deletion of maternal allele)	15q11.2-q13	1:12 000–20 000	Severe developmental delay; speech impairment; ataxia; happy demeanor and excessive laughter.	50
Prader-Willi syndrome (PWS; deletion of paternal allele)	15q11.2-q13	1:10 000–30 000	Hypotonia; feeding difficulties in early infancy; obesity; hypogonadism; short stature; behavioural difficulties.	51
Cri-du-chat syndrome	5p	1:15 000–50 000	Developmental delay; microcephaly; dysmorphic features; hearing defects; short statures; ADHD; a high pitched, cat-like cry.	52
Wolf-Hirschhorn syndrome	4p16	1:20 000–50 000	Craniofacial dysmorphia (prominent forehead, hypertelorism, wide bridge of nose continuing to the forehead); seizures; developmental delay; intellectual disability.	53
Jacobsen syndrome	11q del	1:100 000	Developmental delay; growth restriction; congenital heart defects gastrointestinal, genital, skeletal and nervous system anomalies; dysmorphic features.	54
Van der Woude syndrome	1p32-p41	1:35 000: 100 000	Cleft lip and/or cleft palate, hypodontia, cerebral abnormalities, heart diseases, risk of developmental delay.	55
DiGeorge syndrome 2 (DGS2)	10p13-p14	1:200 000	Many overlapping features with DiGeorge syndrome: heart malformations, renal malformations, hypocalcaemia.	56,57
Langer-Giedion syndrome (Tricho-rhino-phalangeal syndrome)	8q	< 1: 1 000 000	Sparse, de-pigmented hair; short stature; mild to moderate intellectual disability; hearing impairment; joint pains; extoses.	58,59
2q33.1 deletion syndrome	2q33.1	Unknown	Learning difficulties; growth retardation; dysmorphic features; sparse hair; cleft	60,61

Advani 2017 Prenat Diagn

Positive und negative Prädiktion

Di George 22q 11	
Detektionsrate	80 %
Falsch-positiv-Rate	0,2 %
Prävalenz	**1:1.000**

PPV	28,6 %
NPV	99,9 %

gescreent	100.000	
	positiv	negativ
betroffen	80	20
nicht betroffen	200	99.700

Positive und negative Prädiktion

Wolf-Hirschhorn (4p), Cri du chat (5p)	
Detektionsrate	80 %
Falsch-positiv-Rate	0,2 %
Prävalenz	**1:20.000**

PPV	2,0 %
NPV	99,9 %

gescreent	100.000	
	positiv	negativ
betroffen	4	1
nicht betroffen	200	99.795