



# Ersttrimester-Ultraschallkurs

## 06.06.2020

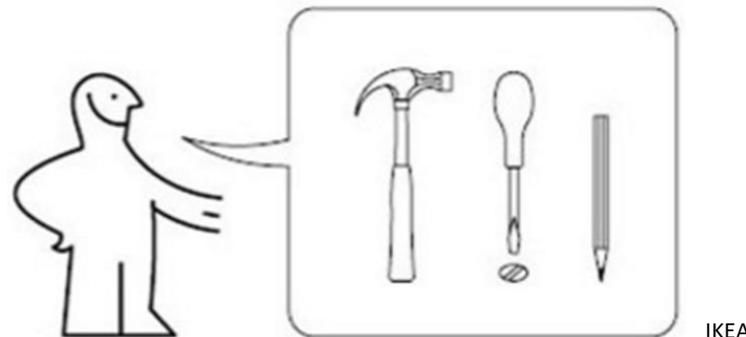
luzerner kantonsspital  
NEUE FRAUENKLINIK LUZERN

stefanie.pelikan@luks.ch

# NIPT- wer, wann, wie, welcher Test

–

## Konkretes für die Praxis



Dr. med. Stefanie Pelikan , Oberärztin mbF



# Welcher Test ???

Eintrag vom 26.04.2016 11:08

Hallo Mädels,

## Re: NIPT-Untersuchung - wer hat Erfahrung damit?



**Luzie\*\*\***

schrieb am 12.08.2016 18:34

Registriert seit 17.09.10

Beiträge: 5.422

Hallo,

ich habe ähnliche Erfahrungen wie Cora. 39 Jahre, schwanger nach 3 **Fehlgeburten**. Ein klassisches ETS habe ich nicht machen lassen, da dort das Alter mit in die Wahrscheinlichkeiten mit eingerechnet wird, sind die Werte eh eher niedrig. Und wen interessieren schon Wahrscheinlichkeiten?

als eine Fruchtwasseruntersuchung. Ist halt eben teuer.

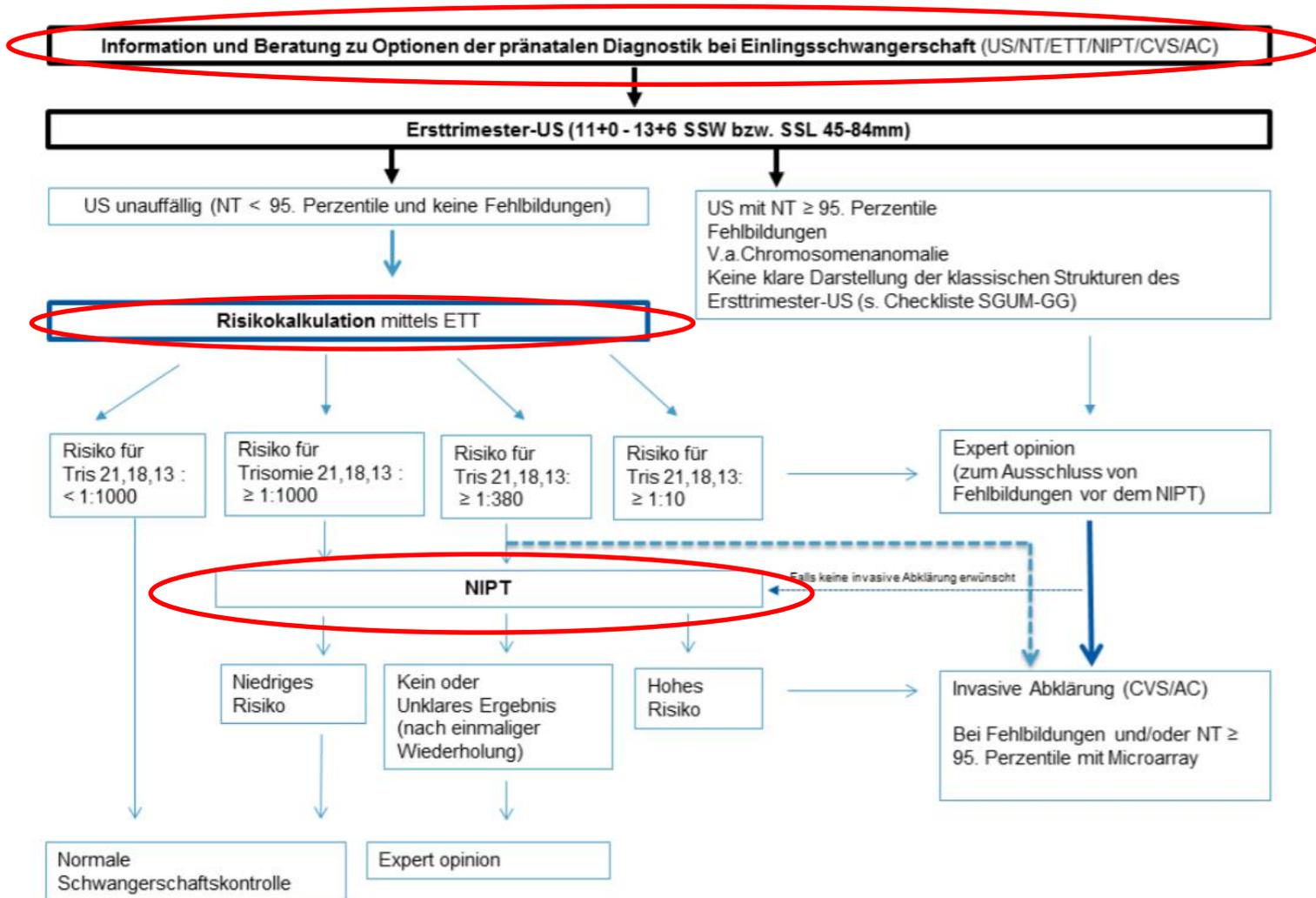
Hat es eine von euch machen lassen?

Ich bin jetzt in der 7.Woche. Habe also noch ein kleines bisschen Zeit, aber mache mir da gerade sehr viel Gedanken.

Bin auf eure Antworten gespannt.



# SGGG-Expertenbrief





# SGGG-Expertenbrief

## Wichtig:

- Vorgängig ETT mit Risikokalkulation
- Bei ART und bei Zwillingen immer ETT-Berechnung ohne Biochemie
- Bei Auffälligkeiten oder  $NT > 95.$ Perz. → keine Indikation mehr für NIPT



# Bundesgesetz über genetische Untersuchungen am Menschen

<sup>3</sup> Die betroffene Person oder, falls sie urteilsunfähig ist, ihr gesetzlicher Vertreter muss namentlich informiert werden über:

- a. Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung und die Möglichkeit von Folgemaßnahmen;
- b. allfällige Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind, sowie Häufigkeit und Art der zu diagnostizierenden Störung;
- c. die Möglichkeit eines unerwarteten Untersuchungsergebnisses;
- d. mögliche physische und psychische Belastungen;
- e. Möglichkeiten der Übernahme der Untersuchungskosten und der Kosten für Folgemaßnahmen;
- f. Möglichkeiten der Unterstützung im Zusammenhang mit dem Untersuchungsergebnis;
- g. die Bedeutung der festgestellten Störung sowie die sich anbietenden prophylaktischen oder therapeutischen Massnahmen.

<sup>4</sup> Zwischen der Beratung und der Durchführung der Untersuchung muss eine angemessene Bedenkzeit liegen.

**Wichtig: Die Aufklärung muss ausführlich dokumentiert werden!**



# Bundesgesetz über genetische Untersuchungen am Menschen

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.

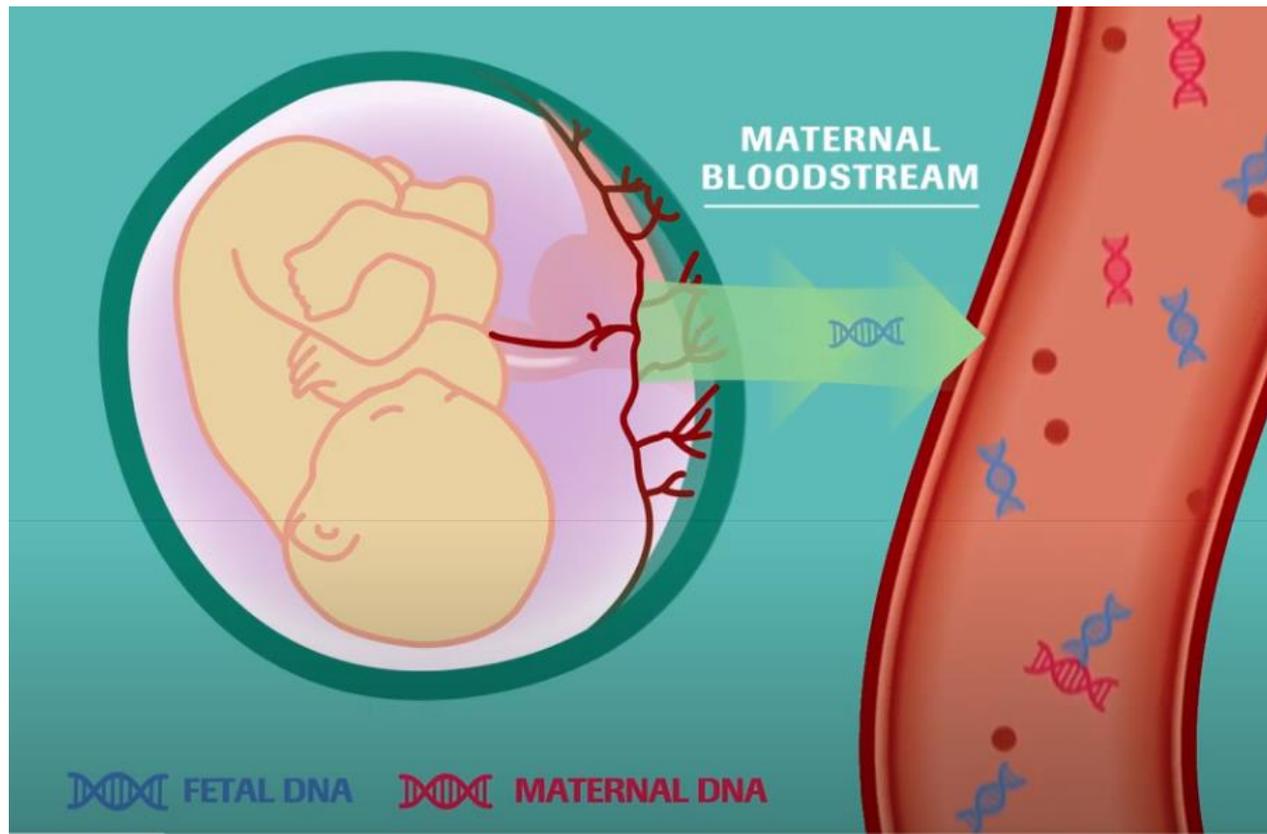
## - **Art. 6 Recht auf Nichtwissen**

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



# NIPT

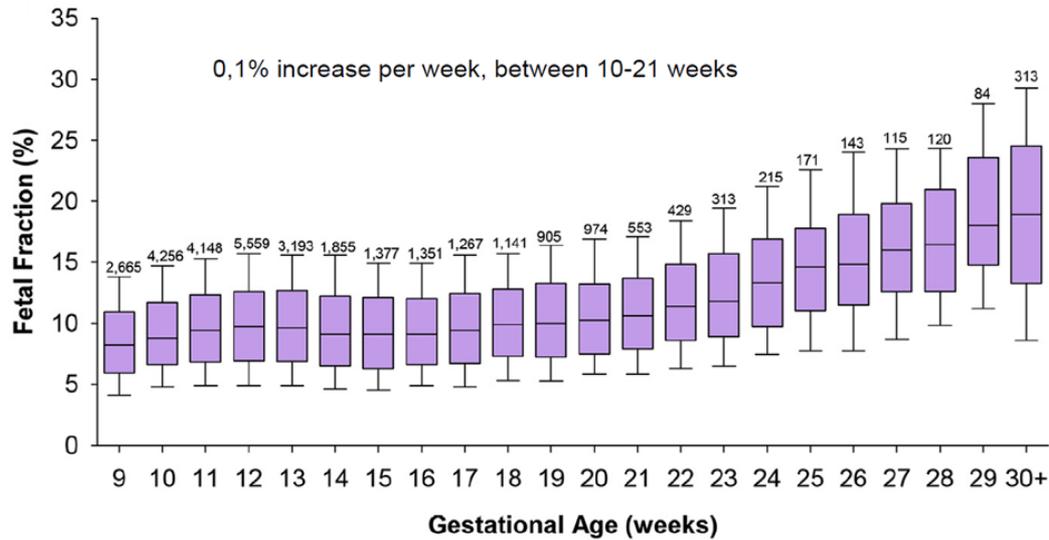
Nachweis von fetaler, zellfreier DNA aus dem mütterlichen Blut



Roche



# Fetale Fraktion



Dar et al. AJOG. (2014)

- Zw. 10. und 20. SSW sind ca. 10-15% der freien DNA kindlichen Ursprungs



# Fetale Fraktion

Einflussfaktoren auf die fetale Fraktion sind:

- Maternales Gewicht
- Autoimmunerkrankungen
- IVF-Behandlung
- Fetale Aneuploidie
- Mehrlinge

> [Hum Reprod.](#) 2018 Apr 1;33(4):572-578. doi: 10.1093/humrep/dey033.

## Cell-free Fetal DNA Testing in Singleton IVF Conceptions

Timothy J Lee <sup>1 2</sup>, Daniel L Rolnik <sup>2</sup>, Melody A Menezes <sup>3</sup>, Andrew C McLennan <sup>4 5</sup>, Fabricio da Silva Costa <sup>2 3</sup>

- Retrospektive Kohortenstudie
- 4633 spontane Schwangerschaften versus 992 IVF-Schwangerschaften (Einlinge)
- Unabhängiger Parameter für tiefe fetale Fraktion
- PPV für T 13/18 und SCA signifikant tiefer



## 3 unterschiedliche Testverfahren

### 1. rMPS (random massively parallel sequencing)

Sämtliche vorhandenen DNA-Bruchstücke aus dem mütterlichen Plasma vervielfältigt und sequenziert – ohne Unterscheidung zwischen fetaler und maternaler DNA. Anschliessend einem Chromosom zugeordnet und quantifiziert.

Nachweis von autosomalen numerischen und grobstrukturellen Aberrationen (3-10MB) möglich.

Da keine Unterscheidung zwischen maternaler DNA und fetaler DNA → keine Detektion von Triploidie oder vanishing twin

Beispiele: Prendia, neoBona, IMG UZH, v-natal



# NIPT

## 3 unterschiedliche Testverfahren

### 2. T (targeted) NIPT

Vervielfältigung von DNA-Fragmenten welche für ein bestimmtes Chromosom spezifisch sind. Anschliessend Zählung und Vergleich mit Referenzchromosom

Keine Unterscheidung zwischen maternaler und fetaler DNA.

Da gezielter und damit weniger Fragmente vervielfältigt werden, etwas schnelleres Verfahren.

Beispiel: Harmony Test



## 3 unterschiedliche Testverfahren

### 3. SNP-Technik

Untersuchung von einzelnen, unterschiedlichen Basenparen= SNPs (Single-nucleotid polymorphism) der zu untersuchenden Chromosomen.

Unterscheidung zwischen maternaler und fetaler DNA

Detektion von Triploidien und vanishing twin, nicht möglich bei Konsanguinität und St. n. Stammzellspende

Beispiel: Panorama

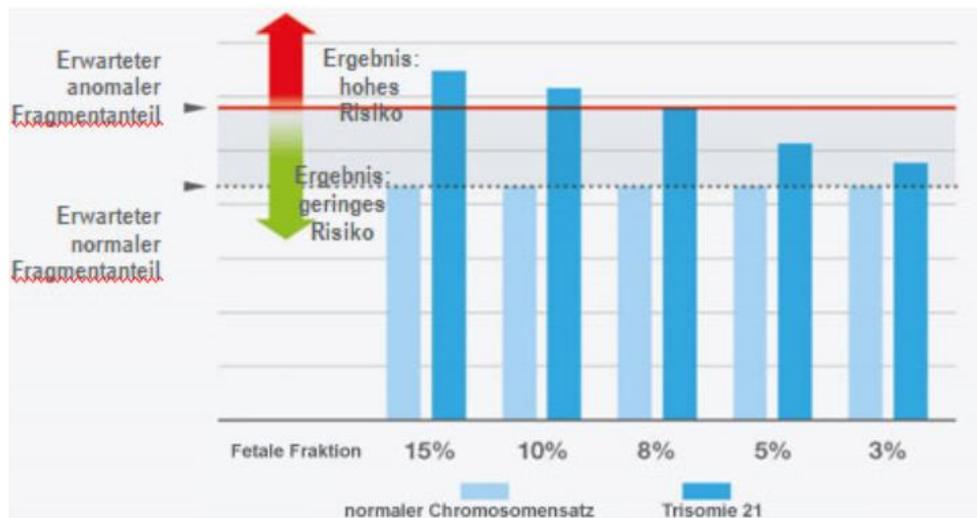


# Fetale Fraktion

Warum ist die fetale Fraktion so wichtig?

Chromosom 21 macht ca. 1,5 % des Genoms aus

→ Bei Vorliegen einer Trisomie 21 und einer fetalen Fraktion von 10 % erhöht sich der Anteil an der Gesamt-DNA auf knapp 1,6%





# Wie gut ist die NIPT?

	Detection rate	FPR
Trisomie 21	99%	0,04%
Trisomie 18	98%	0,04%
Trisomie 13	99%	0,04%

Gil M 2017 UOG

**Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis**

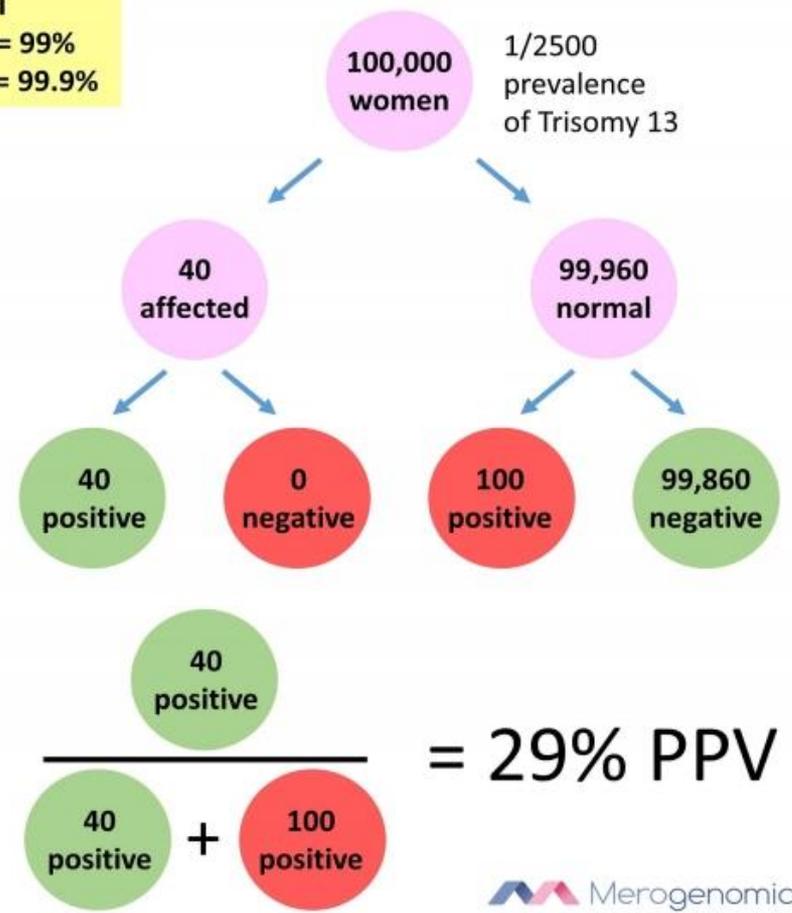
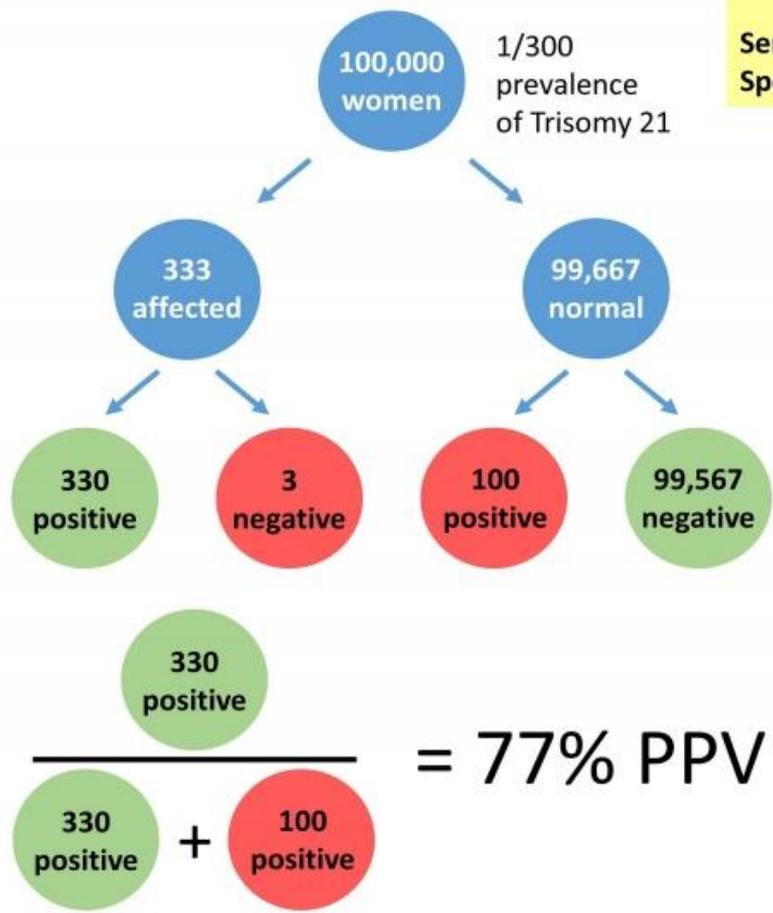
	T 21	T18	T13	MX	Triploidie
Sensitivität	>99%	96,4%	>99%	92,9%	99%
PPV	91-95%	93%	38%	50%	

Genetika AG



# Positiv prädiktiver Wert

**TEST**  
Sensitivity = 99%  
Specificity = 99.9%





# Mikrodeletionsscreening

- Ungenügende Datenlage
- Niedrige Prävalenz
- Deshalb aktuell nicht allgemein empfohlen
- Hohe falsch-positive Rate, modifizierter PPV im Mittel 18%
- Patientin muss über die Möglichkeit des Mikrodeletionsscreenings aufgeklärt werden



# Was tun wenn Test auffällig ist?

NIPT ist ein Screening-Test, keine Diagnose!

Jeder auffällige Test muss mit dem Goldstandard der invasiven Diagnostik ggf. mit Array-CGH bestätigt werden!

## PRENATAL DIAGNOSIS

Original Article

The type of fetoplacental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure<sup>†</sup>

Francesca Romana Grati , Komal Bajaj, Francesca Malvestiti, Cristina Agrati, Beatrice Grimi, Barbara Malvestiti, Eva Pompili, Federico Maggi, Susan Gross, Giuseppe Simoni, Jose Carlos P. Ferreira

Bei hohem Risiko im NIPT-Test für T21, 18, 13 und MX, beträgt die Wahrscheinlichkeit für plazentares Mosaik 2, 4, 22 und 59 %.

→ Bei positiver NIPT für T 13 oder MX Bestätigung durch Amniocentese bevorzugen. Insbesondere bei unauffälligem Fet im Ultraschall!



# Was tun wenn Test auffällig ist?

## PRENATAL DIAGNOSIS

Original Article

The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure<sup>†</sup>

Francesca Romana Grati , Komal Bajaj, Francesca Malvestiti, Cristina Agrati, Beatrice Grimi, Barbara Malvestiti, Eva Pompilii, Federico Maggi, Susan Gross, Giuseppe Simoni, Jose Carlos P. Ferreira

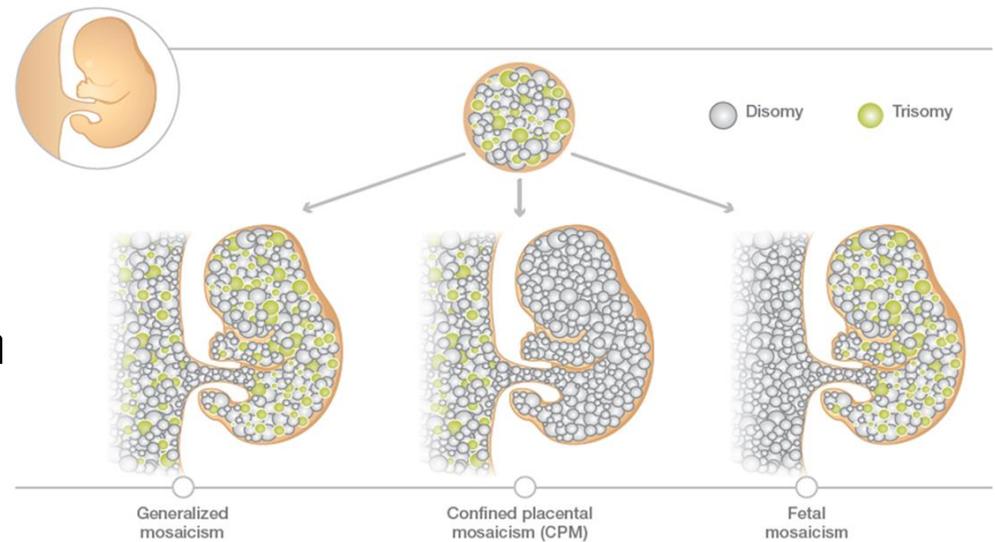
Bei hohem Risiko im NIPT-Test für T21, 18, 13 und MX, beträgt die Wahrscheinlichkeit für plazentares Mosaik 2, 4, 22 und 59 %.

→ Bei positiver NIPT für T 13 oder MX Bestätigung durch Amniocentese bevorzugen. Insbesondere bei unauffälligem Fet im Ultraschall!



# Falsch positiver Test

- rein plazentares Mosaik
- Vanishing twin
- maternale Erkrankungen  
z.B. Krebs /Autoimmun
- keine Erklärung





# Vanishing twin

- Ca. 3% aller Schwangerschaften sind Zwillings-Schwangerschaften
- 5-36 % aller Zwillings-SS enden als Vanishing twin
- cfDNA persistiert mindestens bis zu 8 Wochen

[Ultrasound Obstet Gynecol.](#) 2018 Jan 12. doi: 10.1002/uog.19004. [Epub ahead of print]

**Prolonged duration of persistent cell free fetal DNA from a vanishing twin.**

[Niles KM](#)<sup>1</sup>, [Murji A](#)<sup>1</sup>, [Chitayat D](#)<sup>1,2,3</sup>.



Nachweis von falschem Geschlechtschromosom > 15 Wochen



# Nur noch NIPT- kein ETT mehr?

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 265–271  
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.13270

## Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening

O. B. PETERSEN\*#, I. VOGEL†#, C. EKELUND‡, J. HYETT§, A. TABOR ‡, the Danish Fetal Medicine Study Group and the Danish Clinical Genetics Study Group

- Im Zeitraum von 4 Jahren wurden 193 638 ETT durchgeführt
  - 5,3 % (10205) hatten weiterführende zytogenetische Untersuchungen
  - 11 % (1122) hatten einen auffälligen Karyotyp **0,6% Prävalenz**
- 23,4% (262 Fälle) wären per NIPT nicht detektierbar gewesen



# Nur noch NIPT- kein ETT mehr?

## Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities

Presented at the Society for Maternal-Fetal Medicine 34th Annual Meeting, San Diego, CA, Feb. 5–7, 2015.

Mary E. Norton MD <sup>a</sup>  , Rebecca J. Baer MPH <sup>b, c</sup>, Ronald J. Wapner MD <sup>d</sup>, Miriam Kuppermann PhD <sup>a, e</sup>, Laura L. Jelliffe-Pawlowski PhD <sup>e</sup>, Robert J. Currier PhD <sup>b</sup>

- 452901 Schwangerschaften durchliefen ETS (sequential screening)
- 0,6% hatten Anomalien
- nur 71% wären für Basis-NIPT detektierbar gewesen



# Also doch punktieren?

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15820

## **Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies**

C. B. WULFF\*†, T. A. GERDS‡, L. RODE\*§, C. K. EKELUND\*, O. B. PETERSEN¶, A. TABOR\*† and the Danish Fetal Medicine Study Group

In conclusion, in our large national cohort, neither CVS nor AC was found to have any significant effect on the risk of miscarriage or stillbirth. The findings of this study indicate that the procedure-related risk of CVS and AC is very low. This must be taken into consideration when counseling women at cFTS.



# Merke...

- NIPT ist ein Screeningtest und kein Diagnostiktest
- Voraussetzung für NIPT ist unauffälliges I. Screening
- Jeder auffällige Test muss bestätigt werden
- NIPT ersetzt nie den Ultraschall
- Eine ausführliche und dokumentierte Aufklärung ist Pflicht



# Danke für Ihre Aufmerksamkeit







# Fallbeispiel

29-jährige IIG/IP

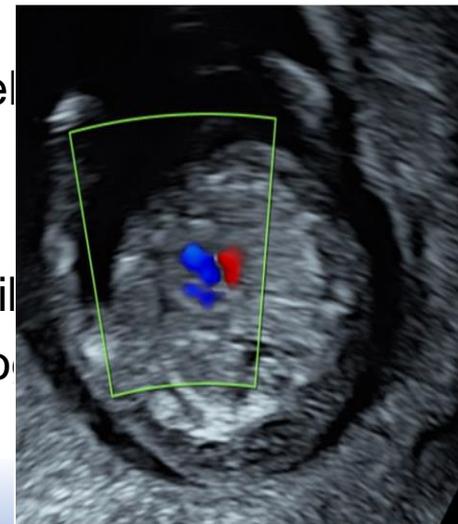
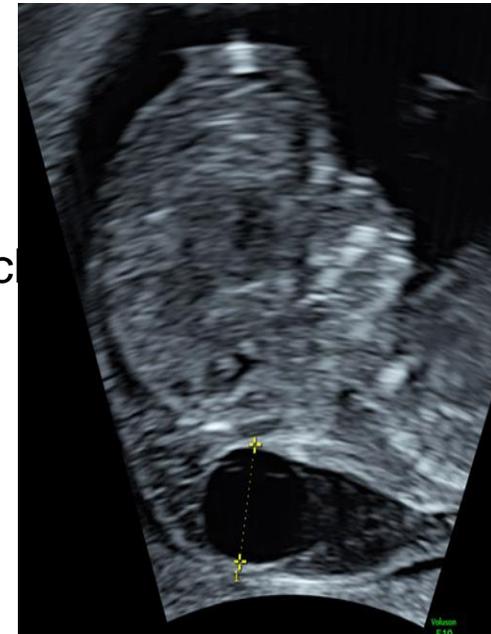
NT 6,0 mm, zystisches Hygrom, sing. NS-Arterie, Nasenknoc  
CVS empfohlen, abgelehnt.

→ NIPT: kein Befund, Re-Test: kein Befund

→ AC: Mosaik 45 X (8/9), 46 XY (1/9)

Im Verlaufs-US: Äusseres Genitale weiblich, Ventrikel  
Hypoplasie des linksventrikulären Ausflusstrakts

→ Termingeburt, normales inneren und äusseren weil  
Aortenisthmusstenose mit hypoplastischem Aortenbo  
bikuspider Aortenklappe





# Fallbeispiel

41-jährige 5 G/1P

St. n. 1 x II° Sectio, St.n. 2 x Abort, St. n. 2 x IR

- ETT mit erh. Risiko für T 21 von 1:156 → NIPT : nicht auswertbar

- Fetale Fraktion 12%
- das stärkste Signal betrifft die Deletion 5q, Bruchpunkte proximal 5q14.3 und distal 5q33.3, beide sind gut kompatibel mit MDS (Genes Chromosomes Cancer. 2007 Dec;46(12):1119-28). Die Signalstärke ist off-scale (z-score >30 für das ganze Chromosom, also viel stärker für die Deletion), mit anderen Worten, sicher mütterlich, und multicopy
- die stärksten Trisomien betreffen T21 (z-score 12), T2 (z-score 9), T6 (z-score 7)
- • weitere Trisomien T1, T3, T8, T9, T10, T14, T15 (z-scores 3-5)
- Amniocentese: Karyotyp 47 XY + 21

Patientin hat unklare makrozytäre Anämie mit Hb 87 → hämatologische Abklärung ergibt hochgradiger Verdacht auf Myelodysplastisches Syndrom

→ Wunsch der Eltern nach Schwangerschaftsbeendigung bei T 21 und Erstdiagnose schwerwiegender maternaler Diagnose mit limitierender Lebenserwartung



# Fallbeispiel

41-jährige 1 G/0P St.n. ETT mit niedrigem Risiko für T 21 und mittlerem Risiko für T13/18

Anamnese: bek. Lupus erythematodes mit Haut und Gelenkbeteiligung, histolog. gesichert, ANA negativ

→ NIPT: hohes Risiko für T 21, sonographisch unauff. Fet

→ Ausgiebige Beratung hinsichtlich Testgüte bei Lupus erythematodes

→ Amniocentese: 46 XY unauffällig



# Fallbeispiel

31-jährige 1G/0P, ETT mit intermediärem Risiko für T13/18 1:372, unauff. Fet

→ NIPT: erh. Risiko für Trisomie 7

→ Sono LUKS: Unauffälliger Fet → Amniocentese: unauff. Karyotyp, keine Trisomie

V.a. Mosaik in der Plazenta oder uniparentale Disomie

Kopplungsuntersuchung der Eltern: unauffällig, keine UPD7.

Bei 39 0/7 SSW notfallmässige Vorstellung mit fehlenden KB seit 2 Tagen

Diagnose IUFT

→ Genetik aus Plazenta: Trisomie 7 rein oder hochgradiges Mosaik

→ Genetik vom Fet: normal weiblich