FOKO Düsseldorf

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Das Leben ist ein fortwährendes genetisches Experiment

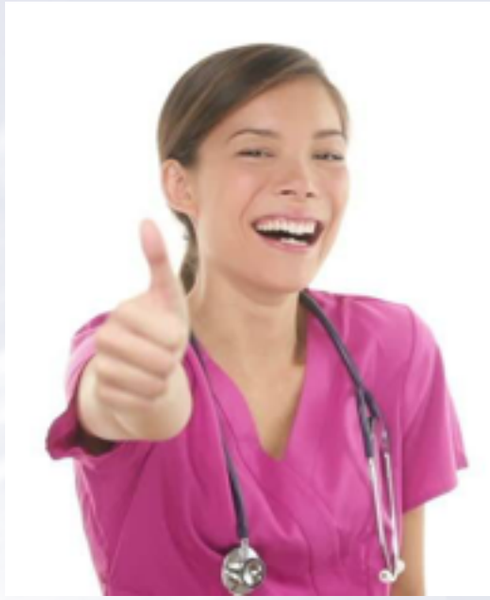
10. März 2017 • Prof. Dr. Alexander Scharf • Praxis für Pränatalmedizin Darmstadt

Inhalt

- Rationale, epidemiologisch fundierte, klar verständliche und dennoch differenzierte Beratung der Schwangeren vor nicht-invasiver bzw. invasiver Pränataldiagnostik am Ende des ersten Trimenons
- Strukturierte, effektive Herangehensweise in der sonografischen Analyse des Feten
- Klare Befundinterpretation ohne Wenn und Aber

Ziel

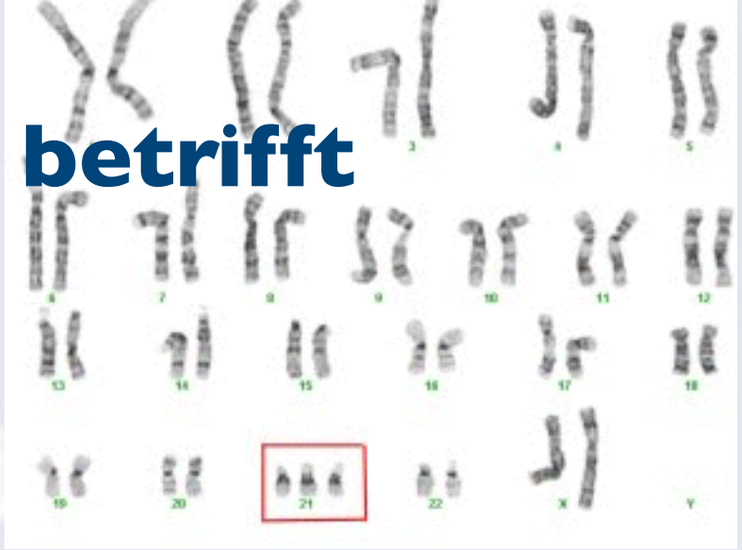
- Klare Begrifflichkeit zu Häufigkeiten bzw. Wahrscheinlichkeiten fetaler Erkrankungen am Ende des ersten Trimenons
- Klare Begrifflichkeit zu Möglichkeiten und Grenzen der Pränataldiagnostik am Ende des ersten Trimenons
- Vermittlung einer sachlichen Sicherheit und Kompetenz in der Ergebnisvermittlung, die „grenzwertige“ oder „unklare“ Befunde ausschließt.



Wir können und müssen uns festlegen!

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Fortschritt in der Pränataldiagnostik betrifft besonders GENETIK



- Klar differenzieren zwischen

Suchverfahren (Screening) = NT,
NIPT = Definition von Risikofeten

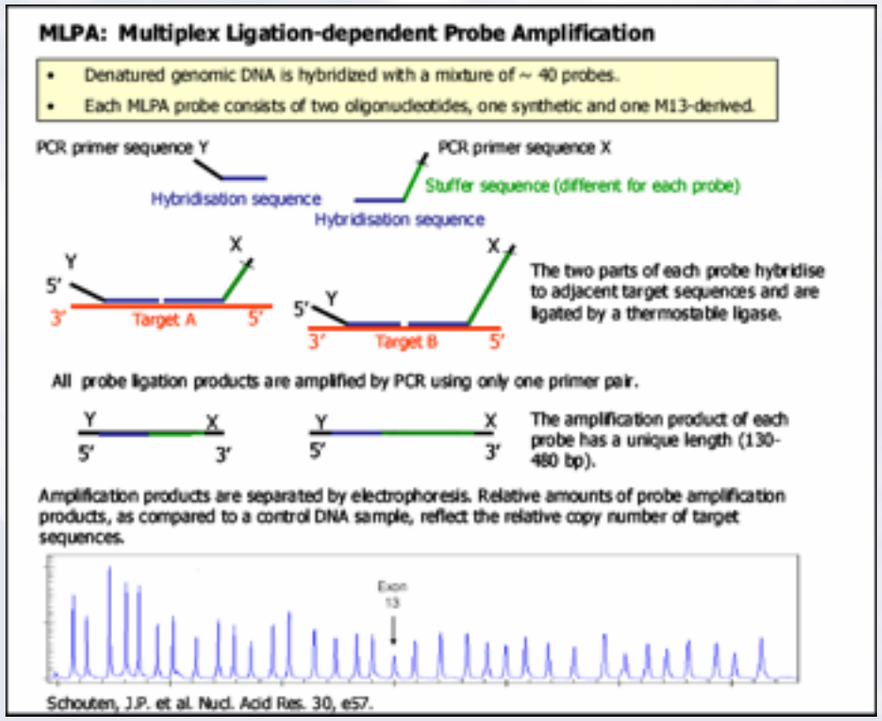
- und

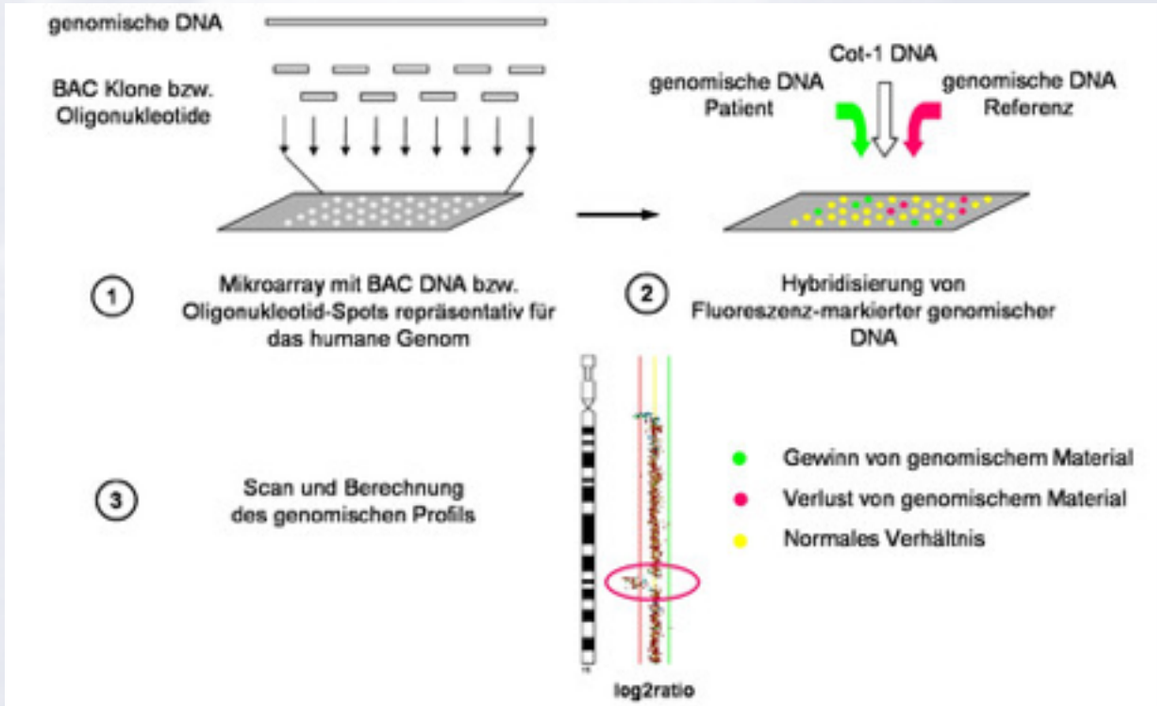
- **Invasiven Diagnoseverfahren** = Med.-praktisch verwertbare, verläßliche, abschließende Diagnose (Goldstandard)

a) klassische zytogenetische Diagnostik,

b) Molekulargenetische Diagnostik:

FISH, MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification, Array-CGH)





Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Fortschritt in der Pränataldiagnostik betrifft

- Klar differenzieren zwischen

Suchverfahren (Screening) = NT, NIPT = Definition von Risikofeten

- und

- **Invasive Diagnoseverfahren** = Med.-praktisch verwertbare, verläßliche, abschließende Diagnose (Goldstandard)

a) klassische zytogenetische Diagnostik,

b) Molekulargenetische Diagnostik:

FISH, MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification, Array-CGH)

- Genetik:

- Querschnittsfach (themenübergreifendes, allgemein-anwendbares Wissensgebiet)
- Mit allen klinischen Fächern zunehmend verwoben
- Vereint Grundlagenforschung und klinische Medizin -> Translationale Medizin, immer kürzere Innovationszyklen zwischen wissenschaftlicher Erkenntnis und klinisch-diagnostischer Anwendung

- Gegenwärtig der Bereich der Medizin mit dem dynamischsten Wissenszuwachs

- Humangenetik treibt die Pränatalmedizin in den diagnostischen Möglichkeiten vor sich her!

- Definition dessen, was diagnostisch patientinnenseits einforderbarer „State of art“ ist, verschwimmt zunehmend!

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Kernkompetenz

Beratungskompetenz

- Anspruch:

- Immer aktuell
- Inhaltlich korrekte Wiedergabe biologischer bzw. epidemiologischer Zusammenhänge
- Laien - Verständlich
- Differenziert
- Zuwendig (Ängste abbauen)
- Ergebnisoffen (Schwangere ist die Entscheiderin)

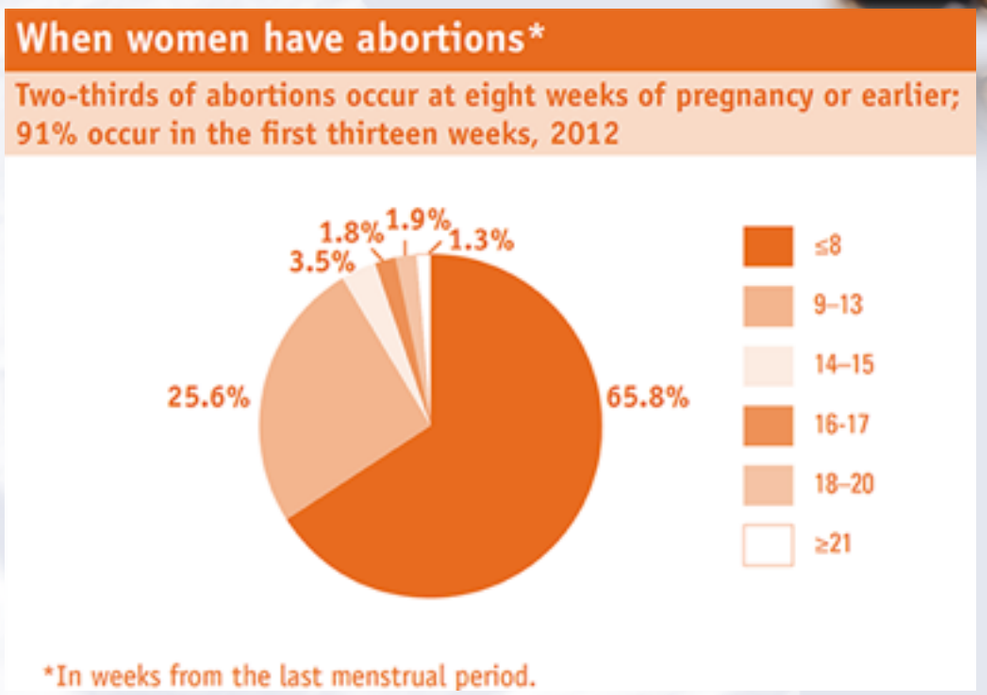
-> vor pränatalmedizinischer und/oder genetischer Diagnostik (US, NT, NIPT, AC, CVS …)

-> Ergebnismitteilung und Interpretation danach

(-> therapeutische Optionen (Vergl. Zwerchfellhernie - Ballonokklusion, Spina bifida offene vs. endoskopische Defektdeckung in utero) nach auffälligem Ergebnis -> Spezialwissen)

Beratungskompetenz vor Pränataldiagnostik (PND)

Pregnancy Week	Chance of Miscarriage
Weeks 1-2	75%
Weeks 3-6	10%
Weeks 6-12	5%
Weeks 12-20	3%



- **Grundprinzip: Keine PND vor der 12. (11+0) SSW!**
- **Natur selektioniert bis 12. SSW mit hoher Präzision!**

- Keine präzise morpholog. Diagnostik vor der 12. SSW möglich
- Genet. Diagnostik vor 12. SSW: Unnötiger Aufwand, Beunruhigung, Kosten
- Epidemiologische Daten vor 12. SSW für Beratung ungenau und vage

Fetal Heart Rate	Percentage Who Miscarried
>100	11%
90-99	32%
80-89	64%
<80	100%

< 6 wks 2d

Fetal Heart Rate	Percentage Who Miscarried
>120	6.5%
110-119	18%
101-109	43%
<100	100%

6w 2d - 7w 0d

Beratungskompetenz vor Pränataldiagnostik (PND)

- **Grundprinzip: Keine PND vor der 12. (11+0) SSW!**

- Natur selektioniert bis 12. SSW mit hoher Präzision

- **Keine präzise morpholog. Diagnostik vor der 12. SSW (Embryonalphase) möglich!**

- Genet. Diagnostik vor 12. SSW: Unnötiger Aufwand, Beunruhigung, Kosten
- Epidemiologische Daten vor 12. SSW für Beratung ungenau und vage

Beratungskompetenz vor Pränataldiagnostik (PND)

Common cause

- First trimester
- Genetic factors -50%
- Endocrine disorders
- Immunological
- Infections
- Unexplained (40-60%)

CS-Befund in klinisch diagnostizierten Spontaborten im 1. Trimenon	(%)
Normal 46,XX or 46,XY	54.1
Triploidy	7.7
69,XXX	2.7
69,XYX	0.2
69,XXY	4.0
Others	0.8
Tetraploidy	2.6
92,XXX	1.5
92,XXYY	0.55
Not stated	0.55
Monosomy X	8.6
Structural abnormalities	1.5
Sex chromosomal polysomy	0.2
47,XXX	0.05
47,XXY	0.15
Autosomal monosomy (G)	0.1
Autosomal trisomy	22.3
Trisomie 2	1.11
Trisomie 16	7.27
Trisomie 22	2.26

- **Grundprinzip: Keine PND vor der 12. (11+0) SSW!**
  - Natur selektioniert bis 12. SSW mit hoher Präzision
  - Keine präzise morpholog. Diagnostik vor der 12. SSW möglich
- **Genet. Diagnostik vor 12. SSW: Unnötiger Aufwand, Beunruhigung, Kosten, ungewöhnliche numer. CS-Anomalien häufig, werden von NIPT nicht erfasst!**
  - Epidemiologische Daten vor 12. SSW für Beratung ungenau und vage

Beratungskompetenz vor Pränataldiagnostik (PND)

- **Grundprinzip: Keine PND vor der 12. (11+0) SSW!**

  - Natur selektioniert bis 12. SSW mit hoher Präzision
  - Keine präzise morpholog. Diagnostik vor der 12. SSW möglich
  - Genet. Diagnostik vor 12. SSW: Unnötiger Aufwand, Beunruhigung, Kosten

- **Epidemiologische Daten vor 12. SSW für Beratung ungenau und vage!**

Pregnancy Week	Chance of Miscarriage
Weeks 1-2	75%
Weeks 3-6	10%
Weeks 6-12	5%
Weeks 12-20	3%

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Beratungskompetenz

vor Pränataldiagnostik (PND)

- Frage der Schwangeren: Ist mein Kind gesund? Welche Gefahren drohen?

- Wie wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich sind diese Gefahren prinzipiell?

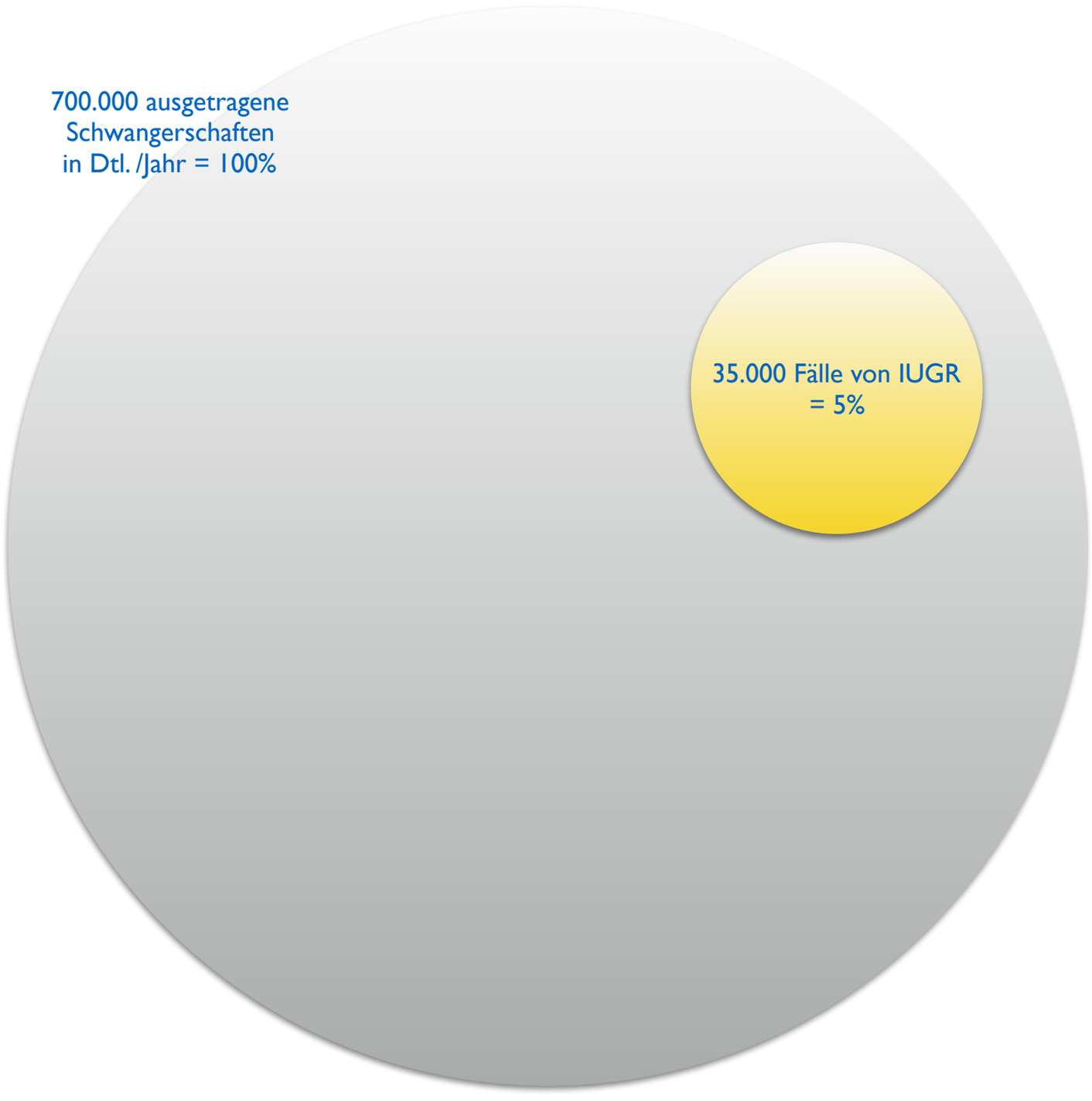
- Wie wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich sind diese Gefahren speziell bei mir (gemeint ist: bei meinem Kind -> SS -> Symbiose Mutter-Kind)?

Epidemiologie fetaler Erkrankungen 11-14 SSW

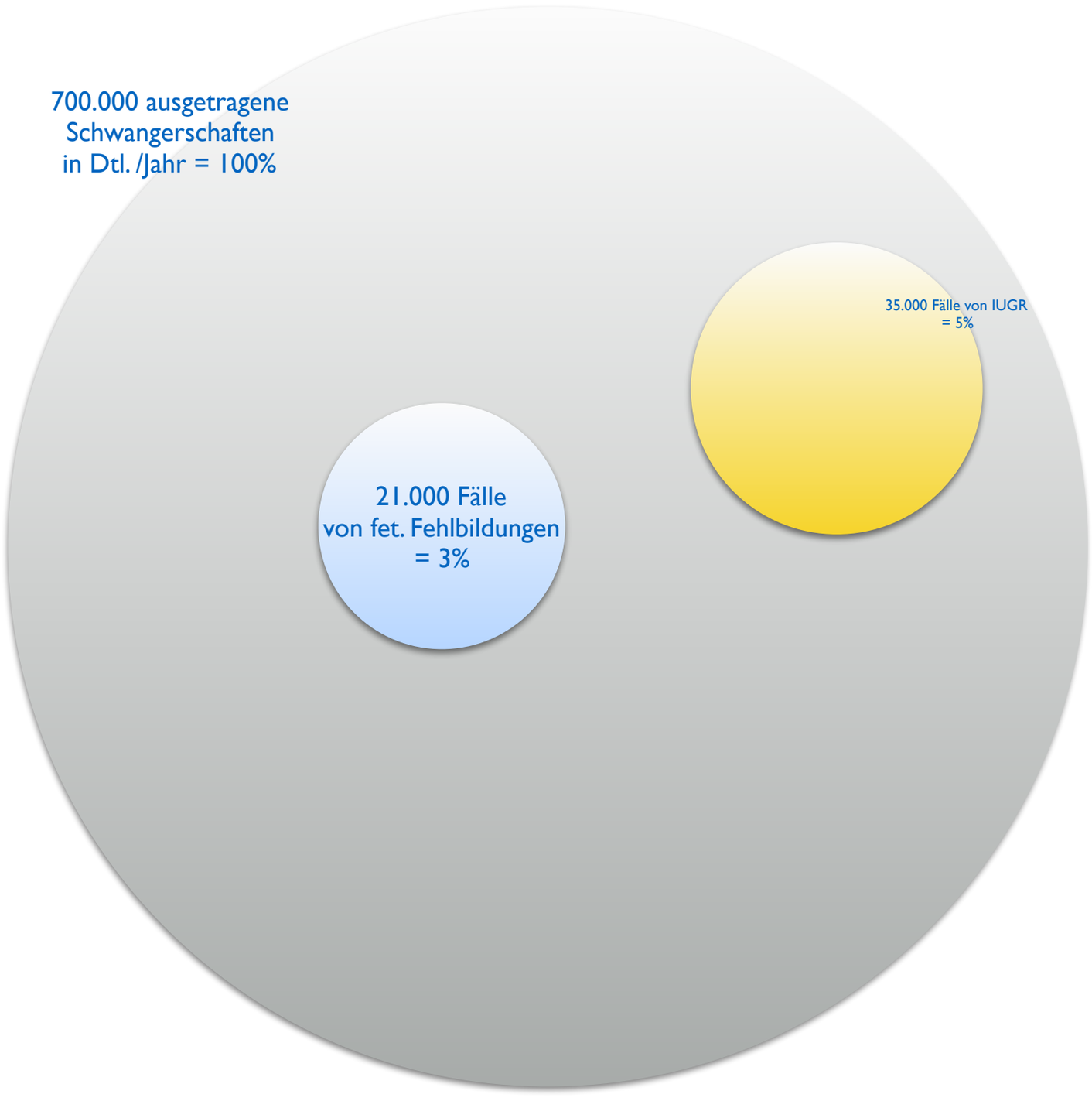
Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?

700.000 ausgetragene
Schwangerschaften
in Dtl. /Jahr = 100%

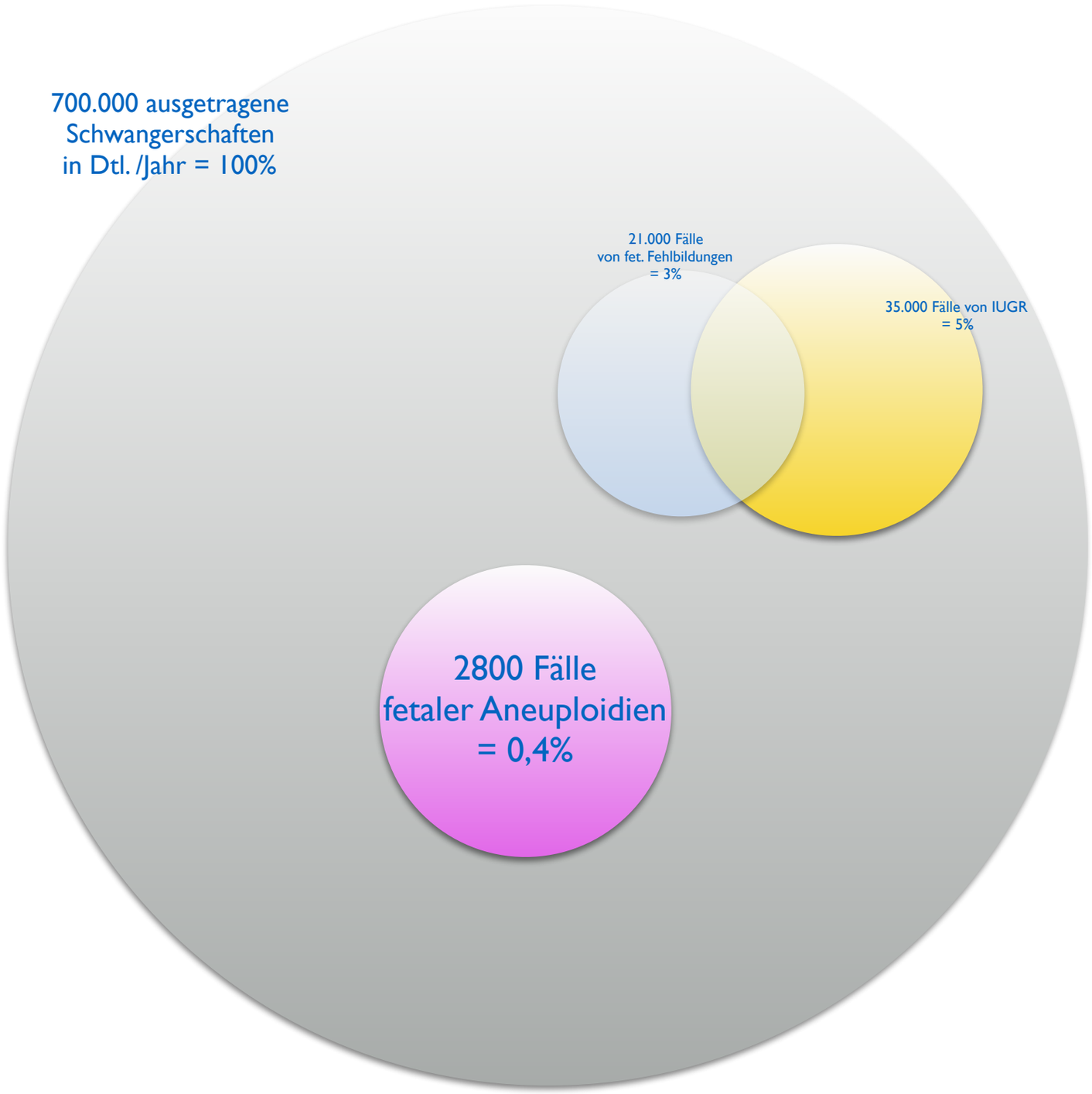
Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?



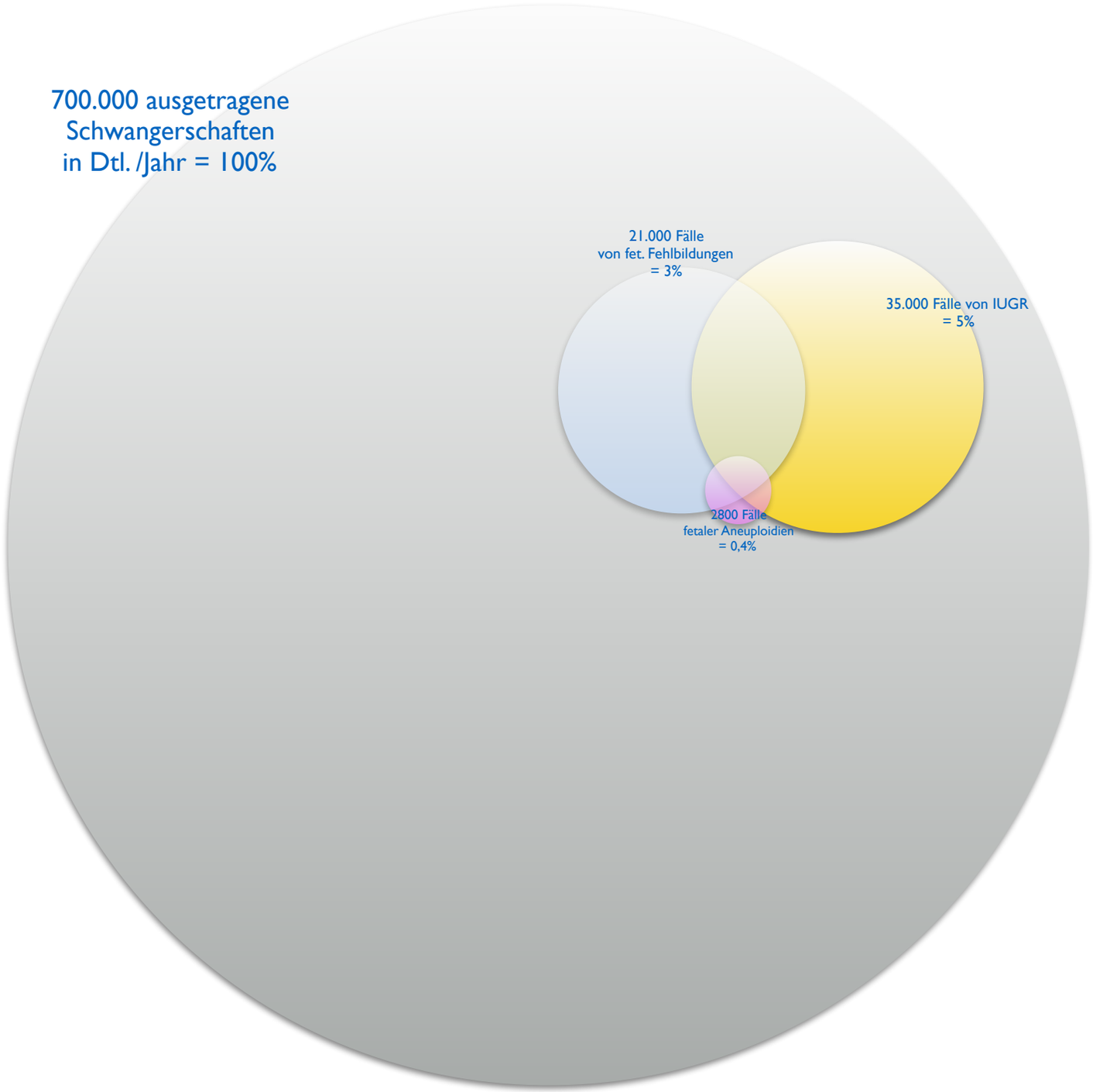
Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?



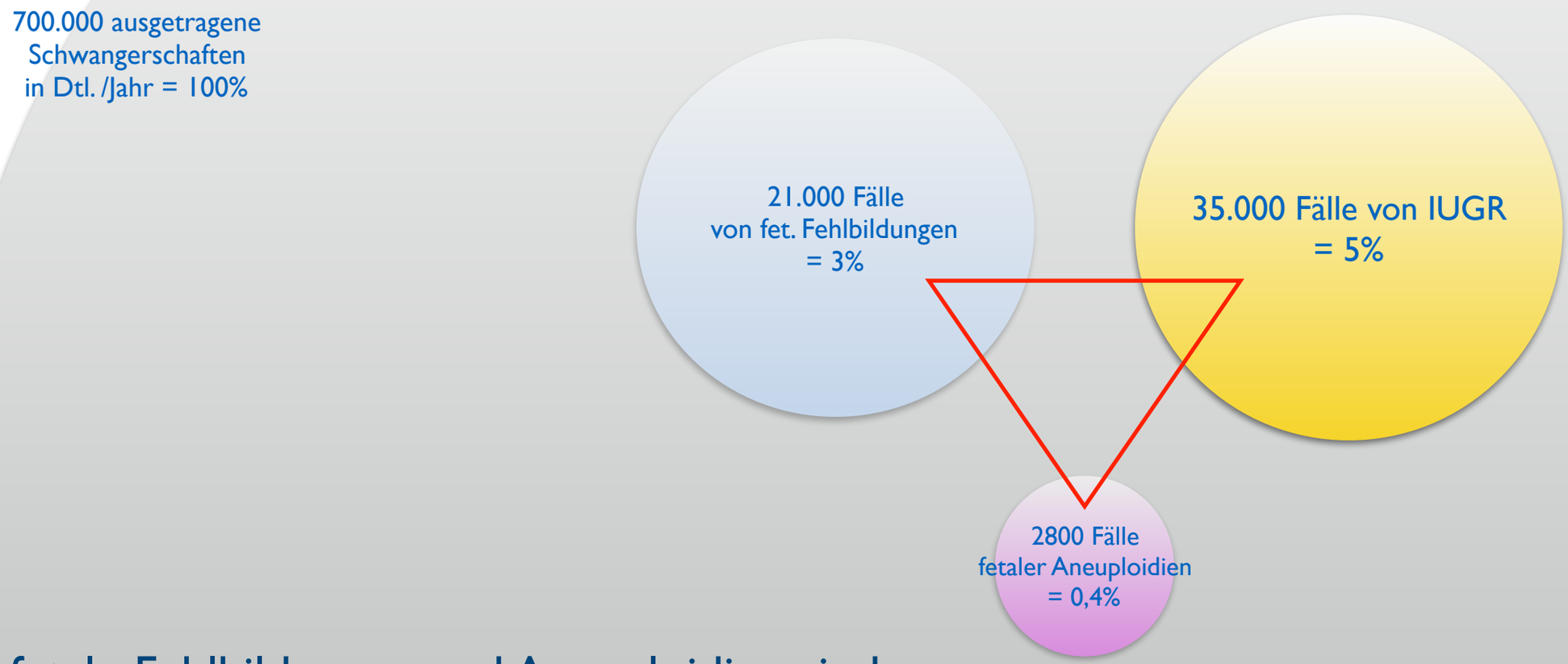
Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?



Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?



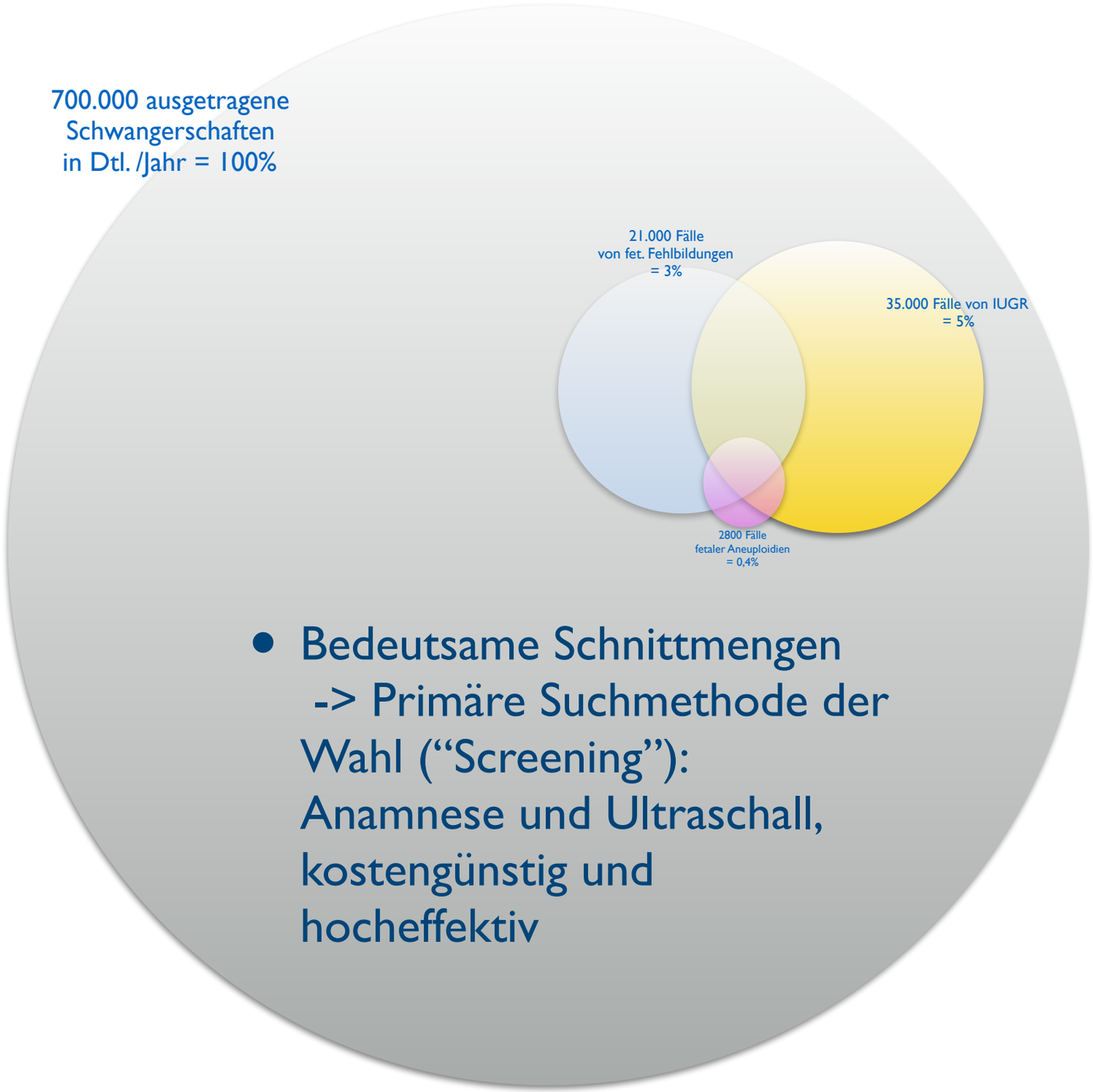
Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?



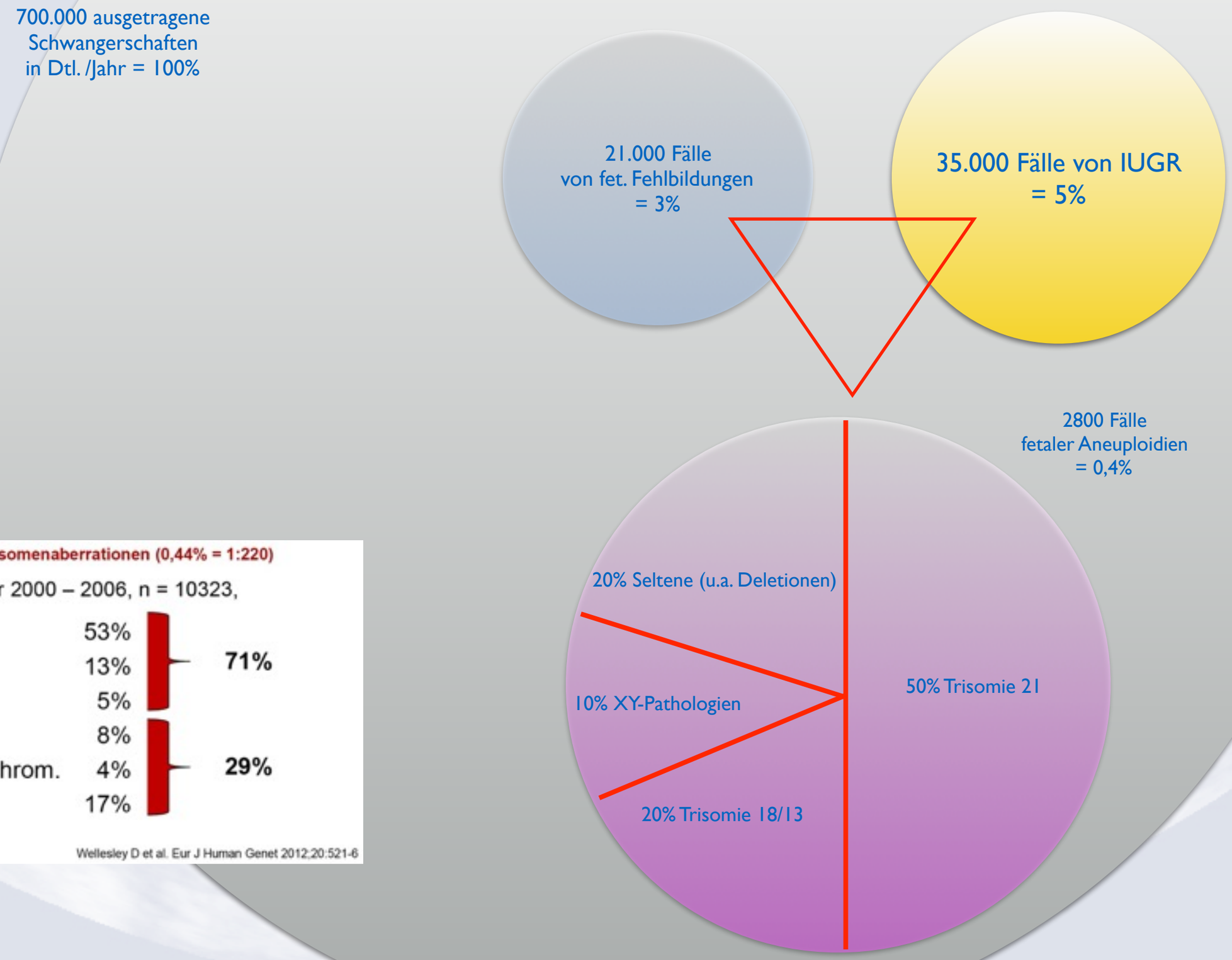
- IUGR, fetale Fehlbildungen und Aneuploidien sind einander bedingende Faktoren bzw. fetale Zustandsbilder
- wechselseitige Korrelation
- -> Pränatalmedizinisches Dreieck

Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?

- Pränatalmedizinisches Dreieck



Kardinalfrage: Wie häufig sind Fetalpathologien?



Prävalenz aller Chromosomenaberrationen (0,44% = 1:220)

EUROCAT-Register 2000 – 2006, n = 10323,

Tr 21	53%	71%
Tr 18	13%	
Tr 13	5%	
45,X	8%	29%
Trisomie Sex-Chrom.	4%	
Andere	17%	

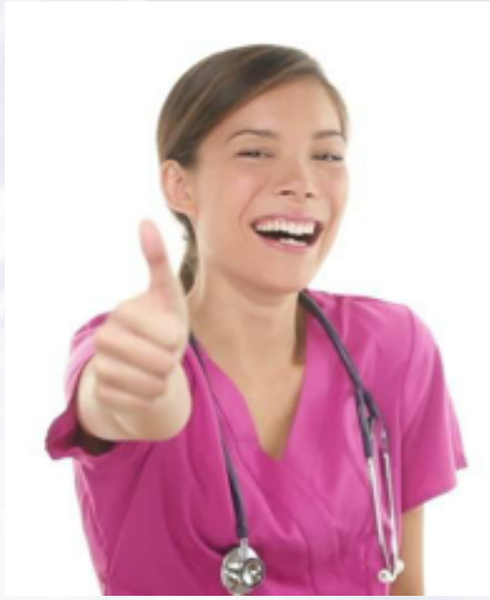
Wellesley D et al. Eur J Human Genet 2012;20:521-6

Fazit Epidemiologie

- Die Natur regelt fetale Pathologien bis zur 12. SSW in den allermeisten Fällen selbst
- Fetale Morphogenese (Organanlage) nicht vor der 12. SSW abgeschlossen
- Keine gezielte (= Suche, Screening) genetische

  und

  keine gezielte (= Suche, Screening) morphologische Diagnostik vor der 12. SSW!

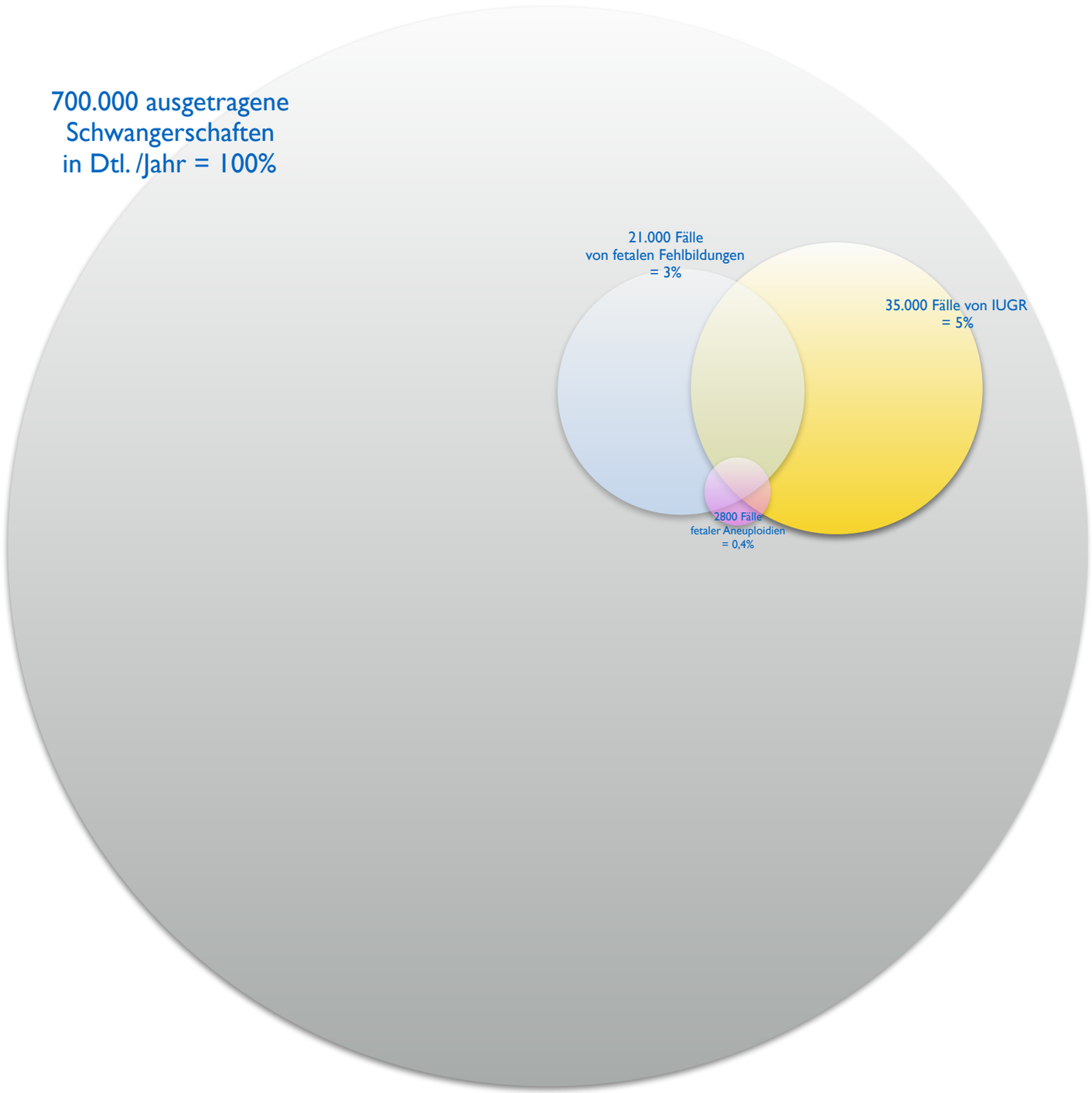


Fazit Epidemiologie 2

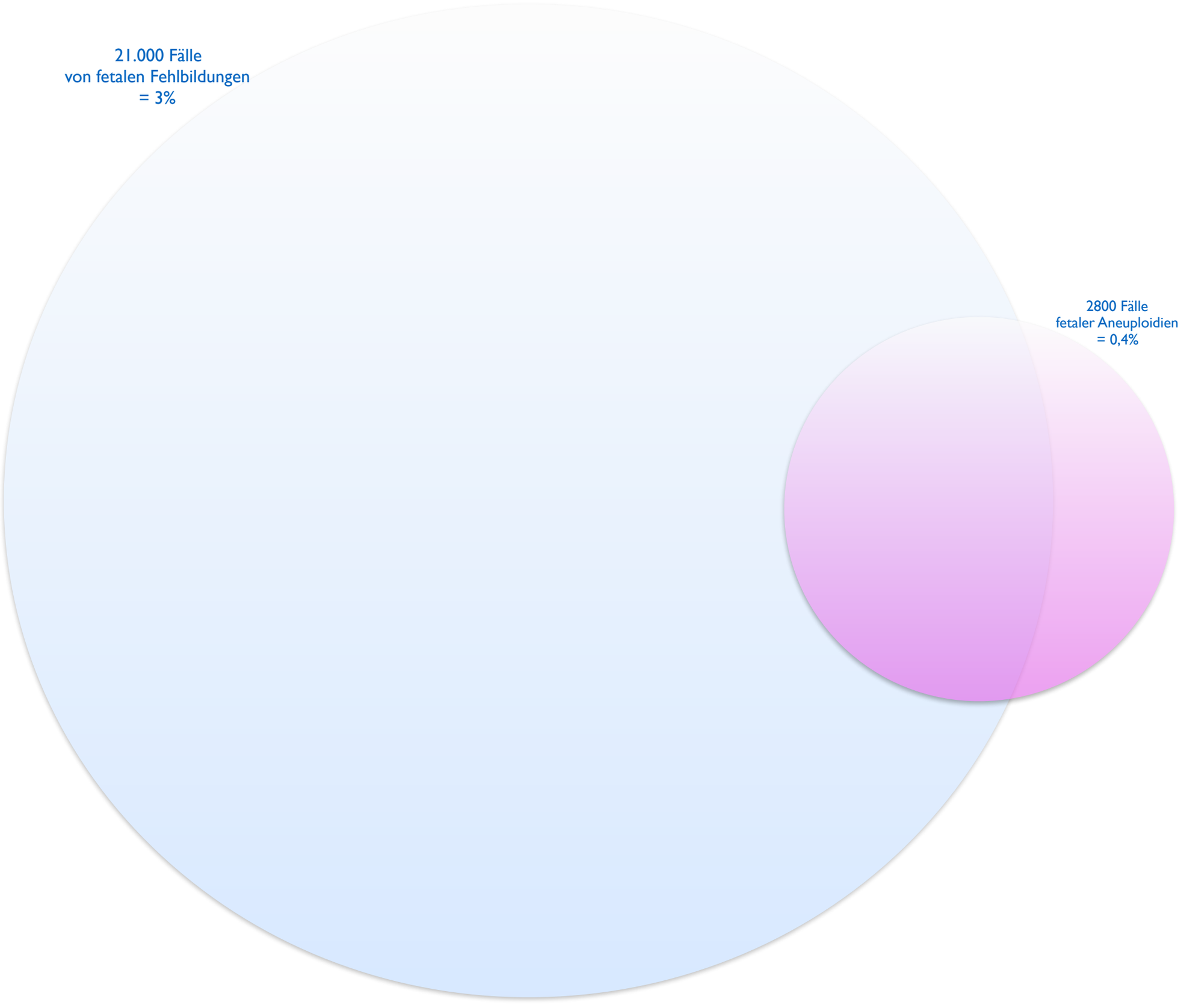
- Ab der 12. SSW sind körperliche Fehlbildungen 10x häufiger (3-4% aller Feten) als genetische Erkrankungen (0,4% aller Feten = 1:220)
- Die meisten genetisch kranken Kinder sind auch körperlich auffällig
- Bei genetisch kranken Kindern läßt das spezifische FB-Muster mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit auf die zugrundeliegende Genetik rückschließen (Bsp: frühe IUGR und auffällige Kopf >> Rumpf/Extremitätendiskrepanz)
- Daher ist die sonographische Feindiagnostik immer die am breitesten aufgestellte Suchmethode der ersten Wahl in der der Erfassung körperlich und genetisch kranker Feten

Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

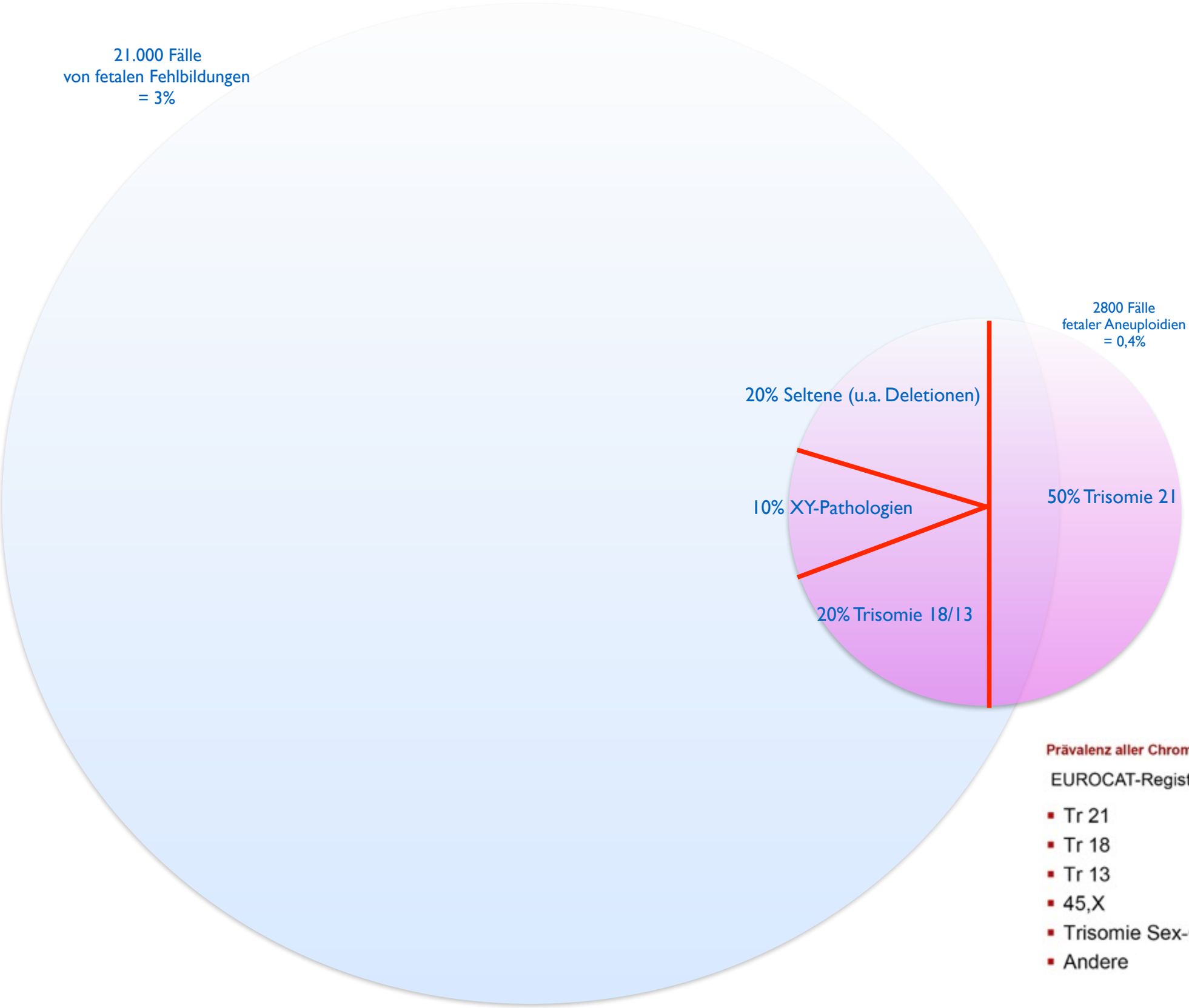
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW



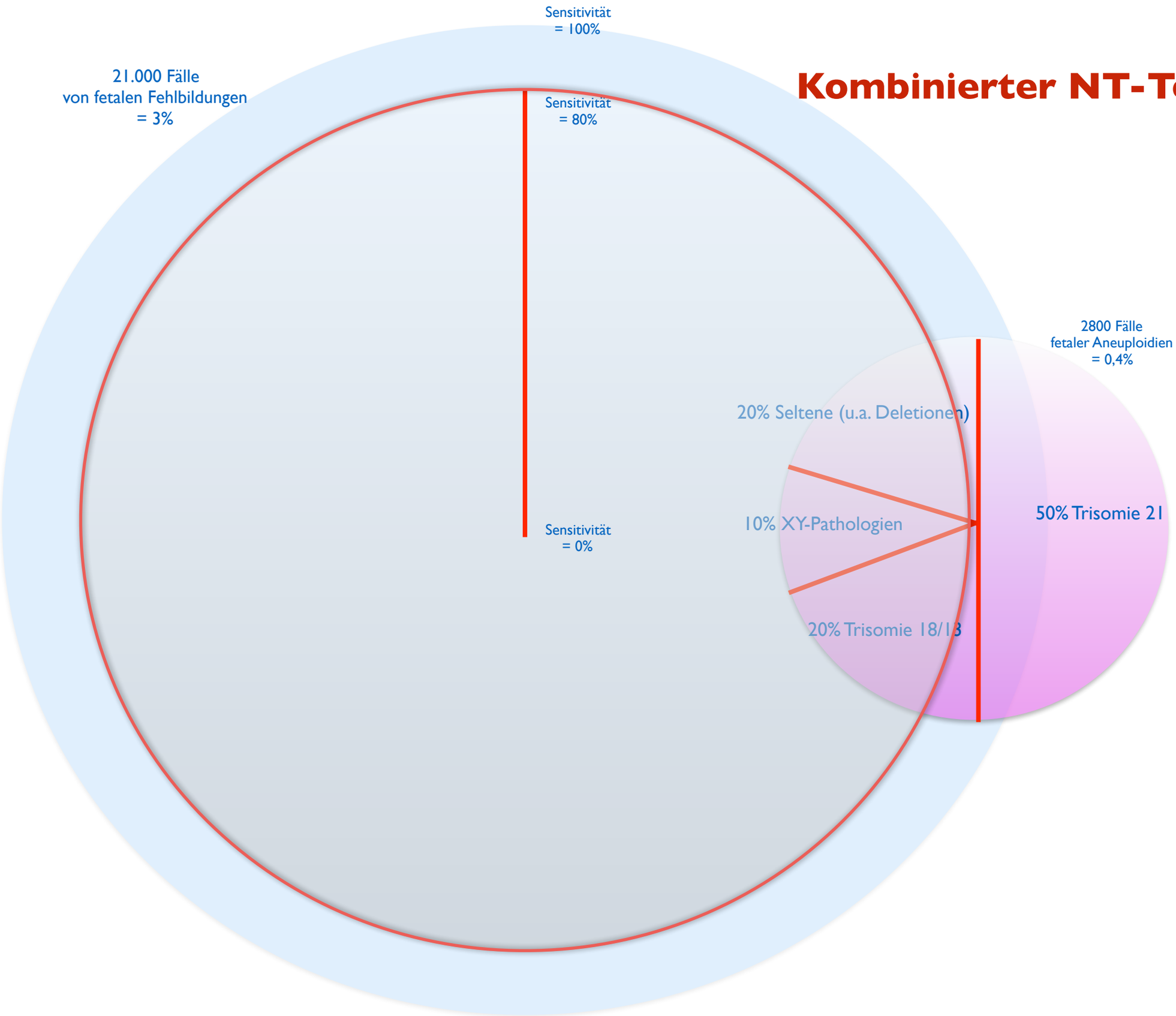
Prävalenz aller Chromosomenaberrationen (0,44% = 1:220)

EUROCAT-Register 2000 – 2006, n = 10323,

Tr 21	53%	71%
Tr 18	13%	
Tr 13	5%	
45,X	8%	29%
Trisomie Sex-Chrom.	4%	
Andere	17%	

Wellesley D et al. Eur J Human Genet 2012;20:521-6

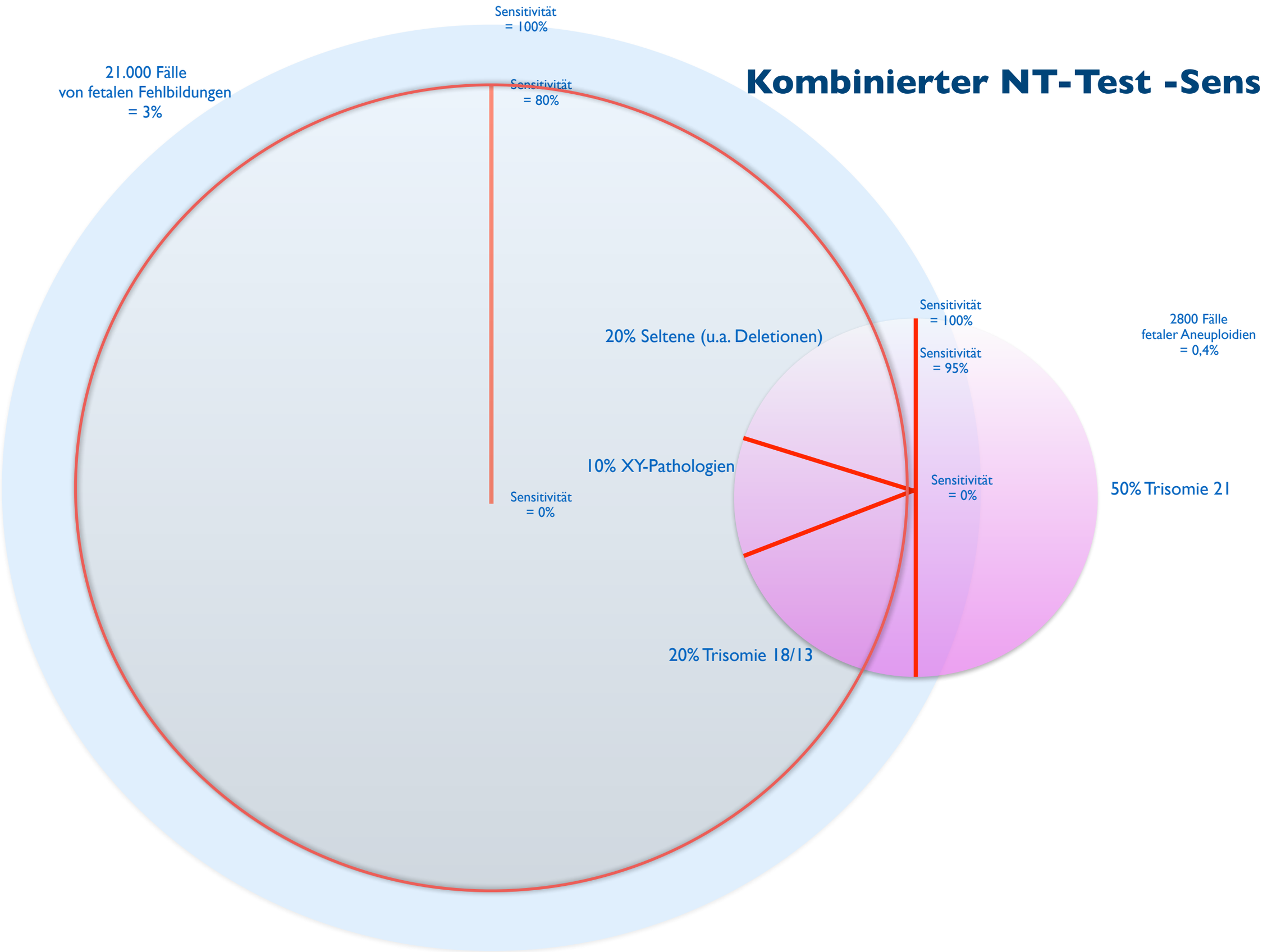
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW



Kombinierter NT-Test -Sensitivität

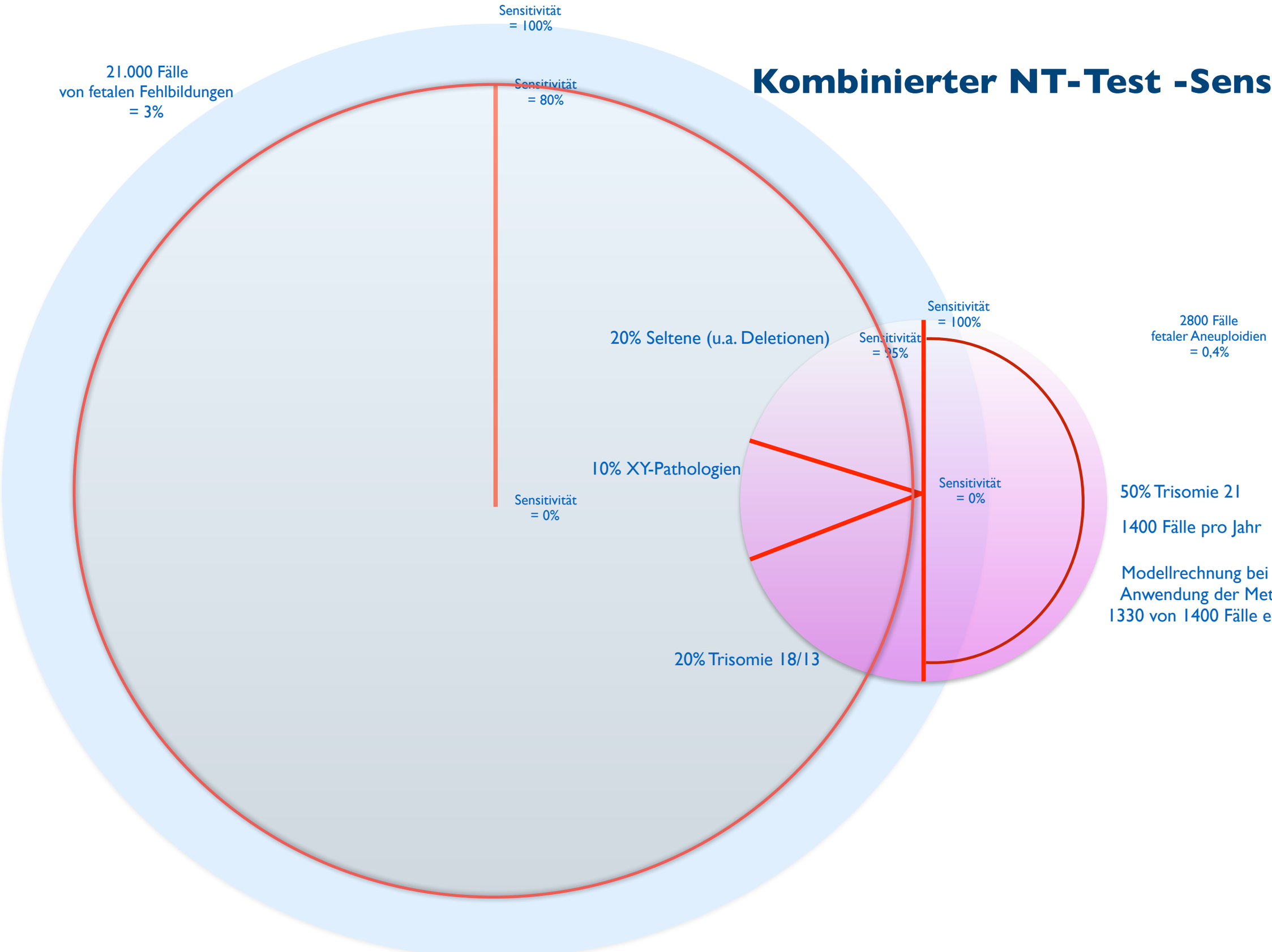
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Kombinierter NT-Test -Sensitivität



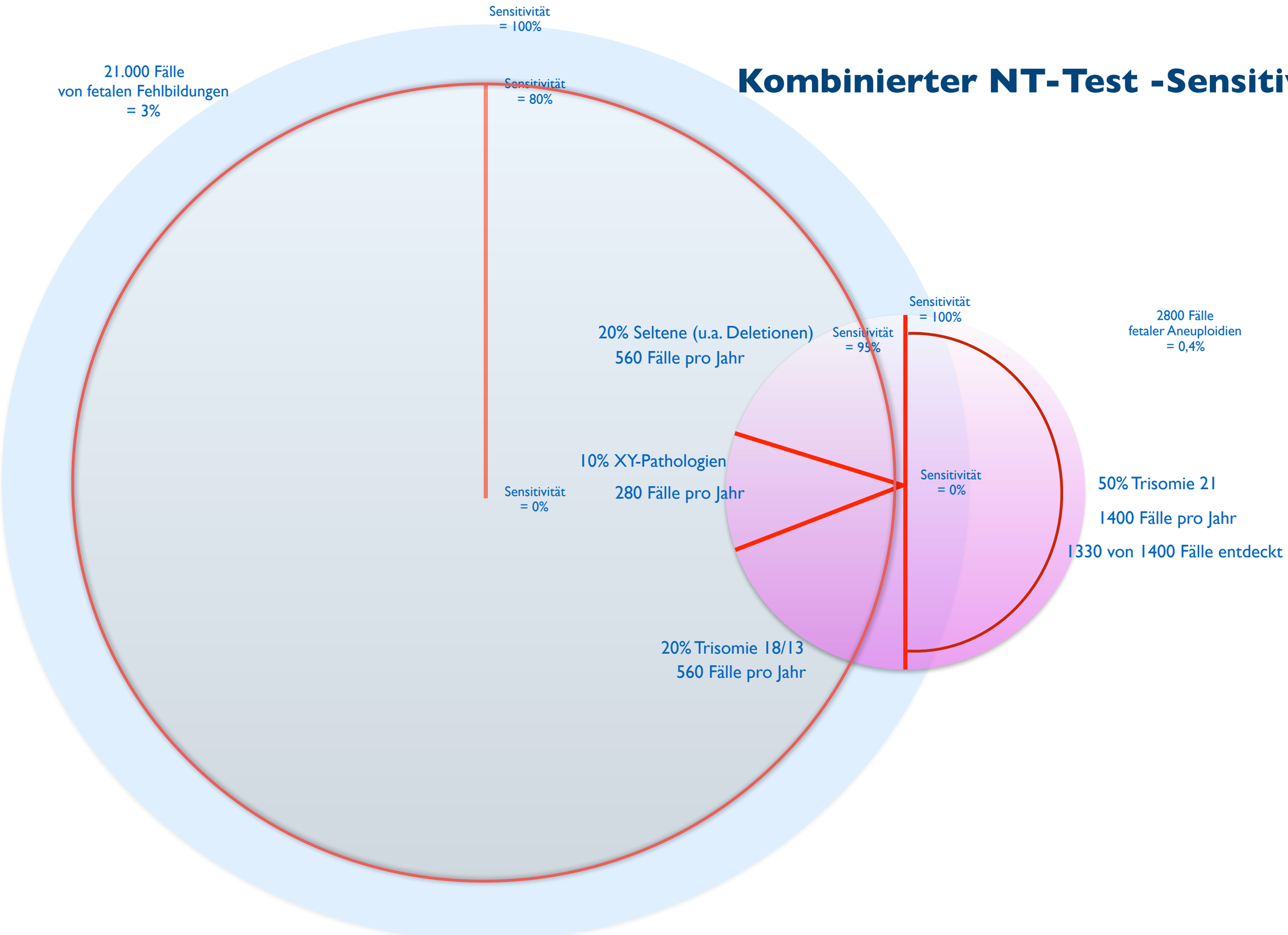
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Kombinierter NT-Test -Sensitivität



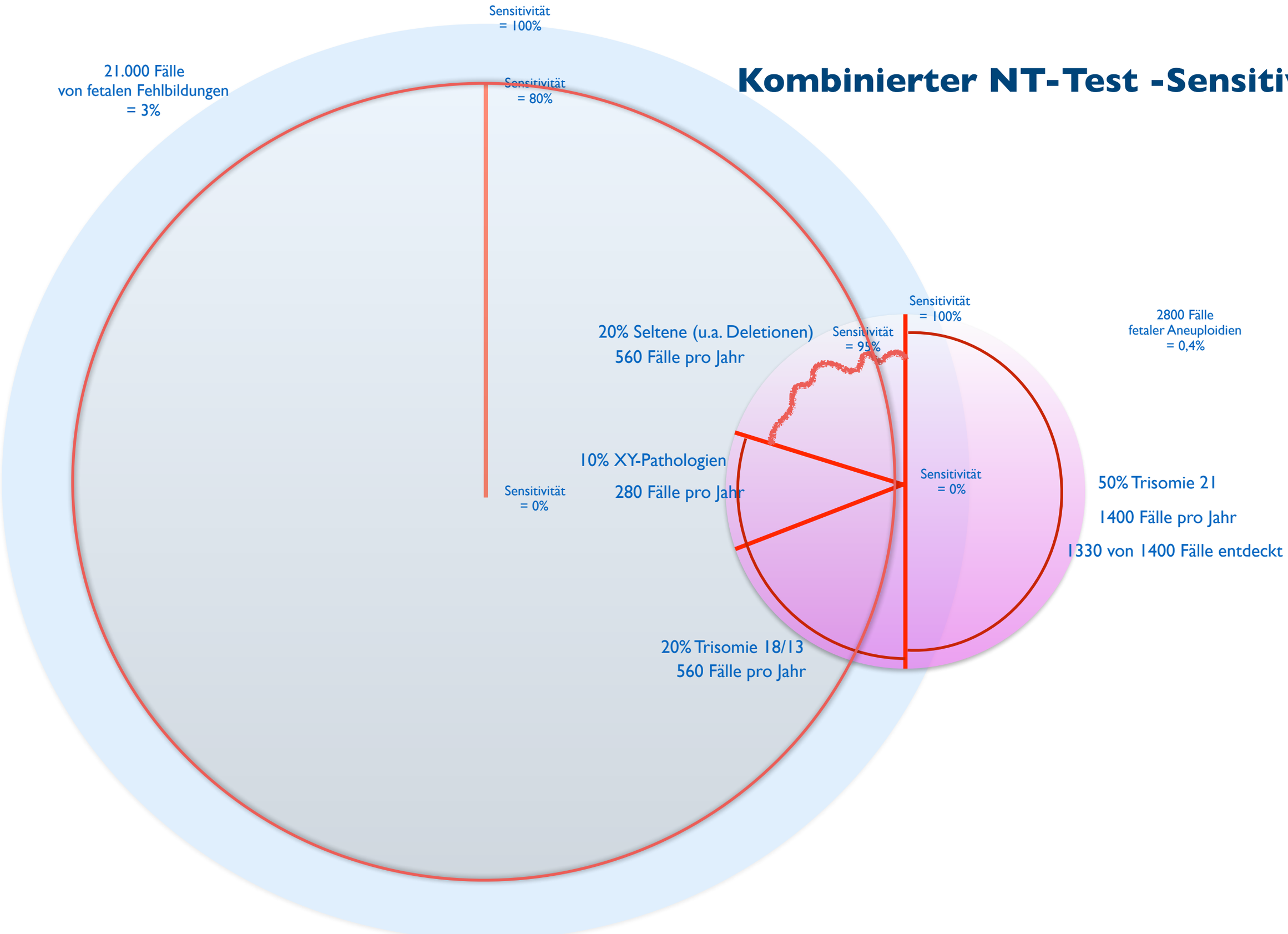
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Kombinierter NT-Test -Sensitivität



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Kombinierter NT-Test -Sensitivität



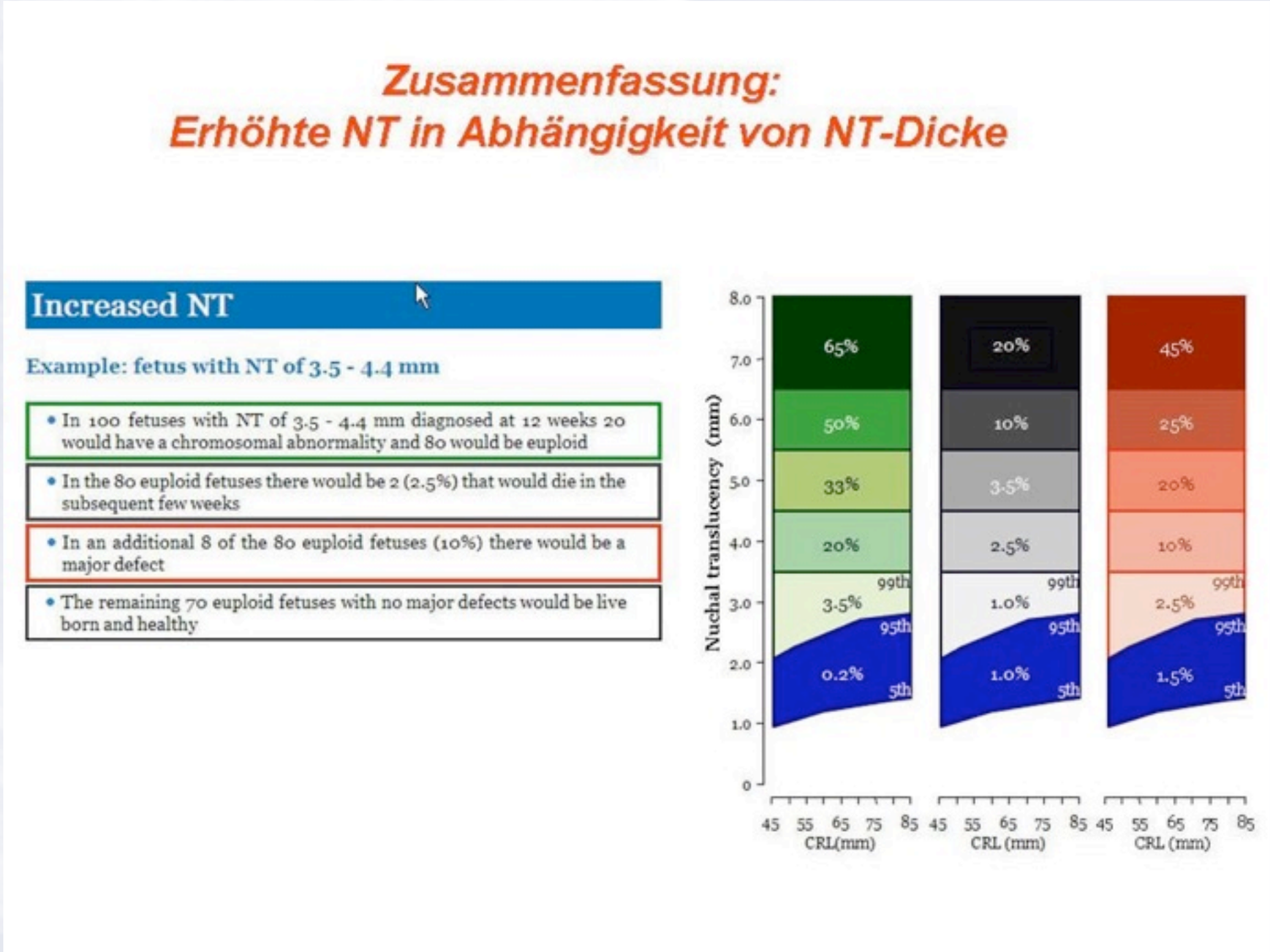
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Kombinierter NT-Test - Nicolaides-Tafeln bei erhöhter NT

- Funktion der Nicolaides-Tafeln:

- NT bei Untersuchung erhöht: Wie wahrscheinlich ist das Kind krank?

-> realistische Einschätzung der tatsächlichen „Bedrohung“ bei unerwünscht auffälligem Befund



Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

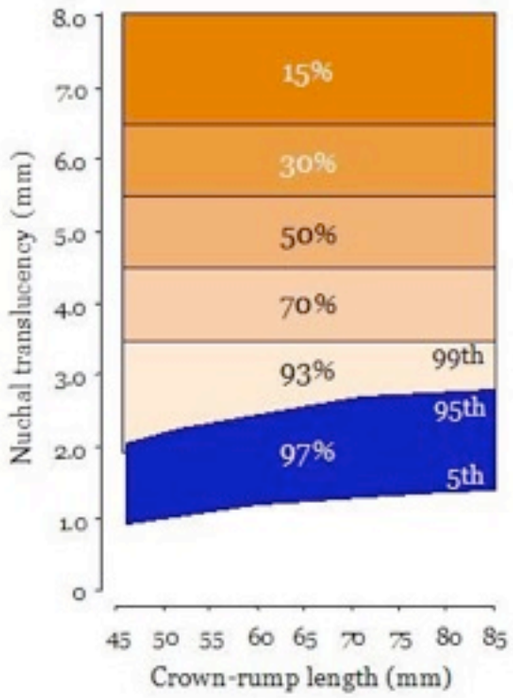
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Kombinierter NT-Test - Nicolaides-Tafeln bei erhöhter NT

- Noch viel wichtiger: Kehrwert = Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß trotz erhöhter NT das Kind gesund geboren wird

FAZIT: Erhöhte NT und Wahrscheinlichkeit für gesunde Lebendgeburt

- ***Although increased*** **fetal NT thickness is associated with abnormalities and fetal death the majority of babies survive and develop normally**
- **After the diagnosis of increased NT the aim must be to distinguish as accurately and quickly as possible between those that are likely to have problems from those where the baby is likely to be normal**



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Fazit Kombinierter NT-Test

- Als primär genetisch entwickelter Test über die prädiktive Bedeutung der erhöhten NT für körperliche FB in Kombination mit den NT-Zusatzparametern (NV, DV, TC-Doppler etc.) und den Möglichkeiten der konventionellen US-Diagnostik

  sehr breit aufgestelltes

  Suchverfahren auf fetale genetische und körperliche Pathologie

- Daher in einer rational begründeten Kaskade möglicher diagnostischer Maßnahmen für sich allein oder in Kombination mit anderen Verfahren (NIPT, sonographische Feindiagnostik)

  Suchmethode der ersten Wahl

- **Grenzen:**
  FPR 3-5%, niedriger PPV (10-15%)

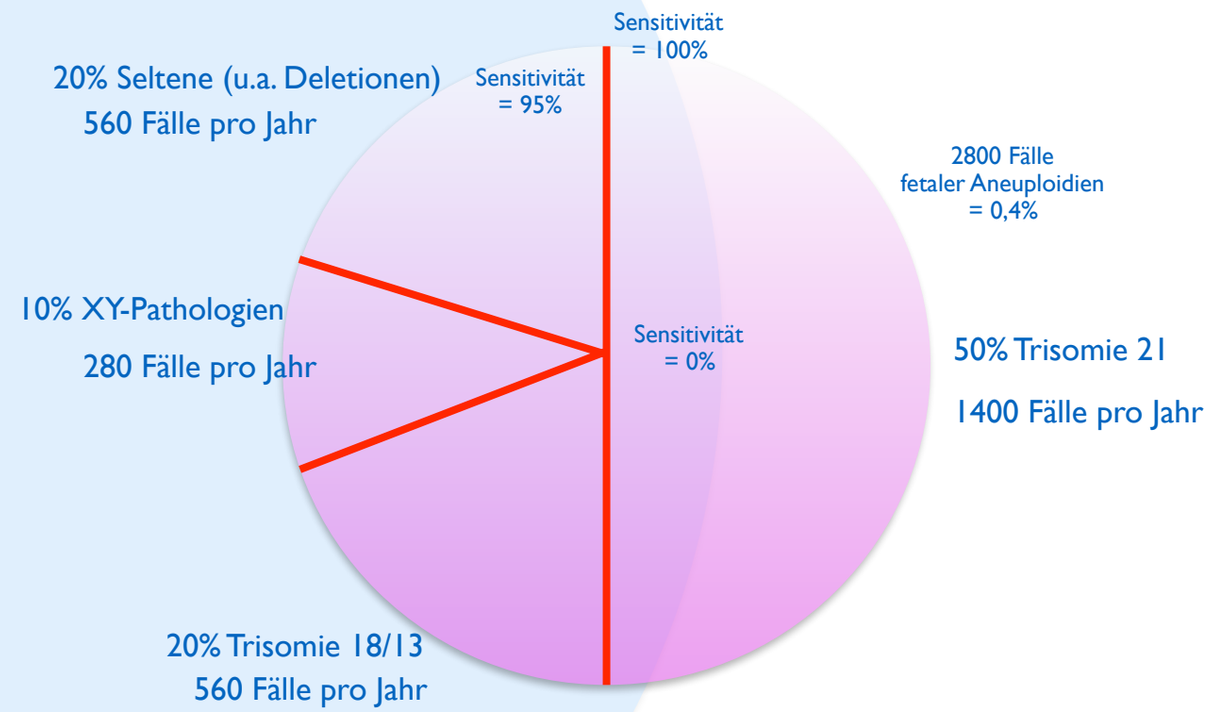
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

21.000 Fälle
von fetalen Fehlbildungen
= 3%

NIPT -Sensitivität

- NIPT - Stand alone:
  Blended die 10x häufigeren fetalen FB komplett aus

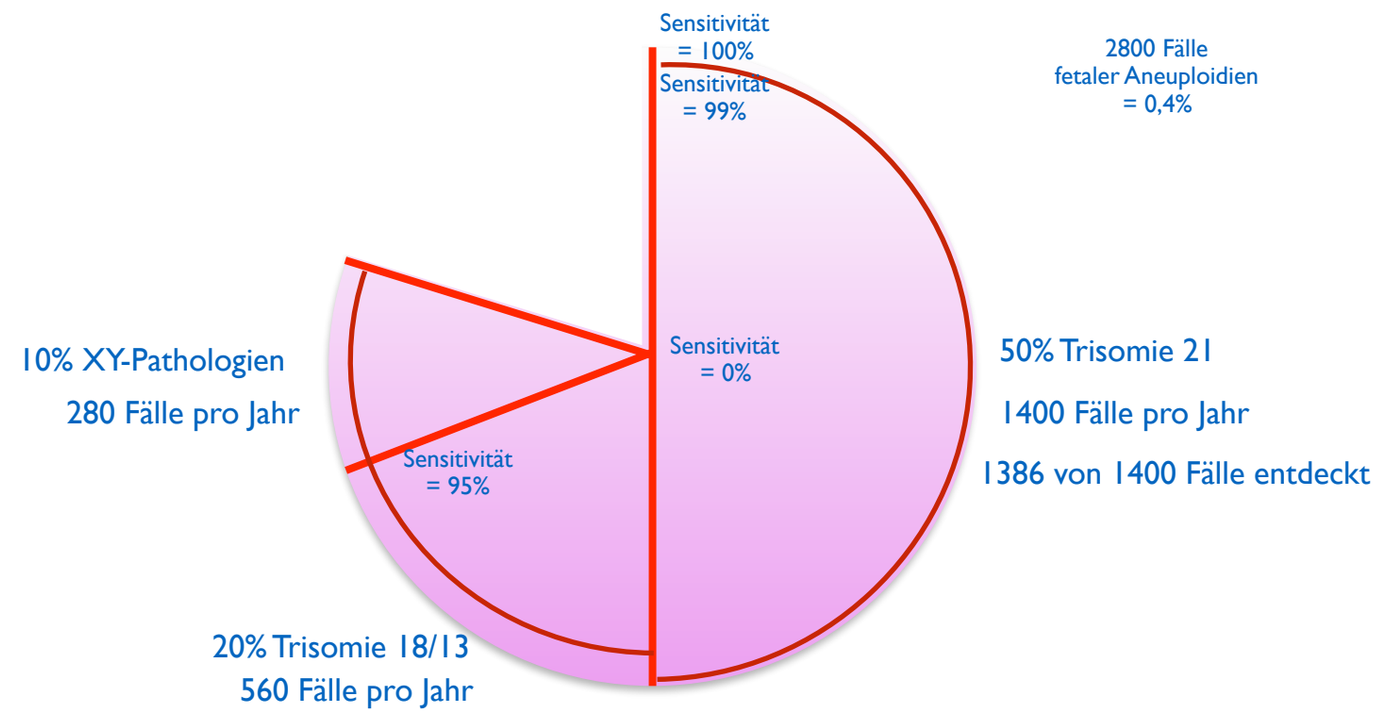
- Gerade seltene genetische Störungen werden häufig über den sonographischen Nachweis syndromaler fetaler Fehlbildungszustände erfasst!



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

NIPT -Sensitivität

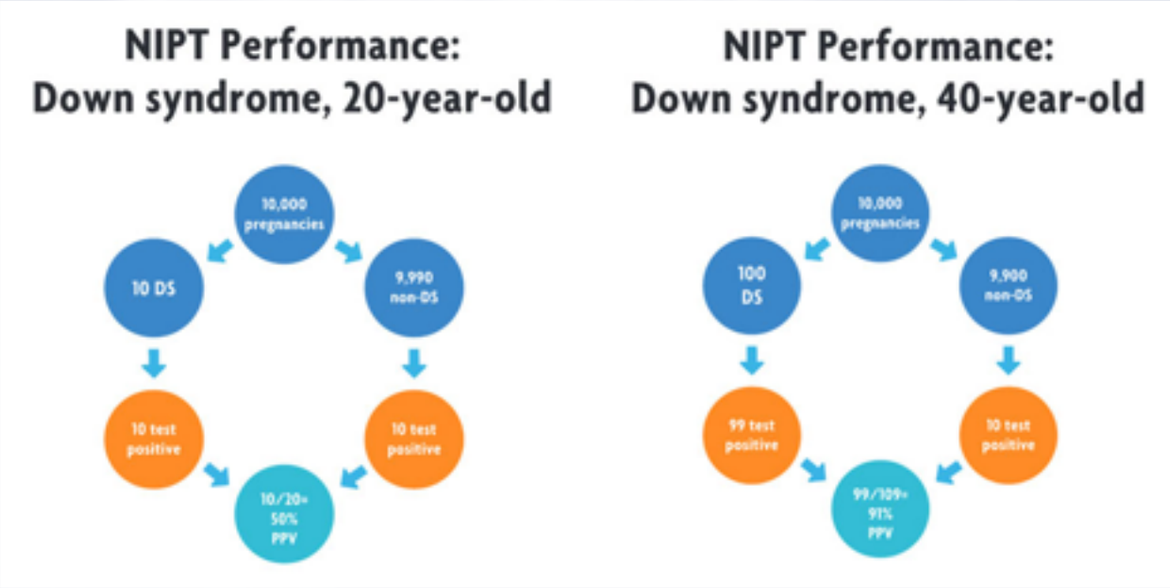
- Hochsensitiv bei T21 (Modellrechnung)
- Dezidierte Stärke bei der Erfassung des Down-Syndroms: Sensitivität 99%
- Ist bei T18/13 nicht sensitiver als komb. NT-Test
- Lässt 20% aller diagnostizierbaren genetischen Störungen unbetrachtet
- Damit selektiv bei Trisomie 21 sensitiver als komb. NT-Test
- -> NIPT ist ein selektiver Suchtest auf Trisomie 21
- Problem: Testversagerrate (no call rate (3-5%)



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Fazit NIPT

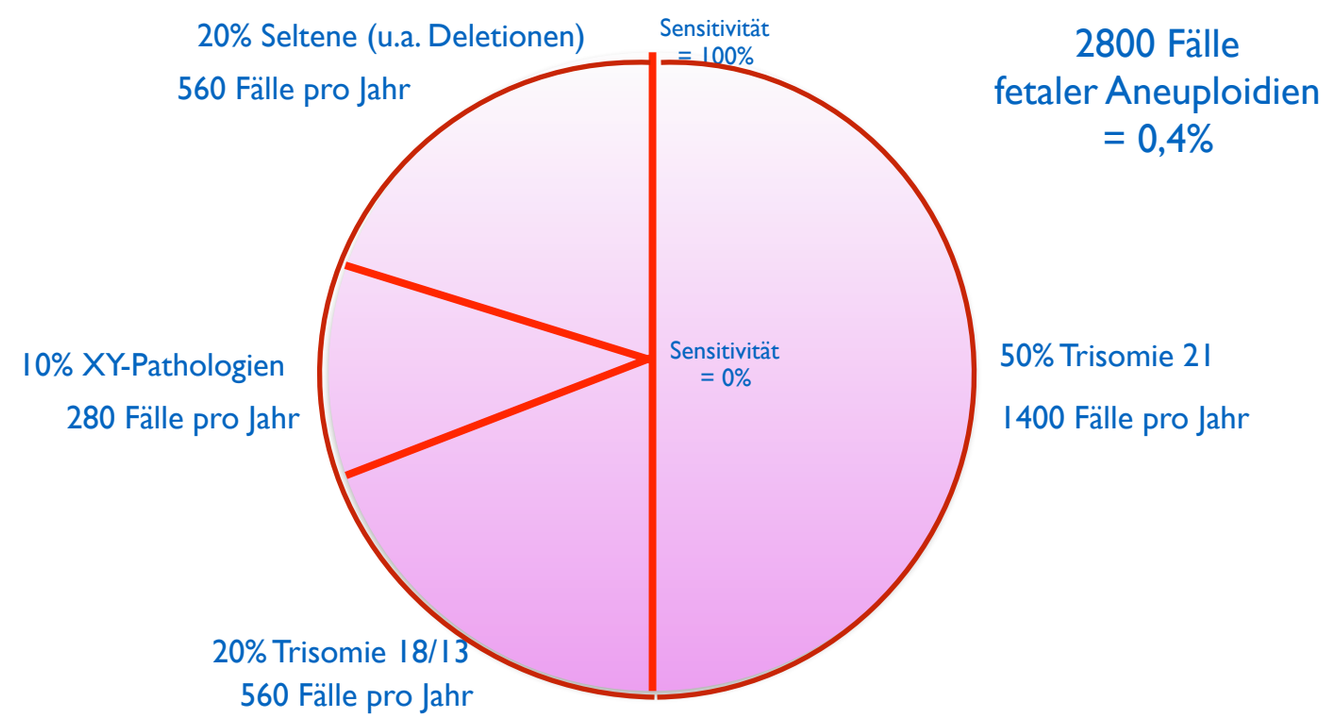
- Hochsensitiv bei T21 (Modellrechnung)
- Selektiv für T21 (mitnichten besser als NT bei T18/13, X,Y)
- Rationale Anwendung:
  Add-On im Segment T21 zum komb. NT-Test im intermediären Risikobereich (1:50 - 1:1000)
- Als Primärtest auf der Suche nach genetischen Erkrankungen nicht vor 12. (11+0) SSW anwenden (adipös: eher später)
- immer mit früher FB-Diagnostik (Feindiagnostik) kombinieren (synchron oder metachron)
- PPV 50-80% (bei FPR 1 Promille = 1:1000, altersabhängig)



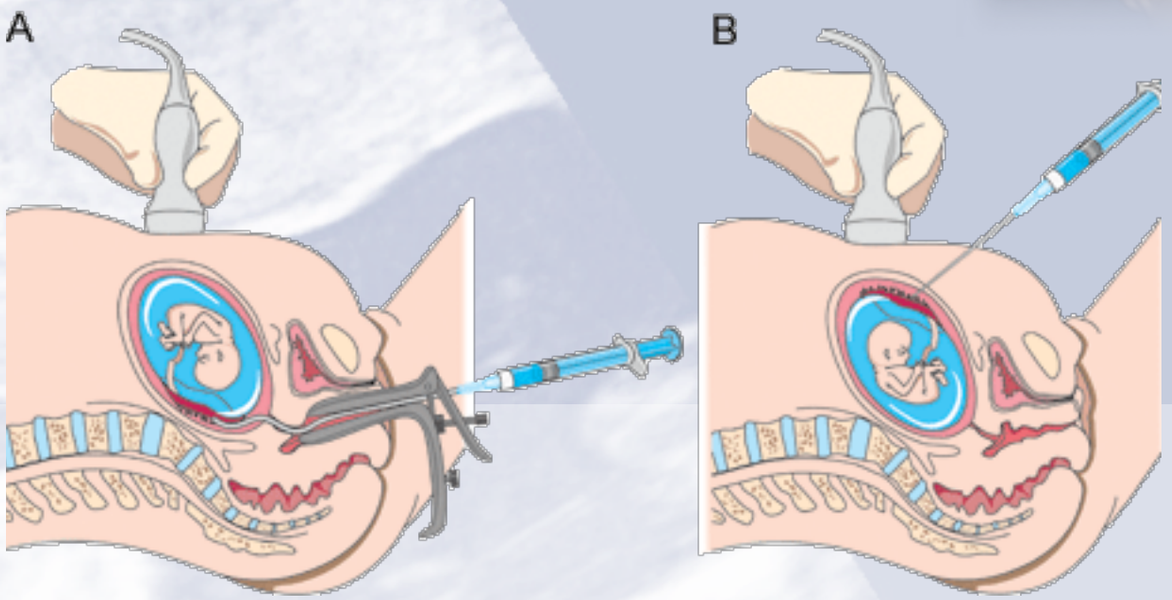
Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Invasive Diagnostik - CVS und AC

- Prinzipiell alle genetischen Störungen erfassbar
- Trisomie 21, 18, 13, X, Y: Goldstandard (entspricht dem Maximum, nahezu 100% Sensitivität/Detektionsrate)
- Tatsächl. Ausmaß hängt ab von aktuellem Stand der humangenetischen Analyseverfahren am entnommenen Zellmaterial
- Seltene Störungen und gezielte molekulargenetische Suche: Über US mit NT (Nadel im Heuhaufen) Sensitivität/Detektionsrate)

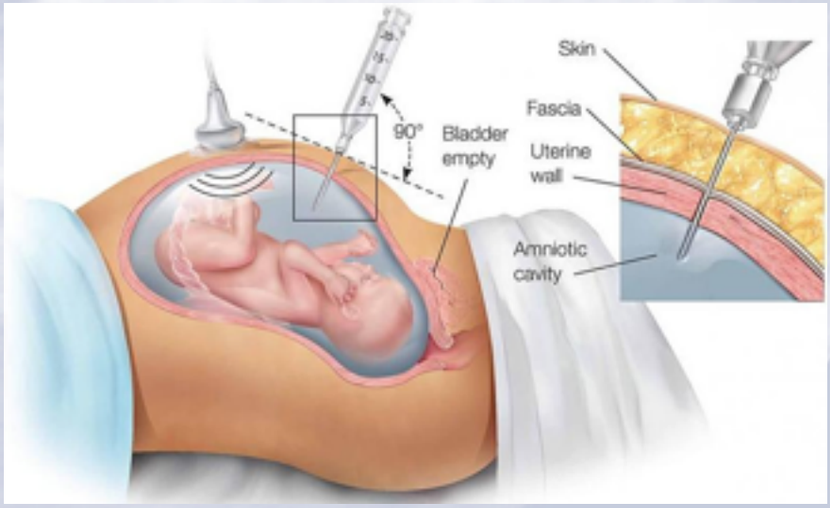


Moderne Beratung Risiken invasive Diagnostik

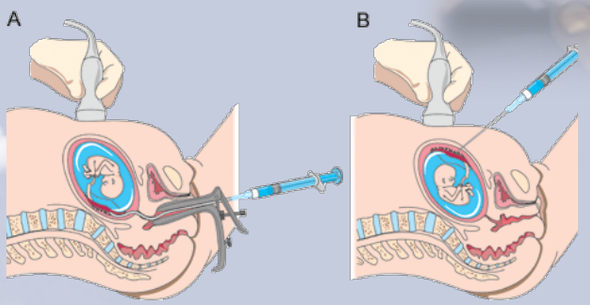


- Beratungskompetenz - Anspruch: Immer aktuell

-> Tatsächliche Risiken für invasive Diagnostik deutlich niedriger als bisher kommuniziert!!



Moderne Beratung Risiken invasive Diagnostik

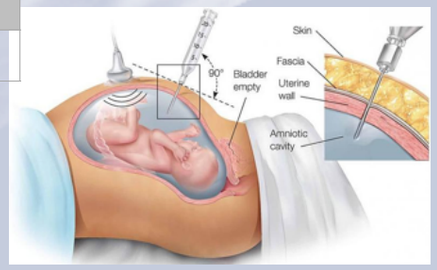


- Beratungskompetenz - Anspruch: Immer aktuell

-> **Tatsächliche Risiken für invasive Diagnostik deutlich niedriger als bisher kommuniziert!!**

Tabelle 1

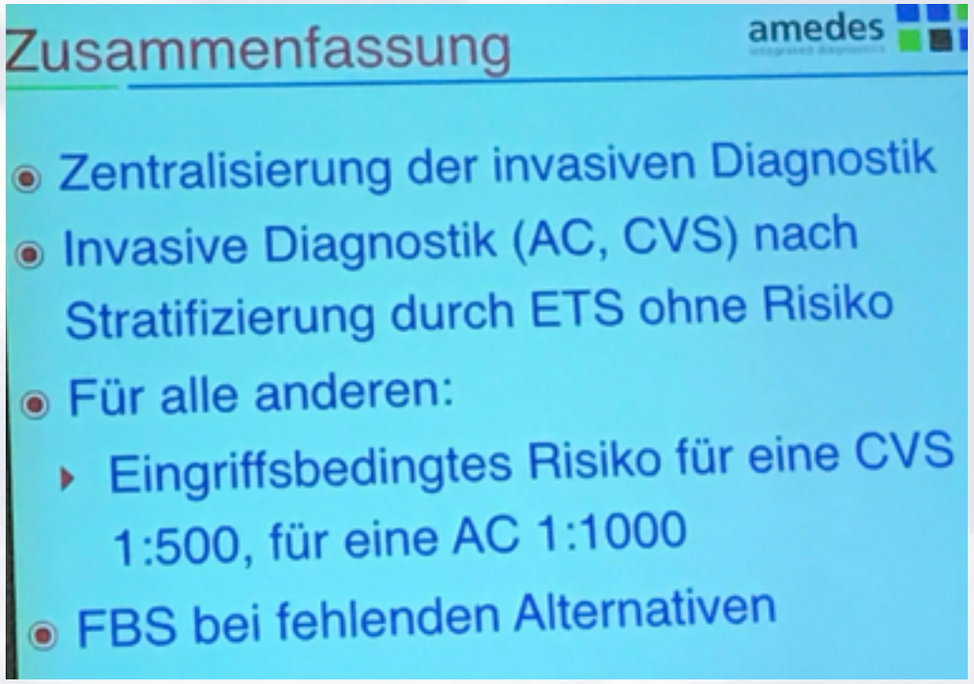
			Eingriffsbezogene FLR (Fetal loss rate)				
			AC			CVS	
Autor	**Publikation**	**Teilnehmende Zentren**	**in %**	**1:n**		**in %**	**1:n**
Wah YM	**Fetal Diagn Ther. 2016 Jul 12. [Epub ahead of print]**	**Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong**				0,17	1:588
Wulff CB et al: Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies	**Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan; 47(1):38-44**	**Danish Fetal Medicine Study Group**				0,00	1: ∞
Akolekar R	**Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan; 45(1):16-26**	**Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK , Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital, London, UK , Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust and King's College, London, UK, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, Tooting, London, UK**	0,11	1:909		0,22	1:454
		Median	0,11	**1:298**		0,17	**1:588**



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Fazit AC/CVS

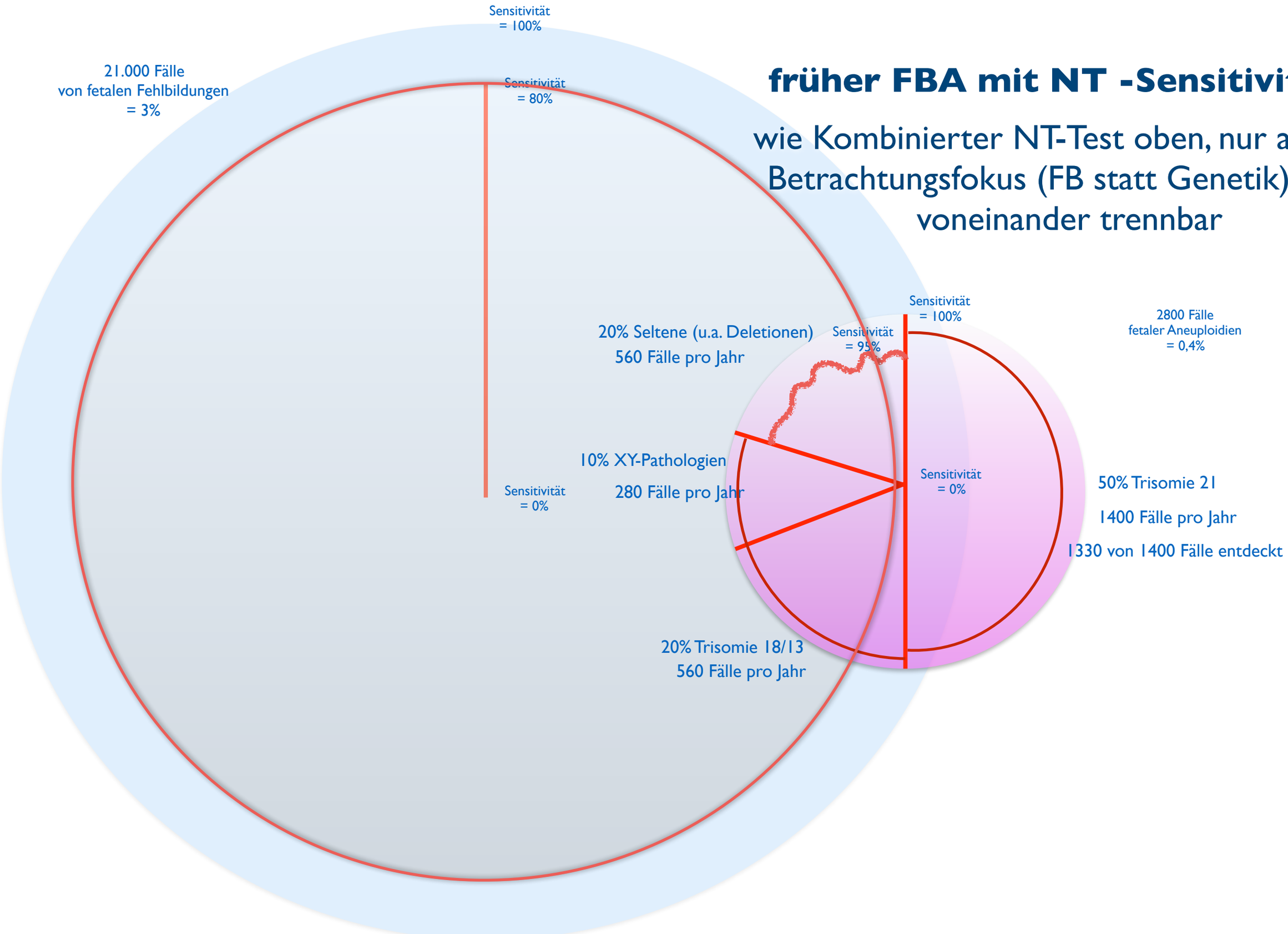
- AC /CVS: Genet. Goldstandard
- Vorher immer FBA!
- Frage Eingriffsrisiko drastisch überschätzt
- AC: bei Einlingen „old school“ (Durchführbarkeit > 15. SSW, TAT 8-10 Tage, Eihautperforation) Indikation bei Gemini und bei CVS-Unklarheiten (e.g. Mosaik) und speziellen Fragestellungen (z.B. TORCH-CMV-Infektionen)
- CVS: Invas. Methode der ersten Wahl (ab 11+0, Ergebnis Folgetag, in erfahrener Hand risikofrei)



Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

früher FBA mit NT -Sensitivität

wie Kombinierter NT-Test oben, nur anderer Betrachtungsfokus (FB statt Genetik), nicht voneinander trennbar



Fetale Echocardiographie - Clur 2014

- Mit adäquater Erfahrung und Training kann erfolgreich eine frühe Echocardiographie vor der 16. SSW durchgeführt werden
- Je nach Zentrum und Studienpopulation ist die Entdeckungsrate von Herzfehlern (congenit. heart disease - CHD) beim reinen Screening in 11 bis 14 SSW niedrig (5-50%)
- Eine erhöhte NT, abnormer Ductus venosus und TC-Regurgitation definieren beim ETS eine fetale CHD-Hoch-Risikogruppe, bei welcher eine gezielte EFEC erfolgen sollte
- Hier beträgt die Sensitivität in der Entdeckung struktureller Herzfehler (major anomalies) ca. 80% mit einer 75%igen Konkordanz der Diagnose bei Erst- und Zweittrimesteruntersuchung
- Üblicherweise nicht bei EFEC erfasste CHD sind: VSD, CoA/ISTA, TOF, tot. Lungenvenenfehlmündung, kleiner ASD, fehlende Pulmonalklappe und strukturelle AV-Anomalien
- Zusätzliche Bildgebung (STIC) ist konventioneller 2D-EFEC unterlegen (insbes. niedrige Spezifität)
- Optimales Zeitfenster für EFEC: 13+n SSW

Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? Prenat Diagn. 2014 Dec;34(13): 1235-45

Bromley 2014 - FTAS (first trimester anomaly scan - frühe Fehlbildungsdiagnostik)

3. Trim.
Har-low
Pwr 100
Gn 9
C7 / M7
P3 / E2
SRI II 3

- Die international in den US-Zentren zunehmend geübte Praxis, beim ETS/komb. NT-Test ein FTAS mitzumachen, wird durch die gefundenen Zahlen bestärkt:
- Ohne ein spezielles Untersuchungsprotokoll wurden im ersten Trimenon 71% der letalen und 41% der major anomalies identifiziert
- Dies deckt sich mit den Daten von Souka 2006, Weiner 2007 und Chen 2008
- In erfahrenen Händen läßt sich die Sensitivität unter Miteinbeziehung von EFEC für major anomalies auf 84% steigern (Becker 2006)
- Der Nutzen von FTAS sollte dabei nicht auf Feten mit erhöhter NT beschränkt bleiben (Becker 2012), hier Sens major anomalies 56%
- Praktisch immer bei FTAS diagnostizierbar sind Acranie, alobäre HPE, Bodystalk Anomalie, Hautkontouranomalien
- Hfg bei FTAS diagnostizierbar sind Extremitätenanomalien, Zwerchfellhernie, Skelettdysplasien (50-77%)
- Seltener bei FTAS diagnostizierter sind bestimmte Herzfehler, offene Spina, Gesichtsspalten (34%, 15%, 5%)
- Nicht diagnostizierbar sind CCA, Vermishypoplasie, Mikrozephalie, echogene Lungenläsionen, und die meisten Nierenfehlbildungen

Bromley B, Shipp T et al: Detection od fetl structural anomalies in a basic first-trimester screening program for aneuploidy. J Ultrasound Med 2014; 33:1737–1745
Souka AP, Athanasios P, Kavalakis I, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:393–396
Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J.Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:181.e1–181.e5
Chen M, Lee CP, Lam YH, et al. Comparison of nuchal and detailed mor-phology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31:136–146
Becker R, Wegner RD. Detailed screening for anomalies and cardiac defects at the 11–13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:613–618
Becker R, Schmitz L, Kilavus S, Stumm M, Wegner RD, Bittner U. “Normal” nuchal translucency: a justification to refrain from a detailed scan? An analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects. Prenat Diagn 2012; 32:550–556

Systematik Spezielle Fehlbildungsdiagnostik - aktuelle Möglichkeiten und Grenzen

1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

12 wks, TVS

- Modus:

TAS, TVS,

3D fakultativ, aber sehr hilfreich

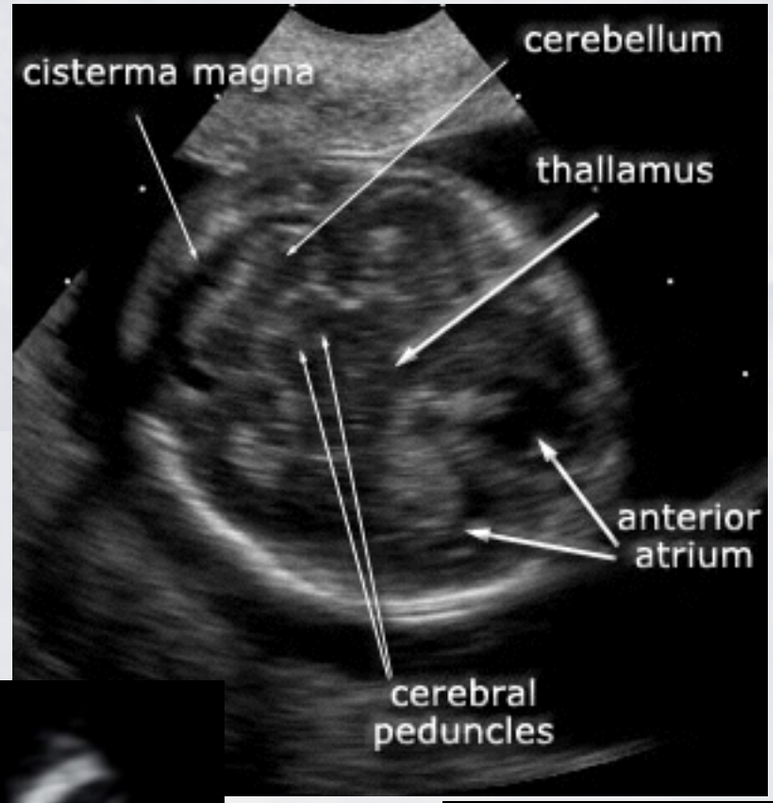
- Darstellbare Strukturen:

Extremitäten,
äussere Körperoberfläche (Bauchwand, Rücken,
Gesicht (3D), Schädeldach, übriges Skelett incl.
Maxilla,

Systematik Spezielle Fehlbildungsdiagnostik - aktuelle Möglichkeiten und Grenzen

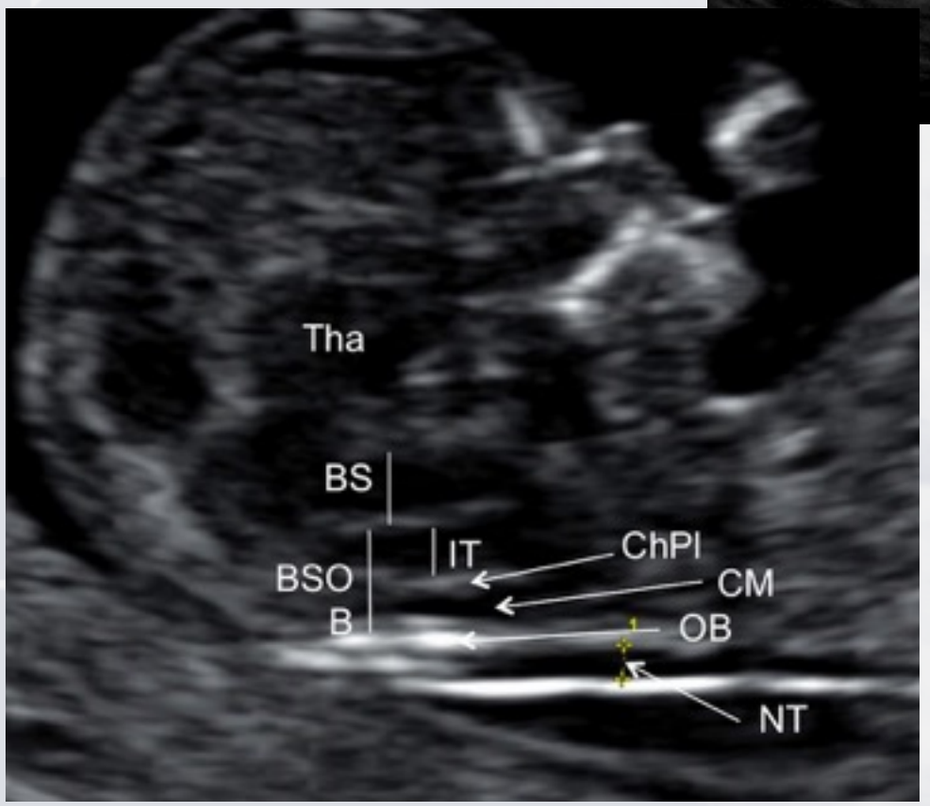
1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

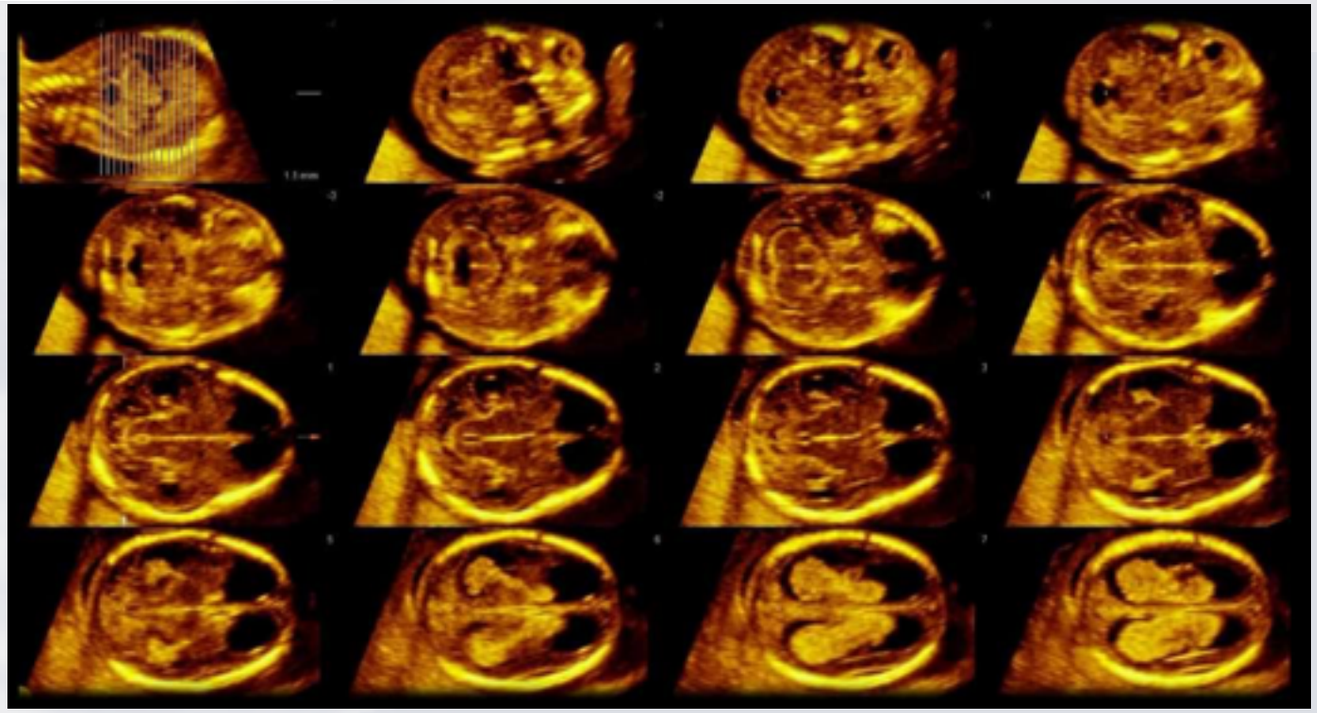
Fetales Gehirn 12 SSW



- Darstellbare Strukturen:

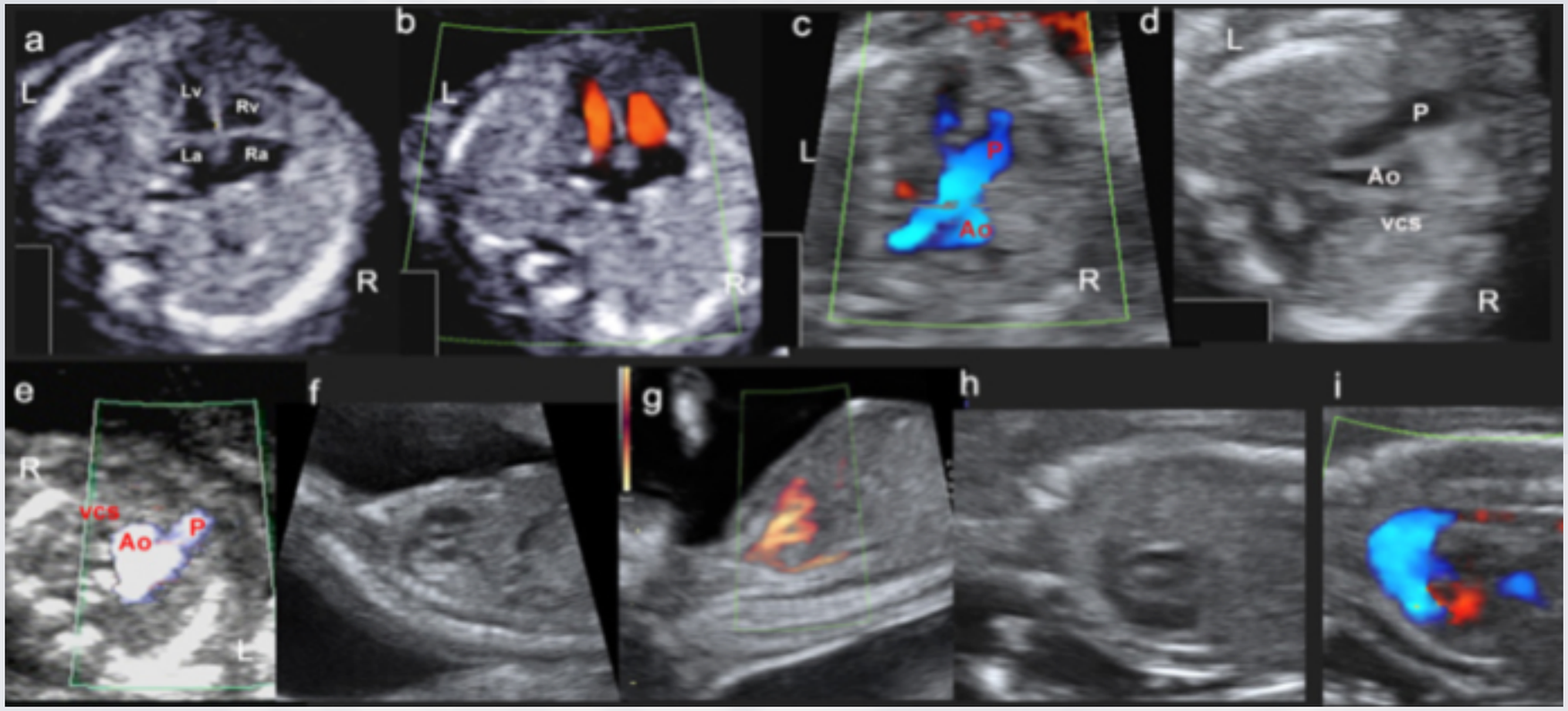
ZNS





1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

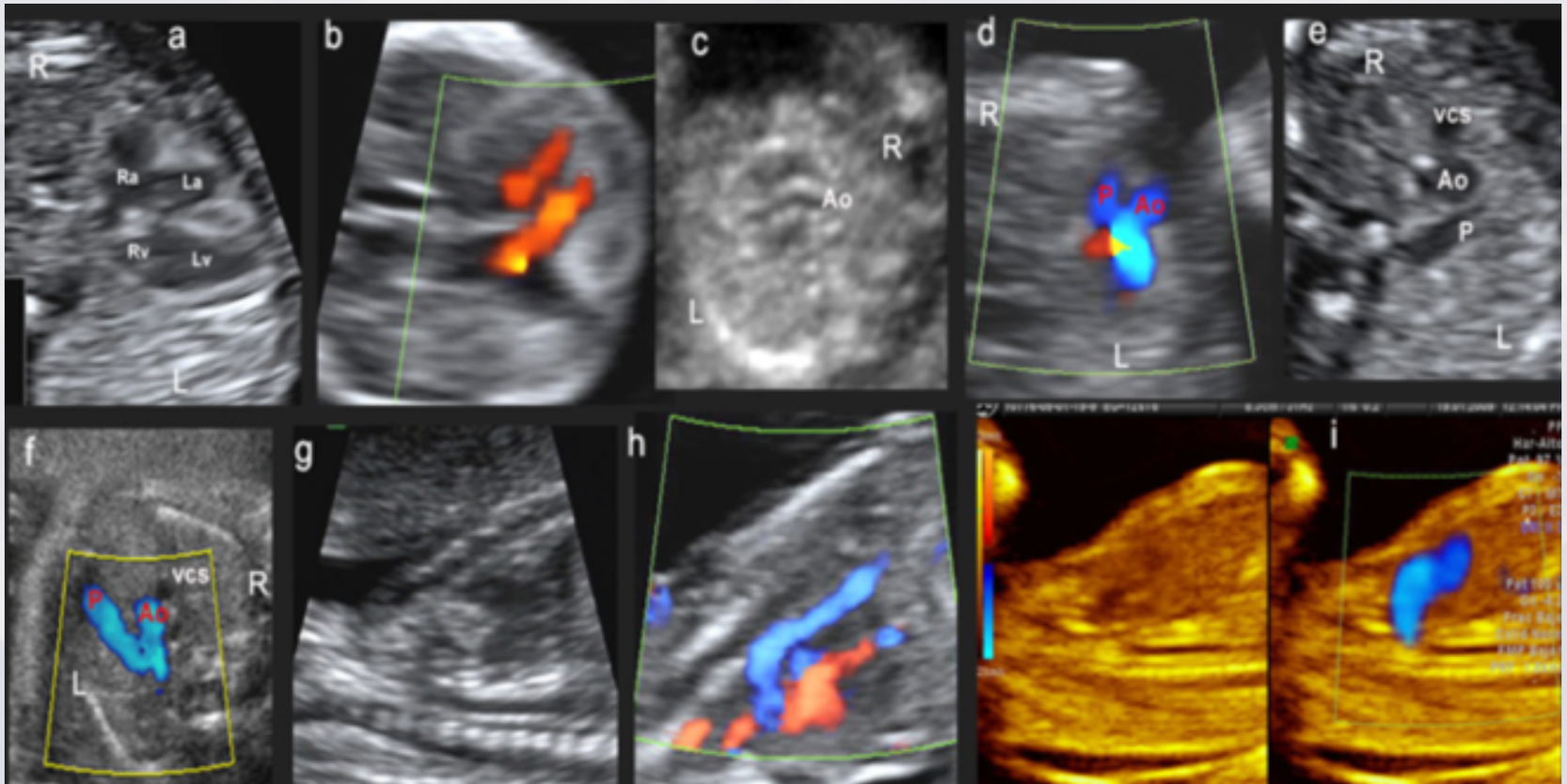
14 wks



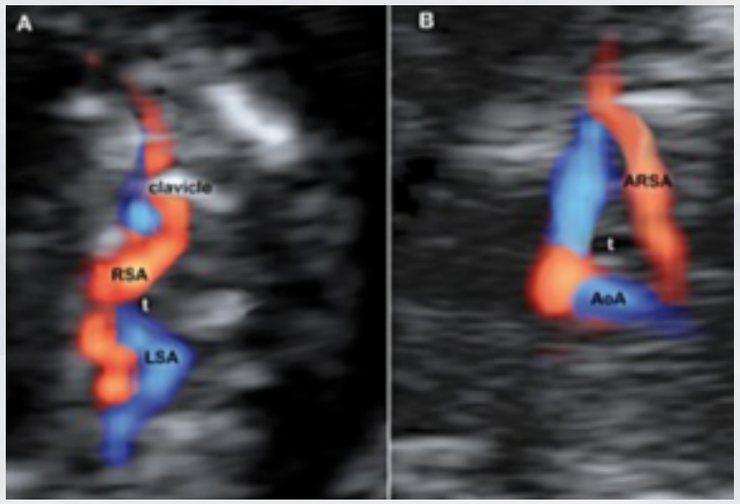
- Darstellbare Strukturen:

Herz

12 wks



1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?



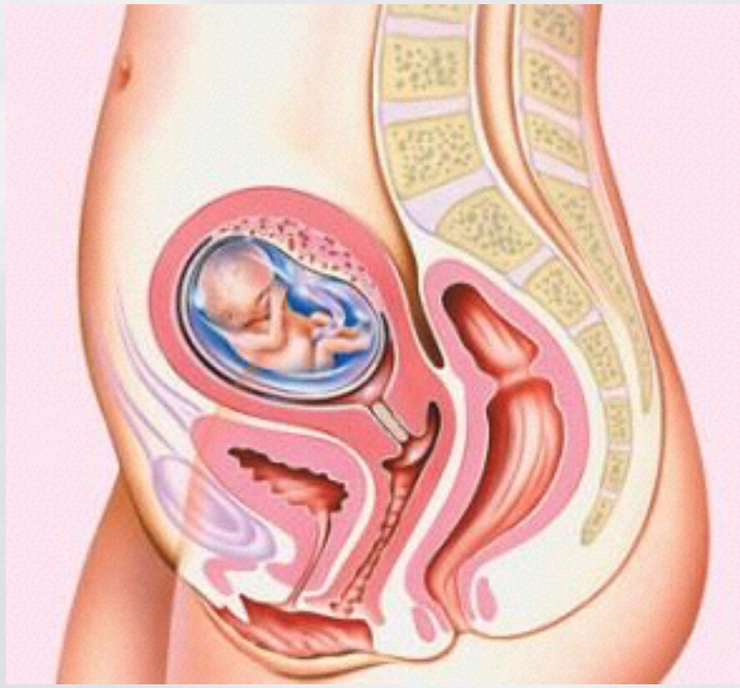
- Darstellbare Strukturen:

Lungen, Trachea,
Magen, Leber, Darm,
Nieren, Harnblase,
arterielle und venöse Stammgefäße (u.a. NS-Arterien, Kopf-Hals-Arterien, Ductus venosus, V. cava inferior),
Geschlechtsknospe

1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

- Nicht abschließend beurteilbare Strukturen:

Gesicht,
Skelett,
ZNS,
Herz,
Lungen,
Nieren,
Darm,
Geschlecht

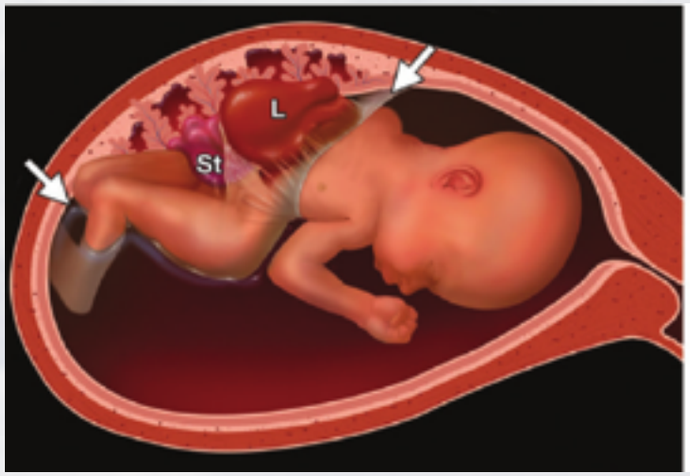


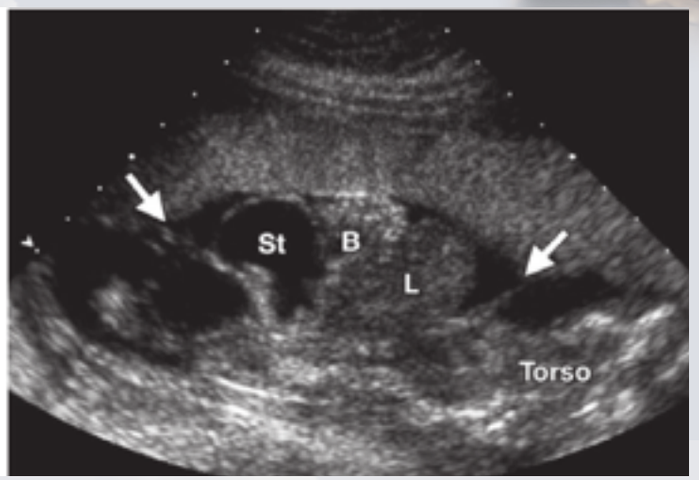
1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

- Nicht darstellbare Strukturen:

Thymus,
Schilddrüse,
Gallenbase,
Ösophagus,
Pankreas

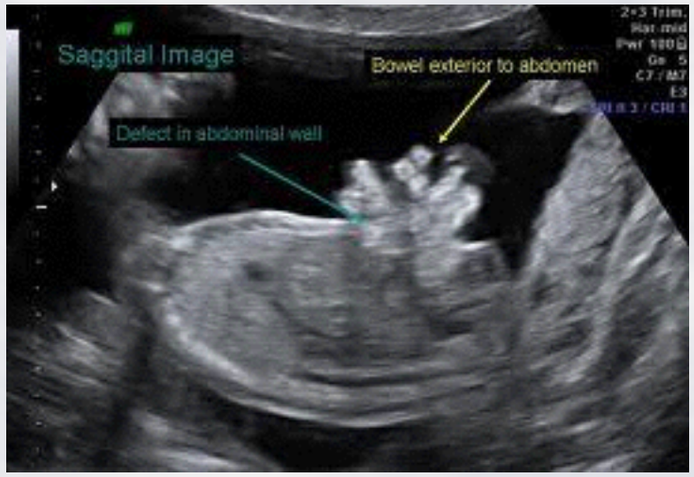
Sicher diagnostizierbar 2011





- Alle Fälle von

  Body stark anomaly
  Akranie-Exenzephalie-Anenzephalie-Sequenz
  alobäre Holoprosenzephalie (HPE),
  Omphalocele,
  Gastroschisis,
  Megazystis - Prune belly Syndrom



Syngelaki A et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 90–102

1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

potentiell diagnostizierbar 2011

- Fälle von

  Gröbere Fälle von
  Kyphoskoliose
  Spina bifida
  LKG
  Dysmelien
  Nierenagenesien
  Skelettdysplasien
  (direkte Diagnose,
  indirekt hfg. erhöhte
  NT)
  Zwerchfellhernie (hfg.
  erhöhte NT)

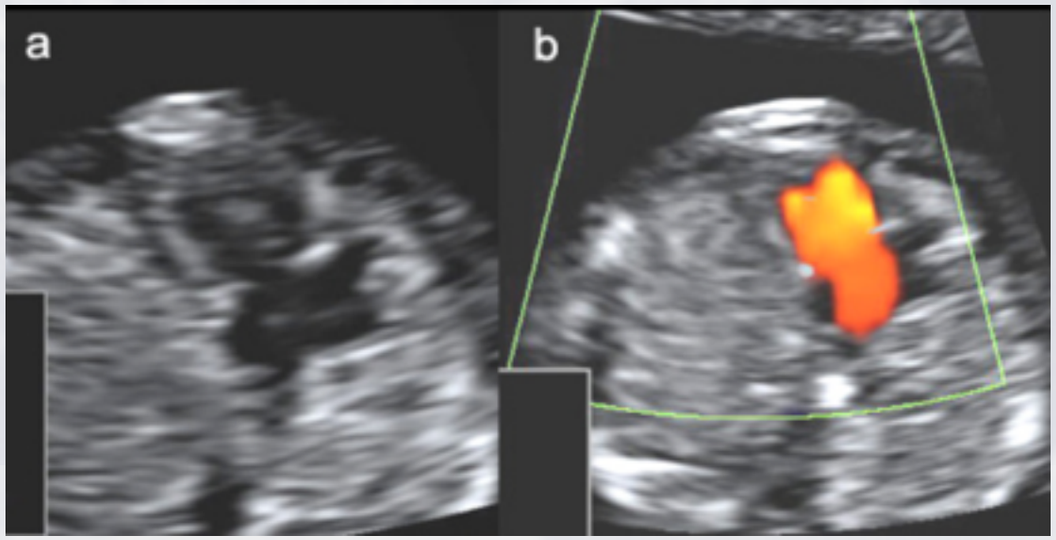
Syngelaki A et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 90–102

1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

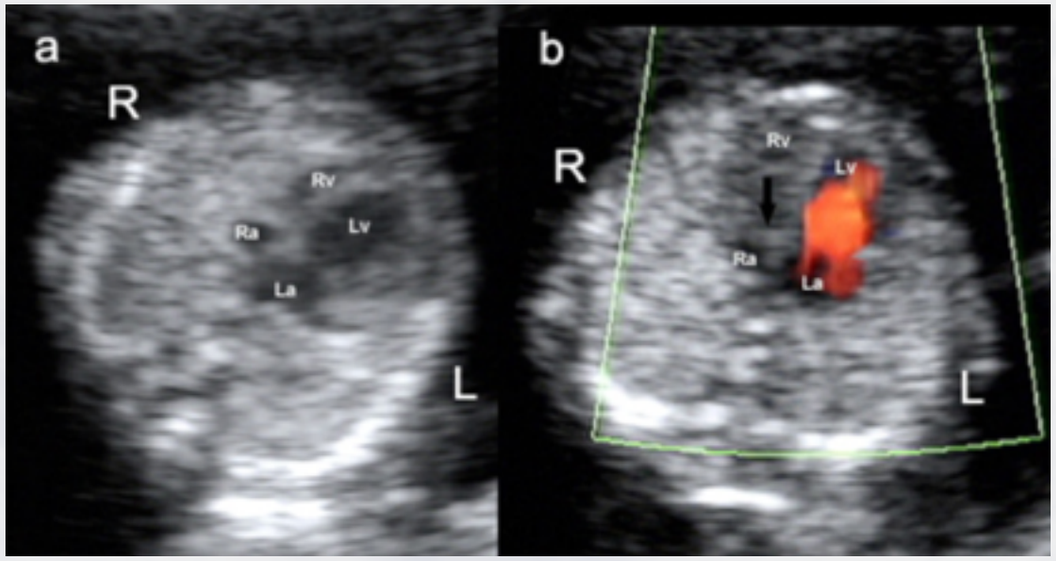
potentiell diagnostizierbar 2011

- Fälle von

  groben und intermediären Herzfehlern (bes. in Komb. mit NT, in 65% NT erhöht, 2t-Trimenon-diagnost. Herzfehler in 15% NT erhöht)



AV-Kanal



Tricuspidalatresie

Syngelaki A et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 90–102

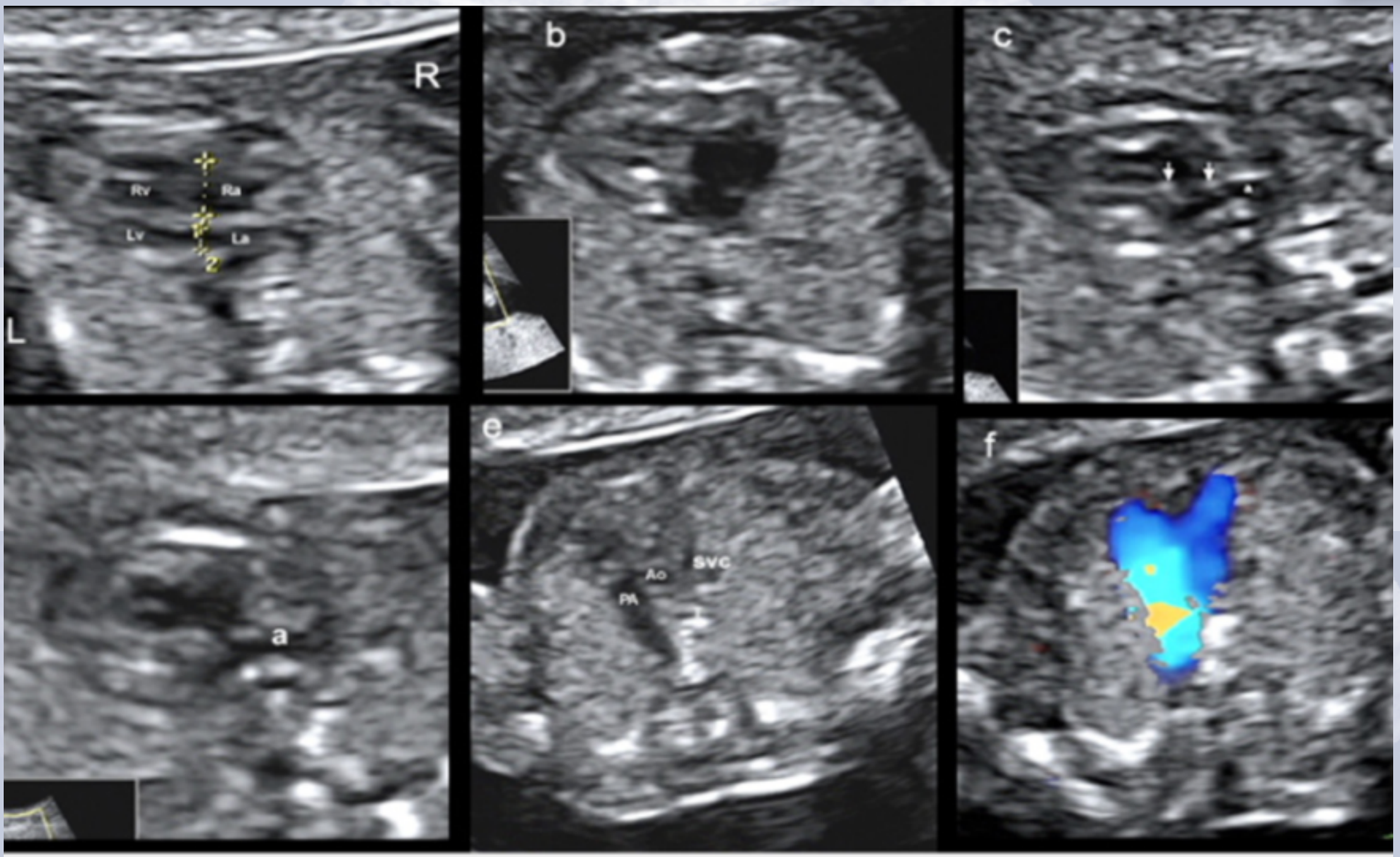
schwierig diagnostizierbar 2011

- Fälle von

  Pulmonalatresie (-> HRHS)
  kritische Aorten- oder Mitralstenose (-> HLHS)

Syngelaki A et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 90–102

Bsp Vitium Cordis



ure 5. 14 weeks. Mitral estenosis with an aorta that overrides over a ventricular septal defect (VSD)

4KB im ersten Trimenon

- fetale Echokardiografie in Zentren fester Bestandteil der frühen Fehlbildungsdiagnostik
- zwischen 12 + 0 und 13 + 6 SSW als optimaler Zeitpunkt
- transabdominal oder transvaginal
- Je früher Untersuchungszeitpunkt, umso häufiger eingeschränkte Beurteilbarkeit (Herzdurchmesser mit 13 SSW ca. 7 mm)
- transvaginale Untersuchungstechnik: bessere B-Bild-Auflösung, Nachteil schlechtere Bewegungsfreiheit
- Farbkodierte Doppler-Sonografie verkürzt Untersuchungszeit
- Häufigsten Indikationen zur frühen fetalen Echokardiografie :

  - Schwangerschaften mit familiärem Risiko (FR)
  - Feten mit einer erweiterten Nackentransparenz (NT)

- FR-Risikogruppe (Wiederholungsrisiko ca. 2 – 3 %) geht es in erster Linie um die Beruhigung und Rückversicherung, dass eine weitestgehend normale kardiale Anatomie vorliegt
- NT-Risikogruppe steigt die Prävalenz von Herzfehlern mit zunehmender Nackentransparenz exponentiell an
  - Bei euploiden Feten mit einer NT bis 3,4 mm (> 95. Perzentile) bei 1,8 %, mit einer NT von 3,5 – 4,4 mm bei 3,5 % und mit einer NT von 4,5 – 5,4 mm bei 6,4 %.
  -> Prävalenz von Herzfehlern im Kollektiv der Feten mit einer NT > 3,5 mm höher als in Familien mit einer anamnestischen Belastung

4KB im ersten Trimenon

- Entdeckungsrate fetaler Herzfehler hängt wie im zweiten Trimenon in erster Linie vom Ausbildungsstand des Untersuchers, von der Lage des Fetus sowie der Komplexität der Untersuchung ab

- Publizierte Studien betreffen überwiegend Daten zu Hoch-Risiko-Kollektiven, in denen Feten mit erweiterter Nackentransparenz und/oder Aneuploidie überrepräsentiert sind. Dabei werden bei vollständiger echokardiografischer Untersuchung unter Einbeziehung der Ausflusstrakte

  Entdeckungsraten zwischen 63 % und 70 % angegeben

- AV-Kanal ist hier mit ca. 50 % am häufigsten diagnostizierte Herzfehler

  Deutlich seltener werden im ersten Trimenon isolierte Septum- oder Ausflusstraktdefekte korrekt diagnostiziert

- Becker und Wegner berichteten in einem Kollektiv mit mittlerem Risiko (54 % > 35 Jahre), dass die Detektionsrate für Herzfehler bei Feten mit einer NT < 2,5 mm deutlich schlechter (38 %) als bei Feten mit einer NT > 2,5 mm (97 %)

- In deutlichem Kontrast zu den hervorragenden Ergebnissen, die einige wenige Zentren für die fetale Ersttrimesterechokardiografie aufweisen, stehen die niedrigen Detektionsraten der Untersuchungen zum Routinescreening in Low-risk-Kollektiven durch weniger erfahrene Untersucher. In einer schwedischen Multicenterstudie mit 18 148 Ersttrimesteruntersuchungen inklusive NT-Messung konnte der 4KB bei 43 % der Feten nicht korrekt eingestellt werden; entsprechend niedrig (11 %) lag die Entdeckungsrate fetaler Herzfehler

- Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint daher die Durchführung einer frühen fetalen Echokardiografie nur an spezialisierten Zentren und bei Schwangeren mit entsprechender Indikation sinnvoll und realisierbar

- Die frühe fetale Echokardiografie ersetzt jedoch auch dann nicht die Untersuchung mit 20 SSW, sondern sollte immer mit ihr kombiniert werden

Nicht diagnostizierbar 2011

- Alle Fälle von

  Mikrozephalie ohne HPE,

  Corpus-Callosum-Agenesie (CCA), etw. 14-19 SSW

  Ventrikulomeglie durch Infektionen der Hirnblutungen (Porenzephalie) manif. > 1. Trim.

  Migrationsstörungen-Lissenzephalie manif. 3. Trim.

  fetale Tumoren (nasopharyngeale, cardiale, sacrococcygeale Teratome) manif. > 1. Trim.

  Ovarialzysten manif. 3. Trim.

  Congenital pulmonary airway malformation (CPAM /CCAML), Lungensequester manif. >16. SSW

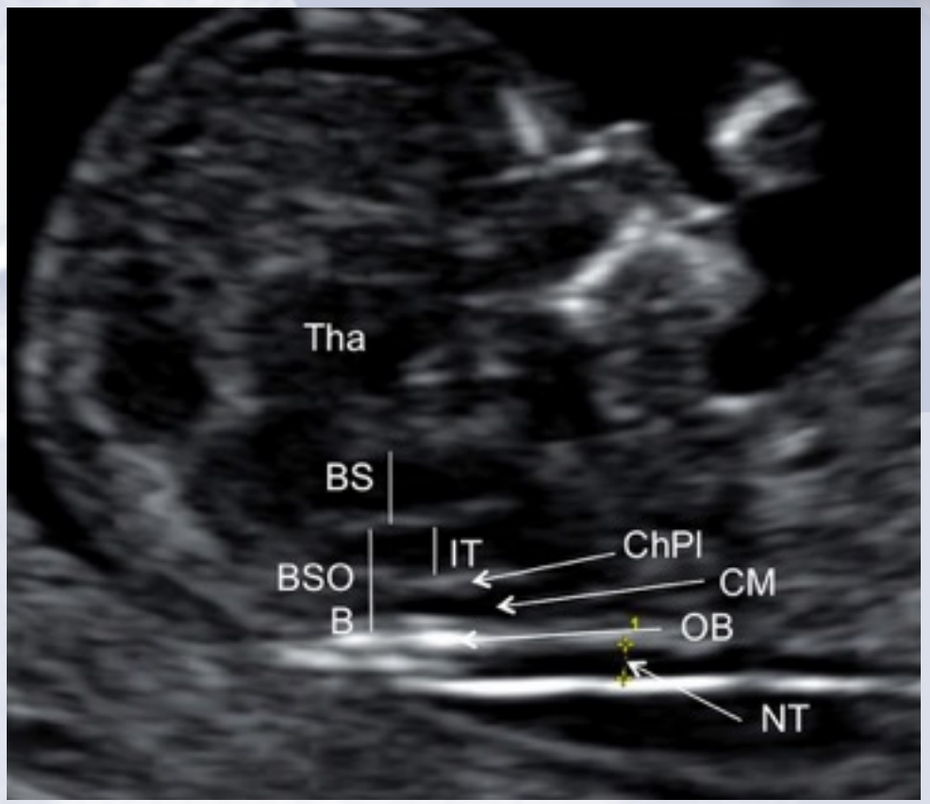
  Duodenalstenose, tiefere Darmstenosen/atresien manif. LS Polyhydramnion > 20. SSW

  Hydronephrose (Reflux oder Obstruktion) manif. > 1. Trim.

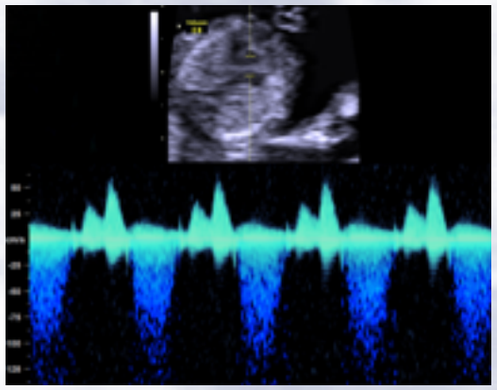
  diskrete Herzfehler (VSD, ISTA -> pot. Frühsymptom: Erhöhte NT unauff. Früh-Echo)

Syngelaki A et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 90–102

Fazit 2011



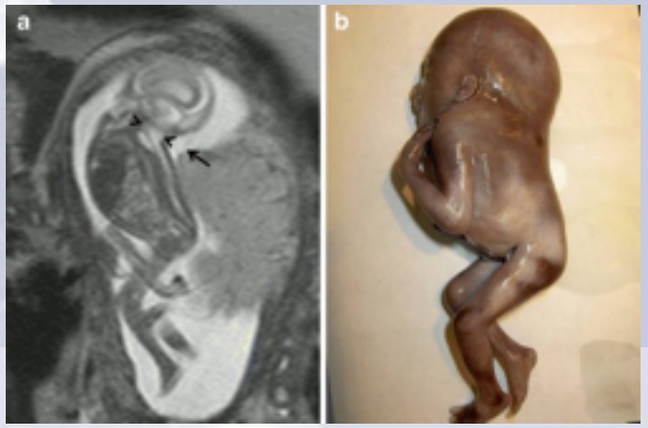
- 11–13 Wochen-Scan kann viele nicht-chromosomale größere Anomalen identifizieren
- damit ist der systematische 11-13 Wochen-Scan (= früher FBA) extrem nützlich, da er viele ernsthafte fetale Gesundheitsprobleme entdecken kann
- Summenstatistiken hierzu sind nicht aussagekräftig
- Manche FB sollten immer zu dieser Zeit entdeckt werden, manche werde es nie
- Performance sehr stark abhängig vom Gesamtsetting (Untersucher, Untersuchungsprotokoll, TAS allein oder TAS + TVS, 3D, zugebilligte Untersuchungszeit, Assoziation mir einfach detektierbaren Markern wie NT, NB, IT, BOSB)



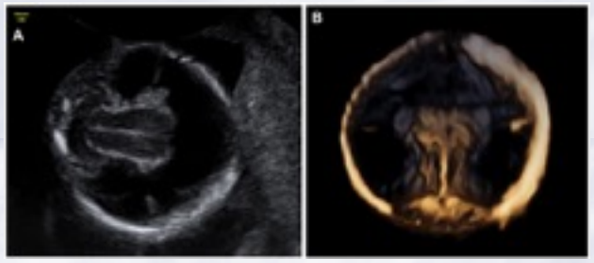
Syngelaki A et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks, Prenat Diagn 2011; 31: 90–102

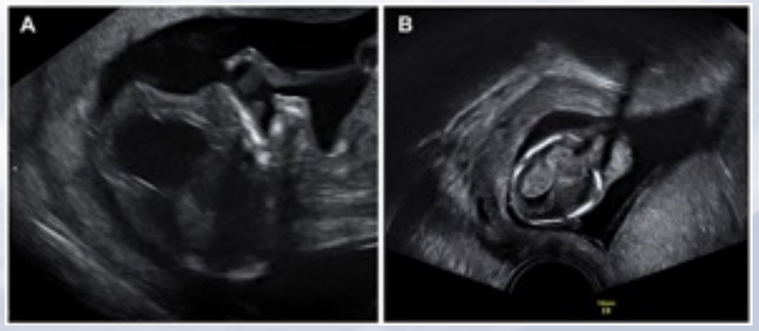
1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

Update 2016



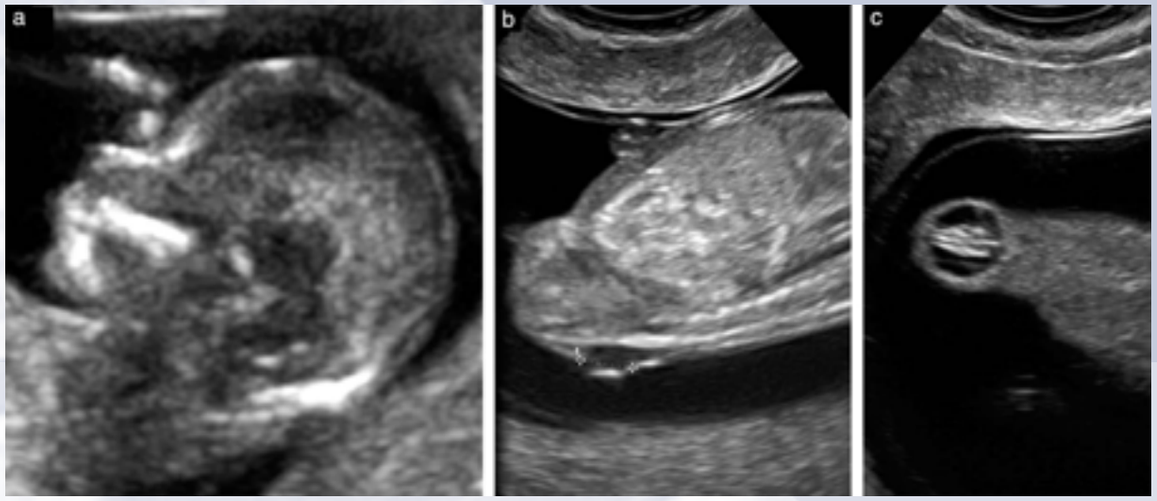
- Sicher diagnostizierbar/ausschließbar:
- Body-Stalk-Anomalie
  Inienzephalie
- Akranie-Exenzephalie-Anenzephalie
- alobäre/semilobäre Holoprosenzephalie,
- (occipitale En-)Zephalozelen, Dysmelien,
- Omphalocele, Gastroschisis,
- Prune belly/Megazystis,
- ein- oder beidseitige Nierenagenesie,
- grobe Herzanomalien (TGA, AV-Kanal), fet. Echo @13 SSW in 92% durchführbar (TVS)





1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

Update 2016



- Weitgehend ausschließbar:
  Spina bifida,
  Dandy Walker-Anomalie,
  Meckel-Gruber-Syndrom,
  Klumpfüsse,
  bds. LKG,
  sonstige schwere Gesichts-, Augen-, Nasen-FB

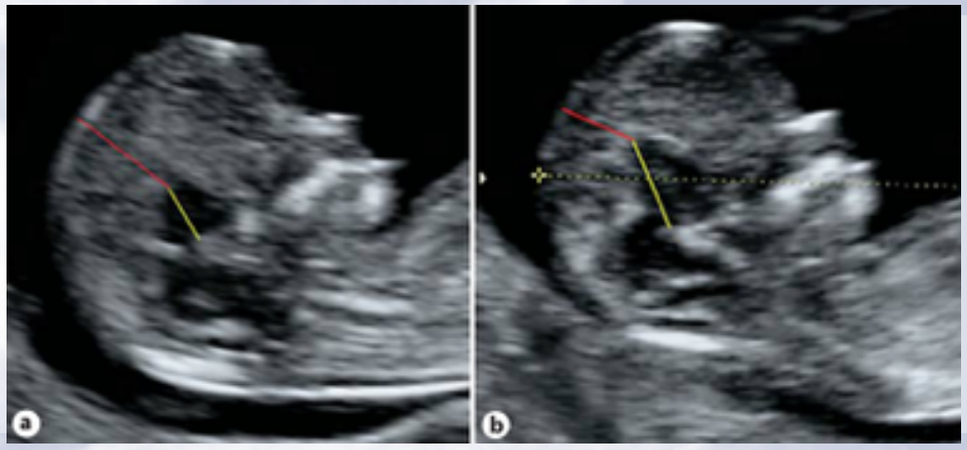
- In zunehmender Frequenz diagnostizierbar (mit NT):
  schwere Skelettdysplasien

1. Trimenon (11 bis 14 SSW) - Was geht, was geht nicht?

Update 2016

- Erste fakultative sonographische Zeichen:
  CCA,
  HLHS,
  Ebstein-Anomalie,
  Arachnoidalzysten,
  Diastematomyelie,
  Blake´s Pouch Zyste

- In aller Regel nicht diagnostizierbar:
  MDKS,
  Tumoren,
  partielle CCA,
  Lissenzephalie,
  VSD,
  Aorteninsuff./stenose,
  Pulmonalinsuff./stenose



Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

US - Schlußfolgerung 1

- Fet. NT-Messung in Kombination mit FMF-Zusatzparametern UND strukturierter frühen Feindiagnostik incl. frühe fetale Echocardiographie charakterisiert einen Großteil der Feten mit einer strukturellen Fehlbildung als auffällig (Definition High-Risk-Gruppe)

- Sofern im Zeitfenster 11-14 SSW nicht bereits eine abschließende Diagnose gestellt werden kann, ist dies mit hoher diagnostischer Genauigkeit in den Folgewochen 14-18 SSW erreichbar

- Hierdurch wird für die betroffene Schwangere wertvolle Zeit für eine autonome Entscheidung in der Frage mit dem Umgang mit der Anomalie gewonnen (mündige Patientin)

- Hiervon profitieren insbesondere Schwangere mit einem entsprechenden anamnest. Risikoprofil (Zn. IVF-ICSI, Zn. Fremdeizellspende, Zn. Embryonenspende, Gemini, mat. Alter, Consanguinität, fam. Belastung bspw. für Herzfehler) oder auffälligen Befunden beim komb. NT-Test (erhöhte NT, auffällige biochemische Parameter) und unauffälliger Zytogenetik

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Schlußfolgerung 2

- Fet. NT-Messung in Kombination mit FMF-Zusatzparametern UND strukturierter frühen Feindiagnostik incl. frühe fetale Echocardiographie ersetzt nicht die Feindiagnostik um die 20. SSW - sie ergänzt sie
- Voraussetzung: Entsprechende sonographische Erfahrung und Equipment
- immer optional - ersetzt nicht normale sonographische Vorsorge
- Sonographische Feindiagnostik - auf dem Weg ins erste Trimenon? Bei Hochrisikoschwangerschaften oder auf dezidierten Wunsch JA, ansonsten ist Zurückhaltung und eine differenzierte Beratung geboten

	Genetische Erkrankungen (Prävalenz 0,4%)							Somat. Störungen (Prävalenz 3%)						Pathol. SS-Verlauf (Prävalenz 5%)
Test-Sensitivitäten (%) im Vergleich	**Tri 21**	**Tri 18**	**Tri 13**	**UTS (45, XO)**	**Triploidie**	**part. Trisomien unbal. Translokationen geschlechtschrom. Aneuploidien**	**Mikrodeletionen, seltene genet. Syndrome**	**Herzfehler**	**Zwerch-fell-hernie**	**Om-phalo-cele**	**Body stalk**	**Mega-zystis**	**andere FB**	**PE-IUGR**
NIPT	99,1 (FPR <0,1)	99	80-99	91-94	ja	??	z.T.							
NT+Biochemie (Bindra 2002, Spencer 2003)	90 (FPR 5%)	90 (FPR 1%)	90 (FPR 1%)	90 (FPR 1%)	90 (FPR 1%)	mind 65	unklar, aber bedeutsam	40	40	85	85			
Kombination komb. NT + früher FBA + PE-Screening (Bindra 2002, Spencer 2003, Becker 2006)	95 (FPR 1%-2%)	90 (FPR 1%)	90 (FPR 1%)	90 (FPR 1%)	90 (FPR 1%)	mind. 65	unklar, aber bedeutsam	84 insgesamt, 52 bei NT < 2,5 mm, 98 bei NT> 2,5 mm						93 (Poon, 2010)

Diagnostische Aussagekraft / Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Fazit Sonographie: früher FBA - frühe Feindiagnostik

- Nicht vor 12. SSW, besser 13./14. SSW (12+0 bis 13+6)
- Sensitivität in der Entdeckung von fet. Fehlbildungen: Zwischen 50% und 95% (in Kombination mit NT)
- Immer in Kombination mit NT und Zusatzparametern aufgrund prädikativer Bedeutung der erhöhten NT für körperliche FB
- NT - Brücke zwischen früher FB-Diagnostik und genetischem Screening. Bei sonographischer Ersttrimesterdiagnostik lassen sich in der praktischen Anwendung somatische und genetische Implikationen NICHT voneinander trennen!

Beratung: Methodenbedingte (Eingriffs-)Risiken der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

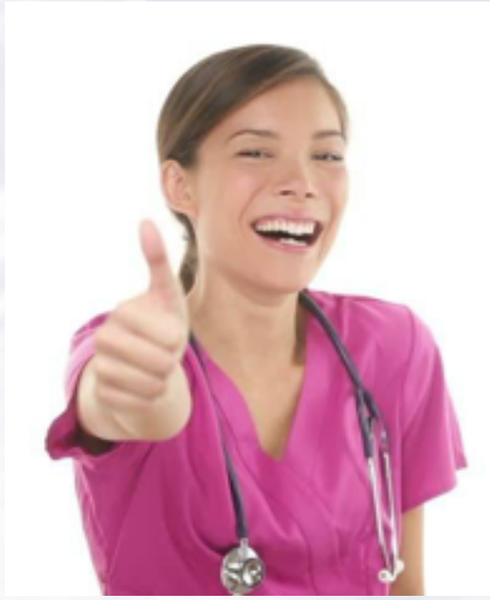
Beratung: Methodenbedingte (Eingriffs-)Risiken der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

		komb. NT-Test (nur Trisomie 21)	NIPT (nur Trisomie 21)	CVS	AC (ab 15 SSW)
Herkunft der Information		Placenta (Biochemie)	Placenta (cffDNA)	Placenta	Amniozyten (Urothelzellen)
		Fet (NT)			
Empfindlichkeit-Sensitivität		95 %	99 %	praktisch 100 %	praktisch 100 %
Psychologie - Verunsicherung	**FPR (Spezifität = 1 - FPR)**	3 %	0,1 % - 1% (Plazentamosaik)	1 % (Plazentamosaik)	0 %
	PPV	15 %	70 %	praktisch 100 %	praktisch 100 %
	FNR	0,01% (1:10000)	0,25% (1:400)	praktisch 0 %	praktisch 0 %
Zeitfenster		11-14 SSW	ab (9) 10 SSW	ab 11 SSW	ab 15 SSW
Limitation techn. Durchführung		US-Qualifikation Untersucher: spez. Messtraining	keine (reine Blutabnahme)	US-Qualifikation Untersucher: spez. Übung/Kenntnis	US-Qualifikation Untersucher: spez. Übung/Kenntnis
Testrisiko-aufgrund Methode		Falsche Messebene	keine Morphe, keine Non 21-18-13-X-Aneupolidien, hochselektiv		
Abortrisiko		praktisch 0 %	praktisch 0 %	1: ∞	1:1000
Limitationen Bestimmung	**Testversager (no call rate)**	praktisch 0 %	5 %	praktisch 0 %	praktisch 0 %

Fazit - Risiken der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

- Kombinierter NT-Test: Suchmethode 1. Wahl
- NIPT: Hochselektiv, bei T18/13 NT allenfalls gleich gestellt, keine Aussage bei seltenen genet. Erkrankungen, TEST, Suchmethode 2. Wahl (immer mit FTAS kombinieren) oder Zweitlinientest bei intermed. Ergebnis bei komb. NT-Test (sog. Contingent Screening)
- Wunsch nach genereller genetischer Sicherheit oder High-Risk (auffälliges Ergebnis) bei Test (NT oder NIPT):

  Methode der Wahl CVS ab 11 SSW, prakt. kein Abortrisiko
- AC bei Gemini oder Mosaik/CVS



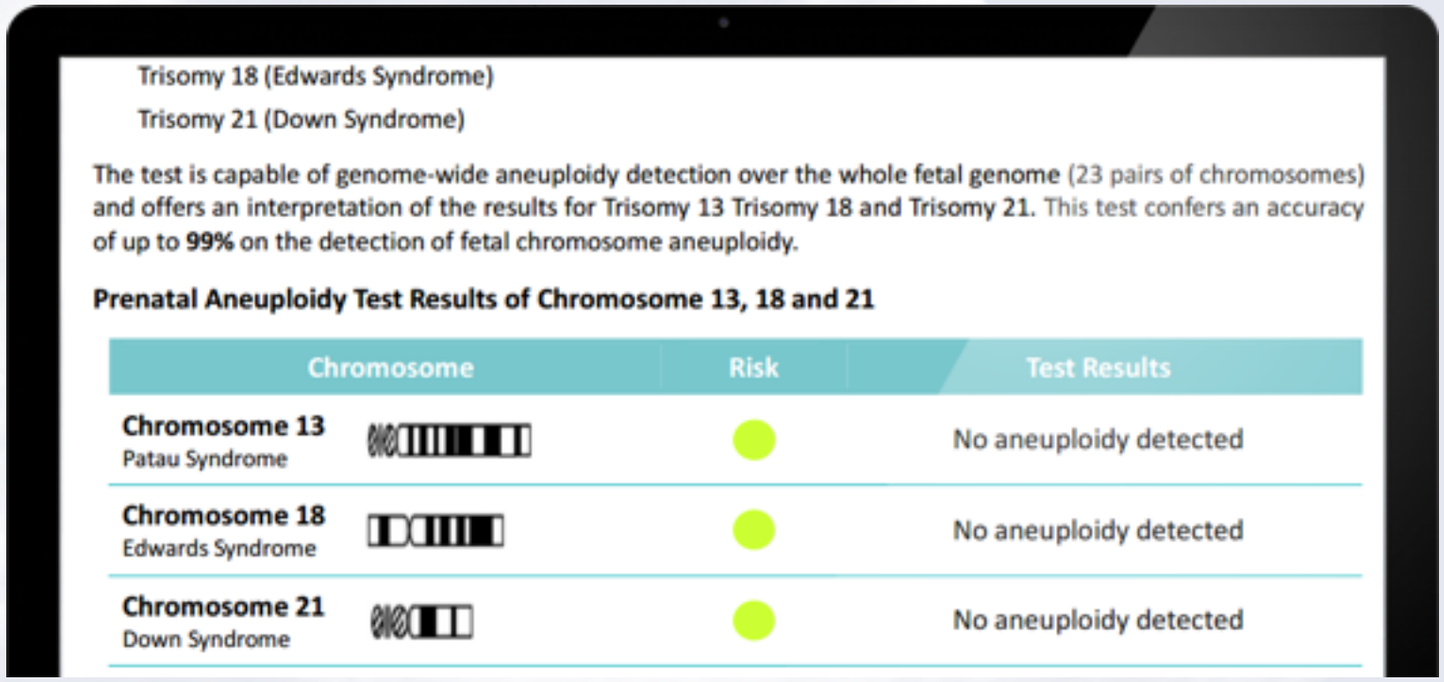
Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

NIPT

- Interpretation einfach:
  +/- oder Ja/Nein bzw. auffällig/ unauffällig,
  in 3-5% nicht auswertbar

- Konsequenz:
  Keine weiterführende invas. Diagnostik (unauffällig)
  oder
  Empfehlung zur invas. Diagnostik (auffällig)



Trisomy 18 (Edwards Syndrome)

Trisomy 21 (Down Syndrome)

The test is capable of genome-wide aneuploidy detection over the whole fetal genome (23 pairs of chromosomes) and offers an interpretation of the results for Trisomy 13 Trisomy 18 and Trisomy 21. This test confers an accuracy of up to **99%** on the detection of fetal chromosome aneuploidy.

Prenatal Aneuploidy Test Results of Chromosome 13, 18 and 21

Chromosome	Risk	Test Results
Chromosome 13 Patau Syndrome		No aneuploidy detected
Chromosome 18 Edwards Syndrome		No aneuploidy detected
Chromosome 21 Down Syndrome		No aneuploidy detected

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

kombinierter NT-Test

- Keine +/- oder Ja/Nein -> Interpretation aufwendig, führt leicht zu Verunsicherung
- Angaben als Risiko in Brüchen
- Richtige Interpretation der Risiken

$$\% \longrightarrow \frac{1}{100}$$

$\frac{1}{2}$	=	0,5
$\frac{1}{4}$	=	0,25
$\frac{3}{4}$	=	0,75
$\frac{1}{8}$	=	0,125
$\frac{1}{5}$	=	0,2
$\frac{1}{10}$	=	0,1
$\frac{1}{20}$	=	0,05
$\frac{1}{100}$	=	0,01
$\frac{1}{1000}$	=	0,001

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

kombinierter NT-Test

- Konsequenz:
- Keine weiterführende (auch invasive)Diagnostik bei adapt. Risiko < 1:1000, d.h. kleiner als 0,1% oder 1 Promille
- Weiterführende sonographische Diagnostik oder NIPT bei adapt. Risiko 1:50 bis 1:1000, d.h. 2% bis 0,1%
- Empfehlung zur invasiven Diagnostik (auffällig) bei adapt. Risiko >1:50, d.h. größer als 2%
- 2% Risiko für krank bedeutet 98% Chance für gesund

Tabelle 1

ZONE	Bruch-Zähler	Bruch-Nenner	Dezimal	%
	1	1	1,0000	100,00
	1	2	0,5000	50,00
	1	3	0,3333	33,33
	1	4	0,2500	25,00
	1	5	0,2000	20,00
	1	10	0,1000	10,00
	1	20	0,0500	5,00
	1	30	0,0333	3,33
	1	50	0,0200	2,00
	1	100	0,0100	1,00
	1	200	0,0050	0,50
	1	300	0,0033	0,33
	1	500	0,0020	0,20
	1	1000	0,0010	0,10
	1	2000	0,0005	0,05
	1	3000	0,0003	0,03
	1	4000	0,0003	0,03
	1	5000	0,0002	0,02
	1	6000	0,0002	0,02
	1	7000	0,0001	0,01
	1	8000	0,0001	0,01
	1	9000	0,0001	0,01
	1	10000	0,0001	0,01

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

kombinierter NT-Test - Odds vs. Risiko

- Angaben in UK häufig als „odds“ (Wahrscheinlichkeiten), bsp. „1 in 4“
- „Odds“ kommt aus dem Englischen und bedeutet eigentlich: Die Wahrscheinlichkeit, beim Wetten zu gewinnen. Die „Odds“ in medizinischen Studien zeigt an, wieviele Ereignisse auf wieviele Nicht-Ereignisse kommen.
- Beispiel: 5 Medizinstudenten gehen in die Mensa. Dabei verdirbt sich 1 Student den Magen, während sich die 4 anderen Studenten nicht den Magen verderben. Die **„Odds“** für das „Magenverderben“ beträgt hier 1:4 = 0,25 = **25%**. Im Vergleich dazu würde sich das „Risiko“ auf die Gesamtzahl der Studenten beziehen: **Risiko** = 1:5 = 0,2 = **20%**.)
- Unterschied relativiert sich bei kleinen Zahlen:
  Odds (Wahrscheinlichkeit) „1 in 99“ (1,01%) entspricht dem Risiko „1:100“ (1,00%)

© Dunja Voos, http://www.medizin-im-text.de/blog/2010/12698/odds-ratio/

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

kombinierter NT-Test - Praktischer Tips

- Risiko vorher (Alter) vergleichen mit Risiko danach
- Bsp: 44-Jährige Schwangere erreicht NT-Testergebnis von 1:250
- Bsp: 18-jährige Schwangere erreicht Testergebnis von 1:250
- Beschreibung der Unterschiede als „relative Risikoreduktion“ oder „relative Risikoerhöhung“

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Ultraschall

- **Test** auf somatische Unversehrtheit
- Strukturierte Durchführung bedeutet aufgrund Overlap mit genet. Erkrankungen immer auch genetisches Screening
- Sensitivität 80-90%
- PPV >> 95%
- NPV>>99,9%

Befundinterpretation der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Invasive Diagnostik

CVS

- Goldstandard
- Placenta
- CVS Kurzzeitkultur = Analyse des Zytotrophoblasten
- CVS Langzeitkultur = Analyse der mesodermalen Chorionzellen
- Mosaik

AC

- Goldstandard
- Amniozyten

Test - Praktische Beispiele Beratung der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Test - Praktische Beispiele Beratung der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Beispiel 1

- 36-j 1. Gr 0P, Anamnese leer, 8+6 SSW, Angst vor „Behinderung“ des Kindes, namentlich Down-Syndrom, Angst vor invas. Diagnostik, will NIPT
- Ihre Interpretation/Beratung?
- Test, kein Diagnoseverfahren, bei T21 sehr sensitiv (99%) und spezifisch (99%), bei T18/13 niedrigere Leistungszahlen, seltene genet. Erkrankungen nicht erfasst -> prakt. selektiv für Such nach T21, hier hohe Erfassungs- und Trennschärfe
- Somat. Info fehlt -> immer komb. mit frühem FBA
- Abwarten bis 11+0 SSW (nat. Abortrate)
- 5% kein Ergebnis, 0,5 - 1% Mosaikproblematik (Placenta)
- Vorteil: Kein eingriffsbezogenes Risiko für SS-Fortgang
- Auffälliger Befund: Invasive Diagnostik
- Primäre Alternative: CVS

Test - Praktische Beispiele Beratung der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Beispiel 2

- 36-j 1. Gr 0P, Zn. IVF/ICSI, 8+6 SSW, GEMINI, Angst vor „Behinderung“ der Kinder, namentlich Down-Syndrom, Angst vor invas. Diagnostik, will NIPT
- Ihre Interpretation/Beratung?
- Niedrigere Leistungszahlen, derzeit nicht zu empfehlen
- Primäre Alternative: (komb.) NT-Test und früher FBA, bei Wunsch nach Sicherheit Gemini-AC ab 15+0 SSW
- Botschaft: NIPT (noch) nicht bei Gemini

Test - Praktische Beispiele Beratung der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Beispiel 3

- 43-j 1. Gr 0P, Zn. IVF/ICSI, 13+6 SSW, hat komb. NT-Test durchführen lassen, NT sonographisch unauffällig, und ein adapt. Risiko für T21 von 1: 285 erhalten
- Ihre Interpretation/Beratung?
- 1:285 in Prozent? Chance für gesundes (Non-T21-)Kind in Prozent?
- Bestes Ergebnis, was Test leisten kann, rel. Risikoreduktion um Faktor 10
- 1:285 -> Intermed. Risiko -> frühe Feindiagnostik in jedem Fall, wenn da unauffällig, nichts weiter machen oder NIPT oder CVS
- Botschaft: NT-Test ab 43 Jahren kann nicht unter 1:1000 adapt. Risiko gehen

Test - Praktische Beispiele Beratung der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Beispiel 4

- 22-j I. Gr 0P, 13+6 SSW, hat komb. NT-Test durchführen lassen, NT sonographisch obere Norm, Biochemie PAPP-A 0,42 MoM, ßHCG 2,4 MoM und ein adapt. Risiko für T21 von 1: 285 erhalten
- Ihre Interpretation/Beratung?
- Rel. Risikoanhebung um den Faktor 4
- 1:285 -> Intermed. Risiko -> frühe Feindiagnostik in jedem Fall, auch wenn da unauffällig: NIPT oder CVS
- Botschaft: Immer Risiko nach Test mit Risiko vor Test vergleichen und der Pat. vermitteln

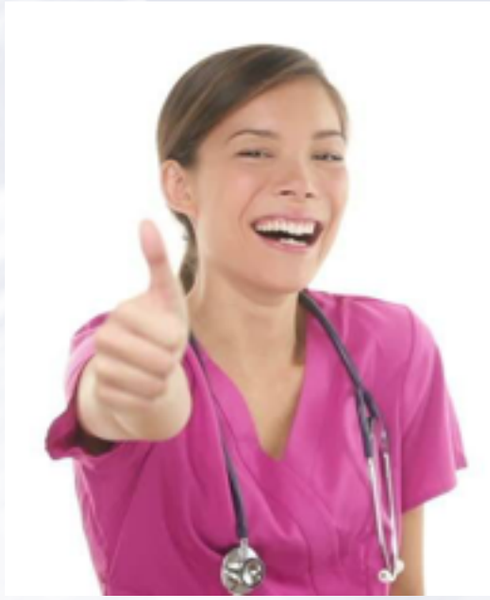
Test - Praktische Beispiele Beratung der unterschiedlichen PND-Methoden 11-14 SSW

Beispiel 5

- 37-j I. Gr 0P, Spontankonzeption, jetzt 12+1 SSW, will sich über pränatale genetische Diagnostik informieren. Hat sich vorab im Internet informiert, tendiert zu komb. NT-Test und NIPT. Der von Ihnen durchgeführte systematische US ist unauffällig.
- Ihre Interpretation/Beratung?
- Nie direktional, immer ergebnisoffen, keine Drohszenarien
- Positives zuerst
- In Abwesenheit sonstiger Auffälligkeiten aus Anamnese oder jetzigem SS-Verlauf „Luxusproblem“, freie Wahl, kein Zeitdruck
- Reduktion von Restrisiken: Breite Primärsuche -> komb. NT, selektiv zusätzl. Sicherheit bei T21 -> NIPT mgl., Alternative: CVS

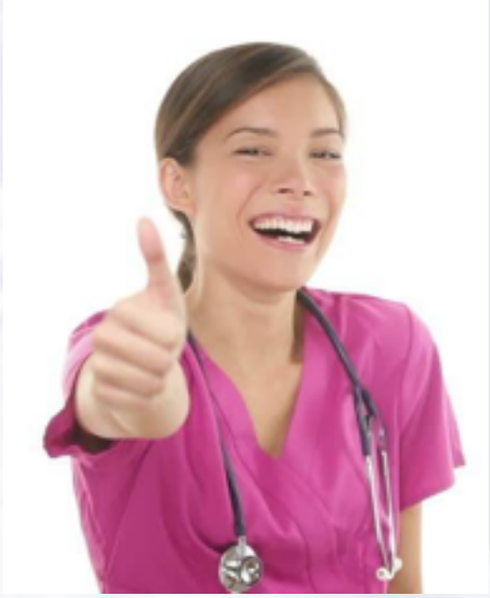
Fazit - Kernbotschaften - Take Home 1

- Informieren sie früh (7./8. SSW) - Handeln Sie spät (>11. (NIPT) bzw. 12. (NT, CVS) SSW)!
  Die Natur reguliert das meiste von selbst!
- Keine Labordiagnostik (NIPT, NT) ohne Morphologie (frühe Feindiagnostik, hier NT und Zusatzparameter zentral)
- Test <-> Diagnose klar differenzieren!
- Epidemiologie klar darstellen, Testergebnisse (Zahlen) sicher interpretieren!



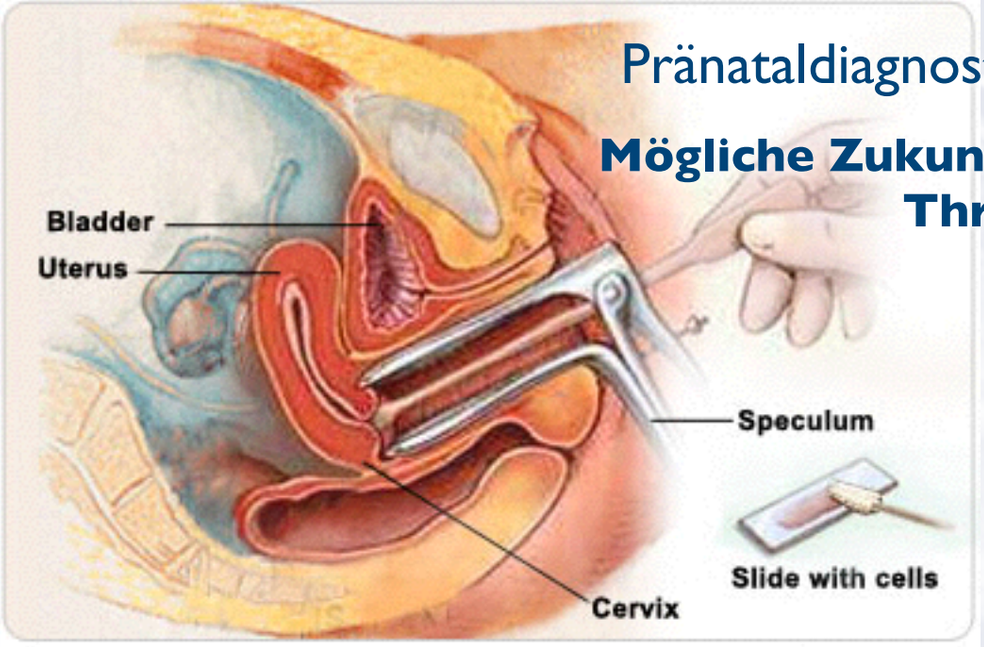
Fazit - Kernbotschaften - Take Home 2

- Die Geschichte der Risiken insbesondere der invasiven Diagnostik (CVS) muß neu geschrieben werden!
- Es gibt bei strukturierter Herangehensweise für jedes Verfahren KEIN unvorhersehbares (unkalkulierbares) Risiko!
- -> Die Schwangeren und wir müssen uns nicht fürchten!



Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Mögliche Zukunft: Prenatal Genetic Screening Through Pap Smear?



- Chandni V. Jain et al (Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan): Fetal genome profiling at 5 weeks of gestation after noninvasive isolation of trophoblast cells from the endocervical canal.
  Science Translational Medicine 02 Nov 2016:
  Vol. 8, Issue 363, pp. 363re4, DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4661

- Abstract:
  Isolated intact trophoblast cells from Papanicolaou smears collected noninvasively at 5 to 19 weeks of gestation for next-generation sequencing of fetal DNA.

  Consecutive matched maternal, placental, and fetal samples (n = 20) were profiled by multiplex targeted DNA sequencing of 59 short tandem repeat and 94 single-nucleotide variant sites across all 24 chromosomes.

  The data revealed fetal DNA fractions of 85 to 99.9%, with 100% correct fetal haplotyping.

  This noninvasive platform has the potential to provide comprehensive fetal genomic profiling as early as 5 weeks of gestation.

Pränataldiagnostik im 1. Trimenon (inkl. NIPT)

Mögliche Zukunft: Prenatal Genetic Screening Through Pap Smear?

- Diskussion: Prior studies have shown that it's possible to genotype cells in chorionic villus fragments shed into the ECC.
- Novel strategy, which analyzes DNA from trophoblasts that have been shed into the endocervical canal (ECC),
- devised a "nuclear isolation protocol" to exclude most maternal DNA from ECC samples.
- The initial separation, called TRIC (trophoblast retrieval isolation from the cervix), uses anti-HLA-G coated to magnetic nanoparticles to collect cells that express HLA-G, a human leukocyte antigen unique to trophoblasts and placental cells.
- Cells are then mounted on a slide and their nuclei isolated, which eliminates the clinging pieces of maternal DNA. Finally, the denuded trophoblast nuclei are lysed, releasing fetal DNA for analysis.
- correctly distinguished fetal DNA in 20 consecutive samples. The work paves the way for an improved route to prenatal screening and testing that could begin as early as 5 weeks' gestation