

Ersttrimesterscreening in der Praxis

Michelle Kargl-Neuner



CONSENSUS STATEMENT

ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice

- All women should first be offered a first-trimester ultrasound scan according to ISUOG guidelines¹, regardless of their intention to undergo NIPT.
- Pre-test counseling is essential. Various options should be explained clearly to women, discussing the pros and cons of each, including the expected test performance and potential adverse effects.

Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT)

Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis

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

Recommendations – overview



1. cfDNA testing should be offered only after, or in conjunction with, a qualified ultrasound and following appropriate counseling about the nature, scope and significance of the test.

SCREENING IM ERSTEN TRIMENON

Aneuploidie

Fehlbildungen

Präeklampsie

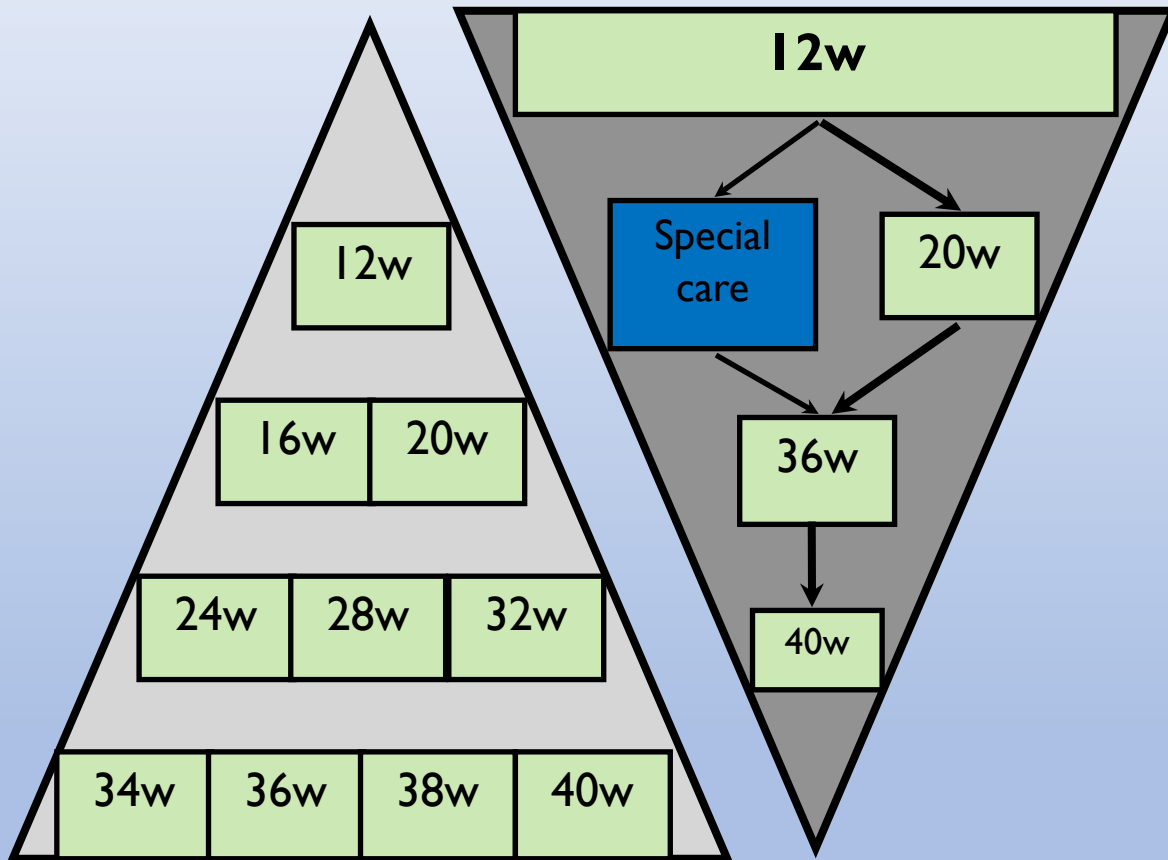
Frühgeburt

Diabetes

IUGR



ERSTTRIMESTER-SCREENING



	DR	FPR
• ANEUPLOIDIE	90 - 95%	1 - 5%
• FETALE FEHLBILDUNGEN	50%	?
• PRÄEKLAMPSIE	95%	10 %
• IUGR / SGA	50%	10 %
• FRÜHGEBURT	60%	10 %
• GESTATIONSDIABETES	85%	40 %

Ersttrimester-Screening

- Maternales Alter
- Plazentaprodukte (freies beta HCG, PAPP-A, PLGF)
- Nackentransparenz
- Nasenbein
- Ductus Venosus, Trikuspidalklappe,
- Mütterlicher RR
- Gewicht, Parität,

SCREENING AUF ANEUPLOIDIEN

Aneuploidie



Maternale Charakteristika und Anamnese ✓ Zusätzliche Marker ✓ Biochemie ✓ Biophysikalische Marker ✓

Länge Endozervix mm

Arteria uterina Doppler

Re. A. uterina PI



Li. A. uterina PI



Mittlerer PI

entspr. MoM

Blutdruck der Mutter

Rechter Arm Nr. 1 / mmHg

MAP mmHg

Nr. 2 / mmHg

MAP mmHg

Linker Arm Nr. 1 / mmHg

MAP mmHg

Nr. 2 / mmHg

MAP mmHg

Mittlerer MAP mmHg

entspr. MoM

FMF-Benutzer

Biophysikalische Marker

Freies β -hCG 56,200 IU/l, Analysegerät: Cobas E (Roche)

PAPP-A 22,300 IU/l, Analysegerät: Cobas E (Roche)

PIGF 43,600 pg/ml, Analysegerät: Cobas E (Roche)

sFLT-1 Analysegerät: Cobas E (Roche)

Länge Endozervix 41,0 mm.

Mittlerer PI der A. uterina 1,76.

Mittlerer MAP 83,5 mmHg.

Risikoberechnung

Gewähltes Trisomie-Screening ☐ Screening abgelehnt

☐ nur Tr21

☐ nur Tr18 und Tr13

☐ Tr21, Tr18 und Tr13

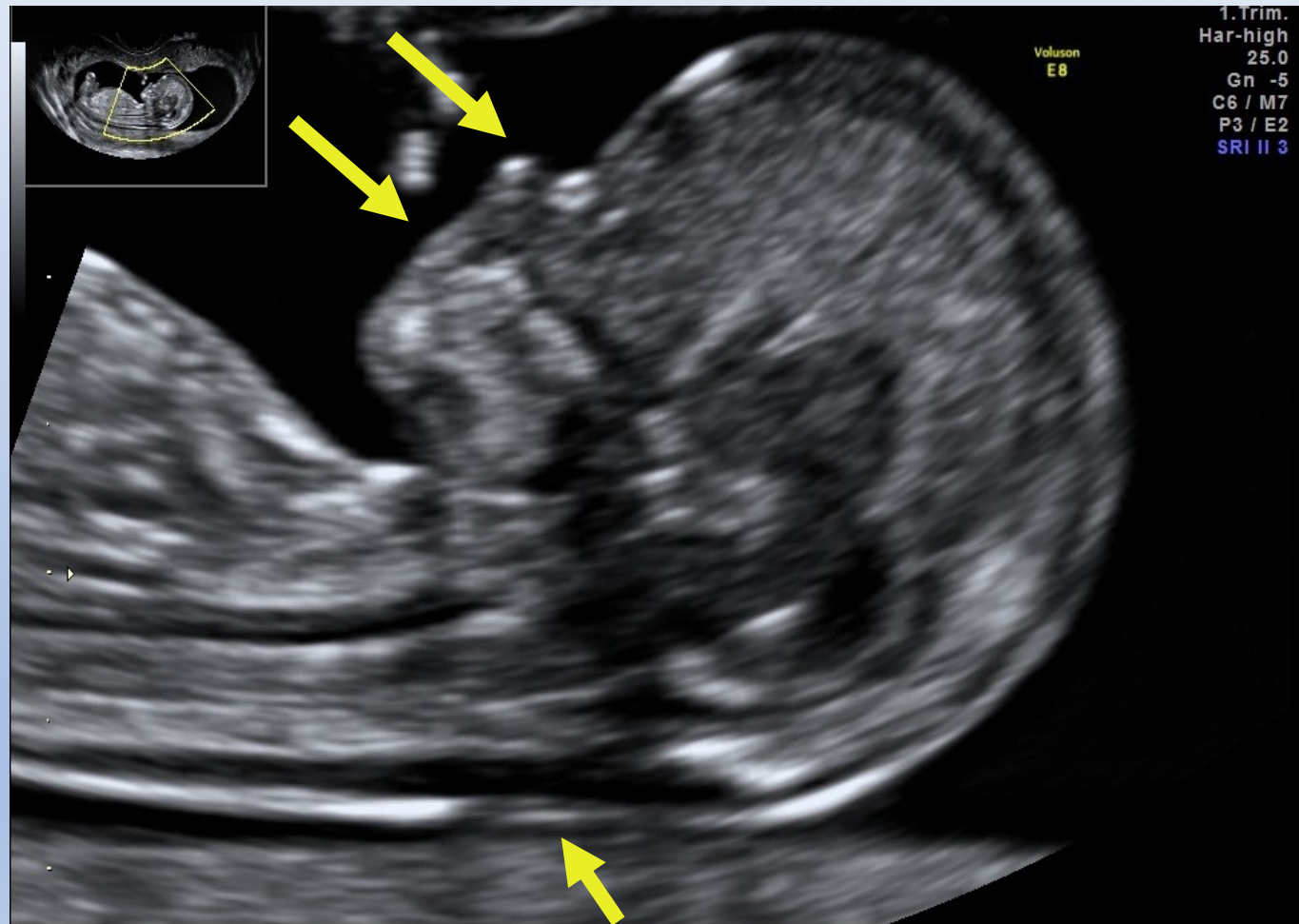
FMF-Benutzer

Risiko berechnet durch ☐ Untersucher

☐ Labor

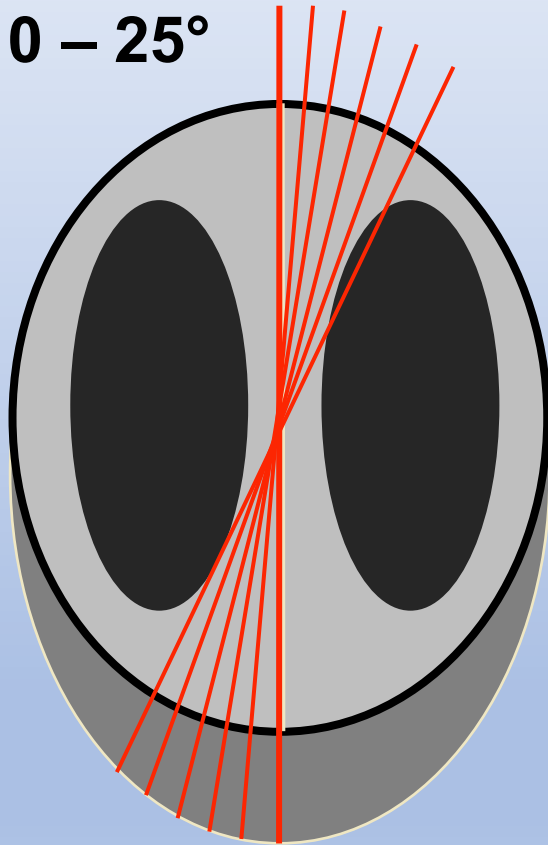
Aus Trisomie-Risiko ausschließen ☐ PIGF

NT-MESSUNG - QUALITÄT IST ENTSCHEIDEND



ABWEICHUNG VON DER MIDSAGITTALEN SCHNITTEBENE

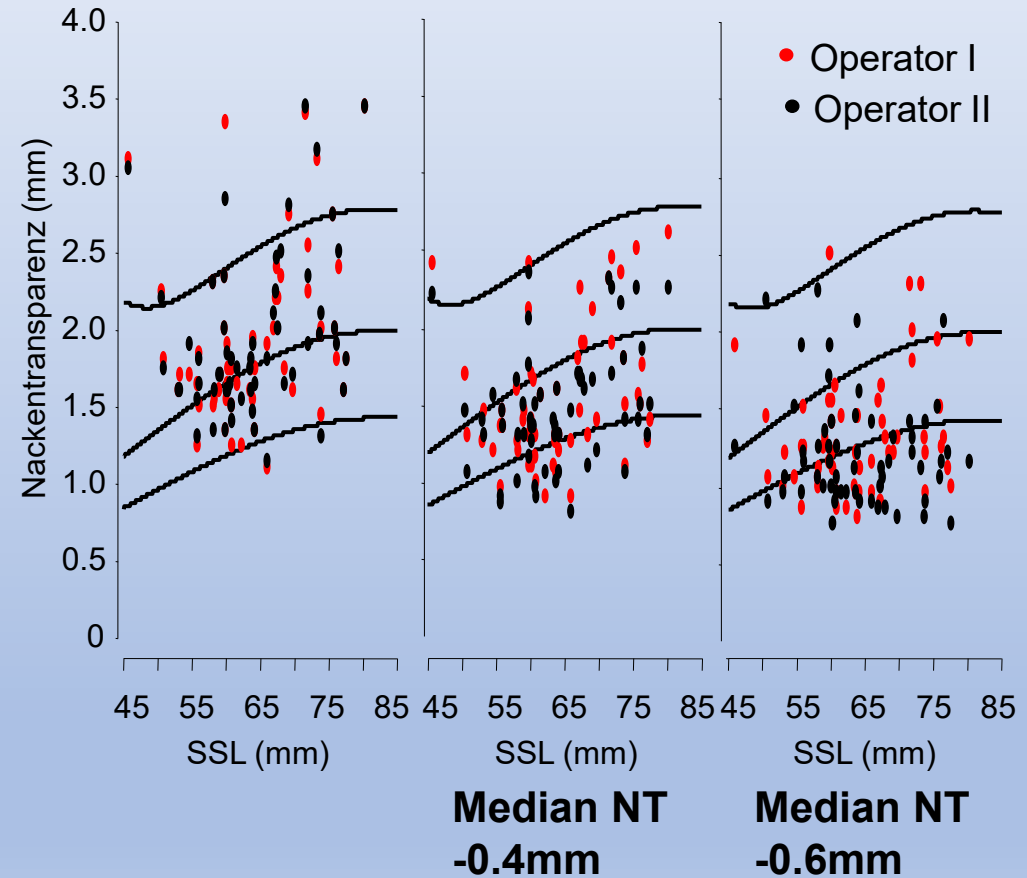
0 – 25°



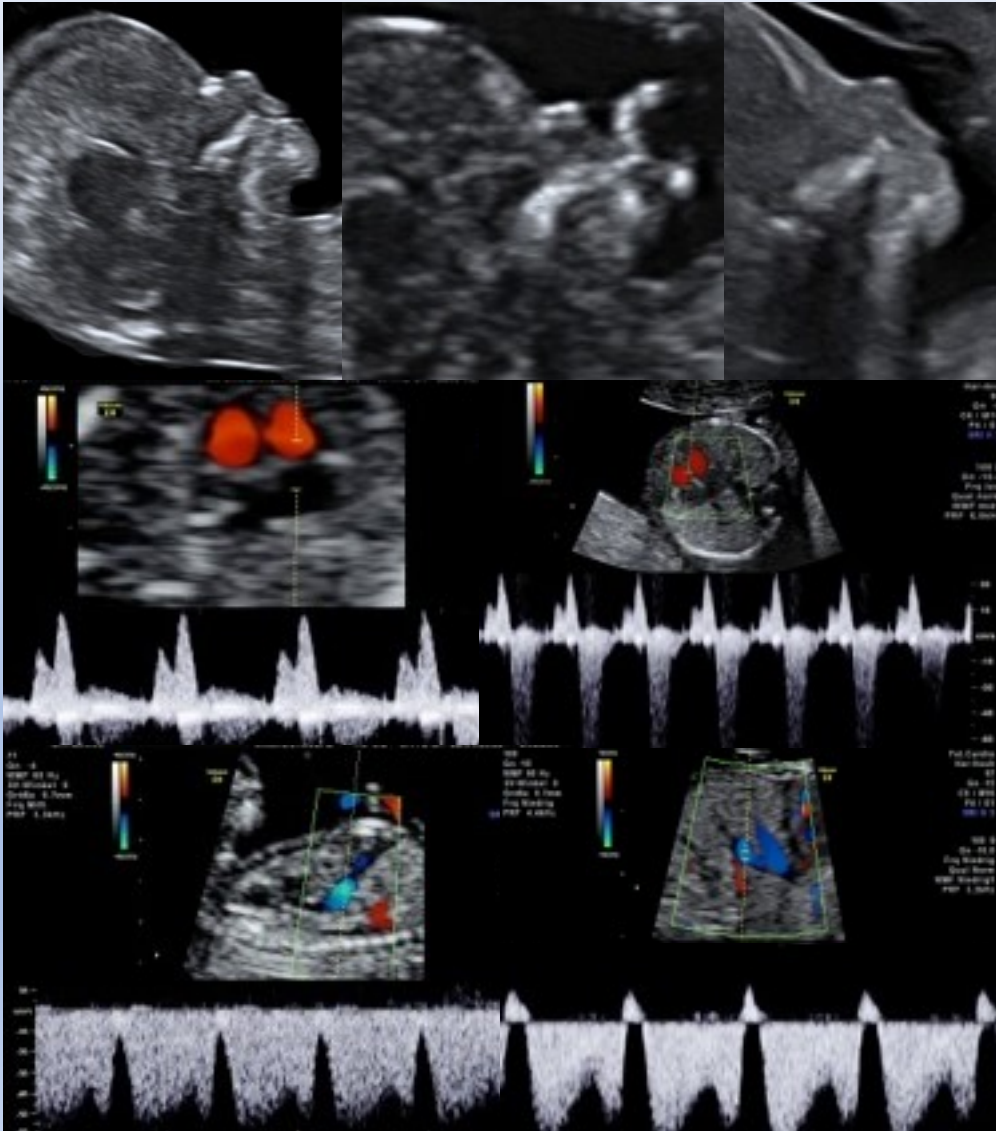
15° Abweichung



25° Abweichung



WEITERE ULTRASCHALLMARKER



Nasenbein

DR 60% und FPR 1-3%

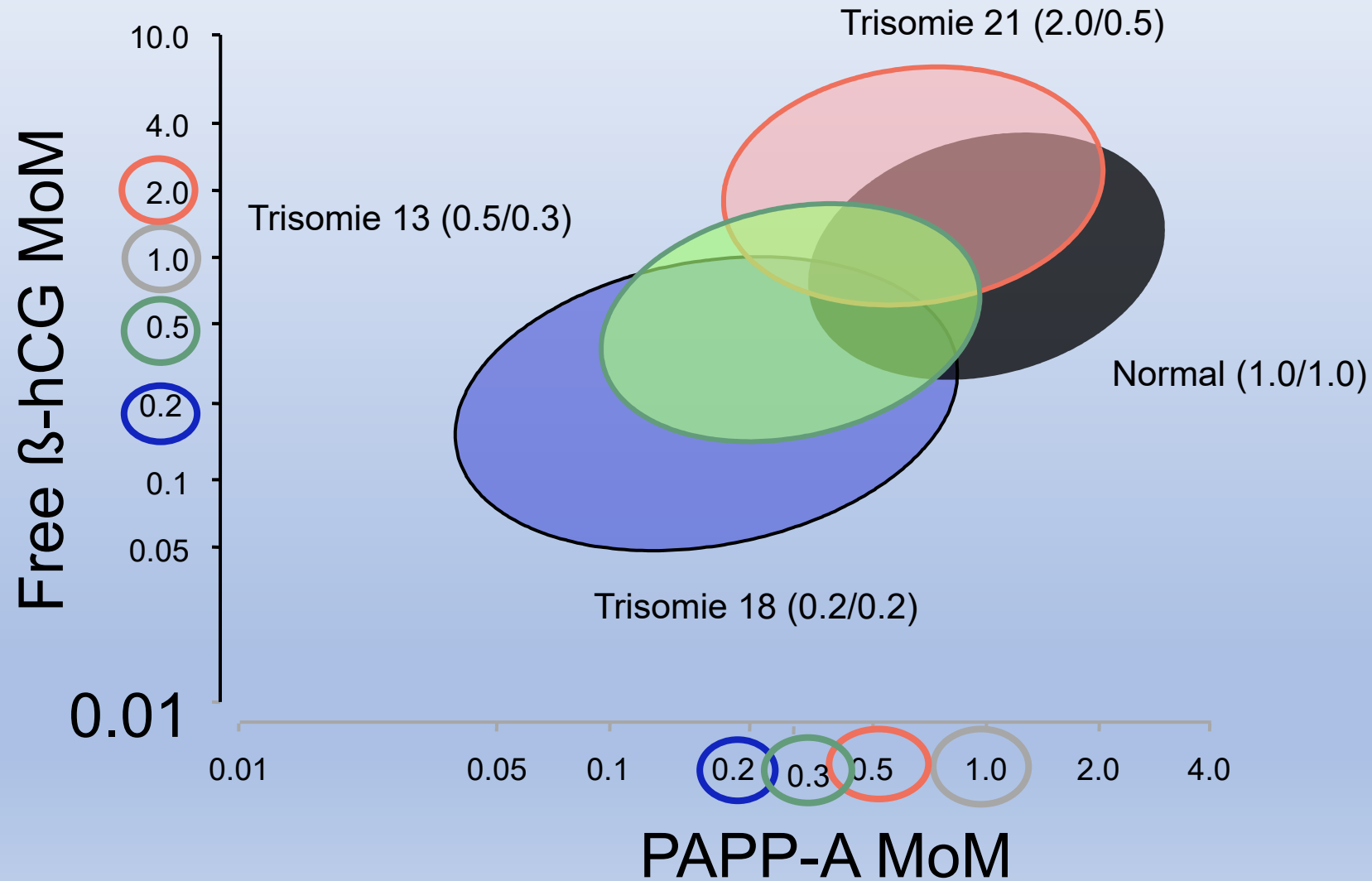
Trikuspidalklappenfluss

DR 56% und FPR 1%

Ductus venosus

DR 66% und FPR 3%

TRISOMIE 21, 18 UND 13



KOMB. ERSTTRIMESTER-SCREENING

ETS in Expertenhand

- NT + Marker + Biochemie DR 95%+
- Falsch-Positivrate 1-3%

ETS im der alltäglichen Anwendung

- MA + NT DR 48%
- MA + NT + Biochemie DR 80% bei 5% FPR

NIPT

- Risiko 1:10 bis 1:1000

Kagan KO, 2015, Nicolaides KH, 2014

- Detektionsrate für Trisomie 21 von >97%

Nicolaides KH, 2014

- Risiko 1:10, NT>3,5mm/>95er Perc. oder fetale Fehlbildung



invasive Abklärung (CVS oder Amniozentese)

Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis ÖGUM Empfehlung

Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil^a R. Akolekar^{a, b} M.S. Quezada^a B. Bregant^a K.H. Nicolaides^a

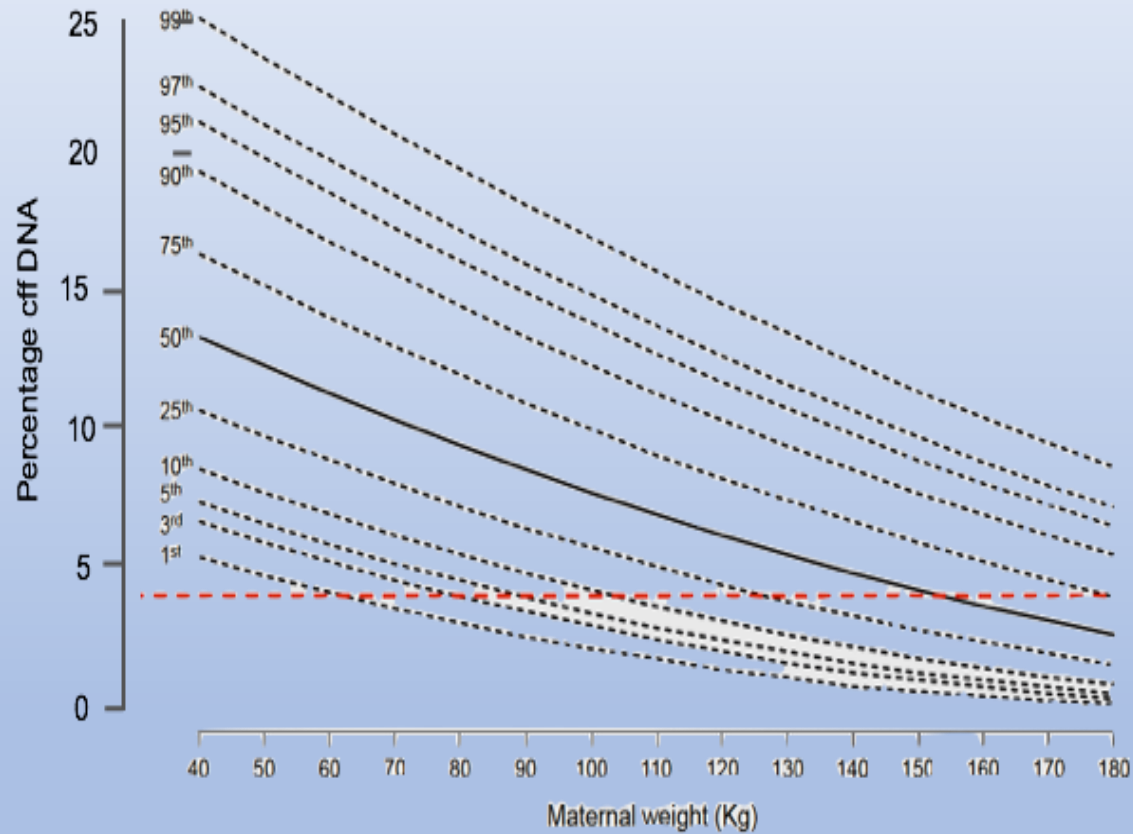
	DR	FPR
Trisomie 21	99,6 %	0,04 %
Trisomie 18	97 %	0,15 %
Trisomie 13	92 %	0,2 %
Turner	89 %	0,1 %
Andere XY	94 %	0,1 %

LIMITATIONEN DER METHODIK-FPR

	FPR
Trisomie 21	0,1 %
Trisomie 18	0,15 %
Trisomie 13	0,2 %
Turner	0,1 %
Andere XY	0,1 %
TOTAL	0,65 %

LIMITATIONEN DER METHODIK

KEIN ERGEBNIS



Studie	Jahr	N	Versager	Quote
Chiu	2011	764	11	1,4 %
Ehrich	2011	480	31	6,5 %
Palomaki	2011	4664	116	2,5 %
Ashoor	2012	400	3	0,8 %
Bianchi	2012	2882	127	4,4 %
Nicolaides	2012	2049	100	4,9 %
Norton	2012	3228	148	4,6 %
Sparks	2012	338	8	2,4 %
Zimmermann	2012	166	21	12,7 %
Liang	2013	435	23	5,3 %
Nicolaides	2013	242	13	5,4 %
Song	2013	1916	73	3,8 %
Stumm	2013	504	32	6,3 %
Verweij	2013	520	16	3,1 %
Bianchi	2014	2042	18	0,9 %
TOTAL		20630	740	3,6 %

Indikationen zur invasiven Abklärung

- fetale Fehlbildungen
- frühe Wachstumsrestriktion
- Nackentransparenz > 95. Perzentile
- auffällige biochemische Befunde

PAPP-A < 0,2MoM bzw. fβHCG < 0,2MoM oder > 5MoM

- auffällige Befunde des cfDNA-Screenings
- „no call results“ des **cfDNA-Screenings**
- Wunsch der Schwangeren

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen

LIMITATIONEN DER METHODIK

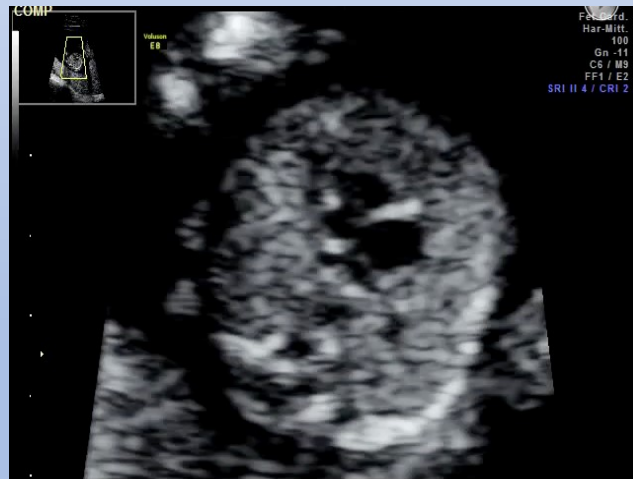
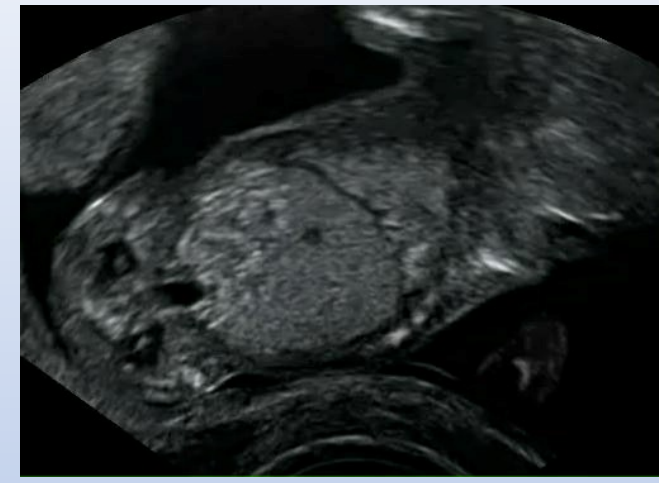
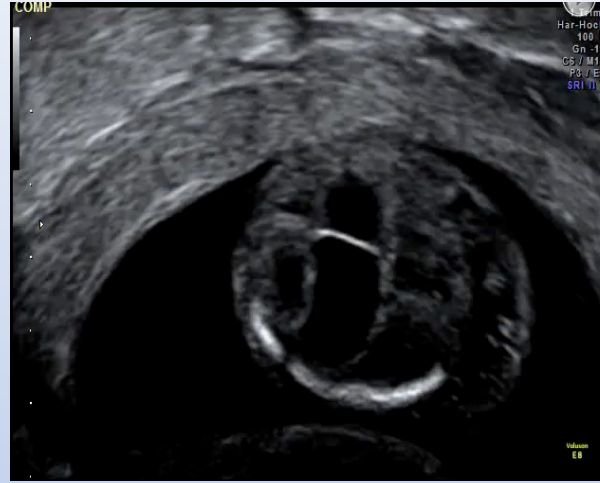


SCREENING IM ERSTEN TRIMENON

Fehlbildungen



FEHLBILDUNGEN UND CHROMOSOMENSTÖRUNGEN



Hohes Risiko für andere Chromosomenstörungen

EFFEKTIVITÄT DER FEHLBILDUNGSDIAGNOSTIK

I. Trimenon

II. Trimenon

III. Trimenon

Nach Geburt

Strukturelle Fehlbildungen 1,2% (1,7%) (488 / ~41.000)

Aneuploidie 0,8% (332 / ~41.000)

Strukturelle
Fehlbildungen
DR 44% (213 / 488)

Aneuploidie
DR 94% (311 / 332)

Strukturelle
Fehlbildungen
DR 54% (262 / 488)

Aneuploidie
DR 3% (11 / 332)

Strukturelle
Fehlbildungen
DR 2% (13 / 488)

Aneuploidie
DR 3% (10 / 332)

DETEKTIONSRATE SCHWERER FEHLBILDUNGEN IM I.TRIMENON

	Schwere Fehlbildungen	I.Trim Detektionsrate	
Hernandi et al 1997	35 / 3991	12	(34%)
Economides et al 1998	13 / 1632	7	(54%)
D'Ottavio et al 1998	88 / 4078	54	(61%)
Whitlow 1999	63 / 6443	37	(59%)
Carvalho et al 2002	66 / 2853	25	(38%)
Taipale et al 2004	33 / 4855	6	(18%)
Chen et al 2004	26 / 1609	14	(54%)
Souka et al 2006	14 / 1148	7	(50%)
Weiner et al 2007	22 / 1723	9	(41%)
Becker et al 2006	86 / 3094	72	(84%)
Syngelaki 2012	488 / 44859	213	(44%)
TOTAL	934 / 76285	456	(49%)

BESSERER ÜBERBLICK IN KÜRZERER ZEIT



Table 2 Suggested anatomical assessment at time of 11 to 13 + 6-week scan

<i>Organ/anatomical area</i>	<i>Present and/or normal?</i>
Head	Present Cranial bones Midline falx Choroid-plexus-filled ventricles
Neck	Normal appearance Nuchal translucency thickness (if accepted after informed consent and trained/certified operator available)*
Face	Eyes with lens* Nasal bone* Normal profile/mandible* Intact lips*
Spine	Vertebrae (longitudinal and axial)* Intact overlying skin*
Chest	Symmetrical lung fields No effusions or masses
Heart	Cardiac regular activity Four symmetrical chambers*
Abdomen	Stomach present in left upper quadrant Bladder* Kidneys*
Abdominal wall	Normal cord insertion No umbilical defects
Extremities	Four limbs each with three segments Hands and feet with normal orientation*
Placenta	Size and texture
Cord	Three-vessel cord*

*Optional structures. Modified from Fong *et al.*²⁸, McAuliffe *et al.*⁸⁷, Taipale *et al.*⁶⁰ and von Kaisenberg *et al.*⁸⁸.

Table 2 Suggested anatomical assessment at time of 11 to 13 + 6-week scan

Organ/anatomical area	Present and/or normal?
Head	Present Cranial bones Midline falx Choroid-plexus-filled ventricles
Neck	Normal appearance Nuchal translucency thickness (if accepted after informed consent and trained/certified operator available)*
Face	Eyes with lens* Nasal bone* Normal profile/mandible* Intact lips*
Spine	Vertebrae (longitudinal and axial)* Intact overlying skin*
Chest	Symmetrical lung fields No effusions or masses
Heart	Cardiac regular activity Four symmetrical chambers*
Abdomen	Stomach present in left upper quadrant Bladder* Kidneys*
Abdominal wall	Normal cord insertion No umbilical defects
Extremities	Four limbs each with three segments Hands and feet with normal orientation*
Placenta	Size and texture
Cord	Three-vessel cord*

*Optional structures. Modified from Fong *et al.*²⁸, McAuliffe *et al.*⁸⁷, Taipale *et al.*⁶⁰ and von Kaisenberg *et al.*⁸⁸.

Table 1: Summary of the structures recommended or suggested as part of the routine evaluation of the fetal anatomy in the first trimester, including the key features to check and the main anomalies potentially associated in case of abnormal features.

Organ	Structure	R/ S	Suggested plane, s	Key features	Possible anomalies
Head and brain	Skull	R	Ax	Oval uninterrupted shape, uniformly hyperechoic	Acrania, cephalocele
	Midline falx	R	Ax	Uninterrupted	Holoprosencephaly
	Lateral ventricles/CP	R	Ax	Symmetric, filled by CP	Ventriculomegaly
	Cranial posterior fossa	R	Sag	Three similar anechoic spaces	Chiari malformation, cystic anomalies
Neck	Nuchal translucency	R	Sag	Thickness < 95th centile	Marker for anomalies
Spine	Vertebrae	R	Sag, Co	Uninterrupted vertebral line	Open spina bifida, kyphoscoliosis
	Dorsal skin	R	Sag	Uninterrupted skin	Myelomeningocele
Face	Profile	R	Sag	No flat, no abnormal protrusions, regular chin	Micrognathia, flat face
	Orbits	S	Ax, Co	Anteriorly symmetric orbits	An/microphtalmia, hypotelorism
Thorax	Anterior palate	S	Co, Ax, Sag	Uninterrupted bone	Cleft
	Lung fields	R	Ax	Homogeneous structure, shape continuity with abdomen	Pleural effusion, diaphragmatic hernia, lung agenesis, CHAOS, severe skeletal dysplasias
Heart	Heart activity	R	Ax	Regular, 150–170 bpm	Bradycardia, arrhythmias
	Cardiac situs	R	Ax	Apex pointing left, left-sided stomach	Isomerism
	Size and position	R	Ax	Occupies 1/3 of the chest, lies on the midline (2/3 of heart on its left)	Diaphragmatic hernia, hypoplastic Rt/Lt heart, ectopia cordis
	Four chambers	R	Ax	Four balanced chambers (consider doppler)	Hypoplastic Rt/Lt heart, valvular stenosis/atresia, AV septal defect
	Three vessels/arches	S	Ax	V-sign, balanced arches, doppler suggested	Cono-truncal anomalies, valvular stenosis/atresia
GIT and abdominal wall	Stomach	R	Ax	Round-shaped, anechoic, left-sided	Diaphragmatic hernia, esophageal or duodenal atresia
	Cord insertion	R	Ax, Sag	No bowel protrusion	Exomphalos, gastroschisis, body stalk anomaly
Urinary tract and genitalia	Bladder	R	Ax, Sag	Round-shaped, anechoic, diameter <7 mm	Bladder extrophy, bilateral renal agenesis, megacystis, LUTO, cloacal anomaly
	Umbilical arteries	R	Ax	Two arteries on bladder sides (doppler)	Single umbilical artery
	Kidneys	S	Ax, Co	Two symmetric kidneys, homogeneous structure, upper abdomen	Renal agenesis, pelvic/horseshoe kidney, cystic/hyperechoic kidneys, hydronephrosis
	Genital tubercle	S	Sag	Flat shape for female, upwards position for males	—
Limbs	Active movements	R	—	Flexion/extension	Neuromuscular anomalies, FADS
	Three segments	R	Ax, Sag	Bones present, regular proportions	Limb reduction defects, skeletal dysplasias
	Hands/feet	R	Ax, Sag	Present	Limb reduction defects

R, recommended; S, suggested; Ax, axial; Sag, sagittal; Co, coronal; CP, choroid plexus; CHAOS, congenital high airways obstruction syndrome; bpm, beats per minute; Rt, right; Lt, left; AV, atrio-ventricular; GIT, gastro-intestinal tract; LUTO, lower urinary tract obstruction; FADS, fetal akinesia deformation sequence.

DETEKTIONSRATE SCHWERER FEHLBILDUNGEN IM I. TRIMENON

► **Tab. 2** Kategorien der Erkennbarkeit wichtiger Fehlbildungen bei 11⁺⁰ – 13⁺⁶ Wochen.

(fast) immer erkennbar	potentiell erkennbar	selten oder nie erkennbar
An-/Exencephalie Holoprosencephalie Omphalocele Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie Megazystis	Hand- und Fußfehlbildungen Zwerchfellhernie letale Skelettdysplasie schwere Herzfehler Spina bifida aperta Gesichtsspalten	Mikrocephalie Balkenfehlanlage Ventrikulomegalie Tumoren Ovarialzysten Lungenläsionen gastrointestinale Obstruktionen

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen 2018

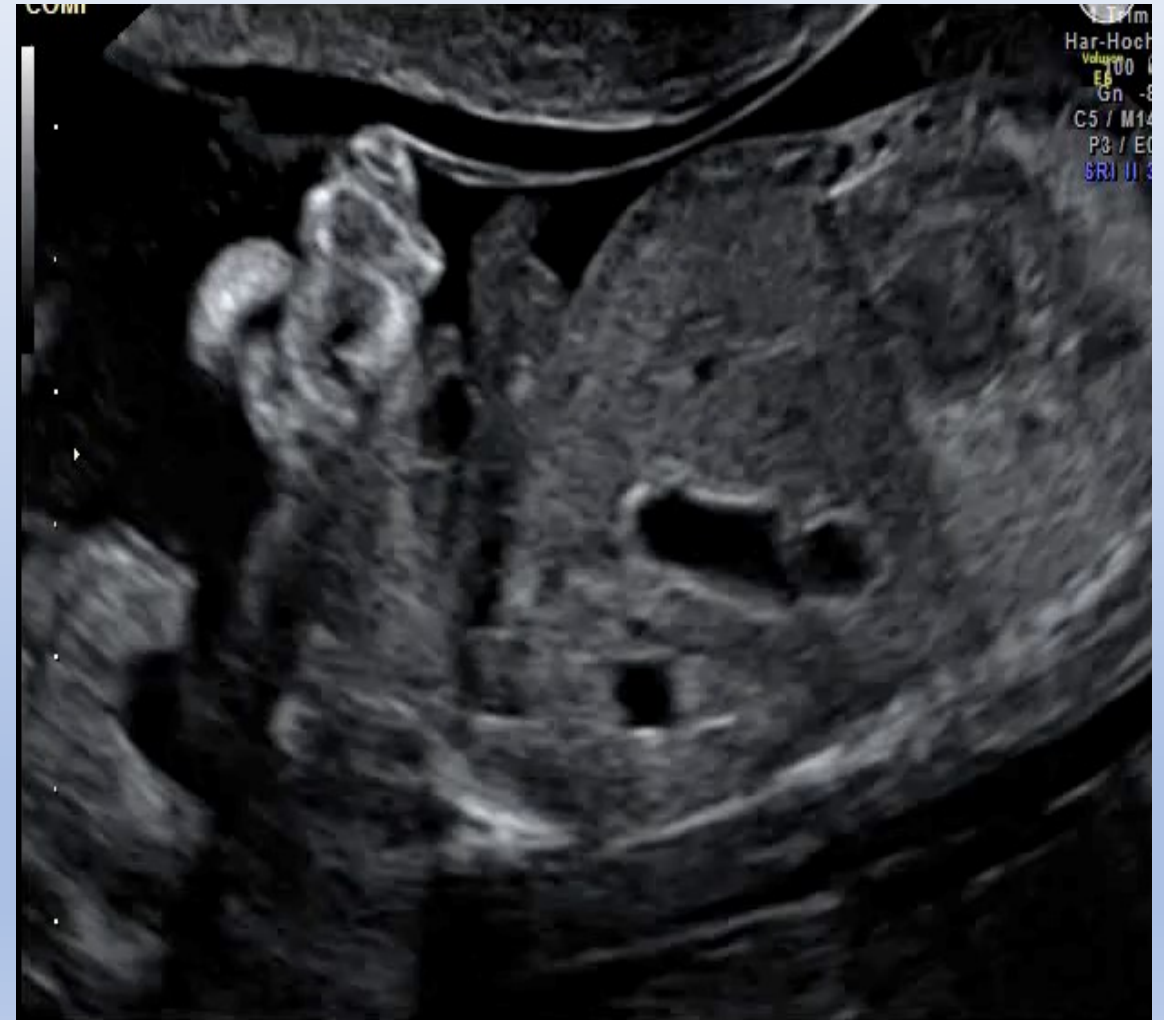
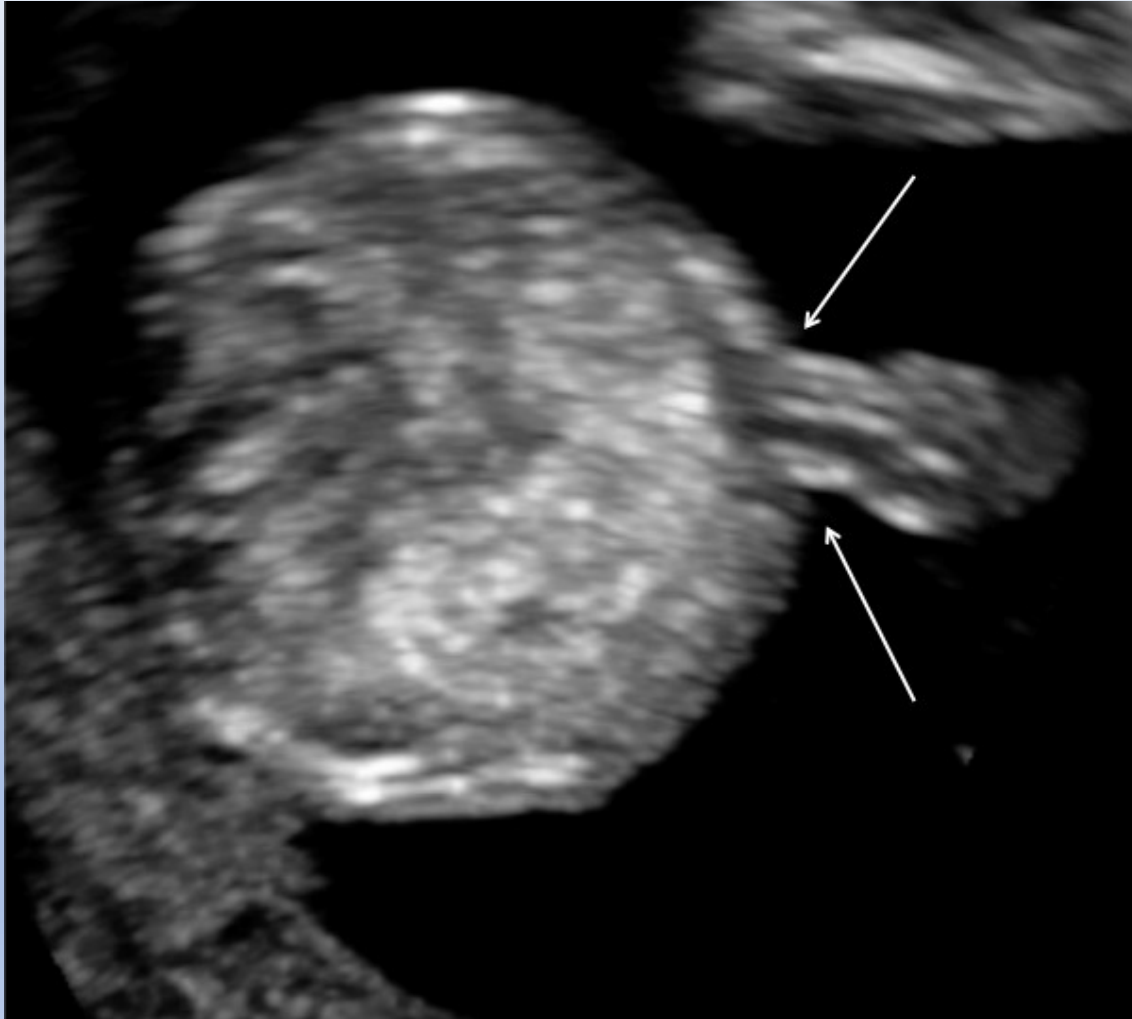
FEHLBILDUNGS-DIAGNOSTIK IM ERSTEN TRIMENON



Detektionsrate
für Ex- und Holopros-
encephalie fast 100%



BAUCHWANDDEFEKTE



BAUCHWANDDEFEKTE



MEGAZYSTIS



BODY STALK ANOMALIE



DETEKTIONSRATE SCHWERER FEHLBILDUNGEN IM I. TRIMENON

► **Tab. 2** Kategorien der Erkennbarkeit wichtiger Fehlbildungen bei 11⁺⁰ – 13⁺⁶ Wochen.

(fast) immer erkennbar	potentiell erkennbar	selten oder nie erkennbar
An-/Exencephalie Holoprosencephalie Omphalocele Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie Megazystis	Hand- und Fußfehlbildungen Zwerchfellhernie letale Skelettdysplasie schwere Herzfehler Spina bifida aperta Gesichtsspalten	Mikrocephalie Balkenfehlanlage Ventrikulomegalie Tumoren Ovarialzysten Lungenläsionen gastrointestinale Obstruktionen

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen 2018

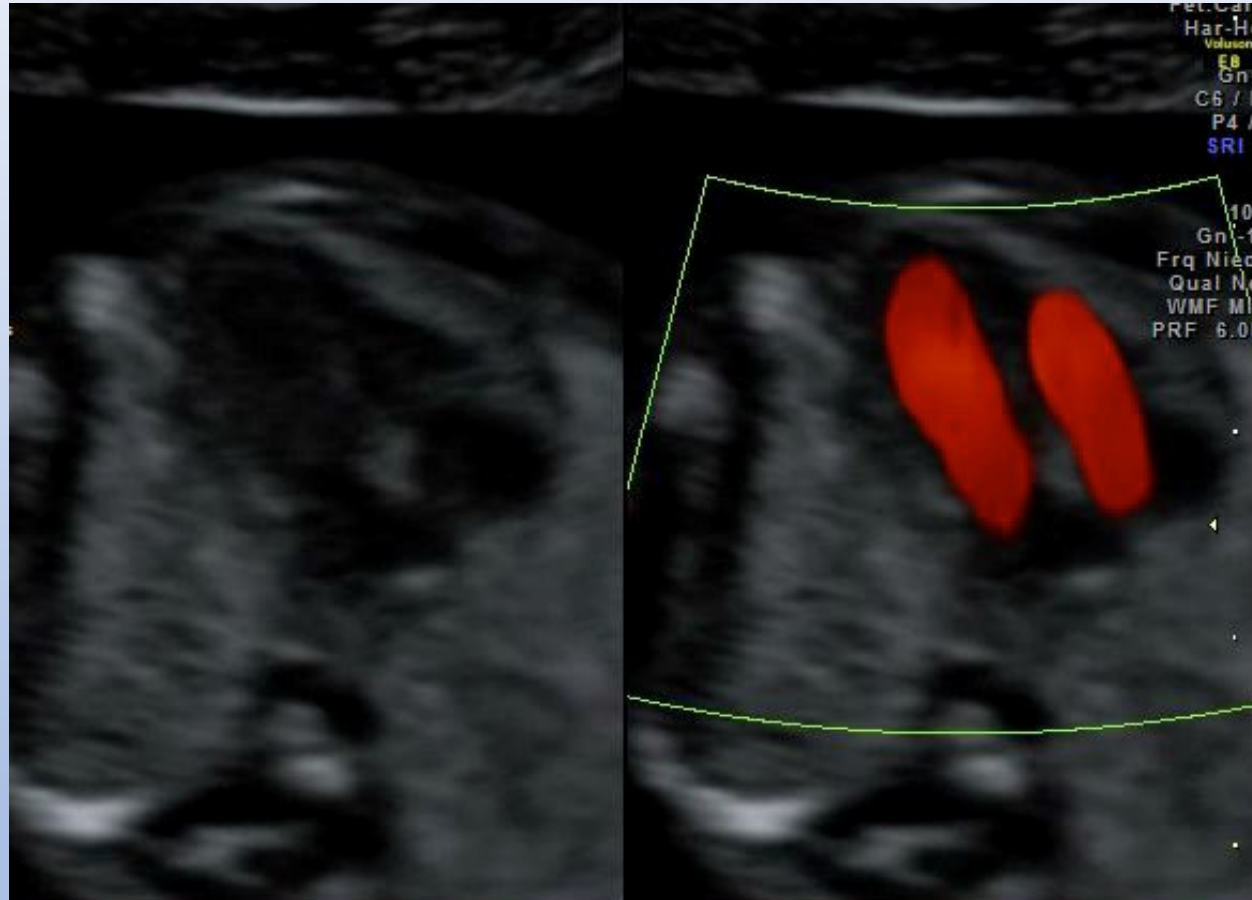
EXTREMITÄTENBEURTEILUNG



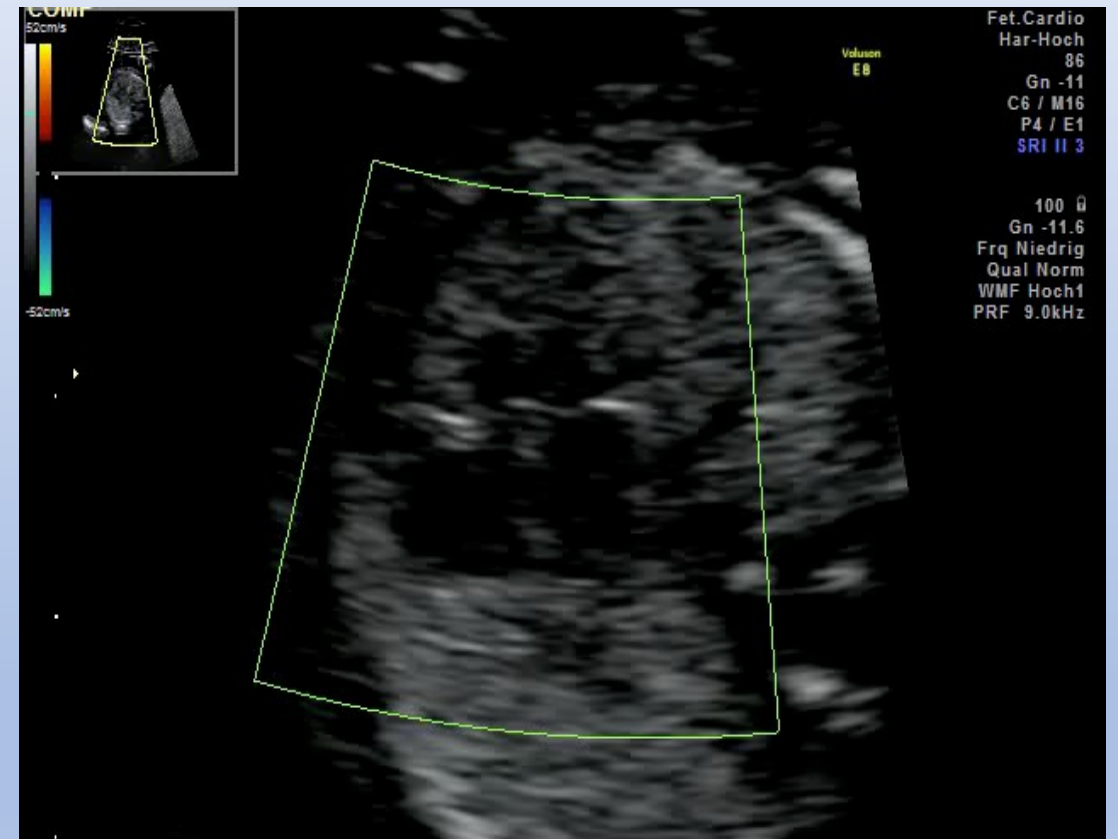
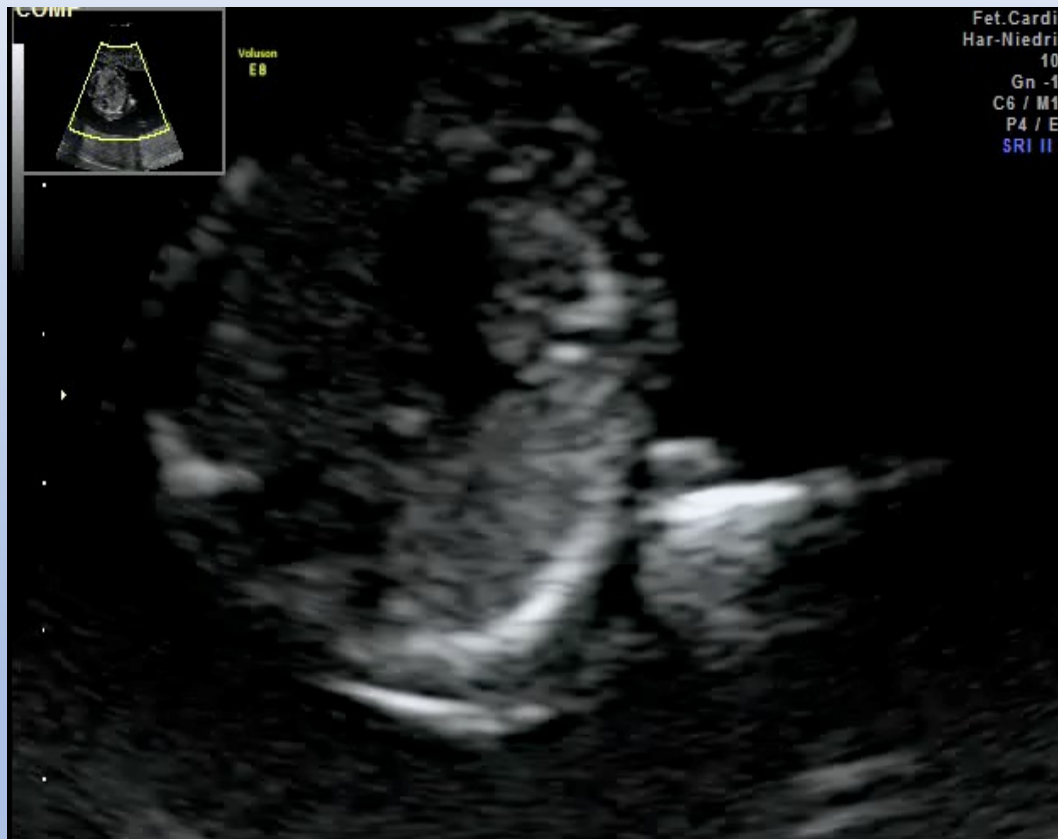
Zwerchfellhernie



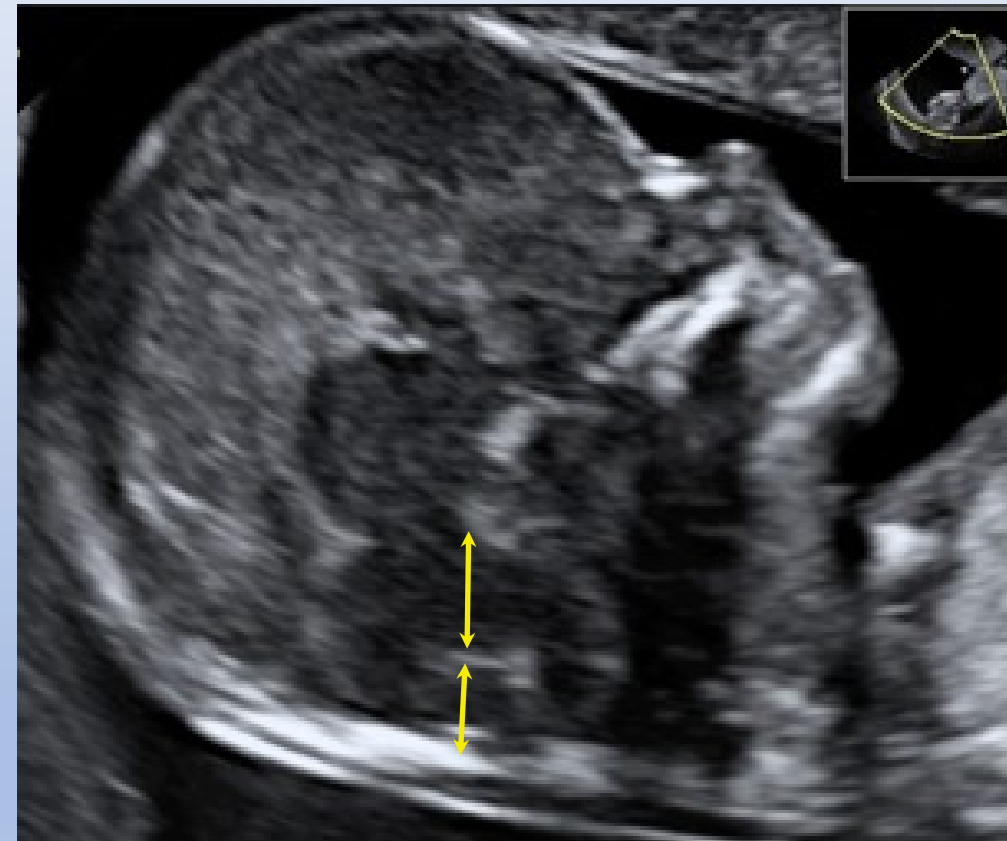
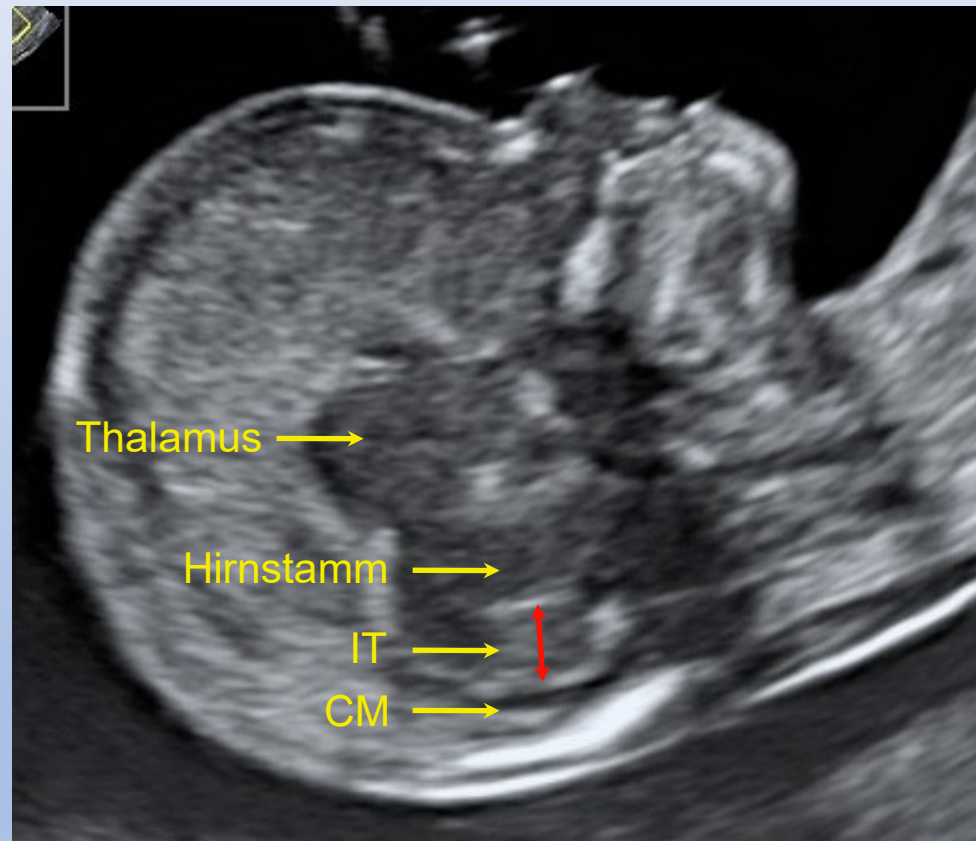
HERZ



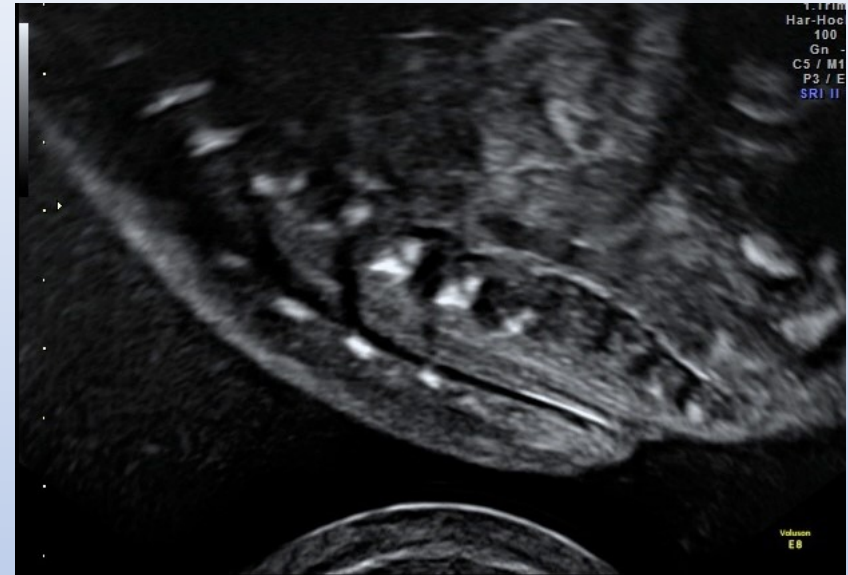
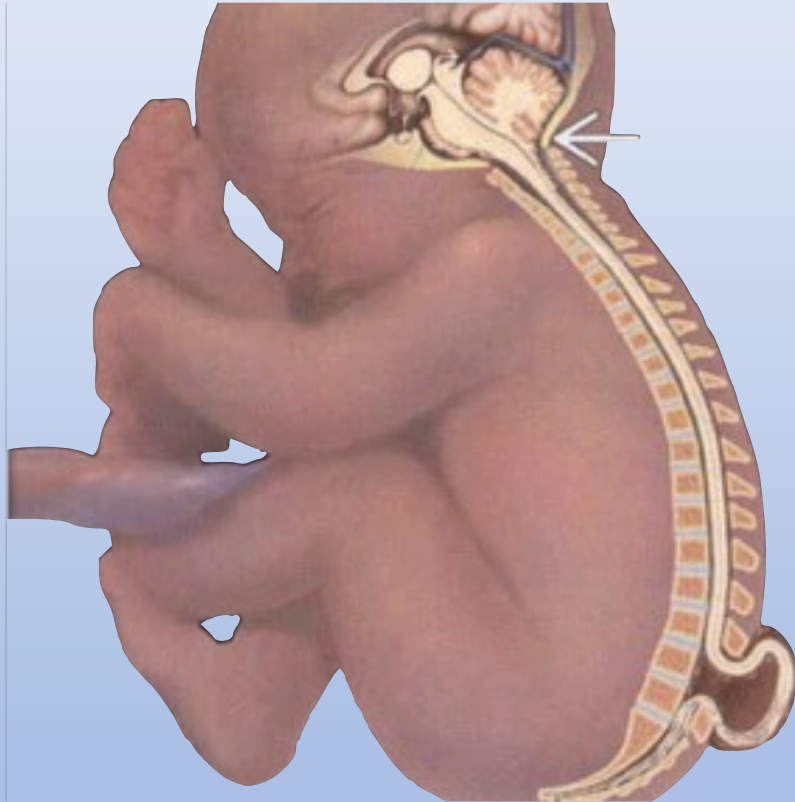
ECHOKARDIOGRAPHIE IM I. TRIMENON



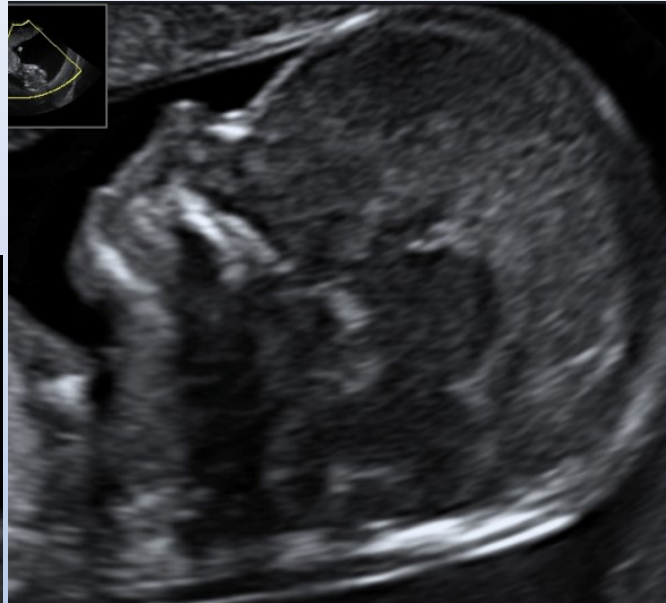
HINTERE SCHÄDELGRUBE-WIRBELSÄULE



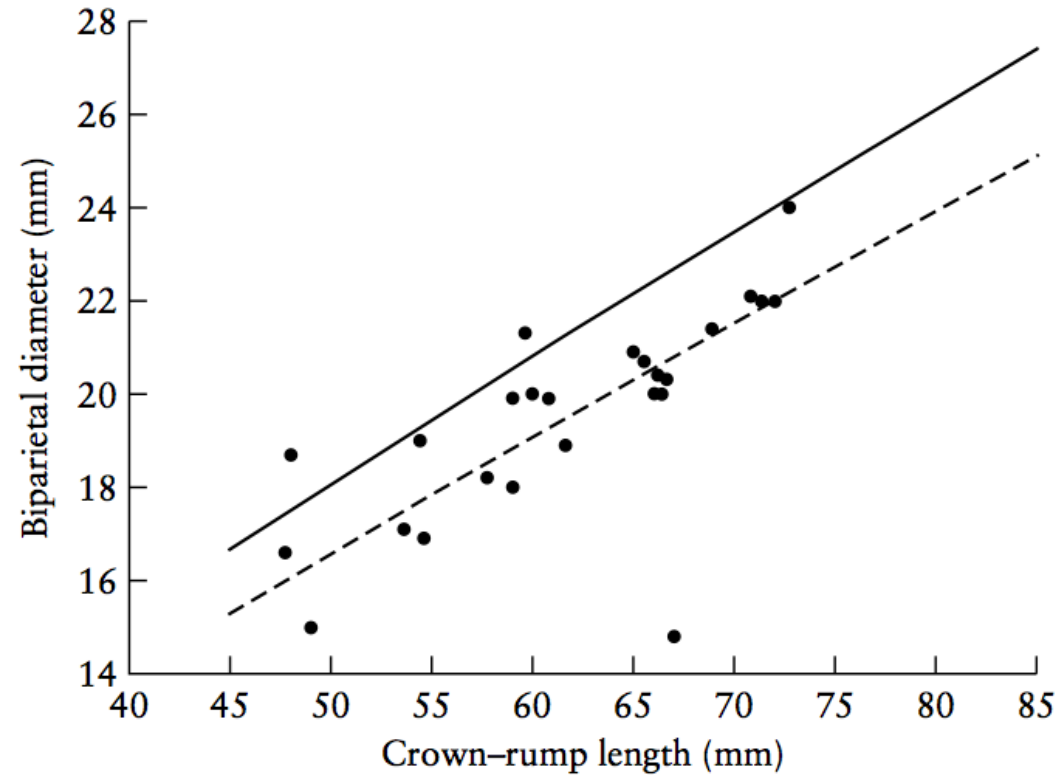
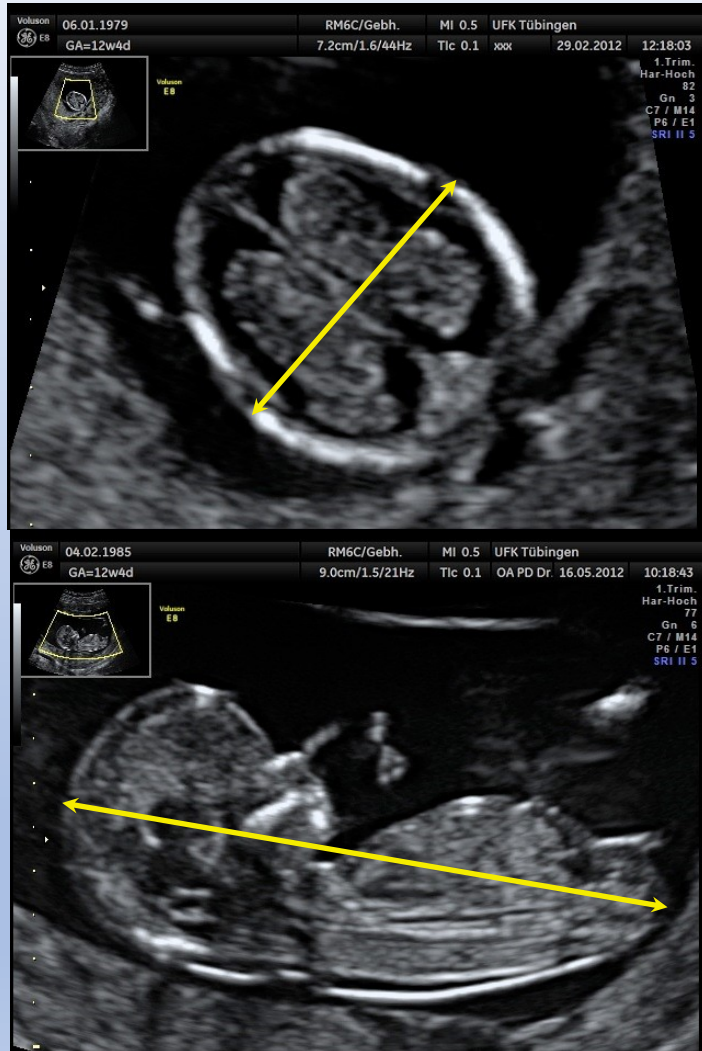
WIRBELSÄULE



WIRBELSÄULE



WIRBELSÄULE - BPD vs SSL



12 von 27 (44,4%) unter der 5. Perzentile
25 von 27 (92,6%) unter der 50. Perzentile

LIPPEN-KIEFER-GAUMEN-SPALTE „MIND THE GAP“

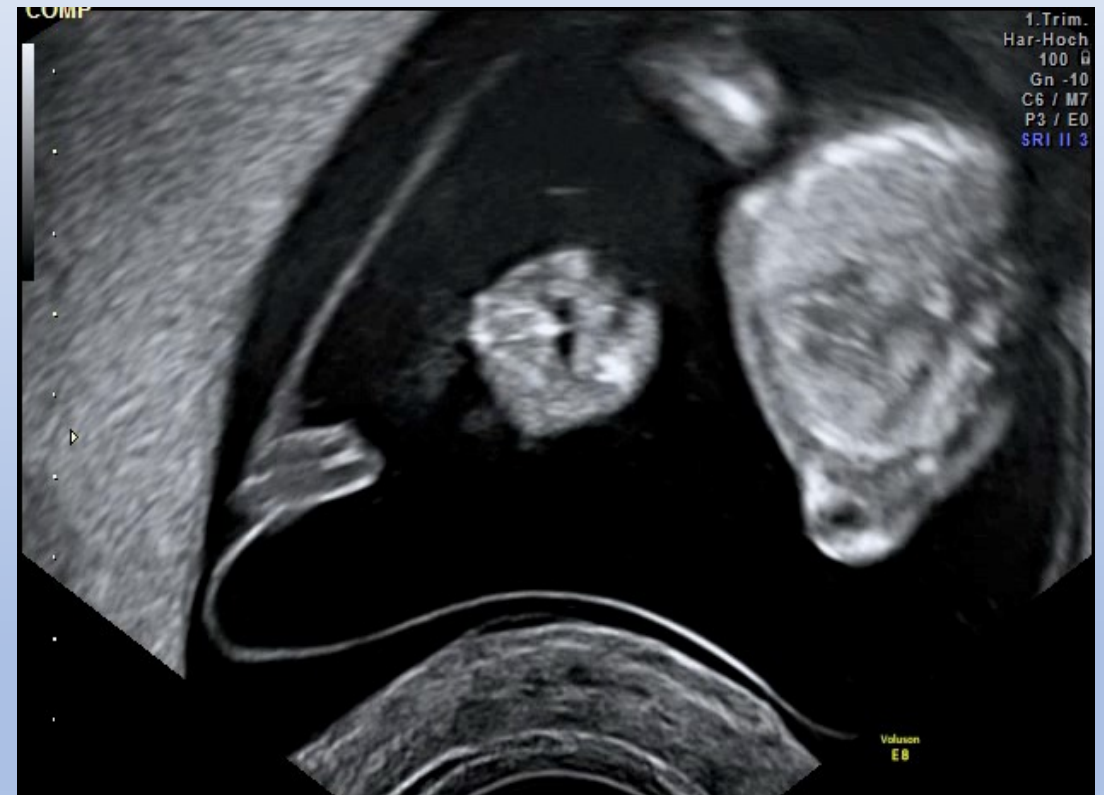


MIND THE GAP

LIPPEN-KIEFER-GAUMEN-SPALTE



Retronasal triangle



Maternofetale Erkrankungen

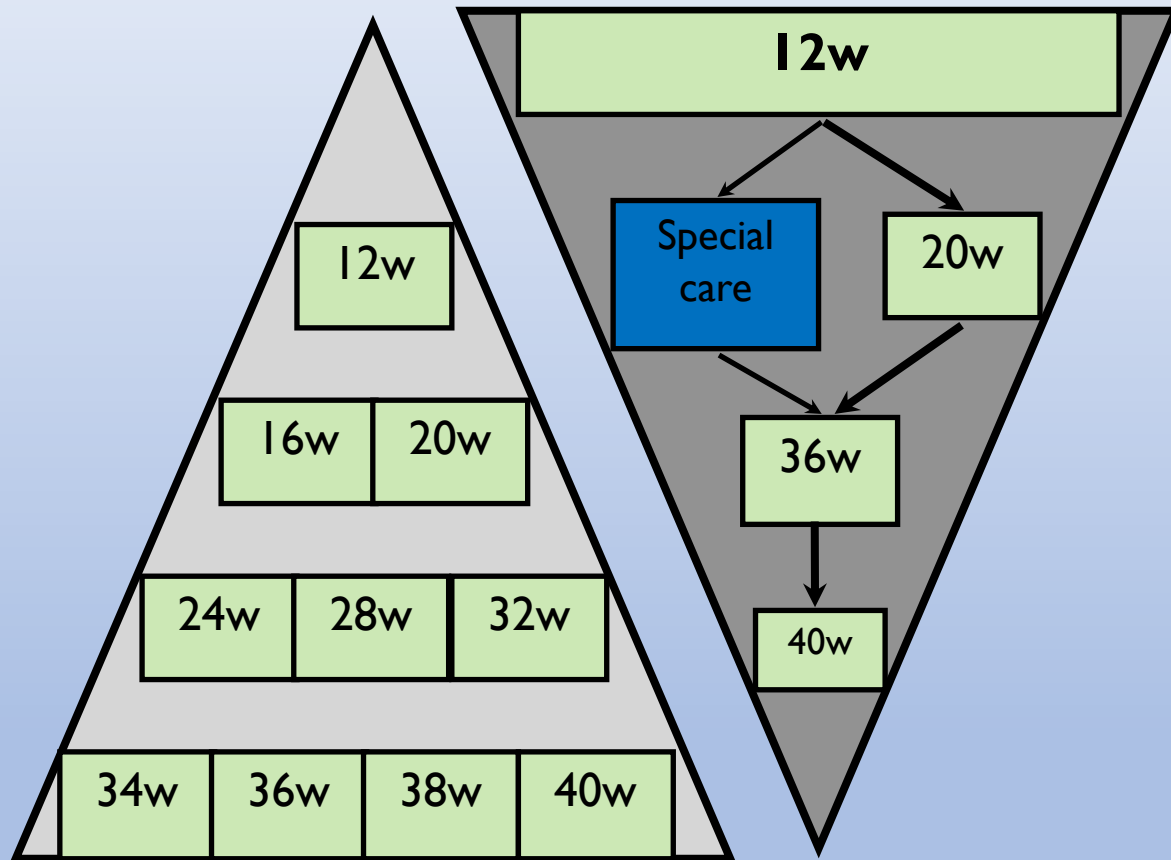
Maternofetale Erkrankungen sind bis zu **10x** häufiger als genetische Anomalien

- Präeklampsie
- fetale Wachstumsrestriktion
- Fehlgeburt und Totgeburt
- Gestationsdiabetes
- fetale Makrosomie
- Frühgeburt

Testperformance der frühen Prädiktion in der Schwangerschaft bisher eher moderat und Validierungsstudien stehen meist aus

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen

MATERNOFETALE ERKRANKUNGEN



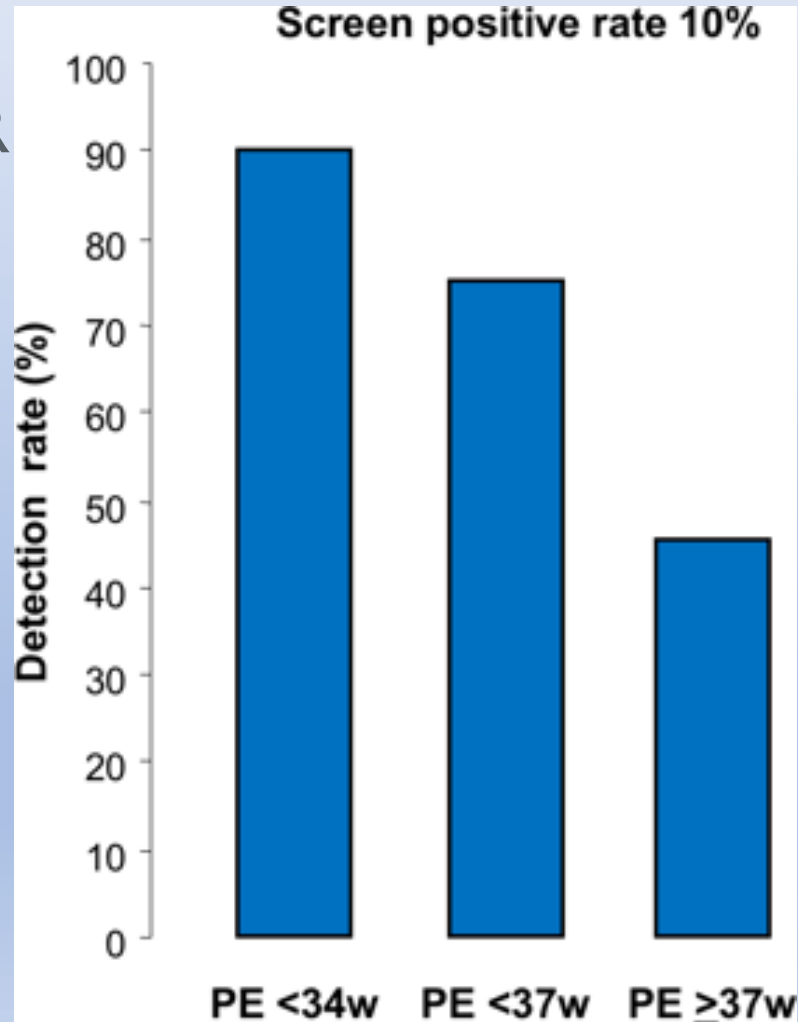
	DR	FPR
• ANEUPLOIDIE	90 - 95%	1 - 5%
• FETALE FEHLBILDUNGEN	50%	?
• PRÄEKLAMPSIE	95%	10 %
• IUGR / SGA	50%	10 %
• FRÜHGEBURT	60%	10 %
• GESTATIONSDIABETES	85%	40 %

Präeklampsiescreening

- Mütterlicher RR
- A. Uterina Doppler
- PLGF

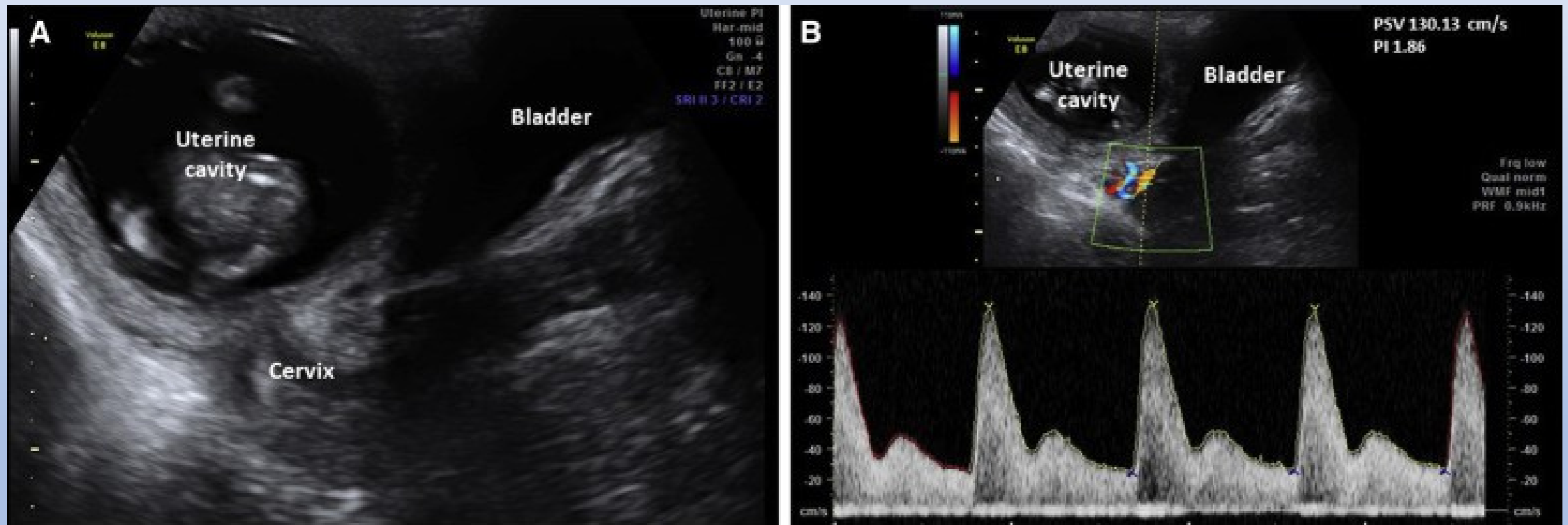
screen positiv
Rate 10%

Detektionsrate
90%



Method of screening	Detection rate		
	PE <34 w	PE <37 w	PE ≥37 w
Maternal factors	58%	50%	38%
Maternal factors plus:			
MAP	65%	60%	43%
MAP, UTPI	80%	70%	44%
MAP, PLGF	85%	73%	47%
MAP, UTPI, PLGF	90%	75%	47%

Präeklampsiescreening A. Uterina Doppler



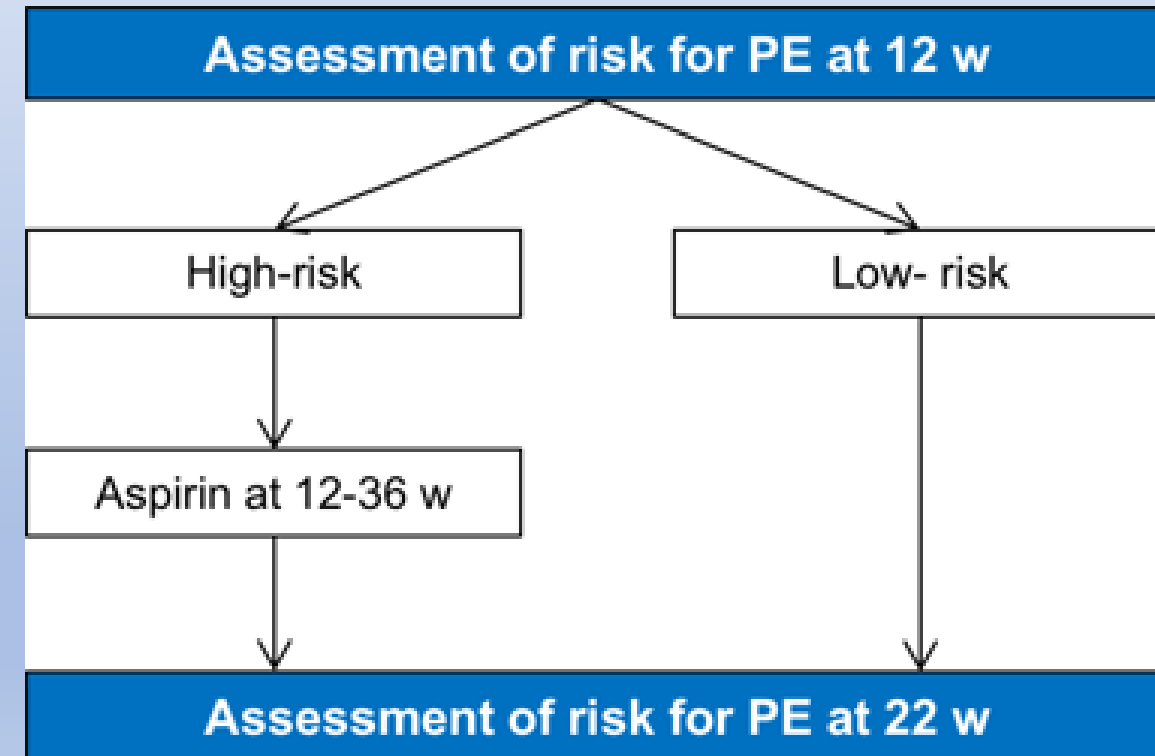
AJOC Poon L., 2020

First trimester preeclampsia screening and prediction

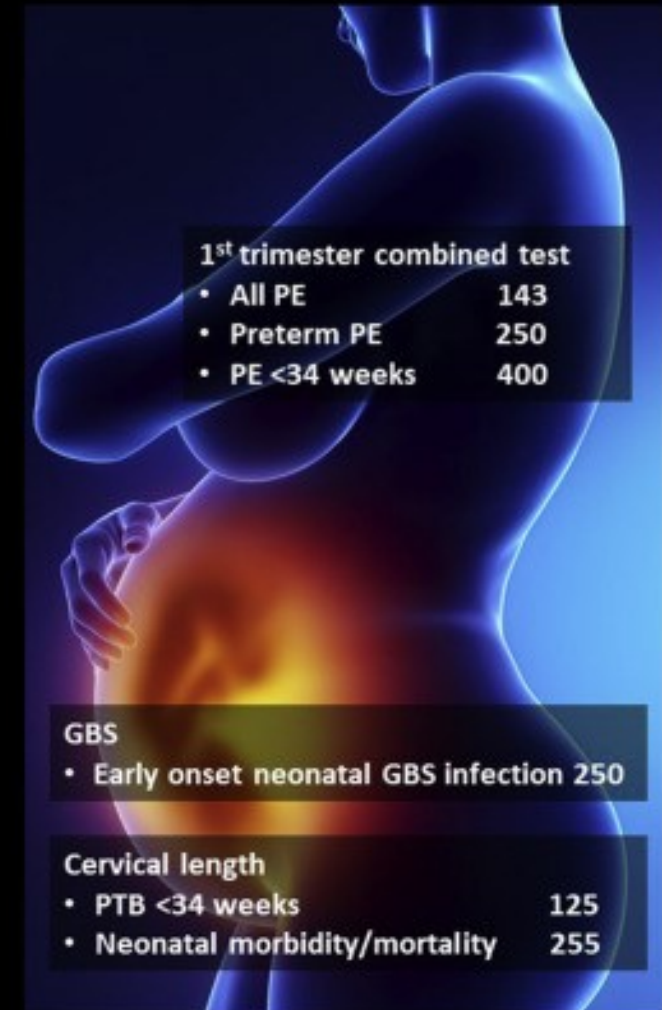
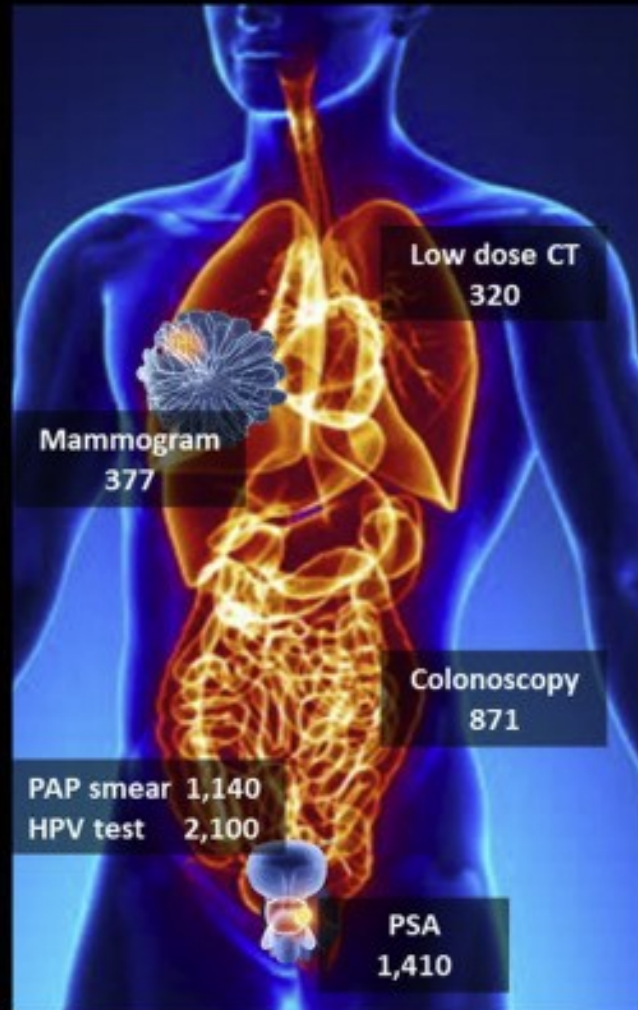
Präeklampsie

Hochrisikogruppe

- Risiko ≥ 1 in 100 (10% der gescreenten Patientinnen)
- **75%** der Hochrisikogruppe entwickeln eine PE <37 Wochen
- Therapie 150 mg ASS vor dem schlafengehen von der 12. bis zur vollendeten 36. SSW
- Risikoreduktion um 60%



- NNS
Number
needed to
Screen



Arlberger Sonografie Akademie

SAVE THE DATE

12.3.-17.3.2023

www.arlberger-sonografie-akademie.at

Die Neugier steht immer an erster Stelle eines
Problems, das gelöst werden will

Galileo Galilei

