

NIPT – update

Integration ins heutige Screening – gesetzliche
Bestimmungen – Aufklärung, welcher Test, wann?

Tilo Burkhardt

Klinik für Geburtshilfe



UniversitätsSpital
Zürich

Gesetz und ethische Normen

Kostenübernahme durch
obligat. Krankenversicherung

Empfehlungen von
Fachgesellschaften

Sicht der Schwangeren

**Bundesgesetz
über genetische Untersuchungen beim Menschen
(GUMG)**

810.12



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

vom 8. Oktober 2004 (Stand am 1. Januar 2014)

Art. 16 Information bei pränatalen Risikoabklärungen

Vor der Durchführung einer Laboruntersuchung, die Hinweise auf das Risiko einer genetischen Anomalie des Embryos oder des Fötus gibt, oder einer pränatalen Untersuchung mit bildgebendem Verfahren muss die schwangere Frau informiert werden über:

- a. den Zweck und die Aussagekraft der Untersuchung;
- b. die Möglichkeit eines unerwarteten Untersuchungsergebnisses;
- c. mögliche Folgeuntersuchungen und -eingriffe; und
- d. Informations- und Beratungsstellen nach Artikel 17.

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

Stand am 1. Januar 2014

- Art. 3 lit. h Unterstellt cfDNA-Untersuchungen unter das Gesetz
- Art. 11 Es ist **verboten**, pränatale Untersuchungen durchzuführen, die darauf abzielen:
a. Eigenschaften des Embryos oder des Fötus, welche dessen Gesundheit nicht direkt beeinträchtigen, zu ermitteln; oder
b. das Geschlecht des Embryos oder des Fötus zu einem anderen Zweck als der Diagnose einer Krankheit festzustellen.
- Art. 13 ***Darf nur von Ärzten mit entsprechender Weiterbildung*** veranlasst werden
- Art. 14 Veranlassender Arzt sorgt ***vor und nach der Untersuchung*** für eine ***nichtdirektive, fachkundige genetische Beratung***
- Art. 15 Die Beratung muss den Hinweis auf das Selbstbestimmungsrecht beinhalten sowie den Hinweis, dass für pränatale Untersuchungen keine prophylaktischen oder therapeutischen Möglichkeiten bestehen. Bei abnormem Resultat muss über Alternativen informiert und auf Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.
- Art. 18 Die ***Zustimmung zur Untersuchung muss schriftlich*** erfolgen

**Bundesgesetz
über genetische Untersuchungen beim Menschen
(GUMG)**

810.12



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

vom 8. Oktober 2004 (Stand am 1. Januar 2014)

Art. 6 Recht auf Nichtwissen

Jede Person hat das Recht, die Kenntnisnahme von Informationen über ihr Erbgut zu verweigern; Artikel 18 Absatz 2 bleibt vorbehalten.

Informationen zu Fehlbildungen, Chromosomenstörungen und genetischen Erkrankungen

- Es gibt kein generelles Screening in der Schweiz
→ Geregelt ist die Kostenübernahme durch die Grundversicherung
- Kostenübernahme deckt sich nicht immer mit den Bedürfnissen der Schwangeren
- Beratung zur Pränataldiagnostik eingebettet in ein globales Informationskonzept
- Ziel: solche Probleme dürfen nicht dominant hervorstechen

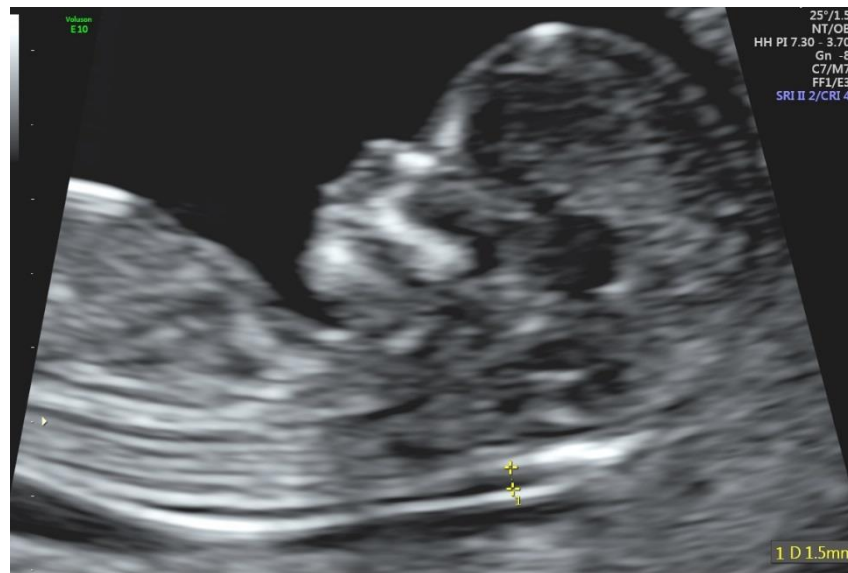
Goldstandard in der genetischen Diagnostik ist die invasive Diagnostik mit nachfolgender molekulargenetischer Analyse (Array-CGH).

Paradigmenwechsel Beratung

Früher	Krankheitszentriert (Trisomie 21 → numerische → strukturell)
Neu	Konsequenzen-zentriert (z. B. SS-Abbruch)

- Dokumentation der Durchführung eines Beratungsgespräches
- Dokumentation der pränataldiagnostischen Methoden, welche angewendet werden sollen.

NIPT ist eine Option, wenn ein unauffälliger Ersttrimesterultraschall inklusive NT <95. Perzentile vorliegt.



NIPT bei Ultraschallauffälligkeiten

Multiple Fehlbildungen
IUGR
NT \geq 3.5mm

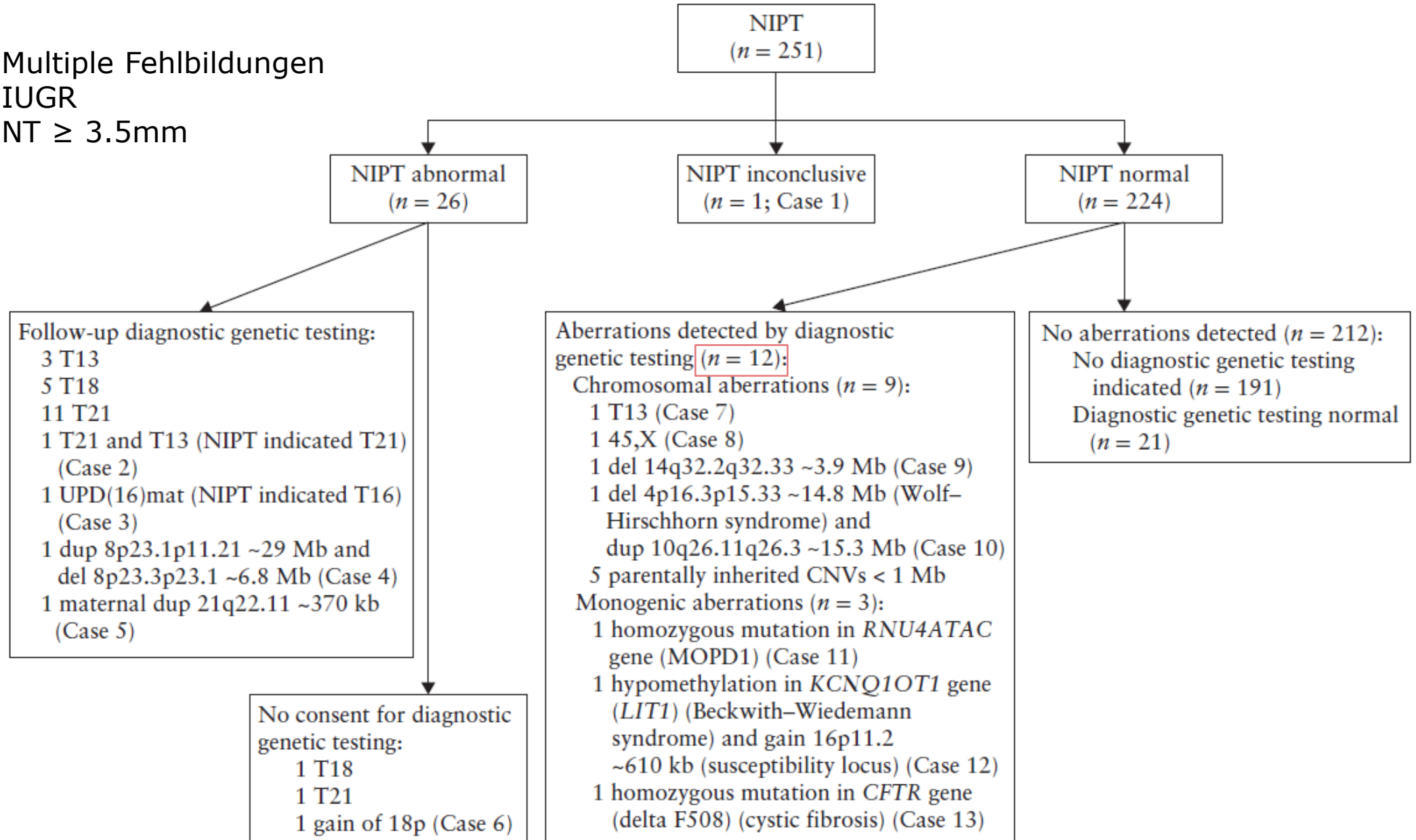


TABLE 1

Detection rate of significant chromosomal abnormalities in a high-risk cohort^a referred for first-trimester diagnostic testing: comparison of cfDNA only with cfDNA plus NT and diagnostic testing for those above a NT threshold

Variable	cfDNA only	cfDNA plus NT; CVS for NT ≥ 3.0 mm
Detection rate of all chromosomal abnormalities	88.9%	94.8%
Screen-positive/ CVS rate	2.0%	21.7%
Residual risk of significant chromosome abnormality	2.5%	1.00%

cfDNA, cell-free DNA screening; CVS, chorionic villus sampling; NT, nuchal translucency.

^a High risk is defined as any of the following: increased NT with or without biochemistry, structural anomalies, advanced maternal age/anxiety, or family history.

Adapted from Khalil et al.⁷

Society for Maternal-Fetal Medicine. *Ultrasound and cell-free DNA screening. Am J Obstet Gynecol* 2017.

Erhöhte Nackentransparenz

NT \geq 3.5mm, 362 Feten, 38% mit auffälligem Karyotyp (137/362)

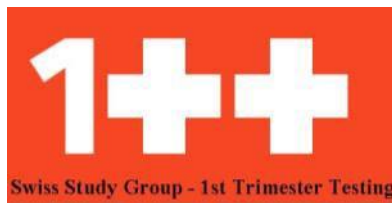
100/137 mit autosomaler Aneuploidie

28/137 mit gonosomaler Aneuploidie

9/137 Chromosomale Aberrationen

NIPT Variante	Falsch negative Resultate
Gezieltes Sequenzieren (Chr. 21, 18,13)	10 % (37/362)
Gezieltes Sequenzieren (Chr. 21, 18,13 + X/Y)	4 % (14/362)
Gezieltes Sequenzieren (Chr. 21, 18,13 + X/Y + Triploidien) SNP Test	3 % (7/362)
Sequenzieren aller Chromosomen mit Auflösung von 10Mb.	2 % (7/362)

Wenn ein NIPT in Frage kommt...



Zertifizierte Anbieter von NIPT in der Schweiz (Stand 10/2017)

Labor	Testname	Homepage	Methode
Genesupport	prendia	www.medisupport.ch	MPSS
Genetica-AG	panorama™	www.genetica-ag.ch	SNP
HUG	genatest®	www.hug-ge.ch	MPSS
Labor Team-W	GOLDnatal®	www.team-w.ch	MPSS
LMZ Risch	praenatest®	www.risch.ch	MPSS
medica	harmony™	www.medica.ch	CSS
ProCreaLab	harmony™	www.procrealab.ch	CSS
Synlab	neoBona™	www.synlab.ch	MPSS
Unilabs	panorama™	www.unilabs.ch	SNP
UZH (IMG)	img-nipt	www.medgen.uzh.ch	MPSS
Viollier AG	v-natal®	www.viollier.ch	MPSS

NIPT Methoden

Nichtselektives Sequenzieren

Selektives Sequenzieren

MPSS

CSS, DANSR

SNP

«Zählmethoden»

Sequenzierung von DNA-Fragmenten des gesamten Genoms

Sequenzierung nur von DNA-Fragmenten der zu untersuchenden Chromosomen

Sequenzierung von SNP's der zu untersuchenden Chromosomen

Keine Unterscheidung zwischen fetaler und maternaler DNA

Unterscheidung zwischen fetaler und maternaler DNA
Nachweis von Triploidien möglich

Zygotie-Bestimmung bei Zwillingen

Nachweis von autosomalen numerischen und grobstrukturellen Aberrationen (3-10MB) möglich.
(IMG UZH Zürich, Prendia)

In der Regel Beschränkung auf Chr. 21, 18, 13 und Gonosomen

Erfassung von Mikrodeletionssyndromen:

- DiGeorge
- Prader-Willi
- Angelman
- Cri-du-chat
- 1p36

Praena-Test, V-natal®, GOLDnatal®, neoBona™

Prendia-Test, UZH Zürich

Harmony Test

Panorama Test

**Wie gut ist ein Test basierend auf zellfreier DNA?
NIPT (nichtinvasiver pränataler Test)**

NIPT Methoden

Test	Trisomie 21		Trisomie 18	
	N	Sensitivität, %	N	Sensitivität, %
CSS (DANSR)	7	99.1 (96.5-99.8)	5	92.9 (84.9-96.8)
MPSS	19	99.8 (99.1-99.96)	17	98.7 (94.1-99.7)
SNP	3	99.7 (97.2-100)	3	100 (97.4-100)
Nur 1.TT	9	99.1 (96.6-99.8)	7	92.4 (81.6-97.1)

	N	Sensitivität (%)	95% CI
Trisomie 13	23	99	65.8 – 100

Gonosomale Aberrationen

Einlingsschwangerschaften

	Sensitivität (%)	95% CI	FPR (%)	95% CI	N Studien
Monosomy X	95.8	70.3 – 99.5	0.14	0.05 – 0.38	11
47,XXX; 47,XXY; 47,XYY	100	83.6 – 100	0.004	0 – 0.008	8

Gil et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 302–314

Zwillinge

Massively Parallel Sequencing (MPS) of Cell-Free Fetal DNA (cffDNA) for Trisomies 21, 18, and 13 in Twin Pregnancies

Erqiu Du,^{1,2} Chun Feng,^{1,2} Yuming Cao,^{1,2} Yanru Yao,^{1,2} Jing Lu,^{1,2} and Yuanzhen Zhang^{1,2}

92 Zwillinge

GA range: 13-29 SSW, 39% < 17 SSW

Detektionsrate für Trisomie 21: 100% (2/2)

1 falsch positives Resultat für Trisomie 13 (Plazentamosaik)

Detektion von einem Fall mit Trisomie 15

No conflict of interest

Meta-Analyse - Zwillinge

	Sensitivität (%)	95% CI	FPR (%)	95% CI	N Studien
Trisomie 21	100	95.2 – 100	0	0 – 0.003	5

Gil et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 302–314

Should NIPS be offered for detection of copy number variation (CNV)?

- ACMG recommends
 - informing all pregnant women of the availability of the expanded use of NIPS to screen for clinically relevant CNVs when specific conditions can also be met.

TABLE 2 Commercially available microdeletions

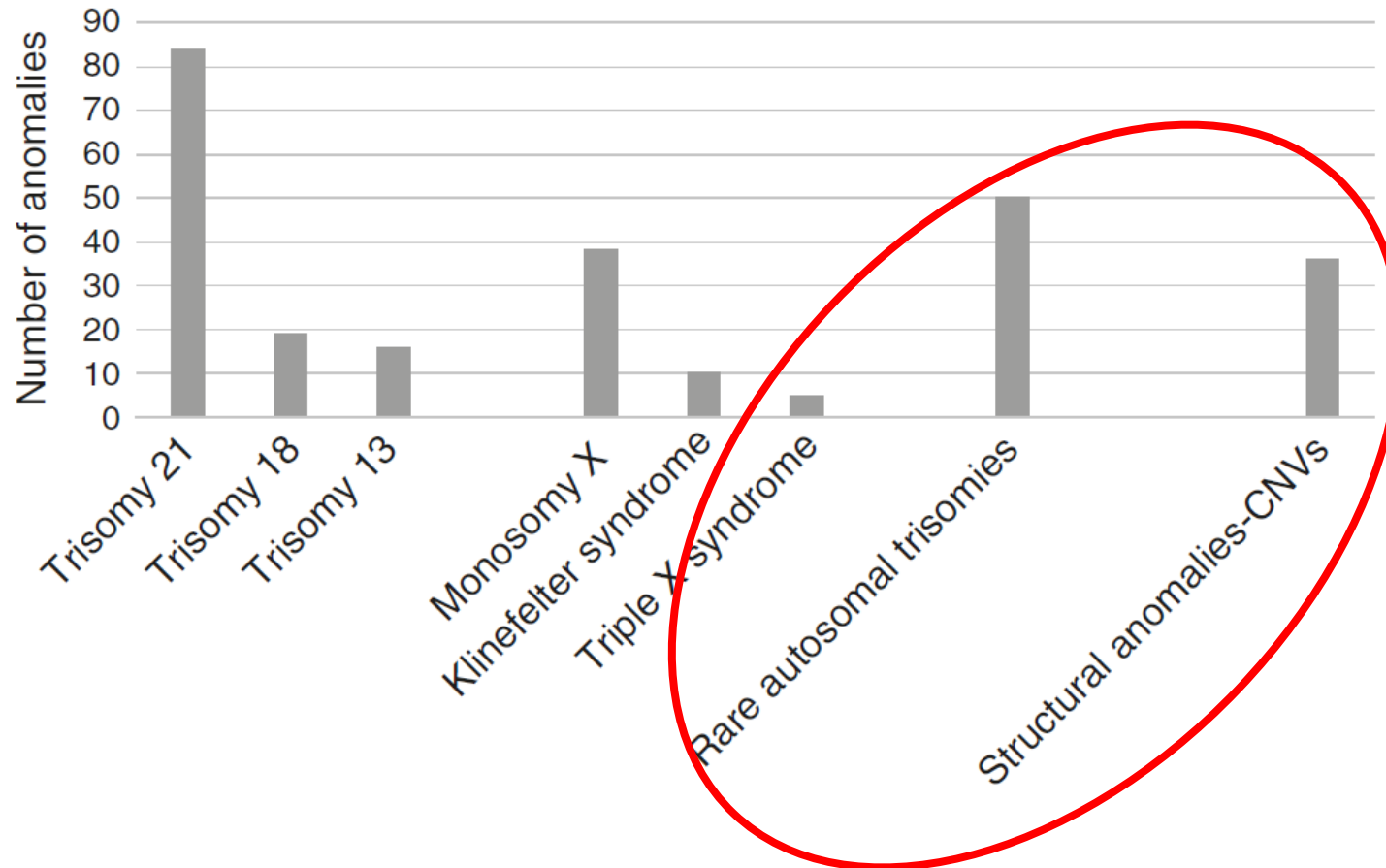
Syndrome	MaterniT21 PLUS ESS	Verifi PLUS	Panorama	NIFTY
22q11.2 (DGS)	√	√	√	X
5p (cri-du-chat)	√	√	√	√
15q (PWS/AS)	√	√	√	√
1p36del	√	√	√	√
Wolf-Hirschhorn	√	√	X	X
Langer-Giedion	√	X	X	X
Jacobsen	√	X	X	√
Van der Woude	X	X	X	√
DGS2	X	X	X	√
16p12	X	X	X	√
2q33.1	X	X	X	√

Open

Genet Med. 2017 Feb;19(2):169-175

Cell-free DNA testing of an extended range of chromosomal anomalies: clinical experience with 6,388 consecutive cases

Graziano Pescia, MD¹, Nicolas Guex, PhD², Christian Iseli, PhD², Liam Brennan³, Magne Osteras, PhD⁴, Ioannis Xenarios, PhD², Laurent Farinelli, PhD⁴ and Bernard Conrad, MD³

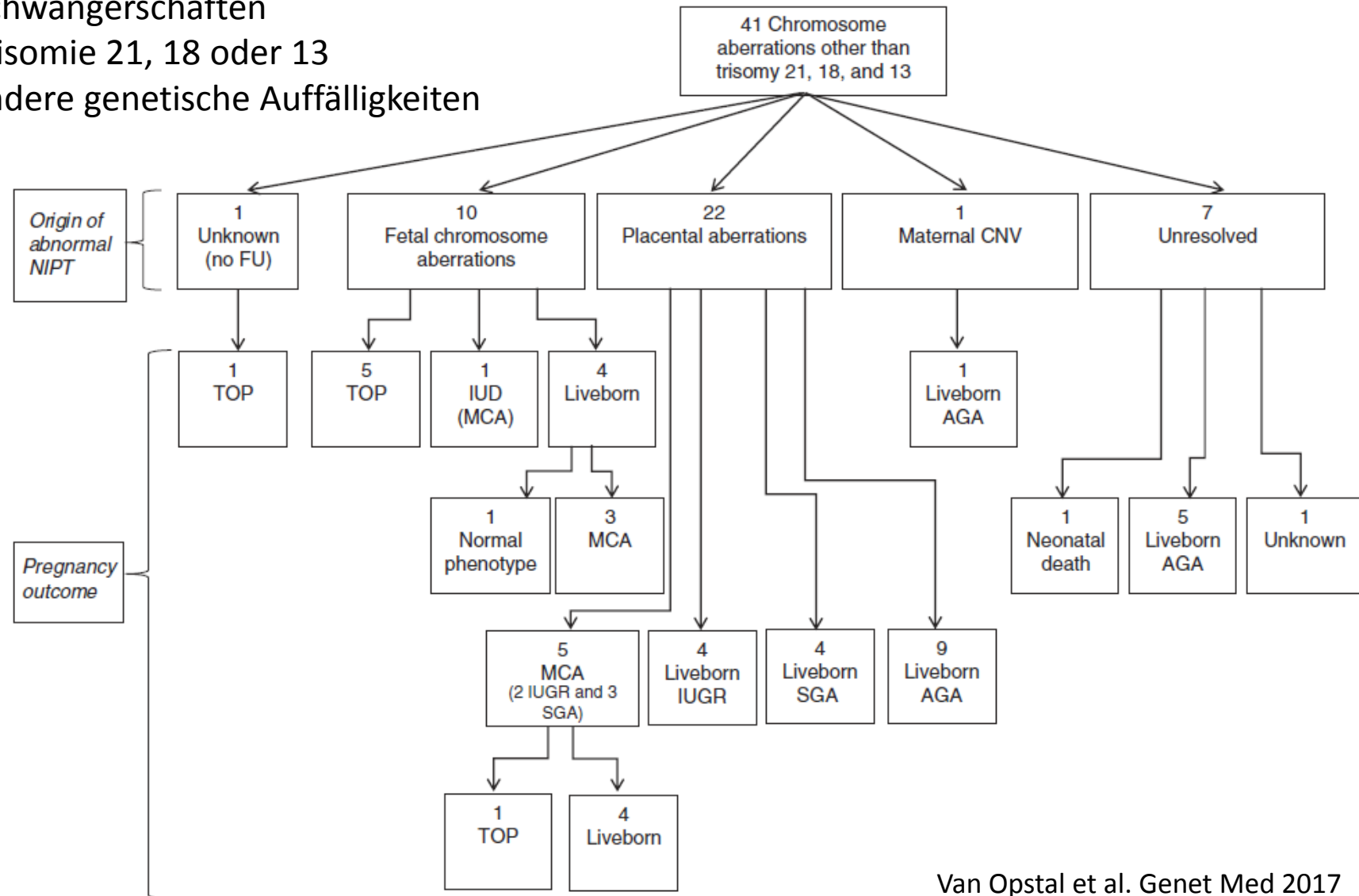


Erweiterter NIPT (Chromosomen 1-22)

2527 Schwangerschaften

3.1% Trisomie 21, 18 oder 13

1.6% andere genetische Auffälligkeiten



Wie ist die Kostenübernahme durch die Grundversicherung aktuell geregelt?

Kontingentscreening

1. Billiger Test mit akzeptabler Sensitivität, aber schlechter Spezifität
2. Teurer Test mit exzellenter Sensitivität und sehr guter Spezifität

Expertenbrief No 52 (update gültig ab 1.1.2018)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien

Autoren: N. Ochsenbein-Köible, T. Burkhardt, L. Raio, Y. Vial, D. Surbek, S. Tercanli, A. Rauch, I. Filges, S. Fokstuen

Arbeitsgruppe der Akademie für feto-maternale Medizin und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik

Dieser Expertenbrief wurde in Absprache mit dem BAG erstellt, welches den Inhalt unterstützt.

<p>Das Wichtigste in Kürze: Nicht-Invasiver Pränatal Test (NIPT) Bedingungen zur Kostenübernahme des NIPT für die Trisomien 21, 18 und 13 durch die obligatorische Krankenversicherung: Einlings- und Zwillingsschwangerschaften mit einem Risiko $\geq 1:1000$ (z.B. 1: 520)</p> <p>Ersttrimestertest (ETT): Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zertifizierung der Ärztinnen und Ärzte (Inhaber Fähigkeitsausweis Schwangerschaftsultraschall SGUM), Teilnahme an einem US-Kurs 11–14 SSW, Einsendung von 5 NT Messungen mit Teilnahme am Audit, s. Homepage SGUMGG)• Verwendung einer anerkannten Software zur Risikokalkulation (aktuell gültig: von FMF Deutschland oder FMF London zertifiziert) <p>Zeitpunkt: Ersttrimestertest ab 11+0–13+6 SSW (SSL 45-84mm) als Combined Test Blutentnahme für PAPP-A und freies beta-HCG auch möglich ab SSW 9+0 bei zweizeitigem Vorgehen. Dabei ist zu beachten, dass die SSL und NT-Messung nachträglich dem Labor mitgeteilt werden muss, wenn Sie nicht selbst die Berechnung durchführen</p> <p>Definition eines Experten (siehe unten und Algorithmus): Schwerpunkttitelträger AFMM mit FA-Schwangerschaftsultraschall oder Tutoren/Kursleiter der SGUM-GG (siehe https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/).</p> <p>In den frühen 1970er Jahren war das mütterliche Alter über 35 Jahre die führende Indikation für eine invasive diagnostische Chromosomenuntersuchung an Chorionzotten oder Fruchtwasser. Die dabei erzielbare relativ niedrige Detektionsrate und die relativ hohe Rate an invasiven Abklärungen (bei einem eingriffsbedingten Abortrisiko von rund 0.5%) hat dazu geführt, dass bessere nicht invasive Verfahren entwickelt wurden, um Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Trisomie 21 zu erfassen. Nach der</p>	Evidenzlevel
--	--------------

KLV – Kostenübernahme von NIPT

Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung

(Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV)

(Stand am 1. Januar 2018)

Nur zur Untersuchung auf eine **Trisomie 21, 18 oder 13**

Ab der 12. Schwangerschaftswoche.

Bei Schwangeren, bei denen ein **Risiko von 1:1000 oder höher** besteht, dass beim Fötus eine Trisomie 21, 18 oder 13 vorliegt.

Ermittlung des Risikos und Indikationsstellung bei Fehlbildungen im Ultraschall gemäss **Expertenbrief** Nr. 52 vom 01. Januar 2018 der SGGG, verfasst von der Arbeitsgruppe der AFMM und der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Genetik.

Bei Zwillingen oder ART: keine Biochemie

Information und Beratung zu Optionen der pränatalen Diagnostik bei Einlingsschwangerschaft (US/NT/ETT/NIPT/CVS/AC)

Ersttrimester-US (11+0 - 13+6 SSW bzw. SSL 45-84mm)

US unauffällig (NT < 95. Perzentile und keine Fehlbildungen)

US mit NT ≥ 95. Perzentile
Fehlbildungen
V.a. Chromosomenanomalie
Keine klare Darstellung der klassischen Strukturen des Ersttrimester-US (s. Checkliste SGUM-GG)

Risikokalkulation mittels ETT

Risiko für
Tris 21,18,13 :
< 1:1000

Risiko für
Trisomie 21,18,13 :
≥ 1:1000

Risiko für
Tris 21,18,13:
≥ 1:380

Risiko für
Tris 21,18,13:
≥ 1:10

Expert opinion
(zum Ausschluss von
Fehlbildungen vor dem NIPT)

NIPT

Niedriges
Risiko

Kein oder
Unklares Ergebnis
(nach einmaliger
Wiederholung)

Hohes
Risiko

Invasive Abklärung (CVS/AC)

Bei Fehlbildungen und/oder NT ≥
95. Perzentile mit Microarray

Normale
Schwangerschaftskontrolle

Expert opinion

Falls keine invasive Abklärung erwünscht

Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting

Miltoft et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun 22. doi: 10.1002/uog.17562

	T21 risk				
	Total (n)	≥ 1 in 100	≥ 1 in 300	≥ 1 in 1000	< 1 in 1000
Normal	6280	102	292	812	5467
T21	22	21	22	22	0
T21 mosaic†	2	1	1	1	1
T18	6‡	3	4	4	2
T13	2	1	1	2	0
45,X	2	2	2	2	0
47,XXX	2	0	0	1	1
47,XXY	1	1	1	1	0
Other¶	17	2	2	9	8

T21, T18 and T13		
	Standard strategy	Contingent strategy
Sens.	94.4% (72.7-99.9)	100.0% (81.5-100.0)
Spec.	97.1% (96.6-97.5)	98.9% (98.6-99.1)*
PPV	8.8% (5.2-13.7)	20.7% (12.8-30.7)
NPV	99.9% (99.9-100.0)	100.0% (99.9-100.0)

6449 women

>1:1000 - <1:300: NIPT (Harmony-Test)

>1:300: invasive testing

Zusammenfassung

- Voraussetzung für einen NIPT ist ein **unauffälliger Ersttrimesterultraschall** inklusive NT <95. Perzentile
- Der ETT cut-off von 1:1'000 verpasst 0-5% aller Trisomien 21
- Die Entdeckungsrate einer Trisomie 21 durch NIPT ist bei Einlingen und Mehrlingen ähnlich
- Die Mehrzahl der positiven NIPT Resultate können per CVS überprüft werden
- Ein unauffälliges NIPT Resultat bedeutet nicht einen normalen fetalen Karyotyp
- Ein auffälliges NIPT Resultat bedeutet nicht zwingend einen abnormen Karyotyp

