

NIPT

Sinn und Unsinn in der Anwendung

Martin Metzenbauer



Eine (sehr) kurze Geschichte des NIPT



- **1997** Yuk-Ming Dennis Lo und sein Team weisen das Vorhandensein fetaler DNA im mütterlichen Blut nach.
- **2011** NIPT wird erstmals im „Routinebetrieb“ in Hongkong eingesetzt.
- **Seitdem** viele Anbieter, diverse Testmethoden und zunehmend „Add-Ons“ zum Trisomie-Screening.
- **NIPT-Umsätze**
 - 2020: 3,5 Milliarden US-Dollar
 - 2028: 13,2 Milliarden US-Dollar erwartet



22q11.2 Microdeletion



The Harmony test screens for the most common chromosomal conditions, including 22q11.2 microdeletion.

harmonytest.roche.com

Healthcare Providers


[Introduction to NIFTY®](#)
[NIFTY® Test Methodology](#)
[NIFTY® Workflow](#)
[Become a Provider](#)
[Talk to Your Patients](#)
[Clinical Data](#)
[Published Reports](#)
[FAQs](#)

Trisomies*	Sex Chromosome Aneuploidies	Deletion/Duplication Syndromes	Gender Identification
Down Syndrome (21)	Turner Syndrome	DiGeorge Syndrome II (10p14-p13)	Male/Female***
Edwards Syndrome (18)	Klinefelter Syndrome	Plus 83 further deletion/duplication syndromes**	
Patau Syndrome (13)	XXX		
22	XYY		
16			
9			

Deletion/Duplication Syndromes

DiGeorge Syndrome II
(10p14-p13)

Plus 83 further
deletion/duplication
syndromes**

Vistara™ Single-Gene NIPT

Vistara is the most comprehensive prenatal single-gene screening test for serious genetic conditions. These conditions, which affect quality of life, could benefit from early intervention and might otherwise go undetected.

Vistara tests for 25 serious genetic conditions with a blood draw from the mother. Most results will be returned to a clinician within 2-3 weeks.

Take the next step...

FOR PATIENTS

FOR CLINICIANS

[Schedule a Genetic Information Session](#) →[Schedule Blood Draw \(Existing Patients\)](#) →[Login to Women's Health Portal](#) →[Pricing and Billing Information](#) →

The only cell-free DNA test that screens the baby's risk for

- [Cystic Fibrosis](#)
- [Spinal Muscular Atrophy](#)
- [Sickle Cell Disease](#)
- [Thalassemias](#)
- [Trisomy 21 \(Down Syndrome\)](#)
- [Trisomy 18 \(Edwards Syndrome\)](#)
- [Trisomy 13 \(Patau Syndrome\)](#)
- [Sex Chromosome Aneuploidy](#)

I'M A PATIENT

I'M A CARE PROVIDER

Varianten der
Geschlechts-
Chromo-
somen

Zygotität

22q11.2

Rezessiv
vererbte
Einzelgen-
mutationen

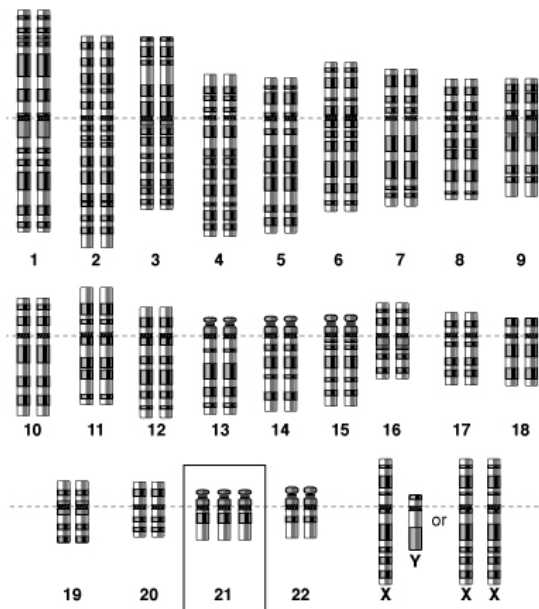
Trisomie 21
Trisomie 18
Trisomie 13

Dominant
vererbte
Einzelgen-
mutationen

Seltene
Mikro-
deletionen



Trisomie 21



	Sensitivität	Spezifität	PPV*
Harmony	99,64 %	99,96 %	55,39-99,64 %**
Panorama	98,98 %	99,96 %	95,10 %
NIFTY	99,17 %	99,95 %	92,19 %

**Positive predictive value; **abhängig von der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit*

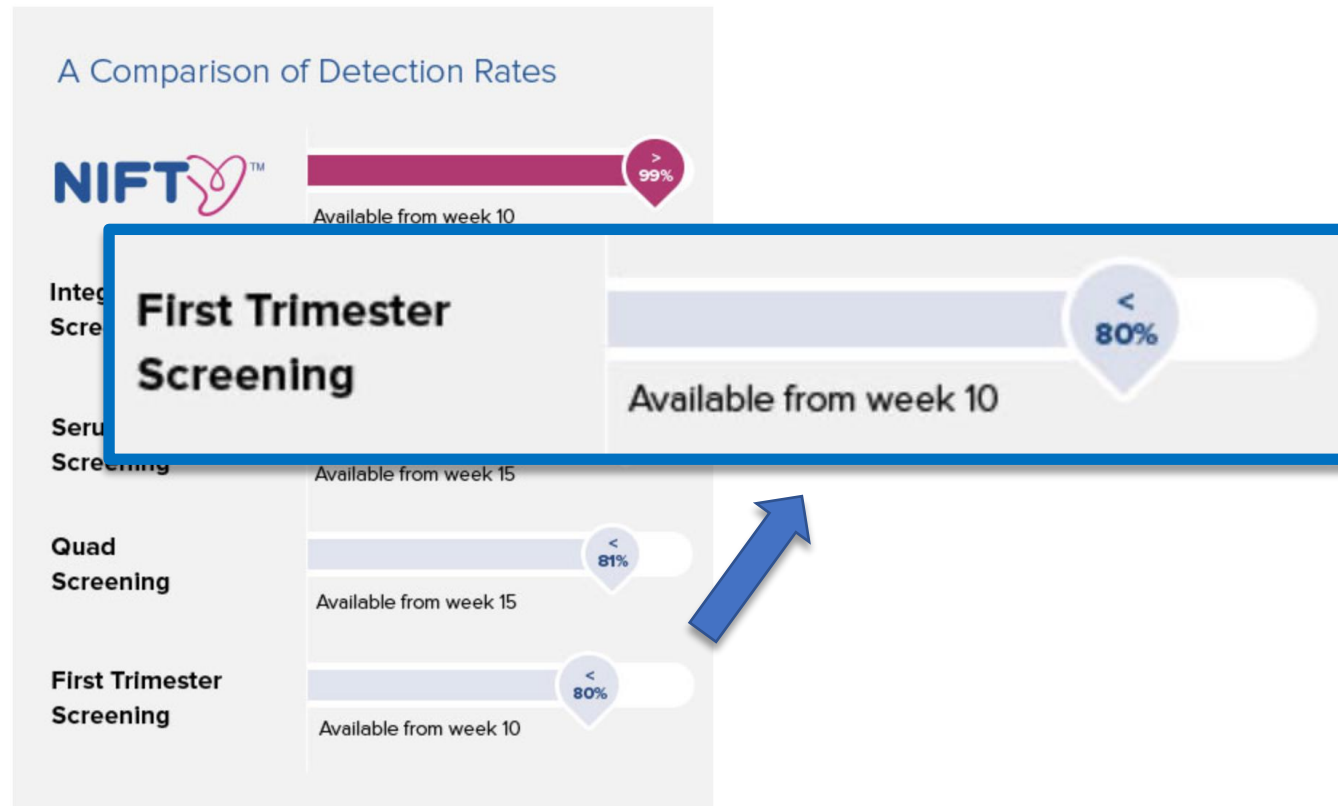
	"No Call" nach 1. Blutabnahme	"No Call" nach 2. Blutabnahme
Harmony	1,3 %	0,9 %
Panorama	1,4 %	0,5 %
NIFTY	2,8 %*	0,07 %**

Aktuelle "No Call"-Rate von häufigen in Österreich verwendeten NIPT

** "re-sampling rate, ** no call rate*

(Quellen: Firmenwebsites der Anbieter).

NIPT statt Ersttrimesterscreening?



ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology



Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 714–720
Published online 26 April 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17283

Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13

M. SANTORUM¹, D. WRIGHT², A. SYNGELAKI¹, N. KARAGIOTI¹ and K. H. NICOLAIDES¹

¹Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; ²Institute of Health Research, University of Exeter, Exeter, UK

Results In the study population, there were 108 112 (99.2%) cases with normal fetal karyotype or birth of a phenotypically normal neonate and 870 (0.8%) cases with abnormal karyotype, including trisomy 21 (n = 432), trisomy 18 (n = 166), trisomy 13 (n = 56), monosomy X (n = 63), triploidy (n = 35) or other aneuploidy (n = 118). The screen-positive rates, standardized according to the maternal age distribution in England and Wales in 2011, of fetuses with abnormal or normal karyotype were compatible with those predicted from the previous model; at a risk cut-off of 1 in 100, the FPR was about 4% and the DRs for trisomies 21, 18 and 13 were 90%, 97% and 92%, respectively. There was evidence that the algorithm overestimated risk. This could, to some degree, reflect under-ascertainment in pregnancies ending in miscarriage or stillbirth.

www.niftytest.com/expecting-parents/why-get-a-nifty-test/

Ersttrimester-Screening mit Zusatzmarkern

Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 259–264
Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.6318

Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation

K. O. KAGAN*†, S. CICERO*, I. STABOULIDOU*, D. WRIGHT‡ and K. H. NICOLAIDES*
*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London and †Department of Mathematics and Statistics, University of Plymouth, Plymouth, UK and ‡Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 18–21
Published online 21 November 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.6264

Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation

K. O. KAGAN*†, C. VALENCIA*, P. K. KAVANOS*, D. WRIGHT‡ and K. H. NICOLAIDES*
*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London and †Department of Mathematics and Statistics, University of Plymouth, Plymouth, UK and ‡Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 512–517
Published online 31 March 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.6319

Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation

N. MAIZ*, C. VALENCIA*, K. O. KAGAN*†, D. WRIGHT‡ and K. H. NICOLAIDES*
*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London and †Department of Mathematics and Statistics, University of Plymouth, Plymouth, UK and ‡Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

99% vs. <80%?
99% vs. 90–96%!

„Inclusion of ductus venosus flow in all pregnancies would detect 96% (...) of trisomies 21 (...) at a false-positive rate of 3%.“

NIPT Einschränkungen

- Low fetal fraction (z.B. Adipositas)
- Vanishing Twin
- Knochenmarktransplantierte Patientinnen
- Ausgeweitete Varianten bei Eizellspenden und dizygoten Zwillingsschwangerschaften



NIPT nach Ersttrimesterscreening?

ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology



Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 714–720
Published online 26 April 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17283

Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13

M. SANTORUM¹, D. WRIGHT², A. SYNGELAKI¹, N. KARAGIOTI¹ and K. H. NICOLAIDES¹

¹Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; ²Institute of Health Research, University of Exeter, Exeter, UK

„At a risk cut-off of 1 in 100, the FPR was about 4%, the DR of trisomy 21 was 90%, of trisomy 18 was 97% and of trisomy 13 was 92%; the respective values for risk cut-off of 1 in 10 were 0.6%, 73%, 91% and 85% and the respective values for risk cut-off of 1 in 1000 were 20%, 98%, 99% and 96%.”

ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology



Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 470–479
Published online 4 March 2018 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17562

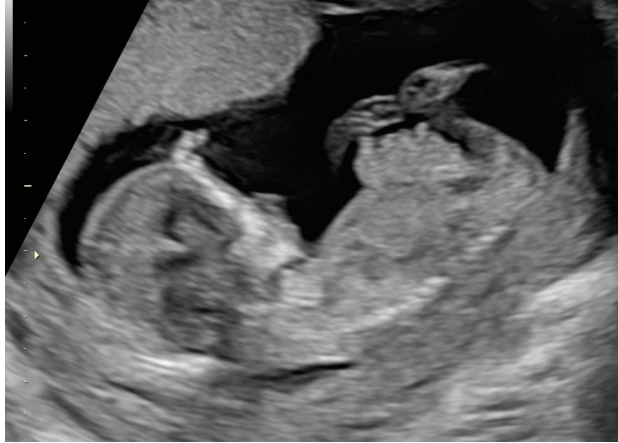
Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting

C. B. MILTOFT^{1,2}, L. RODE³, C. K. EKELUND¹, K. SUNDBERG¹, S. KJÆRGAARD⁴, H. ZINGENBERG⁵ and A. TABOR^{1,2}

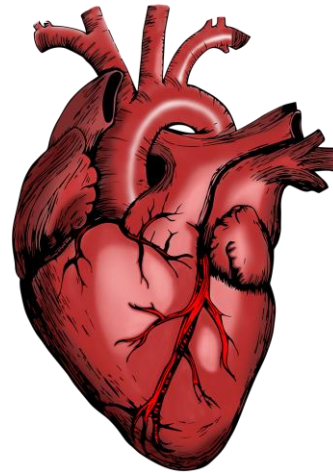
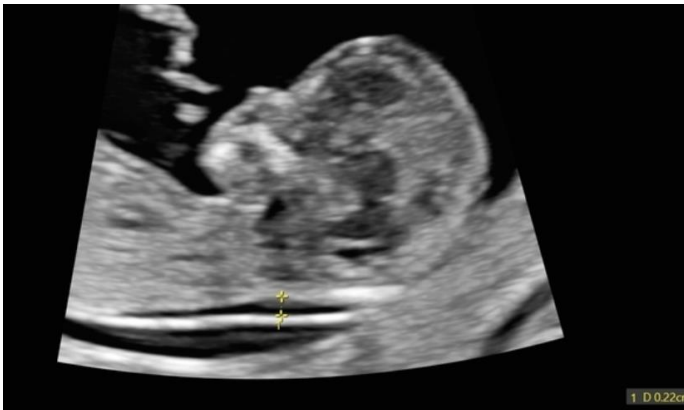
¹Center of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ²Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ³Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen, Denmark; ⁴Department of Clinical Genetics, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Copenhagen University Hospital, Herlev, Copenhagen, Denmark

„Among 6449 women who underwent cFDS risk assessment, 869 (13.5%) had a T21 risk of ≥ 1 in 1000 and 597 were included for cfDNA testing. Among these, there were 15 cases of T21, one case of T18 and two cases of T13. The sensitivity for detection of T21 was 100% (...)“

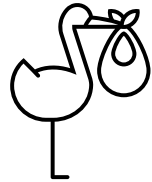
Ersttrimester-Screening



*Viel mehr als nur
Trisomie-Screening!*



Aneuploidien der Geschlechtschromosomen



1 von 400 Neugeborenen

Karyotyp	Bezeichnung	Häufigkeit
47,XXY	Klinefelter-Syndrom	1:750
47,XYY	Jacobs-Syndrom	1:850
47,XXX	Triple-X-Syndrom	1:1.000
45,X0	Turner-Syndrom	1:2.500

NIPT für Turner & Co

Whole Genome Sequencing	
Targeted Sequencing	
SNP	
Rolling Circle	

Condition	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV
Trisomy 21 ^{1,2}	99.0% (CI 97.1-100)	>99% (CI 99.93-99.99)	95%	>99.99%*
Trisomy 18 ^{1,2}	94.1% (CI 82.9-100)	>99% (CI 99.96-100)	91%	>99.99%*
Trisomy 13 ^{1,2}	>99% (CI 73.5-100)	>99% (CI 99.96-100)	68%	>99.99%*
Monosomy X ^{1,2}	94.7% (CI 74.0-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	78%	>99.99%*
Triploidy ^{3,4}	>99% (CI 66.4-100)	>99% (CI 99.5-100)	5.3%	>99.99%*
XXX, XXY, XYY ^{5 **}	73.1% (CI 61.0-85.1)	99.9% (CI 99.90-99.99)	86.4%	99.87%
22q11.2 deletion syndrome ⁶	83.3% (CI 51.6-97.9)	>99% (CI 99.91-99.98)	53%***	99.9% (CI 99.9-100)****
1p36 deletion syndrome ^{7,8}	>99% (CI 2.5-100)	>99% (CI 99.1-100)	7-17%****	99.98-99.99%****
Angelman syndrome ^{7,8}	95.5% (CI 77.2-99.9)	>99% (CI 99.1-100)	10%***	>99.99%
Cri-du-chat syndrome ^{7,8}	>99% (CI 85.8-100)	>99% (CI 99.1-100)	2-5%****	>99.99%
Prader-Willi syndrome ^{7,8}	93.8% (CI 69.8-99.8)	>99% (CI 99.1-100)	5%	>99.99%
Female	>99.9% (CI 99.4-100)	>99.9% (CI 99.5-100)		
Male	>99.9% (CI 99.5-100)	>99.9% (CI 99.4-100)		

Testperformance Panorama-Test

Soll man danach screenen?

Pro

- Frühe Erkennung - bessere Therapieoptionen
- Erkennung höhergradiger Aneuploidien



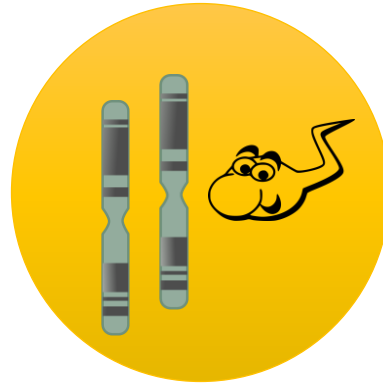
Contra

- Oft nur wenige medizinische Probleme
- Patientinnen wissen oft wenig zu den Aneuploidien der Geschlechtschromosomen („informed“ consent?)
- Schlechtere Testperformance
- Ethisches Dilemma (unüberlegte Abbrüche?)

Screening auf Triploidie

Digynie

(Befruchtung einer diploiden Eizelle durch ein Spermium)



- Schwere fetale Wachstumsretardierung (meist asymmetrisch)
- Kleine Plazenta
- Meist normale Nackentransparenz
- Sehr niedrige Combined-Test-Serumparameter (PAPP-A und freies beta-hCG)
- Schwere Fehlbildungen

Diandrie

(Befruchtung einer Eizelle durch zwei Spermien)



- Wachstumsretardierung weniger stark (meist symmetrisch)
- Vergrößerte Plazenta mit partieller Mole
- Oft verdickte Nackentransparenz
- Freies beta-hCG oft massiv erhöht
- Häufig Präeklampsie
- Trophoblastpersistenz
- Schwere Fehlbildungen

Screening auf Triploidie

- Prävalenz
 - 7. SSW 2%
 - 11. SSW 0,1%
 - Geburt 0,001%
- SNP-NIPT kann Triploidie erkennen.
- Mehrinformation bei sonographisch nicht suspizierter Triploidie.
- Problem: Zusätzlicher Haplotyp wird bestimmt – dadurch hohe Fehlerquote (z.B. durch nicht erkannten Vanishing Twin oder Zwillingsschwangerschaft).

ORIGINAL ARTICLE

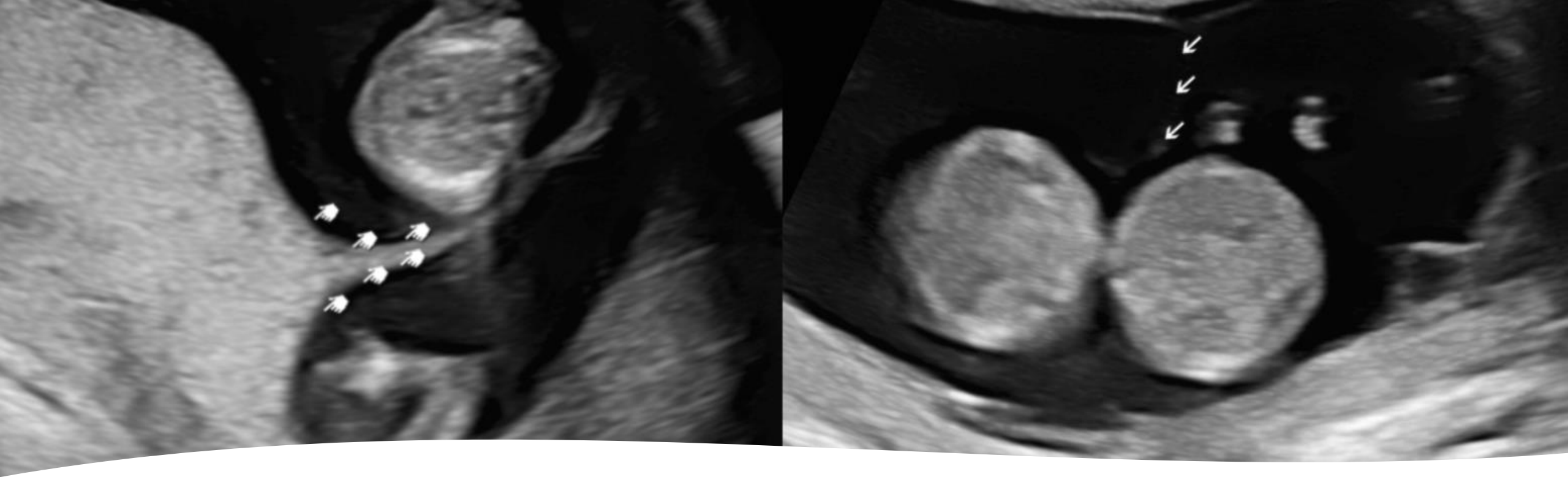
PRENATAL
DIAGNOSIS WILEY

Non-invasive prenatal screening for fetal triploidy using single nucleotide polymorphism-based testing: Differential diagnosis and clinical management in cases showing an extra haplotype

Valerie Kantor¹ | Russ Jelsema¹ | Wenbo Xu¹ | Wendy DiNonno¹  | Kathryn Young¹ | Zachary Demko¹  | Peter Benn² 

Pregnancy outcome	Number of cases	%
Confirmed triploidy	58	7.5
Suspected triploidy	26	3.4
Pregnancy loss	75	9.7
Confirmed vanished twin	460	59.5
Suspected vanished twin	39	5.0
Normal singleton	77	10.0
Confirmed viable twins	23	3.0
Other explanations or multiple factors	15	1.9
Total	773	100

Prenat Diagn. 2022 Jul;42(8):994-999.



Zygotität

- Kann mit SNP-NIPT mit sehr hoher Sicherheit dargestellt werden.
- Eventuell bei sonographisch nicht klar unterscheidbarer mono- oder dichorioter Schwangerschaft sinnvoll.

Mikrodeletionen und Mikroduplikationen

- **Spezifisches Screening** (Targeted Sequencing, SNP)
 - 22q11.2-Mikrodeletionssyndrom Panorama und Harmony
 - 1p36-Syndrom Panorama
 - Angelman-Syndrom Panorama
 - Cri-du-Chat-Syndrom Panorama
 - Prader-Willi-Syndrom Panorama
- **Allgemeines Screening** (Whole Genome Sequencing)
 - 84 Deletions- und Duplikations-Syndrome NIFTY Plus/Pro

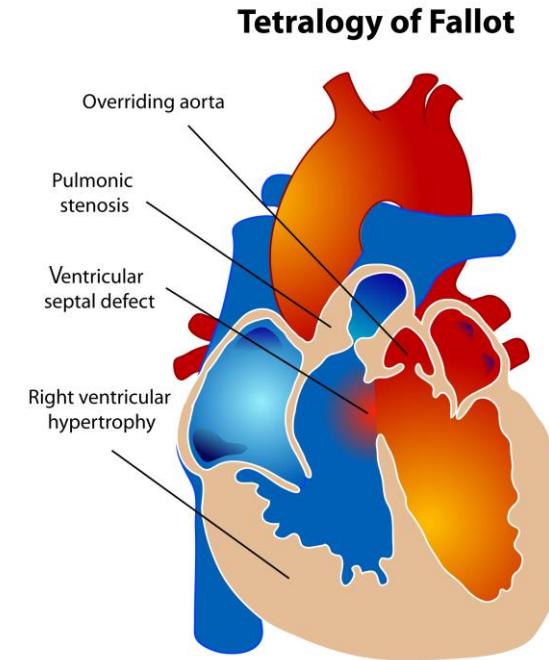
Spezifisches Screening

- Prävalenz
 - 22q11.2-Mikrodeletionssyndrom (DiGeorge-Syndrom) ca. 1:1.000
 - Vier weitere Mikrodeletionen (Panorama-Test) gepoolt 1:1.464
- 22q11: Weites Spektrum an möglichen – teils sehr unspezifischen - Hinweiszeichen im Ultraschall, z.B.
 - Herzfehler
 - Thymushypoplasie
 - Prominentes Cavum septi pellucidi
 - Erweiterte Nierenbecken

22q11.2-Mikrodeletionssyndrom postnatal

- Herzfehler
- Immundefekte (in 50% eine T-Zell-Dysfunktion)
- Skoliose (50%)
- Neurologisch- psychiatrische Erkrankungen
 - ADHS (52%)
 - Autismus (19%)
 - Psychotische Manifestationen (15%)
- Generelle Entwicklungsstörung
- ...

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2015 Nov 19;1:15071.



Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, Unolt M, Homans JF, Chen EY, Salmons HI, Gaynor JW, Goldmuntz E, Jackson OA, Katz LE, Mascarenhas MR, Deeney VFX, Castelein RM, Zur KB, Elden L, Kallish S, Kolon TF, Hopkins SE, Chadehumbe MA, Lambert MP, Forbes BJ, Moldenhauer JS, Schindewolf EM, Solot CB, Moss EM, Gur RE, Sullivan KE, Emanuel BS, Zackai EH, McDonald-McGinn DM. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. Am J Med Genet A. 2018 Oct;176(10):2058-2069.

Spezifisches 22q11.2-Screening

- Testperformance bei beiden Methoden schlechter als bei Trisomie 21:
 - SNP-basierter Test (Panorama):
 - Sensitivität 83,3%
 - PPV 53,0%
 - Targeted-Sequencing-Methode (Harmony):
 - Sensitivität 69,6%
 - PPV 12,2 bis 41,1% (je nach Spezifität)
- Derzeit keine Empfehlungen der Fachgesellschaften im deutschsprachigen Raum.
- Cenata (März 2022):

„Interne Untersuchungen der Cenata GmbH an über 50000 auf die Mikrodeletion 22q11.2 getesteten Fällen haben gezeigt, dass sich nur 5,4 % der positiven Ergebnisse tatsächlich bestätigen. Aufgrund dieser Erkenntnisse haben wir uns dazu entschlossen, die zusätzliche Testoption Mikrodeletion 22q11.2; DiGeorge-Syndrom für Proben, die ab dem 01.04.2022 bei uns eintreffen, nicht mehr anzubieten.“

Seltene Mikrodeletionen

- Wirklich selten:

- 1p36 Mikrodeletionssyndrom 1:5.000
- Angelman-Syndrom 1:10.000 – 1:20.000
- Prader-Willi-Syndrom 1:15.000 – 1:30.000
- Cri-du-Chat-Syndrom 1:15.000 – 1:45.000

- Testperformance unsicher

Condition	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV
22q11.2 deletion syndrome ⁶	83.3% (CI 51.6-97.9)	>99% (CI 99.91-99.98)	53%***	99.9% (CI 99.9-100)****
1p36 deletion syndrome ^{7,8}	>99% (CI 2.5-100)	>99% (CI 99.1-100)	7-17%****	99.98-99.99%****
Angelman syndrome ^{7,8}	95.5% (CI 77.2-99.9)	>99% (CI 99.1-100)	10% ***	>99.99%
Cri-du-chat syndrome ^{7,8}	>99% (CI 85.8-100)	>99% (CI 99.1-100)	2-5%****	>99.99%
Prader-Willi syndrome ^{7,8}	93.8% (CI 69.8-99.8)	>99% (CI 99.1-100)	5%	>99.99%

Allgemeines Screening auf Deletionen/Duplik.

- Im pränataldiagnostischen Setting findet man (bei unauffälligem Karyotyp) in rund **1%** aller strukturell normalen Schwangerschaften und in etwa **6%** der Graviditäten mit strukturellen Auffälligkeiten **klinisch signifikante subchromosomale Deletionen oder Duplikationen**.
- Diese kommen **altersunabhängig** vor.

Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. Fertil Steril. 2018 Feb;109(2):201-212.

Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M, van Veen S, Go ATJI, Van Opstal D. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Apr;51(4):445-452.



Allgemeines Screening auf Deletionen/Duplik.

- **NIFTY Plus/Pro**

- 84 Mikrodeletionen- und Duplikationen – unter anderem DiGeorge-, Wolf-Hirschhorn-, Miller-Dieker-, Prader-Willi-, Angelman-, Williams-Beuren- oder Smith-Magenis-Syndrom
- Fragen: Sensitivität? Spezifität? FPR? PPV?

- **Fetalis „All Chromosomes“**

- Deletionen/Duplikationen über 7Mb.
- Klinische Sensitivität: 74,1% (95%-KI: 55,3-86,8%)

Clinical Chemistry 67:9
1210-1219 (2021)

Molecular Diagnostics and Genetics

Performance of a Paired-End Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Screening Test in the Detection of Genome-Wide Fetal Chromosomal Anomalies

Mark D. Pertile,^{a,b} Nicola Flowers,^a Darcy Vavrek,^c Daniel Andrews,^c Tasha Kalista,^c Andrew Craig,^c Cosmin Deciu,^c Sven Duenwald,^c Kristen Meier,^c and Sucheta Bhatt^{c,*}

Allgemeines Screening auf Deletionen/Duplik.

- **Retrospektive** Analyse
- **20.439** Schwangerschaften
- 60 Mikrodeletionen/-duplikationen
 - 39 Punktionen – 9 „true positive“
 - **PPV 23,1%**
- **Sensitivität?**
 - 1% Mikrodeletionen/-duplikationen tragen – ca. 200 Fälle erwartet?

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Genetics & Genomic Medicine Open Access WILEY

Clinical value for the detection of fetal chromosomal deletions/duplications by noninvasive prenatal testing in clinical practice

Lingshan Gou¹  | Feng Suo¹ | Yi Wang¹ | Na Wang² | Qin Wu³ | Shunan Hu⁴ | Peng Wang¹ | Lize Gu¹ | Man Zhang³ | Chuanxia Wang¹ | Yan Zhang¹ | Xin Yin¹ | Peng Zhang⁵ | Jian Xu⁵ | Xingqi Wang⁶ | Maosheng Gu¹

Allgemeines Screening auf Deletionen/Duplik.

- 32 Arbeiten zum Thema NIPT zum Screening auf CNVs und Mikrodeletionen - mit Targeted Sequencing, SNP-Analyse und Whole Genome Sequencing (mittels Massive Parallel Shotgun Sequencing – MPSS).
- Sehr heterogene Test-Performance bei den MPSS-Studien:
 - Sensitivität 20 bis 100%
 - PPV 3 bis 97,7%

"In Anbetracht der derzeit verfügbaren begrenzten Follow-Up- und Validierungsdaten sollte NIPT für Mikrodeletionen und CNVs mit Vorsicht angewendet und Screening-positive Ergebnisse durch invasive Tests bestätigt werden“

Soll man auf Mikrodeletionen screenen?

Pro

- Relativ häufig
- Teils schwerwiegende Syndrome
- Teilweise keine oder nur unspezifische Anzeichen im Ultraschall



Contra

- Teilweise unklare Testperformance
- Teilweise niedriger PPV
- Schwierige Beratungssituation bei auffälligem Ergebnis
- Schwierige ethische Situation
- Informed Consent?
- Preis

NIPT auf Single Gene Mutations

„Vistara“

von Panorama

Autosomal dominant oder X-
chromosomal vererbte Syndrome
und Erkrankungen

SNP-Methode

„Unity“

von Billion-to-One
(in D über Eluthia)

Rezessiv vererbte Erkrankungen

QCT
(Quantitative Counting)

Vistara

- 25 X-chromosomal oder dominant vererbte Erkrankungen/Syndrome auf 30 Genen
- Unter anderem Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta, thanatophore Dysplasie, Apert Syndrom, Pfeiffer Syndrom oder Cornelia-de-Lange-Syndrom
- Gepoolte Prävalenz: 1:600
- Sensitivität laut Hersteller >99%
- Klinische Studie mit 125 positiven Befunden: keine falsch positiven oder negativen Befunde

Mohan P, Lemoine J, Trotter C, Rakova I, Billings P, Peacock S, Kao CY, Wang Y, Xia F, Eng CM, Benn P. Clinical experience with non-invasive prenatal screening for single-gene disorders. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jan;59(1):33-39

Unity

- Vier rezessiv vererbare Erkrankungen
- Cystische Fibrose (ca. 1:30), Spinale Muskelatrophie (ca. 1:50), Sichelzellenanämie und (Alpha/Beta) Thalassämie
- Zuerst Carrier-Screening, danach „Reflex NIPT“ – über eine Counting-Methode können homozygote von heterozygoten Feten unterschieden werden.
- Sensitivität laut Hersteller >98,5%
- PPV unter anderem abhängig von der fetalen Fraktion:
 - 95% bei einer FF von 10%
 - 70% bei einer FF von 5% (analytische Werte – Info von Eluthia)

Soll man auf Einzelgenmutationen screenen?

Pro

- Relativ häufig
- Risiko steigt teilweise mit väterlichem Alter
- Teils schwerwiegende Syndrome
- Teilweise keine oder nur unspezifische Anzeichen im Ultraschall

Contra

- Testperformance noch nicht abschließend geklärt
- Schwierige Beratungssituation
- Schwierige ethische Situation
- Preis



Was noch?

Studie zum NIPT mit RHDO (relativ haplotype dosage) Analyse bei hereditärem Darmkrebs:

„Haplotypes were successfully constructed in the nine recruited families with different pedigree characteristics, and the results for the RHDO analysis were consistent with the amniocentesis sampling detection results.“

Wang Y, Li S, Wu D, Yan H. Noninvasive prenatal testing of hereditary colorectal cancer syndromes using cell-free DNA in maternal plasma. Prenat Diagn. 2022 May;42(5):557-566.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

martin.metzenbauer@twocare.at