

KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND

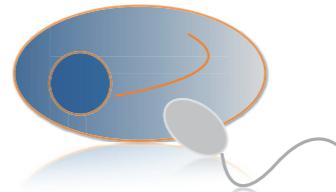
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**

## Nicht-invasive Pränataldiagnostik aus mütterlichen Blut - aktueller Stand in Deutschland.

**NIPT – Was ist möglich? Was ist nötig?**

Dr. med. Thomas von Ostrowski

 <p><b>PrenaTest®</b> by lifeYcodexx</p>	<p><b>Massively Parallel Signature Sequencing</b> <b>(PraenaTest, Prenatalis® NIPT, Maternit21plus, Verifi Pränatal Test)</b></p> <p>Prinzip: Alle zirkulierenden zellfreien fetalen DNA-Fragmente werden sequenziert und amplifiziert. Die Zahl der sequenzierten DNA-Fragmente liegt im Bereich von Millionen.</p>	<p><b>Trisomie 21, 18, 13</b> <b>Turner-Syndrom,</b> <b>Klinefelter-Syndrom,</b> <b>Triple-X-Syndrom</b> <b>XYY-Syndrom</b> <b>Gemine</b> <b>ART (IVF,ICSI,</b> <b>Eizellspende* (*PraenatTest))</b></p> <p><b>Keine höhergradigen Mehrlinge</b> <b>Keine Triploidie und Mikrodeletionssyndrom</b></p>	<p>Ab 9+0 SSW. Analyse in Deutschland</p> <p>DR 99%, Falsch-Positiv-Rate 0,1% (für Trisomien (T) 21, 18 und 13)</p>
 <p><b>Prenatalis®</b></p>			<p>Ab 10 SSW. Analyse in Deutschland</p> <p>T 21 DR 99,14% T 18 DR 98,31% T 13 DR 98,15% X0 DR 95%</p>
 <p><b>panorama™</b> prenatal test</p>	<p><b>Directed Sequencing</b> (sequenziert nur SNPs (Single nucleotide polymorphisms)) <b>(Panorama Prenatal Test)</b></p> <p>Prinzip: Es werden Single nucleotide polymorphisms der Chromosomen 21, 18, 13 und der Geschlechtschromosomen X und Y sequenziert. Die Zahl der sequenzierten DNA-Fragmente liegt im Bereich von Tausenden.</p>	<p><b>Trisomie 21, 18, 13</b> <b>Turner-Syndrom,</b> <b>Klinefelter-Syndrom,</b> <b>Triple-X-Syndrom</b> <b>XYY-Syndrom</b> <b>ART (IVF,ICSI)</b> <b>Triploidie</b> <b>Mikrodeletionssyndrome</b> <b>(DieGeorge Syndrom)</b></p> <p><b>Keine Gemini</b> <b>Keine Eizellspende</b></p>	<p>Ab 9+0 SSW. Analyse in USA</p> <p>DR 99%, (für T 21, 18 und 13)</p> <p>X0 ca. 92 %</p> <p>DiGeorge 95,7%</p>
 <p><b>Harmony™</b> PRENATAL TEST</p>	<p><b>Chromosome-selective sequencing</b> <b>(Harmony Prenatal Test)</b></p> <p>Prinzip: gezielte Sequenzierung nicht-polymorpher DNA der Chromosomen 21, 18, 13 und der Geschlechtschromosomen. Zahl der sequenzierten DNA-Fragmente liegt im Bereich von Hunderten.</p>	<p><b>Trisomie 21, 18, 13</b> <b>Turner-Syndrom,</b> <b>Klinefelter-Syndrom,</b> <b>Triple-X-Syndrom</b> <b>XYY-Syndrom</b> <b>Gemini</b> <b>ART (IVF,ICSI,</b> <b>Eizellspende)</b></p> <p><b>Keine höhergradigen Mehrlinge</b> <b>Keine Triploidie und Mikrodeletionssyndrom</b></p>	<p>Ab 10+0 SSW. Analyse in Deutschland</p> <p>T 21 DR &gt; 99% FPR &lt; 0,1% T 18 DR &gt; 98% FPR &lt; 0,1% T 13 DR 8 von 10 FPR &lt; 0,1%</p>
			



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

M. M. Gil<sup>1</sup>, M. S. Quezada<sup>1</sup>, R. Revello<sup>1</sup>, R. Akolekar<sup>1,2</sup> and K. H. Nicolaides<sup>1,2,\*</sup>

Article first published online: 1 FEB 2015

DOI: 10.1002/uog.14791

Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd

# NIPT WAS KANN ER RICHTIG GUT?

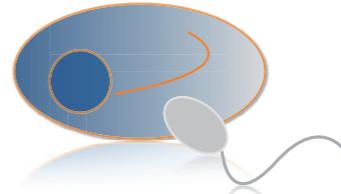
	DR*	FPR
<b>Trisomie 21</b>	<b>99.2%</b> (95% CI, 98.5–99.6%)	<b>0.09%</b> (95% CI, 0.05–0.14%)

Auch in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko!

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med 2014; 370: 799 – 808

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al. Cell-freeDNA Analysis for Non-invasive Examination of Trisomy. N Engl J Med 2015

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



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

M. M. Gil<sup>1</sup>, M. S. Quezada<sup>1</sup>, R. Revello<sup>1</sup>, R. Akolekar<sup>1,2</sup> and K. H. Nicolaides<sup>1,2,\*</sup>

Article first published online: 1 FEB 2015

DOI: 10.1002/uog.14791

Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd

# NIPT WAS KANN ER NOCH?

<b>Trisomie 18</b>	<b>96.3%</b> (95% CI, 94.3–97.9%)	<b>0.13%</b> (95% CI, 0.07–0.20)
--------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

Auch in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko!

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med 2014; 370: 799 – 808

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al. Cell-freeDNA Analysis for Non-invasive Examination of Trisomy. N Engl J Med 2015

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



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

M. M. Gil<sup>1</sup>, M. S. Quezada<sup>1</sup>, R. Revello<sup>1</sup>, R. Akolekar<sup>1,2</sup> and K. H. Nicolaides<sup>1,2,\*</sup>

Article first published online: 1 FEB 2015

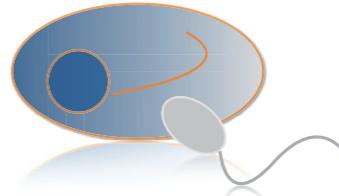
DOI: 10.1002/uog.14791

Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd

# NIPT, WO SOLLTEN WIR VORSICHTIG SEIN!

<b>Trisomie 13</b>	<b>91.0%</b> (95% CI, 85.0–95.6%)	<b>0.13%</b> (95% CI, 0.05–0.26%)
<b>Monosomie X</b>	<b>90.3%</b> (95% CI, 85.7–94.2%)	<b>0.23%</b> (95% CI, 0.14–0.34%)
<b>47, XXY 47, XXX u.a.</b>	<b>93.0%</b> (95% CI, 85.8–97.8%)	<b>0.14%</b> (95% CI, 0.06–0.24%)

Der Einsatz des NIPT zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.



*Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 446–451  
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15829

## First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan

P. WAGNER\*, J. SONEK†‡, M. HOOPMANN\*, H. ABELE\* and K. O. KAGAN\*

\*Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; †Fetal Medicine Foundation USA, Dayton, OH, USA; ‡Division of Maternal Fetal Medicine, Wright State University, Dayton, OH, USA

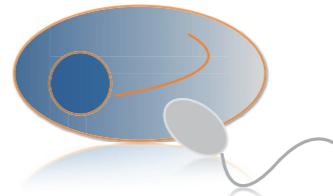
# ULTRASCHALL



# NIPT

**Conclusion** A detailed anomaly scan at 11–13 weeks' gestation can identify about 95% of fetuses with trisomy 18, trisomy 13, triploidy and Turner syndrome. Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Trisomie 18	<b>96.3%</b> (95% CI, 94.3–97.9%)	<b>0.13%</b> (95% CI, 0.07–0.20)
Trisomie 13	<b>91.0%</b> (95% CI, 85.0–95.6%)	<b>0.13%</b> (95% CI, 0.05–0.26%)
Monosomie X	<b>90.3%</b> (95% CI, 85.7–94.2%)	<b>0.23%</b> (95% CI, 0.14–0.34%)



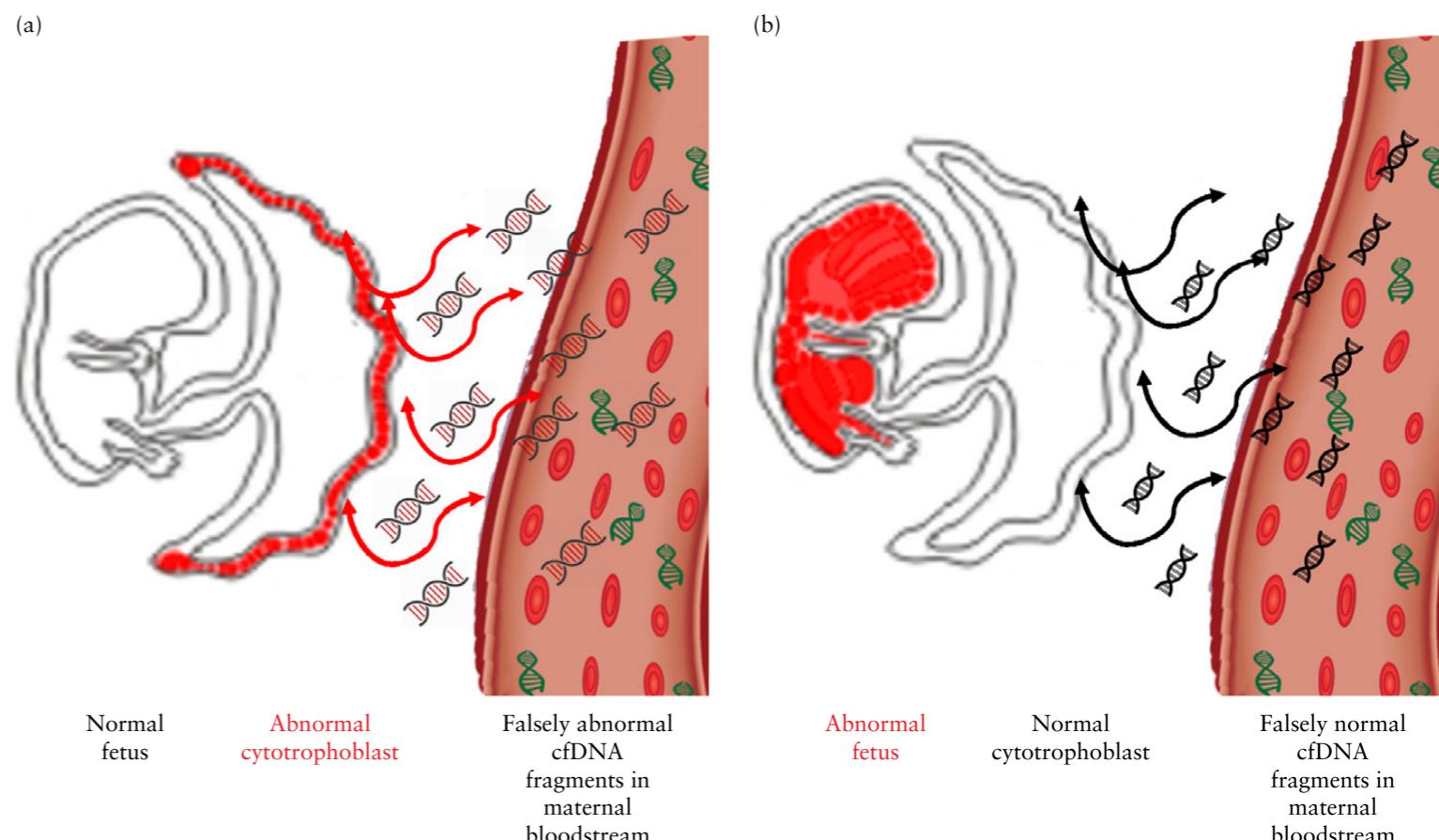
## Plazentamosaik?



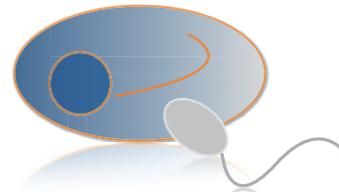
- Plazentamosaik falsch positive Ergebnisse (1% CVS Studien).
  - Plazentamosaik Trisomie 21 2 %
  - Plazentamosaik Trisomie 18 4 %
  - Plazentamosaik Trisomie 13 22 %
  - Plazentamosaik Monosomie X 59 %

*Editorial*

417



**Figure 1** Schematic representation of the two opposing cytogenetic constitutions of the fetoplacental compartments that can potentially result in false-positive (a) and false-negative (b) results on cell-free DNA (cfDNA) testing. (a) Confined placental mosaicism Types 1 and 3, in which the genetic constitution of the fetus is normal but the cytrophoblast is abnormal, resulting in falsely abnormal cfDNA fragments in the maternal bloodstream. (b) True fetal mosaicism Type 5, in which the genetic constitution of the fetus is abnormal and the cytrophoblast is normal, resulting in falsely normal cfDNA fragments in the maternal bloodstream.



# NIPT, ZU WELCHEM ZEITPUNKT EINZUSETZEN?

**Fetal Medicine Foundation UK**  
**Ab 10 + 0 SSW.**

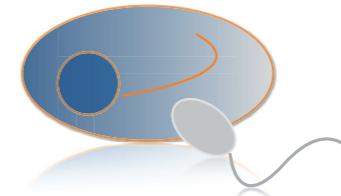
SSL mindestens 32 mm. Befundbesprechung nach Ersttrimester-Screening mittels Ultraschall und Messung der fetalen Nackentransparenz.

**Kontingentes Modell:**  
**Testergebnis im Intermediärbereich führt zur NIPT**

Detaillierter Ultraschall inkl. Nackentransparenzmessung zw. 11+0 - 13+6 SSW mit NIPT kombiniert.

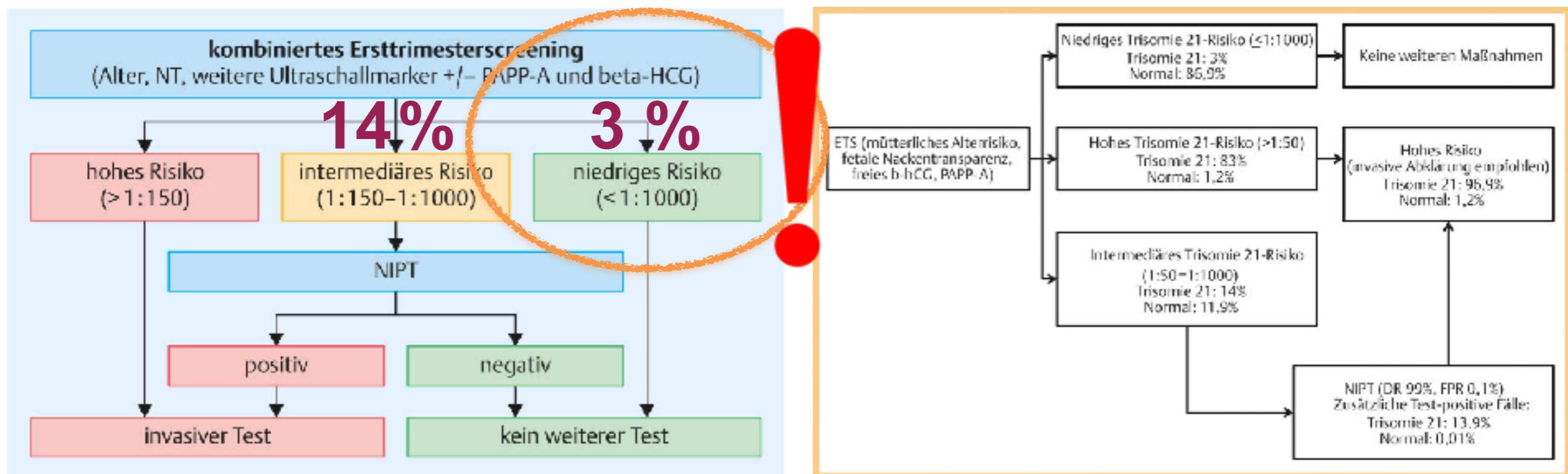
Bei sonografischem Nachweis einer Nackentransparenz > 3.5 mm oder einer fetalen Fehlbildung wird unabhängig vom cfDNA-Testergebnis eine invasive pränatale genetische Diagnostik inklusive Micro- array-Analyse empfohlen.

Die potentielle Gefährdung des Kindes durch invasive Eingriffe im Rahmen der pränatalen Diagnostik erfordert es, die Möglichkeiten einer risikoarmen Diagnostik voll auszuschöpfen“. (Deutsches Ärzteblatt, 95, Heft 50, 11.12.1998)



**Kontingentes Modell:** Ein Testergebnis im Intermediärbereich würde einen NIPT nach sich ziehen.

Die FMF UK berichtet, dass etwa 12,5% der gescreenten Schwangeren in diesem Bereich zu erwarten sind.



Flow chart contingent screening NIPT (mod. nach Nikolaides 2014).|



# Definition des intermediären Risikos

Unklarheit besteht weiterhin dahingehend, welcher Wert für das adjustierte Risiko nach Combined-Test eine Indikation für den NIPT darstellt.

- Konsensus: Cut-off von > 1:1000 bzw. > 1:500 (FMF-D).  
(Cut-off von > 1:1000) theoretisch eine Detektionsrate für Trisomie 21 von > 97 %
- Großzügigeren Indikationsstellung, auch ein adjustiertes Risiko von > 1:2500 wird überlegt.

**Die Frage des Cut-offs ist eine individuelle Entscheidung und muss mit den Schwangeren besprochen werden.**

Benn P, Borell A, Chiu R et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn 2013; 33: 622 – 629

Merz E, Thode C, Eiben B et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. Ultraschall in Med 2011; 32: 33 – 39

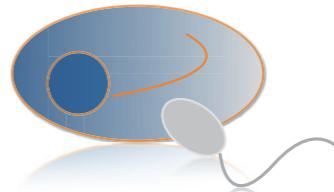
Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 42 – 47

Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. Fetal Diagn Ther 2014; 35: 185 – 192

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (DGH) zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut. [http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL\\_und\\_Stellungnahmen/](http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/)

Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R et al. Screening auf Chromosomenstörungen mittels Ersttrimester-Screening und non-invasive prenatal Testing. Ultraschall in Med 2015; 36: 40 – 46

\*Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fatale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT)\* Authors M. Schmid1, P. Klaritsch2, W. Arzt3, T. Burkhardt4, H. C. Duba5, M. Häusler2, E. Hafner7, U. Lang2, B. Pertl6, M. Speicher8, H. Steiner9, S. Tercanli10, E. Merz11, K. S. Heling12, B. Eiben13



*Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 45–52  
Published online 26 October 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15783



## Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test

M. M. GIL\*, R. REVELLO\*, L. C. POON\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Department of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

**Conclusions** Screening for fetal trisomies by cfDNA analysis of maternal blood, contingent on the results of the combined test, can be implemented easily in routine clinical practice. In the high-risk group from the combined test, most but not all women chose cfDNA testing rather than invasive testing. Performance of screening for trisomy 21 was superior by the cfDNA test than by the combined test. However, prenatal detection of trisomies and pregnancy outcome depend not only on performance of screening tests but also on parental choice. Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.



*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

\*Center of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; †Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ‡Section of Biostatistics, Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; §Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen, Denmark; ¶Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark

**CVS:** Risiko einer Fehlgeburt: 0,08% (95% CI, -0,64; 0,47) in 3 Tagen und 0,21% (95% CI, -0,58; 0,15) auf 21 Tage.

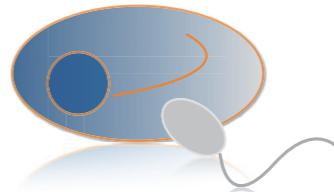
**CVS:** Risiko einer Totgeburt: 0,18% (95% CI, -0,50; 0,13) in 3 Tagen und 0,27% (95% CI, -0,58; 0,04) auf 21 Tage.

**AC:** Risiko einer Fehlgeburt: Auf 28 Tage 0,56% (95% CI, -0,21; 1,33).

Totgeburt 0,09% (95% CI war, -0,39; 0,58) auf 42 Tage.

**Fazit:** Weder CVS noch AC wurden mit einem erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt oder Totgeburt verbunden.

**Beratungskonzept überprüfen?**



## Limitationen der NIPT-Methodik

### Mindestkonzentration an cffDNA (fetale Fraktion)

**8 % NIPT zeigen kein Ergebnis (Mindestkonzentration an cffDNA im mütterlichen Blut < 4%)**

**Entscheidendes Kriterium für die Konzentration der cffDNA → mütterliches Gewicht**

**Gewicht von 100kg → 7% der Untersuchungen zeigen keine ausreichende cffDNA-Konzentration.  
0,3% bei einem Körpergewicht von 50kg.**

### Gestationsalter und fetale Fraktion

Die Menge an cffDNA zwischen der 10. und 21. SSW steigt um 0,1% pro Woche an.  
Ab der 21. SSW um 1 % pro Woche.

Zunehmende Streuung der Messwerte mit konsekutiver Erhöhung der Standardabweichung. Da die z-Werte ein Mehrfaches der Standardabweichung darstellen, werden diese bei niedriger cffDNA-Konzentration geringer ausfallen wodurch die Diskriminierungsfähigkeit des Tests abfällt. Neben dem Einfluss auf die z-Werte kann die cffDNA-Konzentration auch als Qualitätsparameter an sich gesehen werden. Carnick et al. berichteten von 4 von 212 Fällen mit Trisomie 21, die z-Werte unter 3,0 aufwiesen. In diesen Fällen lag die cffDNA-Konzentration zwischen 4 und 7%.\*\*

\*Ultraschall in Med 2014; 35(3): 229-236 DOI: 10.1055/s-0034-1366353 Review © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – “Next Generation Screening” Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA – „Next Generation Screening“ K. O. Kagan<sup>1</sup>, B. Eiben<sup>2</sup>, P. Kozlowski<sup>3</sup>

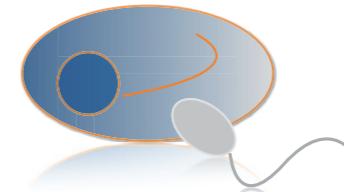
\*\*Cenata GmbH

Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 26-32

Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Chitty LS, Bianchi DW. et al. editors The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. Prenat Diagn 2013; 33: 667-674

Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med 2012; 14: 296-305

Wang E, Batey A, Struble C et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. Prenat Diagn 2013; 33: 662-666



## Limitationen der NIPT-Methodik

# PRENTAL DIAGNOSIS

**Maternales Gewicht 160 kg. Erwartete fetale Fraktion 4 %**

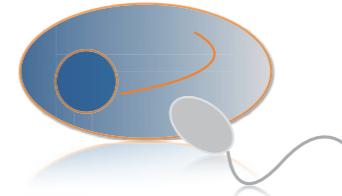
**Verdünnungseffekt → fetale Fraktion**

**Mütterliches Alter → fetale Fraktion**

**Adipositas → maternale Fraktion (apoptotische Fettgewebszellen)**



- fetale Fraktion <3% → Detektionsraten Trisomie 21: < 50 %
- fetale Fraktion 4 % → Detektionsraten Trisomie 21: 62,1 %
- fetale Fraktion 6 % → Detektionsraten Trisomie 21: 97,6 %
- fetale Fraktion 8 % → Detektionsraten Trisomie 21: 99,0 %



## Limitationen der NIPT-Methodik

### Diskordante Befunde zwischencffDNA und invasiver Diagnostik

- „Bei einer missed abortion eines Geminus ist nicht auszuschließen, dass nicht noch zellfreie fetale DNA aus dieser Plazenta im mütterlichen Blut zu finden ist; sollte die Missed abortion durch eine Chromosomenstörung bedingt sein, wäre das Ergebnis ggf. falsch-positiv“\*\*.
- Aktuelle Arbeit von Curnow et al. 2014, die u.a. zwei weitere Arbeiten zitiert von Futch et al. 2013 (15% der falsch-positiven Fälle auf vanishing twins zurückzuführen) und Porecco et al. 2014 (33% der falsch-positiven T21- Fälle -1 von 3 Fällen- auf vanishing twins zurückzuführen).

### Malignom mit Sekretion diskordanter DNA

- „Osborne et al. beschrieb einen Fall mit einer gleichzeitigen Trisomie 18 und 13 bei einem sonomorphologisch normalen und konsekutiv gesund geborenen Feten. Die nachgeburtliche Aufarbeitung ergab ein metastasiertes kleinzelliges Plattenepithelkarzinom vaginalen Ursprungs bei der Mutter“\*.

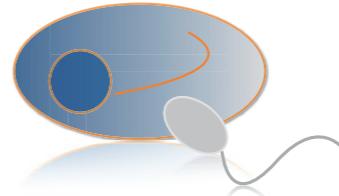
\*Ultraschall in Med 2014; 35(3): 229-236 DOI: 10.1055/s-0034-1366353 Review © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – „Next Generation Screening“ Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA – „Next Generation Screening“ K. O. Kagan<sup>1</sup>, B. Eiben<sup>2</sup>, P. Kozlowski<sup>3</sup>

\*\*Stellungnahme der DGGG zur Nichtinvasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos von fetaler Trisomie 21 mittels molekulargenetischer Tests  
Wang J-C, Sahoo T, Schonberg S et al. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. Genet Med 2015; 17: 234-236

Osborne CM, Hardisty E, Devers P et al. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. Prenat Diagn 2013; 33: 609-611

Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A et al. The 11–13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 10-14



*Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 698–704

Published online 25 April 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15851

## Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result

R. REVELLO\*, L. SARNO\*, A. ISPAS\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*

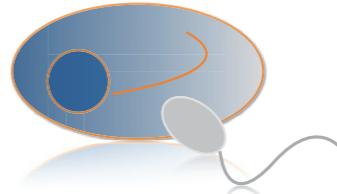
\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Department of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

The median fetal fraction in pregnancies with fetal trisomy 21 was not significantly different from that in unaffected pregnancies. In trisomies 18 and 13, the fetal fraction was significantly reduced and this decrease could be explained by the association of these trisomies with low serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG, reflecting the smaller placental source of fetal cfDNA in maternal blood.

## NIPT kein Ergebnis?

- Ausfallraten Down-Syndrom vs. Normalkollektiv unterscheiden sich nicht.
- Ausfallrate bei Trisomie 13/18 vs. Normalkollektiv bei Trisomie 13 und 18 deutlich höher.

**WICHTIG: ETS Befund, sonographischer Befund?**



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

M. M. Gil<sup>1</sup>, M. S. Quezada<sup>1</sup>, R. Revello<sup>1</sup>, R. Akolekar<sup>1,2</sup> and K. H. Nicolaides<sup>1,2,\*</sup>

Article first published online: 1 FEB 2015

DOI: 10.1002/uog.14791

Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd

# NIPT ZWILLINGE?

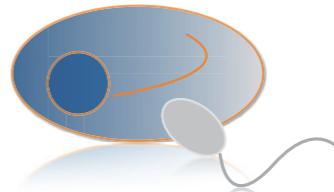
<b>Trisomie 21 Gemini</b>	<b>93,7 %</b> (95% CI, 83.6–99.2%)	<b>0,23 %</b> (95% CI, 0.00–0.92%)
-------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Trisomie 18 und 13 max. 60 %

Zeigt kaum Vorteile gegenüber Ersttrimesterscreening.

### Gemini

- „Bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften mit einem Feten mit Trisomie 21 und einem unauffälligen Feten ist die bisherige Studienlage nicht gut genug, um ein entsprechendes Verfahren zu empfehlen“\*\*.



## *Letters to the Editor*

**Table 1** Cell-free DNA results reported by two Belgian and two external laboratories for a woman with twin pregnancy with one fetus affected by trisomy 21 (Patient 1) and a non-pregnant woman (Patient 2)

Laboratory	Test result	Patient 1	
		Fetal fraction and details	Patient 2 test result
Belgian A	Normal	DNA fragment from a male fetus	No result
Belgian B	Normal	DNA fragment from a male fetus	Two normal females
External A	Normal	Fetal fraction, 10%	No result
External B	Normal	Fetal fraction, 16.4%	No result

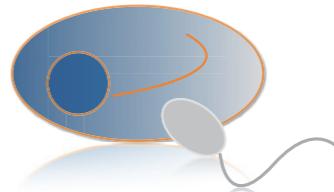
E. Bevilacqua, M. Guizani, T. Cos Sanchez and J. C. Jani  
*Department of Obstetrics and Gynecology,  
University Hospital Brugmann,  
Université Libre de Bruxelles,  
Brussels, Belgium*  
*\*Correspondence.*  
(e-mail: jackjani@hotmail.com)  
DOI: 10.1002/uog.14938

**Patient 1: 32 a**  
**Dichoriale Gemini. IVF.**  
**Fetus 1: Freie Trisomie 21. Weiblicher Fetus.**  
**Fetus 2: Unauffälliger männlicher Fetus.**

**Patientin 2: 42 a**  
**Nicht Schwanger!**

**Die Labore wurden informiert, dass beide Proben von Schwangeren mit Zwillingsschwangerschaften (Probe 1 17. SSW, Probe 2 12. SSW) stammen.**  
**Die nicht schwangere Patientin wurde aufgenommen um zu überprüfen, ob das Labor die fetale Fraktion für beide Feten oder als Gesamtfraktion bestimmt.**

**Cave:**  
**Testversager bei Gemini häufiger!**  
**Fetale Fraktion bei Gemini grundsätzlich geringer!**



## Und bei Einlingen?

**Table 1** Non-invasive prenatal test (NIPT) results for two non-pregnant women from five commercial laboratories

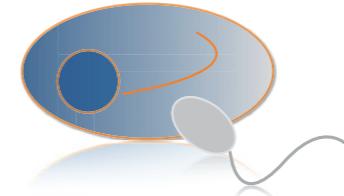
Laboratory	Patient 1		Patient 2	
	Test result available	Details	Test result available	Details
Lab A	No	Insufficient fetal cfDNA for accurate NIPT evaluation	No	Insufficient fetal cfDNA for accurate NIPT evaluation
Lab B	No	Unable to report due to low fetal fraction (fetal fraction reported as 0.6%)	No	Unable to report due to low fetal fraction (fetal fraction reported as 0.6%)
Lab C	Yes	Negative, consistent with female fetus (fetal fraction 4.3% reported on request)	Yes	Negative, consistent with female fetus (fetal fraction 3.9% reported on request)
Lab D	Yes	No aneuploidy detected, two sex chromosomes (XX)	Yes	No aneuploidy detected, two sex chromosomes (XX)
Lab E	Yes	No aneuploidy detected, two sex chromosomes (XX)	Yes	No aneuploidy detected, two sex chromosomes (XX)

cfDNA, cell-free DNA.

**Patient 1: 44 a**  
**Information an Labor: 12. SSW Einling**  
**Probe 09/2014**  
**Nicht Schwanger!**

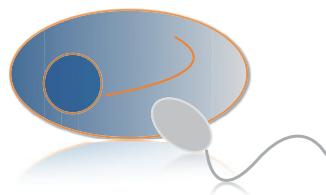
**Patientin 2: 44 a**  
**Information an Labor: 12. SSW Einling**  
**Probe 10/2014**  
**Nicht Schwanger!**

T. Takoudes\* and B. Hamar  
*Boston Maternal-Fetal Medicine, Boston, MA, USA*  
 \*Correspondence.  
 (e-mail: ttakoudes@bostonmfm.org)  
 DOI: 10.1002/uog.14715



## Zusammenfassung. **NIPT bitte Merken!**

- Das Ersttrimesterscreening ist wegweisend und muss Grundlage der Beratung sein.
- Indikationsgebiet, insbesondere intermediäre Risiko nach ETS, aber auch individuelle Wünsche der Patientin beachten.
- Keine NIPT bei Malformationen oder Nackenfalte > 3,5 mm. Bei Wunsch der Patientin, schriftliche Dokumentation.
- Ausfallrate bei Trisomie 18 und 13 vs. Normalkollektiv ist bei Trisomie 18 und 13 deutlich höher.
- Die Testgüte des NIPT für Trisomie 18 und Trisomie 13 liegt unter der für Trisomie 21.
- Adipositas limitiert die NIPT (über Ausfallrate informieren).
- Zwillingschwangerschaften und vanishing twin limitiert die NIPT. Trisomie 18 und 13 max. 60 %.
- Falsch positive Befunde sind unvermeidbar. Patientin über Möglichkeit des Plazentamosaik (1 %) aufklären.
- Amnioxentese ist Methode der Wahl nach auffälliger NIPT. Das Punktionsrisiko ist gering.



KINDERWUNSCH DORTMUND SIEGEN DORSTEN WUPPERTAL  
STANDORT DORSTEN UND  
**PRÄNATALMEDIZIN DORSTEN**



L-MTA Frau Meisner  
Fragen zur NIPT

**Herzlichen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit**



MFA Frau Frerick  
Anmeldung zur NIPT