



Pränatale Diagnostik: Stand 2022

Peter Kozlowski

Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf

kozlowski@praenatal.de



Seminar Wintersemester 2021/22



praenatal.de

Praenatal-Medizin und Genetik

praenatal.de ist eine eigenständige fachübergreifende ärztliche Partnerschaftsgesellschaft von Frauenärzten und Humangenetikern

praenatal.de ▾

Ärzte & Team

Leistungen ▾

Entscheidungsfindung ▾

Häufige Fragen

Terminvergabe ▾

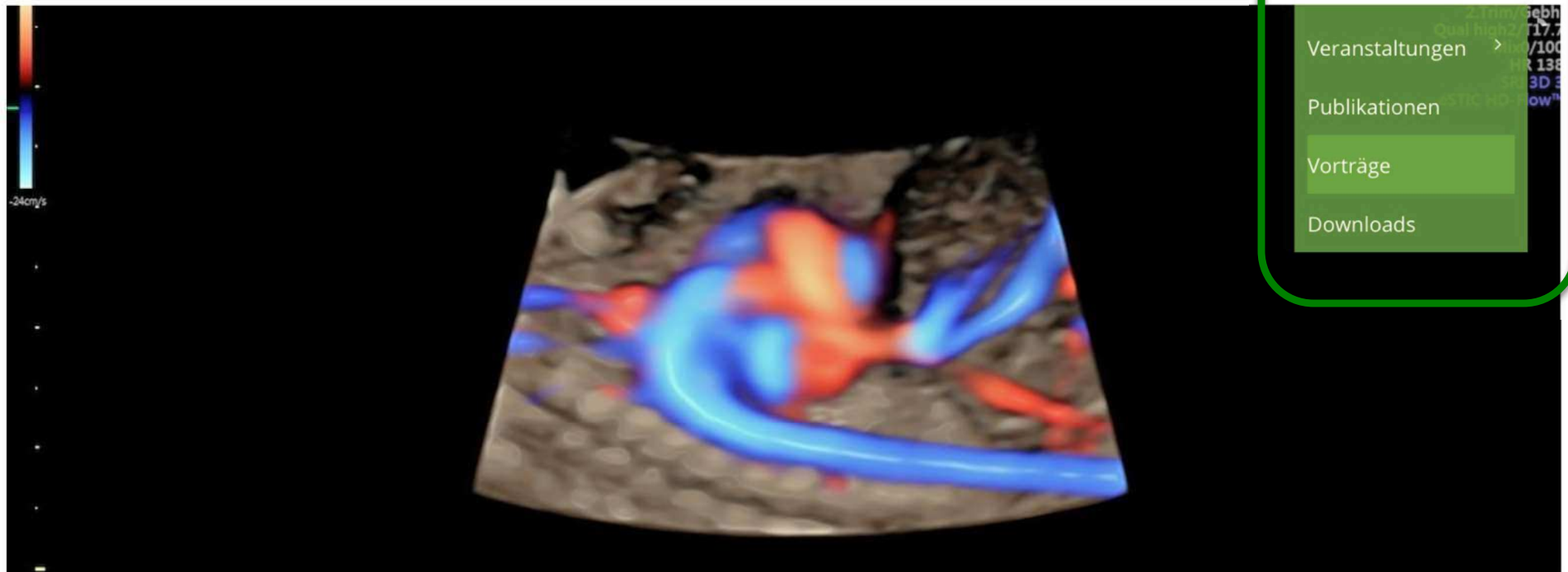
für Ärzte ▾

Veranstaltungen

Publikationen

Vorträge

Downloads

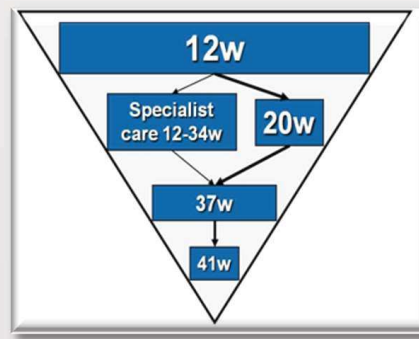


Pränatale Diagnostik und Genetik Düsseldorf

Herzlich willkommen bei praenatal.de

Pränatale Diagnostik, Feindiagnostik, Organsonografie, Genetische Beratung, DNA-Test, Fetale Therapie - praenatal.de in Düsseldorf zählt zu den führenden Einrichtungen in der pränatalen Medizin und Genetik in Deutschland. Auf Basis höchster medizinischer Standards und unserer mehr als 25-jährigen Erfahrung beraten und betreuen wir Sie umfassend. Wir begleiten Sie in **Entscheidungsfragen**. Bei praenatal.de steht Ihnen das gesamte Spektrum der **pränatalen Diagnostik** zur Verfügung, auch als Selbstzahlerleistung. Wir arbeiten in enger Abstimmung mit Ihrer Frauenärztin/Ihrem Frauenarzt. Wie ein Termin bei uns genau abläuft, erfahren Sie **hier**.

Pränatale Risiken



**Prae-
eklampsie**
FGR

**Struktur-
anomalien**

Fehlbildung

**An-
euploidien**

**Molekular-
genetisch
erfassbare
Anomalien**



Pränatale Tests

Biochemie

β-HCG
PAPP-A
PIGF

Doppler
Mat. Faktor

Screening
an
zellfreier
DNA

Frühe
Organ-
Diagnostik
11⁺⁰ bis
13⁺⁶

Zytogenetik

FisH

CMA
Array-CGH
SNP
Genpanels
Exom



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}

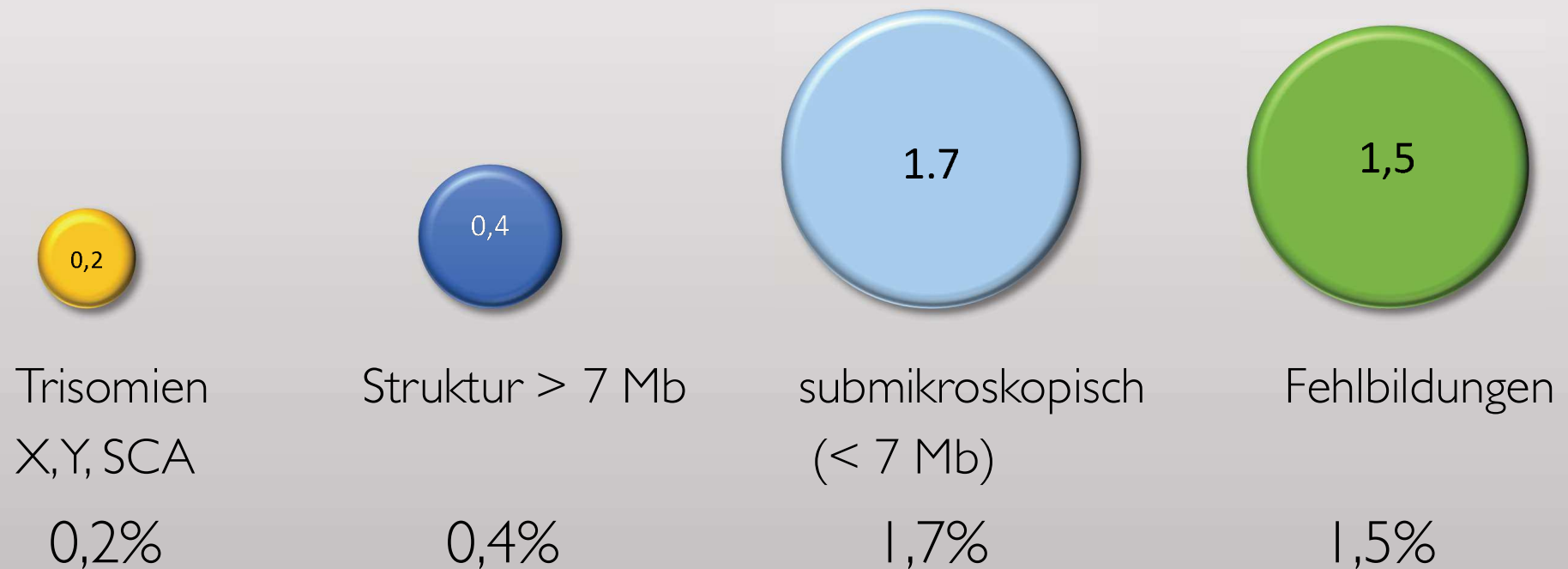
AC
ab 15^{+1}

NIPT
ab ?



Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

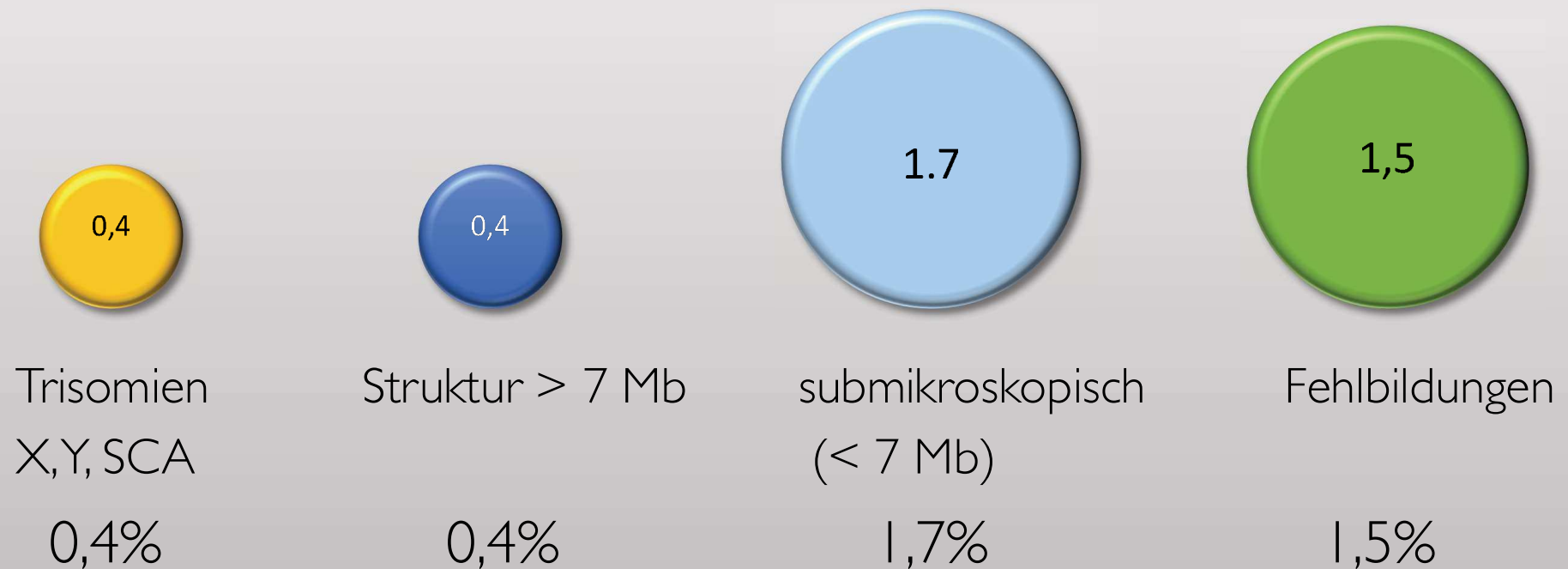
Lebensalter 25 Jahre





Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

Lebensalter 30 Jahre





Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

Lebensalter 35 Jahre



Trisomien
X,Y, SCA

0,7%



Struktur > 7 Mb

0,4%



submikroskopisch
(< 7 Mb)

1,7%



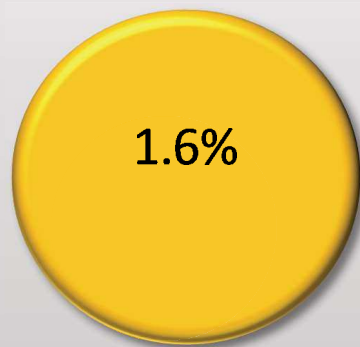
Fehlbildungen

1,5%



Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

Lebensalter 40 Jahre



Trisomien
X,Y, SCA

1,6%



Struktur > 7 Mb

0,4%



submikroskopisch
(< 7 Mb)

1,7%



Fehlbildungen

1,5%



Altersabhängige Anomalien

- Trisomie 21, 18, 13
- Seltene autosomale Trisomien
- 47,XXY
- 45,X
- Fetale Mosaik (TFM)



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



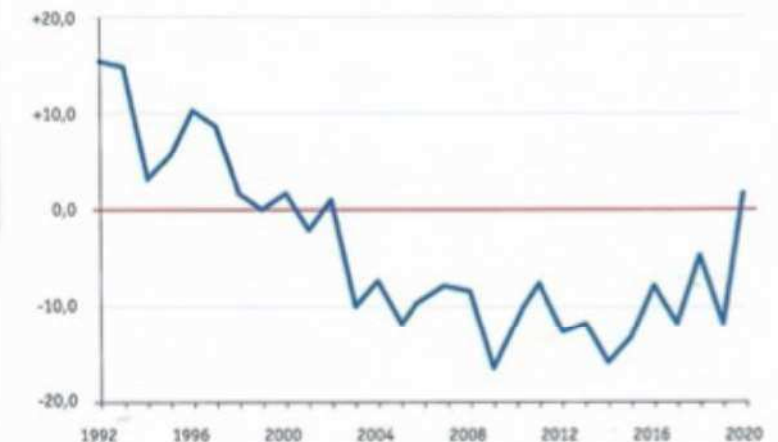
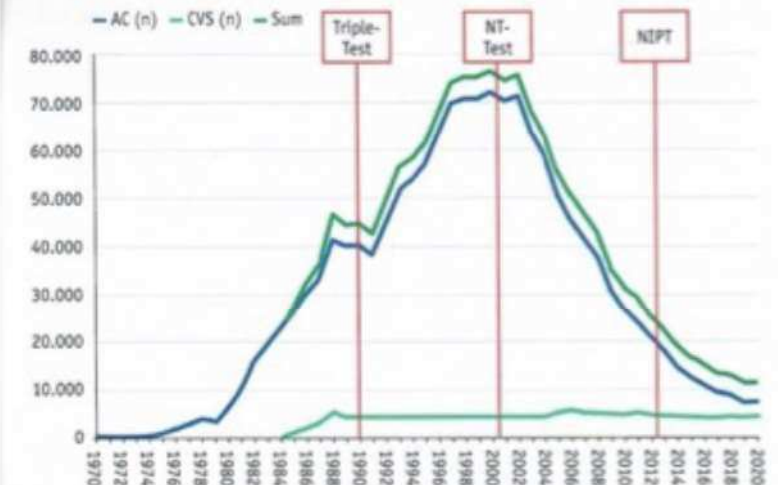
Anomalien jenseits von Trisomie 21,18,13

- 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



Diagnostische Punktionen 1970-2020

Jahr	AZ	CVS	Summe
1970	6	-	6
1980	6.500	-	6.500
1990	40.361	4.300	44.661
2000	72.260	4.300	76.560
2010	26.691	4.746	31.347
2020	7.182	4.284	11.466



Kähler 2021
Scharf 2021

**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**

**DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the
Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound,
Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures**

Autoren

Peter Kozłowski¹, Tilo Burkhardt², Ulrich Gombusch³, Markus Gonsler⁴, Christiane Köhler⁵, Karl-Oliver Kagan⁶,
Constantin von Kaisenberg⁷, Philipp Klaritsch⁸, Eberhard Merz⁹, Horst Steiner¹⁰, Sevgi Tercanli¹¹, Klaus Vetter¹²,
Thomas Schramm¹³

Diagnostische Punktion diskutieren bei

2019 UiM/EJU

- Fehlbildungen
- früher Wachstumsrestriktion
- NT > 95. Perzentile
- erhöhtem ETS-Risiko
- PAPP-A < 0,2 MoM u/o fβHCG < 0,2 MoM
- cfDNA auffällig
- cfDNA Testversager
- mütterlichem Wunsch



8+1 -12+0

18+1 - 22+0

11+1 -15+0

15+1 - 18+0

17+1 -20+0

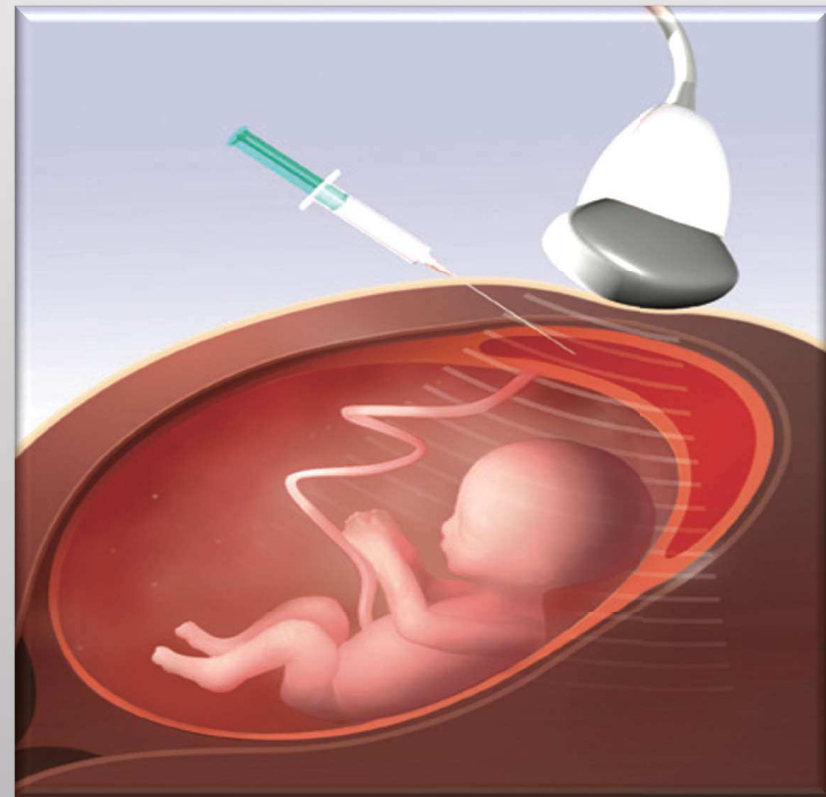
20+1 - 22+0



Chorionzottenbiopsie
(CVS)

Diagnostische Punktion

incl. gezielter US-
Diagnostik





8+1 -12+0

18+1 - 22+0

11+1 – 15+0

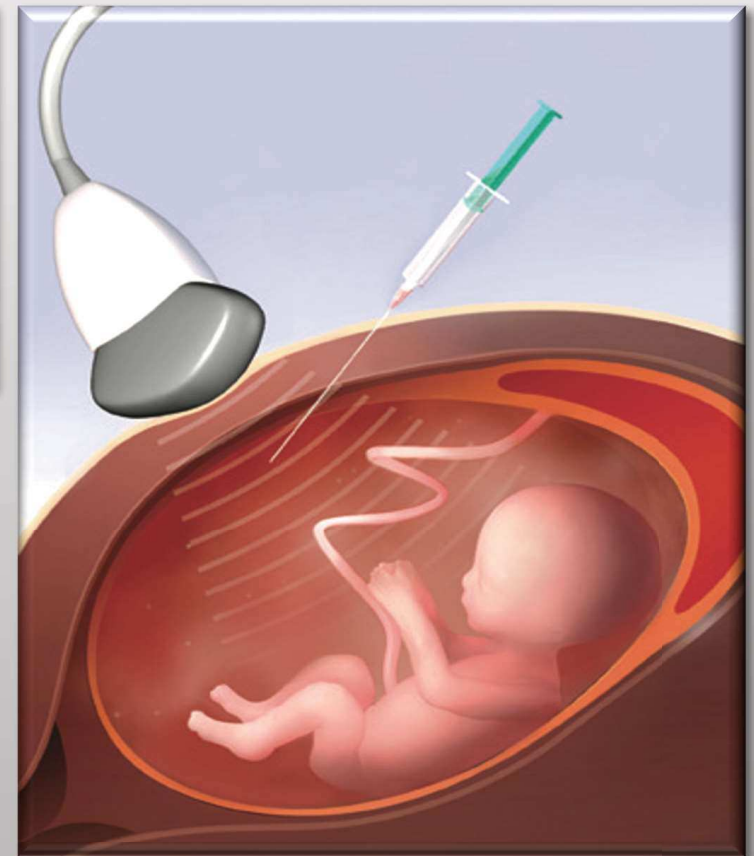
15+1 - 18+0

17+1 -20+0

20+1 - 22+0



Amniozentese (AC)
Diagnostische Punktion
incl. gezielter US-
Diagnostik





8+1 -12+0

18+1 - 22+0

11+1 – 15+0

15+1 - 18+0

17+1 -20+0

20+1 - 22+0



17+1 -40+0



Nabelschnurpunktion (NSP, FBS)

Diagnostische Punktion

incl. gezielter US-Diagnostik



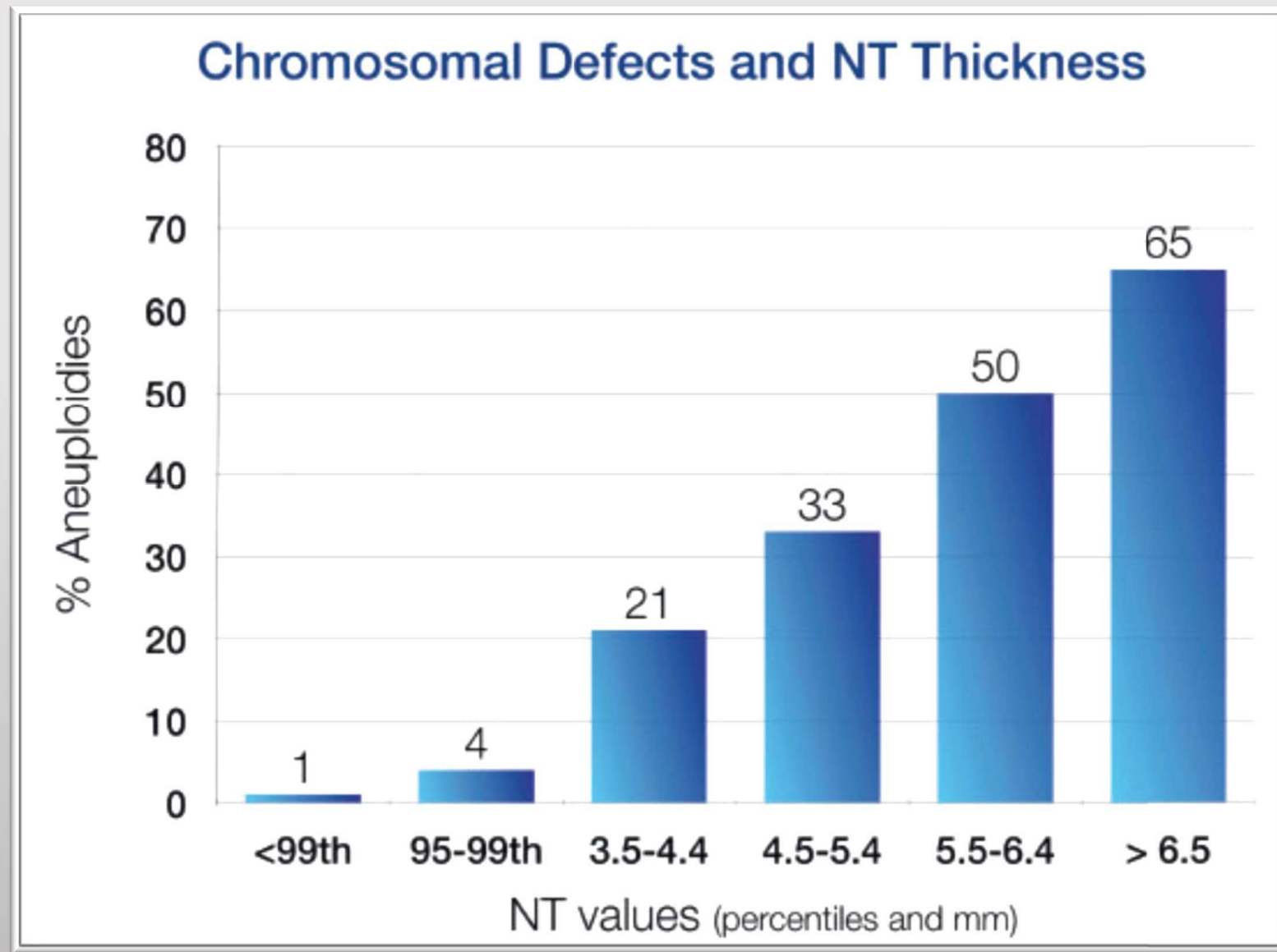
Diagnostische Werkzeuge

- Zytogenetik (Auflösung 5-10 Mb)
- Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FISH für definierte Bezirke
- Chromosomales Microarray
CGH oder SNP (Auflösung <100 kb)
- Gezielte molekulargenetische Diagnostik
Einzelgen oder Panel oder HPO*
- Next Generation Sequencing
Clinical Exome und Whole Exom Analysen

* human-phenotype-ontology.org



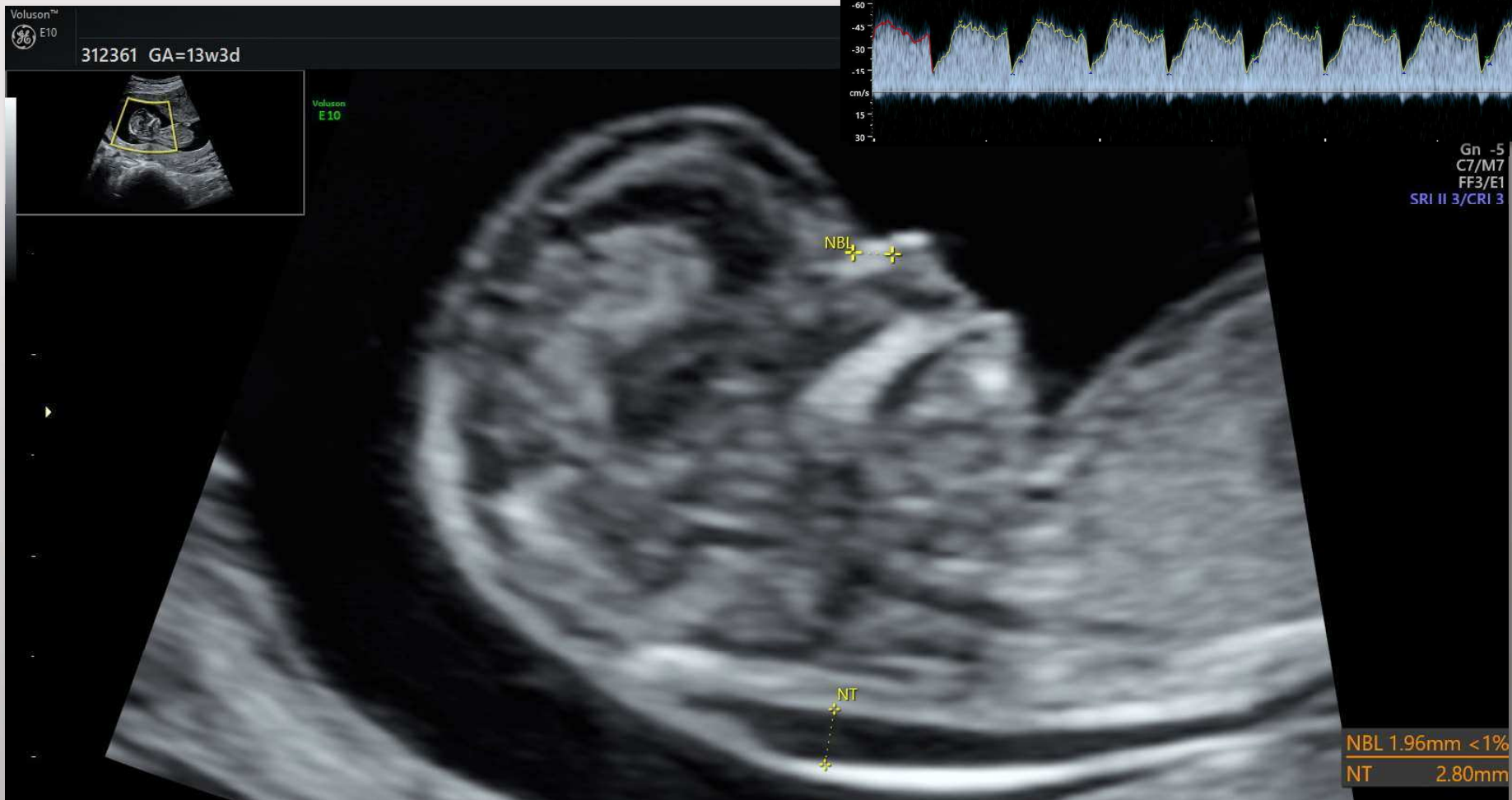
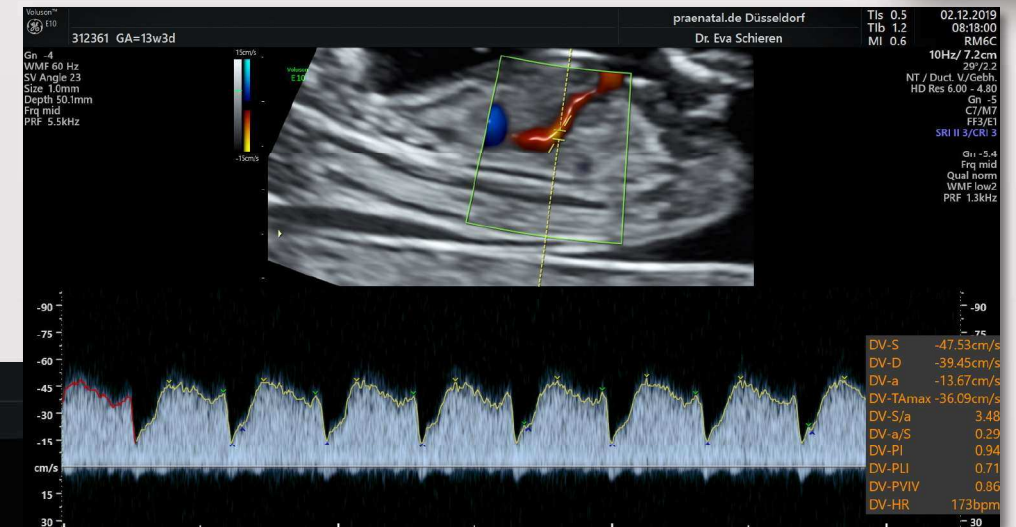
Prognoseparameter NT



Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG

Frühe
Organdiagnostik
11⁺⁰ bis 13⁺⁶





Quality Requirements for Ultrasound Examination in Early Pregnancy (DEGUM Level I) between 4+0 and 13+6 Weeks of Gestation

DEGUM Level III Group Recommendations of the Section Obstetrics and Gynecology, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Qualitätsanforderungen an die Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft (DEGUM-Stufe I) zwischen 4+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen

Empfehlung der DEGUM-Stufe III der Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Authors

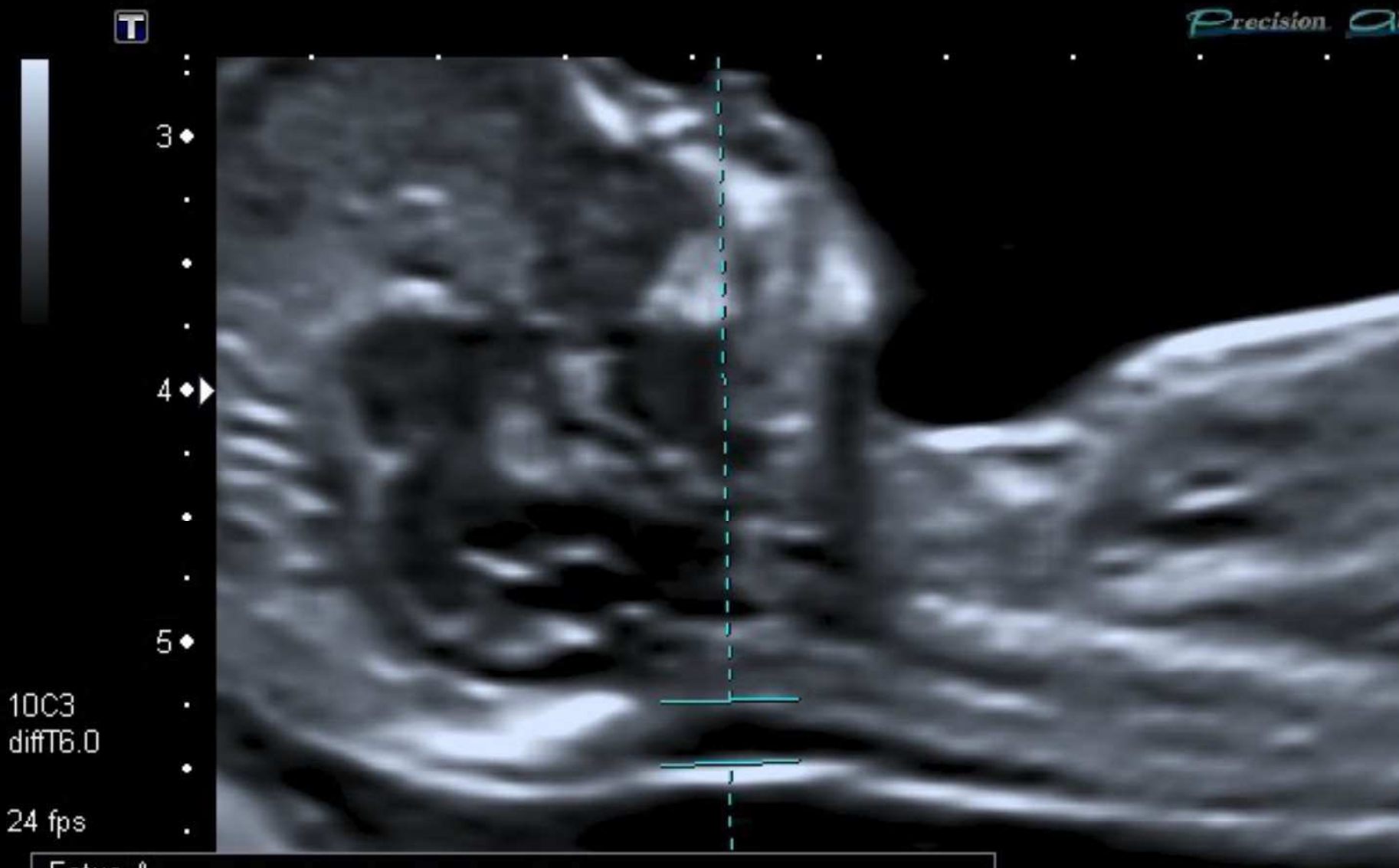
A. Rempen¹, R. Chaoui², M. Häusler³, K.-O. Kagan⁴, P. Kozłowski⁵, C. von Kaisenberg⁶, J. Wisser⁷

Affiliations

Affiliation addresses are listed at the end of the article.

- Fixierung des Gestationsalters
- Chorionizität bei Mehrlingen
- Vier Extremitäten(-knospen)
- Ausschluss Hautödem
- Schädelkontur
- Ausschluss intraabdominaler Zysten >10mm

Precision A Pure+

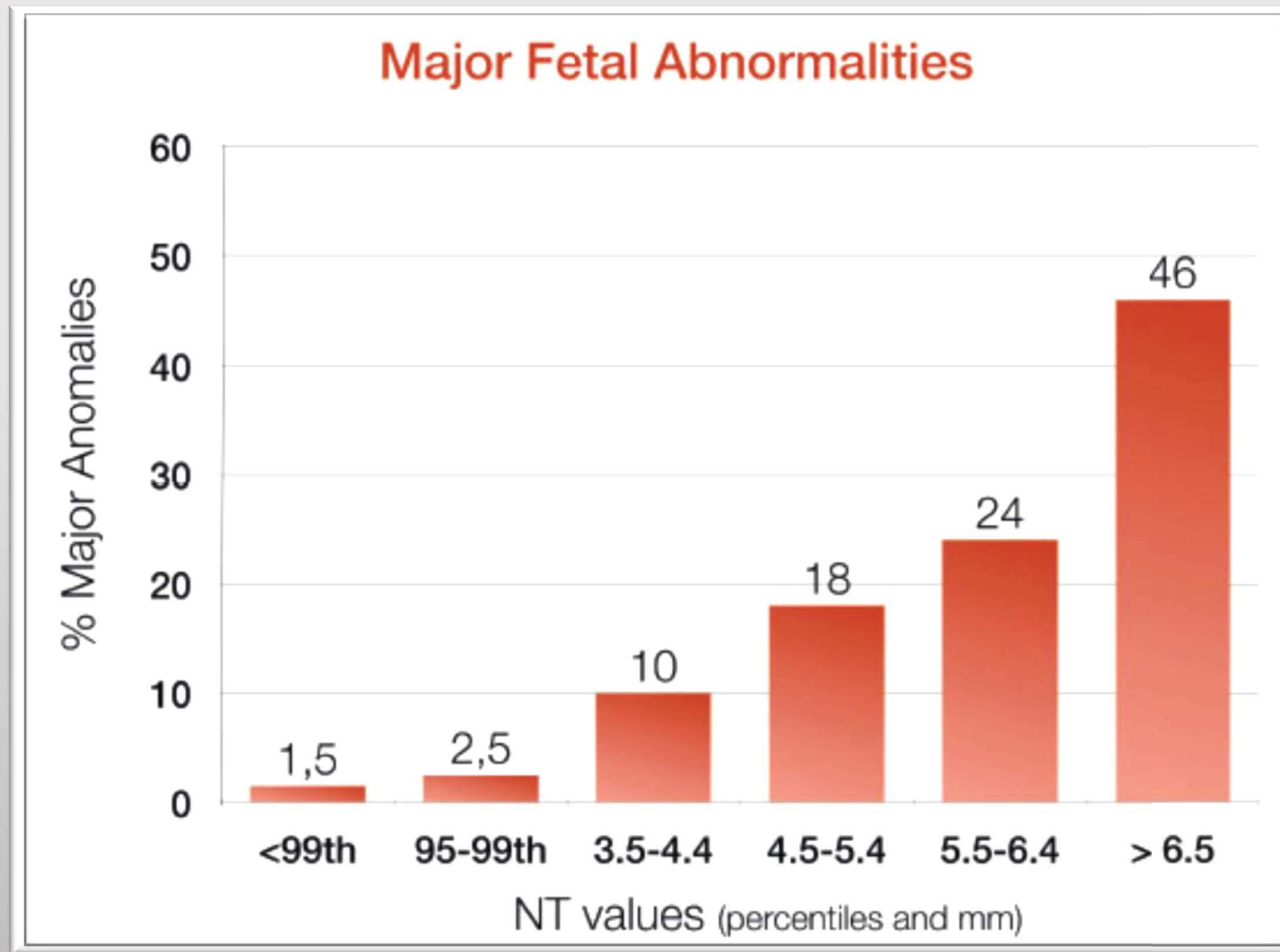


MI: (1.5)
 2DG
 67
 DR
 60

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



► **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



NT und Herzfehlerhäufigkeit

PRENATAL DIAGNOSIS

Prenat Diagn 2009; **29**: 739–748.

Published online 27 April 2009 in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pd.2281

REVIEW

The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review

S. A. Clur^{1,2*}, J. Ottenkamp^{1,2} and C. M. Bilardo³

¹Department of Pediatric Cardiology of the Emma Children's Hospital, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

²The Centre for Congenital Heart Anomalies Amsterdam-Leiden (CAHAL), The Netherlands

³Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

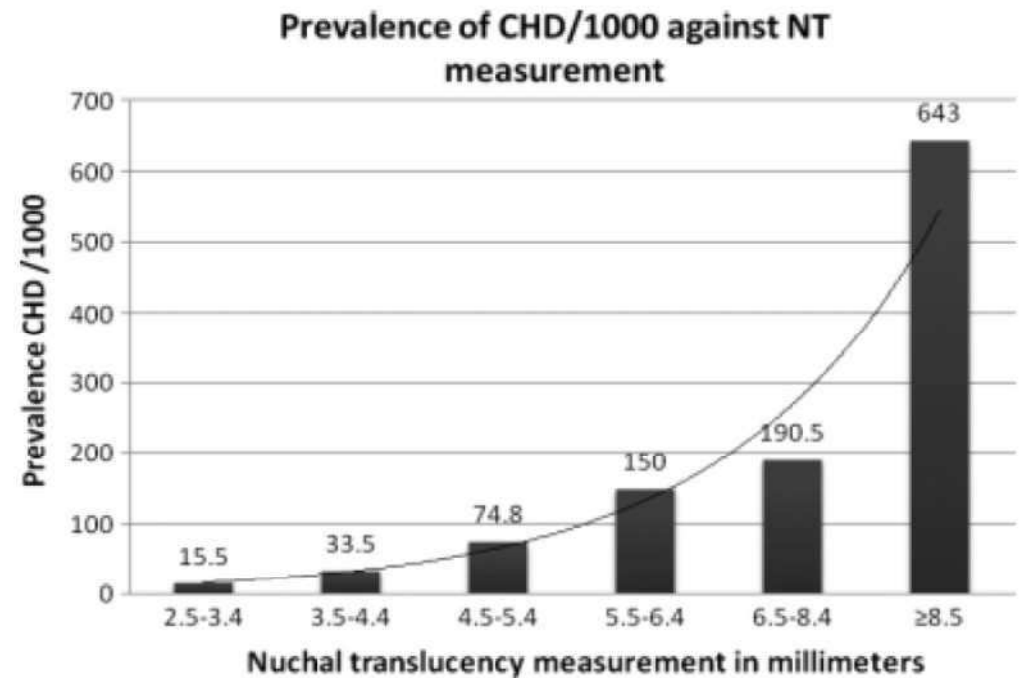
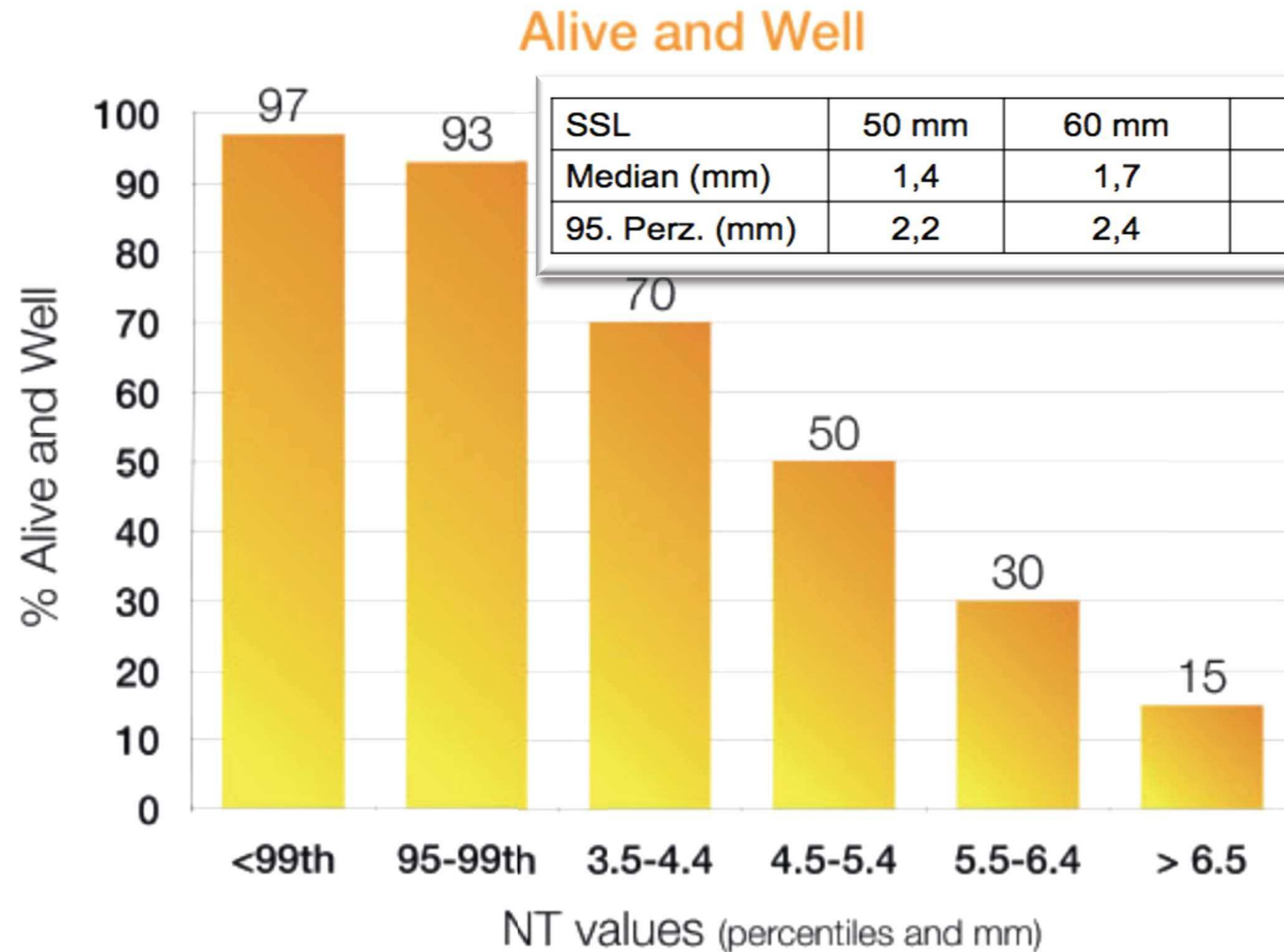


Figure 1—Prevalence of congenital heart defects/1000 related to NT measurement.



Prognoseparameter NT



Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG

Ersttrimester-Screening



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

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss



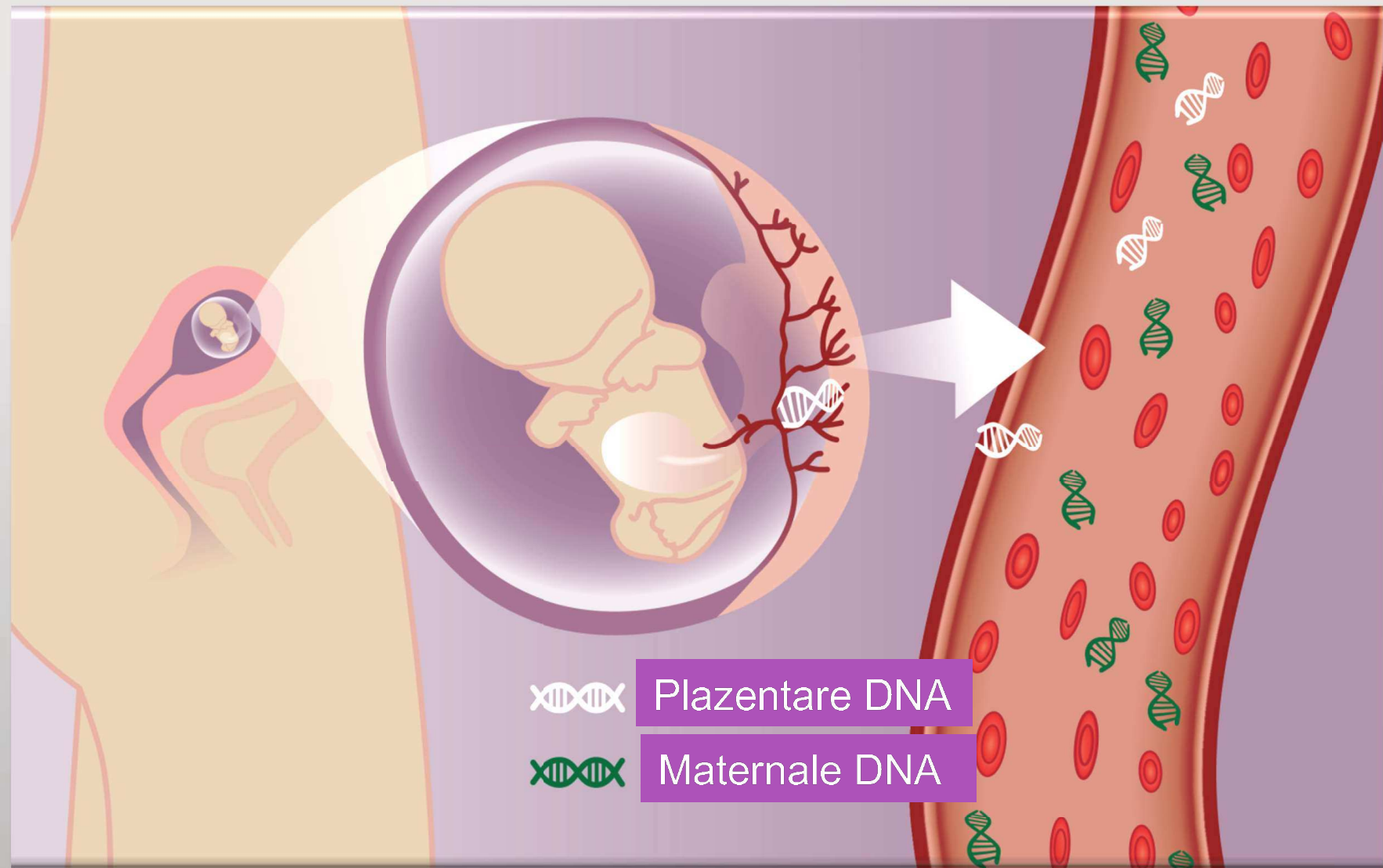
**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien
(Mu-RL):**

**Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur
Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien
13, 18 und 21 mittels eines
molekulargenetischen Tests (NIPT) für die
Anwendung bei Schwangerschaften mit
besonderen Risiken**

NIPT auf Trisomie 13, 18 und 21
wird GKV-Leistung im **Frühjahr 2022**

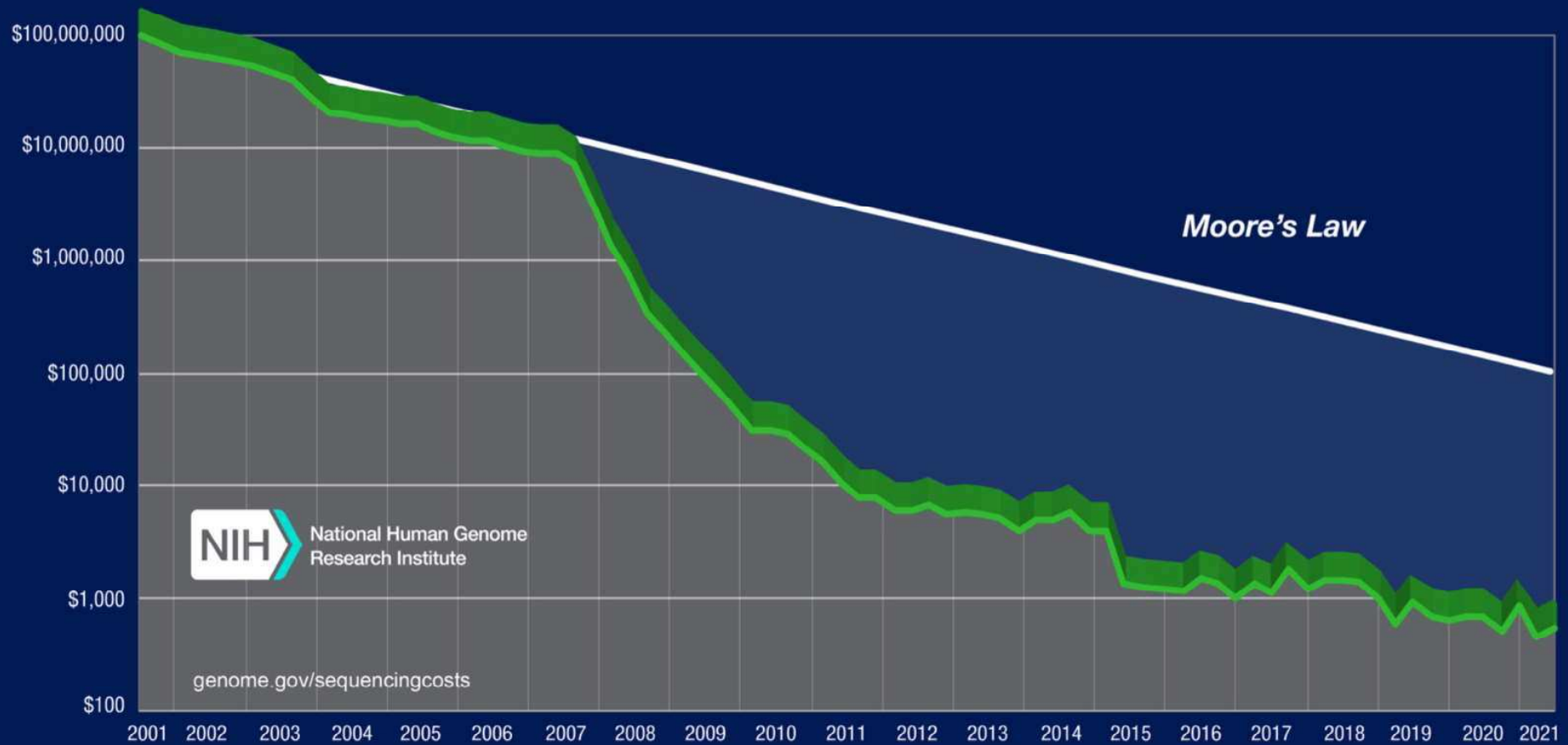


Nicht invasive pränatale Tests





Cost per Human Genome



Beschluss

Mutterschafts-Richtlinien:

Aufnahme einer Versicherteninformation zur Durchführung der Nichtinvasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken

Beschlussdatum: 19.08.2021

Inkrafttreten: noch nicht in Kraft



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.



Indikation: Wunsch der Schwangeren

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.



„Tragende Gründe“ des G-BA

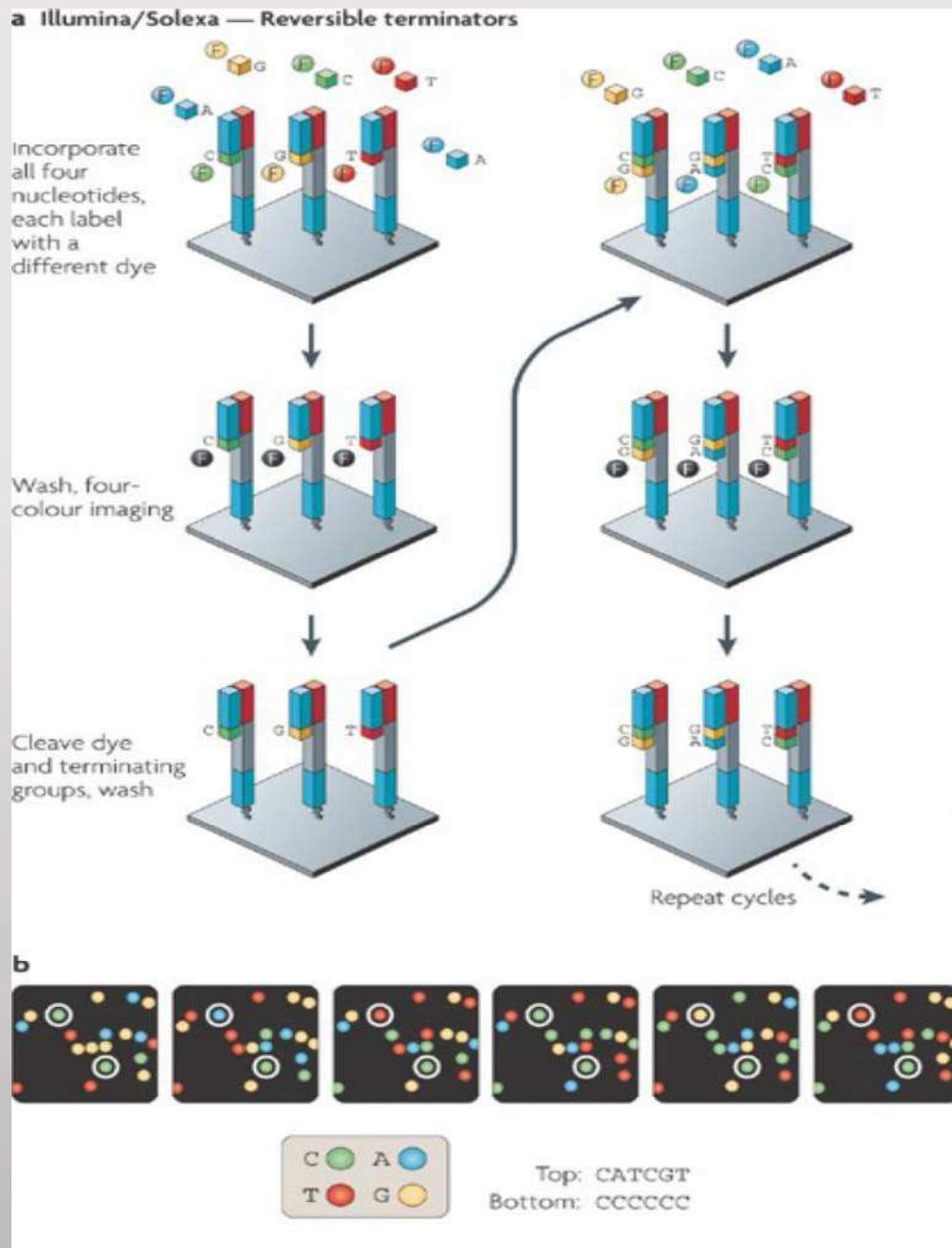
G-BA-Entscheidung zum Bluttest auf Down-Syndrom (NIPT) in der Schwangerschaft

Der Test soll „der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie (...) ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“

Es lässt sich „keine Risikoschwelle, mit der eine weitergehende diagnostische Klärung geboten erscheint, prospektiv festlegen“.



NGS und Zuordnung der Nukleotidsequenzen



Parallele Sequenzierung
(MPS) von räumlich getrennt
fixierten DNA tags (z.B. 36bp groß)
... durch Einbau von verschiedenen
fluoreszenz-markierten Basen

Mapping: Zuordnung aller
DNA-Fragmente (random-NGS)
oder selektiv (targeted-NGS)
anhand des Referenzgenoms

Zählung der Fragmente pro
Chromosom (-enbereich)



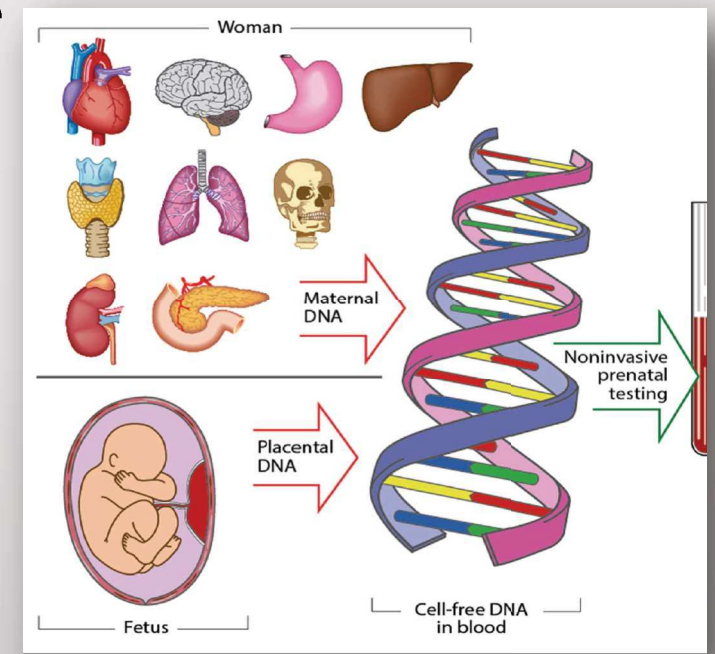
Ursachen diskrepanter Befunde

niedrige placentare (fetale) Fraktion

begrenzte placentare Mosaik

fetoplacentare Mosaik

Sequenziertiefe



vanishing twin

maternale Anomalie des Karyotyps

okkultes maternales Malignom

Mutter und Plazenta werden gescreeent



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%



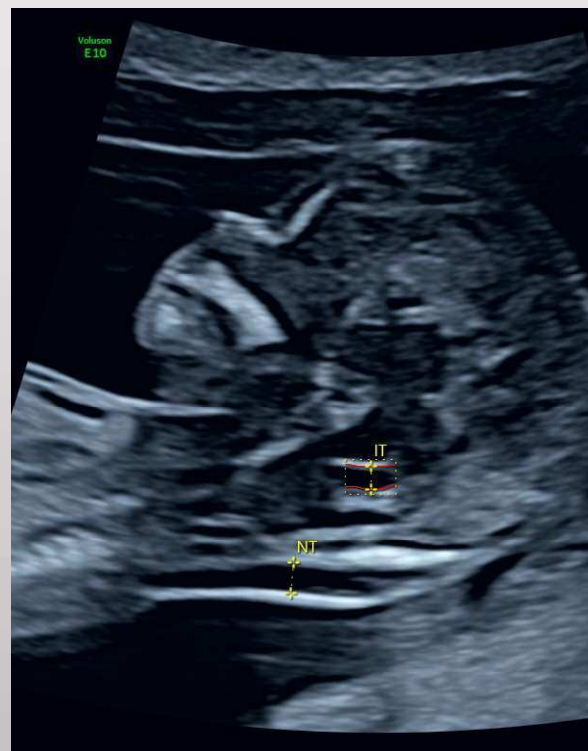
39j NIPT pos Tris 21

CVS Kurzzeit (Zytotrophoblast) 47,XY+21

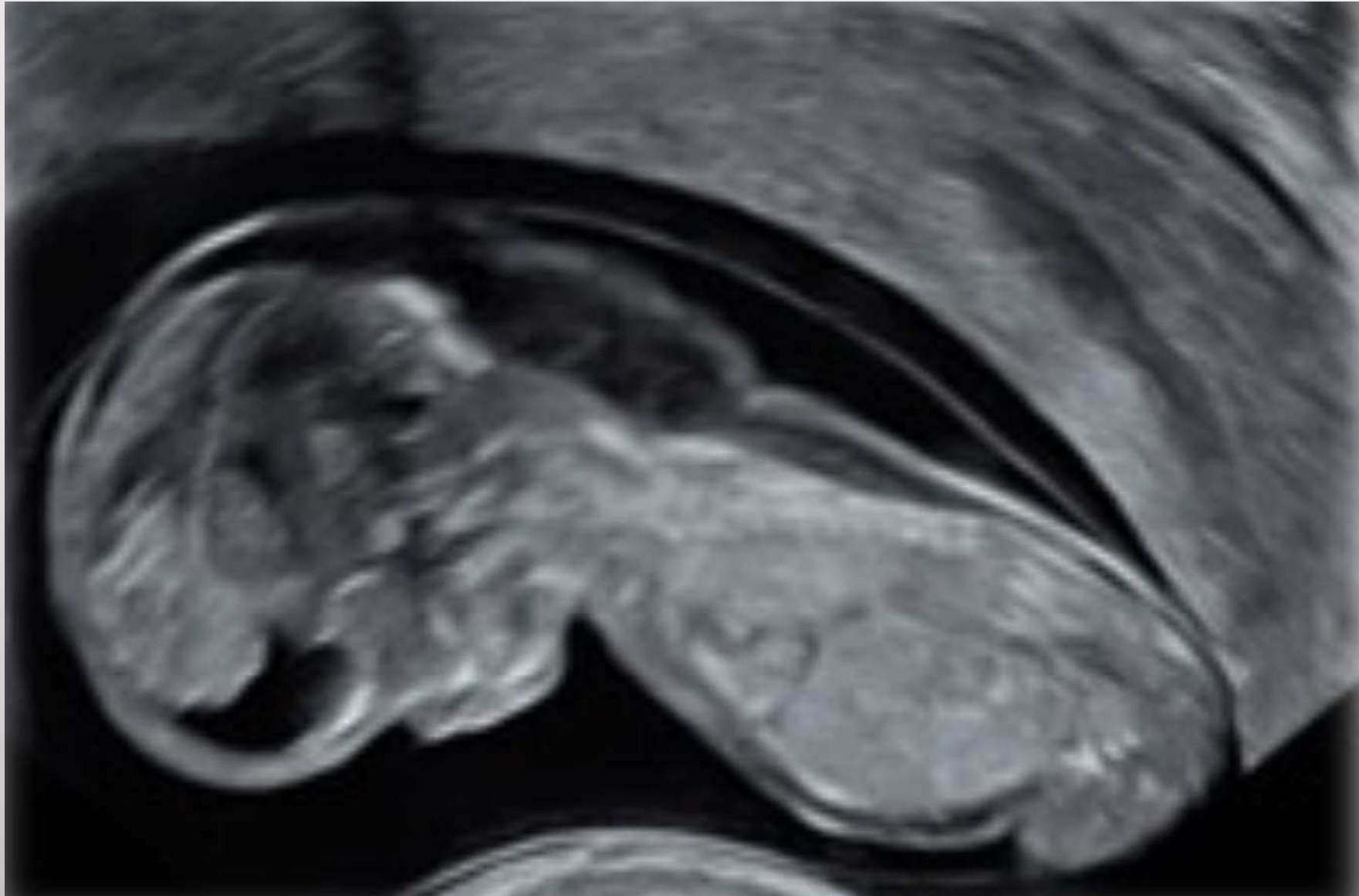
CVS Langzeit (Mesenchym) 46,XY

AC STR-Schnelltest 46,XY

AC Zellkultur 46,XY



Generalisiertes Ödem 11w



45,X 13w





45,X



16 w

19w



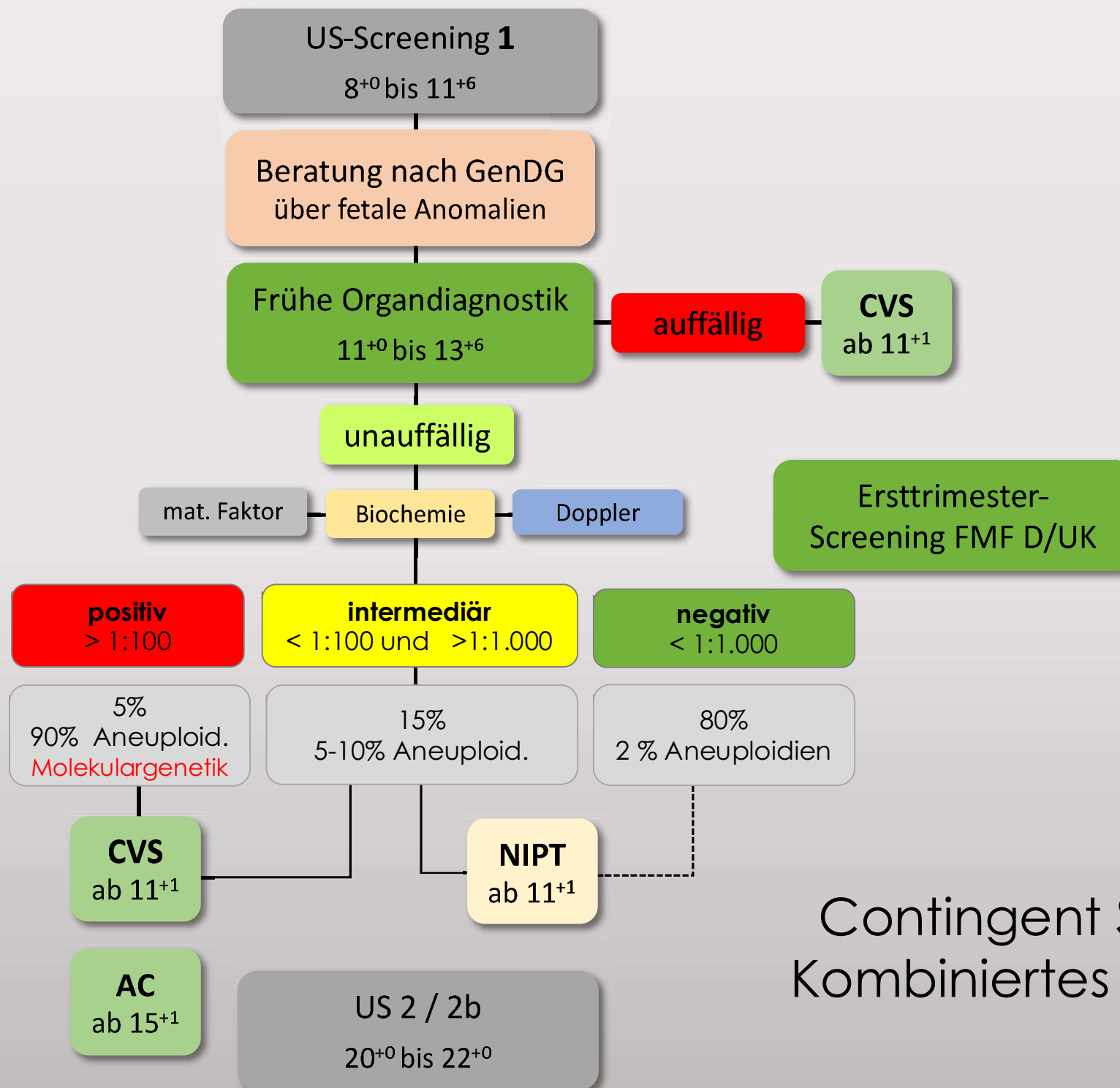


ETS, NIPT und Array in Europa

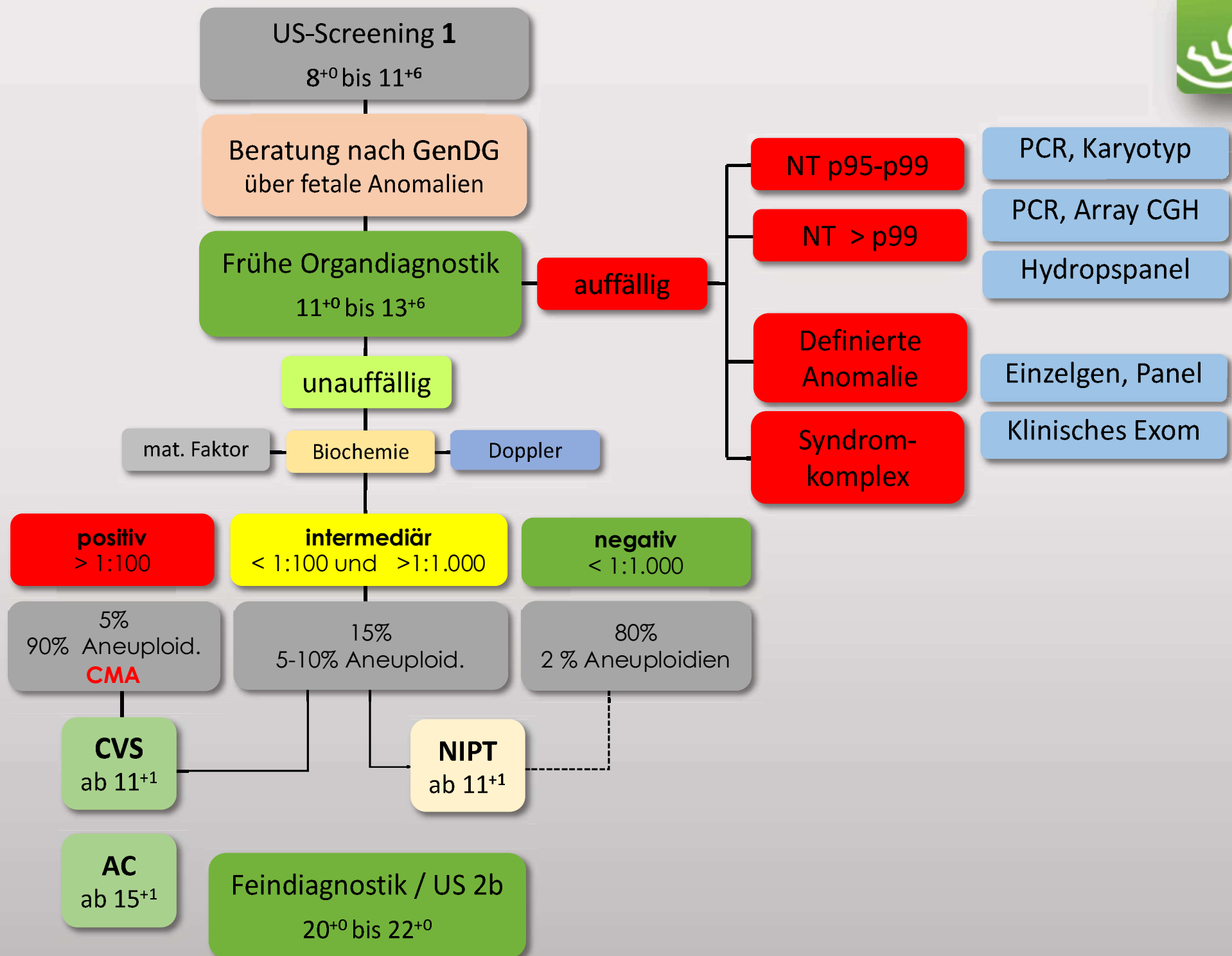
Land	D	A	CH	UK	DK	B	NL
ETS	Selbst-zahler	keine Kosten (Klinik)	keine Kosten	keine Kosten	keine Kosten	ab 12w US	keine Kosten >35
NIPT	GKV (2/2022)	Selbst-zahler	>1:1.000 frei	>1:100 frei	>1:300 frei (nur DS)	8,68 € NT <95 P.	>1:200 frei
Micro-array (CMA)	Selbst-zahler	ja	ja	ja first line	ja	ja	ja
Abbruch bei med. Indikat.	ohne Frist	ohne Frist	ohne Frist	ohne Frist	bis 22 w (letale F. ohne Frist)		bis 24 w



Test	Screeningparameter außer 21,18,13,X,Y	vanish. twin	Eizell- spende	€	RhD
fetalis	Monosomie X (45,X)	nein	ja	269	*
harmony	nur 47,+21 +Trisomie 18,13 +SCA 22q11.2	nein	ja	199 229 299 +35	*
NIPT (MGZ)	nur 47,+21 +18,13 +SCA +>7Mb+RAT	FPR höher	ja	269 269 299 /349	*
Panorama	Triploidie +22q11 SCA, Triploidie, mo/di +22q11 1p36, 5p, PWS/AS	ja	ja	239 269 299 319 449	-
PraenaTest	nur 47,+21 +18,13 +RAT +18,13,SCA +RAT 22q11.2	ja	ja	169 228 /378 268 /418 +39	-
Veracity	SCA 22q11,1p36, 17p11.2, 4p16.3	ja	ja	229 269 299	*



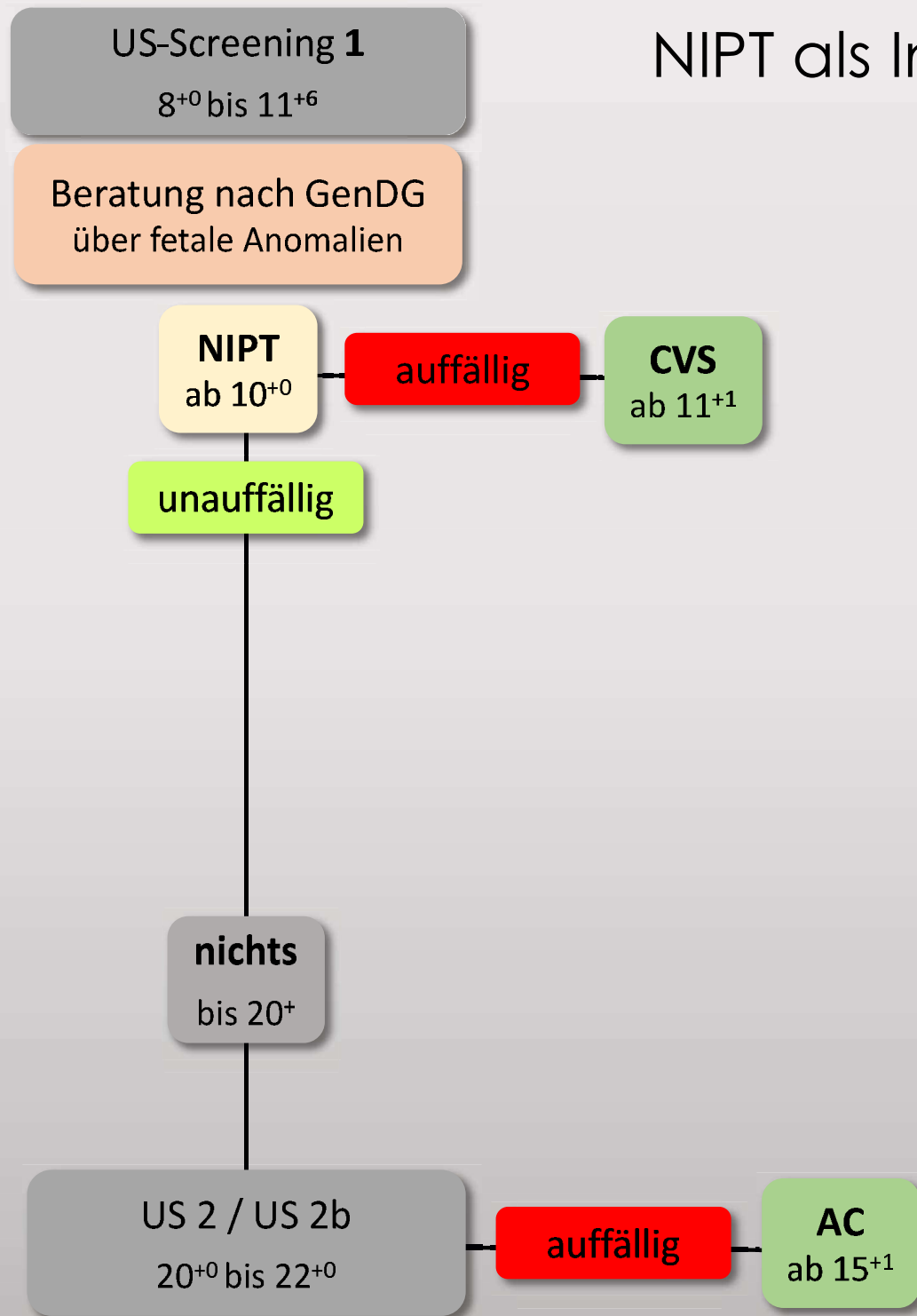
Contingent Screening:
Kombiniertes ETS vor NIPT



NIPT als Insellösung



1





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