

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

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

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Key words

- chromosomal aberration
- Down syndrome
- genetic defects
- laboratory tests
- ultrasound

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553804>
Published online: 2015
Ultraschall in Med 2015; 36: 507–510 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0172-4614

Korrespondenz

Österreich: Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. med. Maximilian Schmid, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien, E-Mail: maximilian.schmid@meduniwien.ac.at, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp Klaritsch, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz (Austria), E-Mail: philipp.klaritsch@medunigraz.at
Deutschland: Prof. Dr. Bernd Eiben, MVZ Institut für Labormedizin und Klinische Genetik Rhein/Ruhr GmbH, E-Mail: eiben@eurogen.de
Schweiz: Prof. Dr. med. Sevgi Tercanli, Ultraschall Freiestrasse Basel, E-Mail: sevgi.tercanli@unibas.ch

unterstützt durch folgende Fachgesellschaften:

Österreich:

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM), Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Schmid M., Klaritsch P., Arzt W., Duba C., Häusler M., Hafner E., Lang U., Pertl B., Speicher M., Steiner H.

Deutschland:

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF-D)
Eiben B., Heling K.-S., Merz E.

Schweiz:

Schweizer Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (SGUM)
Tercanli S., Burkhardt T.

Empfehlungen – Überblick

1. CfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.
2. CfDNA-Tests sind Screening-Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch einen invasiven Eingriff (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) abzuklären, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.
3. CfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Ersttrimester-Screening mittels Combined-Test (> 1:1000 bzw. > 1:500 (FMF-D)) eingesetzt werden. Beim Einsatz als sekundäre Screening-Methode im Hochrisikobereich ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined-Test > 1:10, dem sonografischen Nachweis einer fetalen Nackentransparenz > 3,5 mm oder einer fetalen Fehlbildung eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.
4. CfDNA-Tests können auch als primäres Screening-Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.
5. Generell ist zu beachten, dass die Testgüte des cfDNA-Screenings für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) unter jener für Trisomie 21 liegt.
6. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

* English version online.

Präambel

Der Nicht-invasive Pränatal-Test (NIPT), auch zellfreier DNA (cfDNA)-Test genannt, ermöglicht eine zuverlässige Beurteilung der Risiken für häufige Chromosomenstörungen des Feten. Der Test beruht sowohl auf der seit längerem bekannten Tatsache, dass im mütterlichen Blut genetisches Material (zellfreie DNA, cfDNA) der Mutter, als auch des Feten vorhanden ist. Das genetische Material des Feten stammt überwiegend aus der Plazenta. Dieses wird mittels hochentwickelter Labormethoden (Next Generation Sequencing, Microarray-Analyse) untersucht. Über Messung der Konzentration und Verteilung der cfDNA wird eine Risikoanalyse durchgeführt, um festzustellen, ob das ungeborene Kind von einer Chromosomenstörung betroffen sein könnte oder nicht. Diese cf-DNA Analyse unterliegt in Österreich dem österreichischen Gentechnikgesetz (GTG), in der Schweiz dem Gesetz zur genetischen Untersuchungen am Menschen (GUMG) und in Deutschland dem Gendiagnostikgesetz (GenDG). In diesen länderspezifischen Gesetzen wird die Aufklärung der Schwangeren, die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und die Modalitäten der Analyse im genetischen Labor geregelt.

Diese neue Untersuchungsmethode kann, abhängig vom jeweiligen Test, bereits ab 9 + 1 Schwangerschaftswochen (SSW) durchgeführt werden. Durch ihre hervorragende Sensitivität und Spezifität, insbesondere als Screening-Test für die Trisomie 21 (Down Syndrom), hat sie eine höhere Aussagekraft als das Ersttrimester-Screening mittels Combined-Test (Messung der fetalen Nackentransparenz, Bestimmung von PAPP-A und freies beta-hCG). Zu beachten ist dabei, dass es sich um einen Screening-Test und nicht um ein medizinisches Diagnoseverfahren handelt. Es kann also auch beim cfDNA-Test zu falsch-unauffälligen und falsch-auffälligen Befunden kommen. Darüber hinaus wird routinemäßig meist nur auf das Vorliegen einer Trisomie 21 (Down Syndrom), Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) untersucht. Es besteht jedoch bei einigen Testanbietern auch die Möglichkeit, auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen, Triploidie und Mikrodeletionssyndrome zu untersuchen. Eine zytogenetische Diagnostik aller 46 Chromosomen des Feten ist aber weiterhin nur über einen invasiven Eingriff (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie) möglich. Derzeit beschränkt sich der Einsatz von cfDNA-Tests, primär aus ökonomischen Überlegungen, vielfach auf die Anwendung als sekundäres Screening nach auffälligem bzw. intermediärem Combined-Test. Neue Daten zeigen jedoch, dass cfDNA-Tests dem Combined-Test auch im primären Screening auf Trisomie 21 überlegen sind. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen wird aus ethischen Gründen kontrovers diskutiert. Auch der Einsatz zum Screening auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Empfehlungen

1. CfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.

Grundsätzlich sollte jede schwangere Frau über die Möglichkeit des Screenings nach fetalen strukturellen und genetischen Erkrankungen informiert werden. Entscheidet sie sich für die Durchführung eines Screenings auf Trisomie 13, 18 und 21, so

sollte sie bei dieser Gelegenheit über die verschiedenen Methoden (Combined-Test, cfDNA-Test und die invasive pränatale genetische Diagnostik), sowie deren Erkennungsraten und Risiken aufgeklärt werden. Pränatale Screening-Untersuchungen dienen dem frühzeitigen Erkennen von strukturellen und genetischen Erkrankungen beim Feten. Bereits ab 11 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW) kann mittels detaillierter Ultraschalluntersuchung eine Vielzahl an anatomischen Strukturen beim Feten (z. B. Kopf und Gehirn, Hände und Füße, Wirbelsäule, Herz, Zwerchfell, Bauchwand) dargestellt werden. Auch können verschiedene größere Fehlbildungen bereits zu diesem Zeitpunkt erkannt werden. Eine neuere Metaanalyse zeigt, dass mittels Ultraschall im ersten Trimenon bis zu 51 % der fetalen Fehlbildungen frühzeitig erkannt werden können [1]. Daher sollten unabhängig von der Methode des Screenings auf genetische Erkrankungen immer auch Größe und Anatomie des Feten mittels eines qualifizierten Ultraschalls untersucht werden [2].

2. CfDNA-Tests sind Screening-Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch einen invasiven Eingriff (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) abzuklären, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.

Primär ist die Patientin darüber aufzuklären, dass ein cfDNA-Test nicht immer erfolgreich durchgeführt werden kann (Testversagen). Häufigste Ursache hierfür ist ein zu geringer Anteil von fetaler cfDNA an der gesamten cfDNA (fetale DNA-Fraktion) [3, 4]. Die Angabe der fetalen DNA-Fraktion auf dem Befund ist daher wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen cfDNA-Test. Dies ist bei der Auswahl eines geeigneten Tests zu beachten, da es weiterhin Hersteller gibt, die diesen Wert nicht messen oder angeben. Nicht nur in der frühen Schwangerschaft, sondern auch bei adipösen Patientinnen ist die Höhe der fetalen Fraktion besonders zu beachten. Bei übergewichtigen Schwangeren liegt das Risiko für eine zu geringe fetale Fraktion höher als bei normalgewichtigen [5]. Sollte beim Einsatz von cfDNA-Tests als primäres Screening ein Testversagen auftreten, bietet sich zwischen 11 + 0 und 13 + 6 SSW (=SSL 45 mm bis 84 mm) ein Combined-Test als alternatives Screening-Verfahren an. Beim Testversagen im Rahmen eines sekundären Screenings muss je nach klinischer Situation eine Wiederholung des Tests („Redraw“) oder eine invasive pränatale genetische Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) erwogen werden.

Trotz erheblicher Verbesserungen gegenüber den bisherigen Screening-Verfahren betragen die Sensitivität und Spezifität der zellfreien DNA-Tests nicht 100 %. Somit kann es neben falsch-negativen Befunden auch falsch-positive Befunde geben. Ein auffälliges Ergebnis muss daher immer mit einer diagnostischen, invasiven Methode (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) bestätigt werden. Auf die Plazenta beschränkte Mosaik sind vermutlich die häufigste Ursache für falsch positive cfDNA-Testergebnisse [6]. Wie man von Chorionzottenbiopsien weiß, können diese bei bis zu 1 % der Schwangerschaften vorkommen. Dabei sollte man insgesamt eher von diskordanten als falsch-positiven Befunden sprechen, da der zellfreie DNA-Test in diesen Fällen ja tatsächlich einen realen Zugewinn an zellfreier DNA eines Chromosoms nachweist, dieser jedoch nicht auf den Fetus zurückzuführen ist. Ein „vanishing twin“ kann ebenso Ursache für ein diskordantes Ergebnis sein [7]. Daher ist bei bekanntem Verlust eines Zwillings der Einsatz von cfDNA-Tests grundsätzlich zu hinterfragen bzw. wird derzeit nicht empfohlen. Es gibt auch sehr seltene, bisher nur in ein-

zelen Publikationen beschriebene Ursachen für diskordante Befunde (Mosaikbefund oder Malignom der Mutter).

3. cfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Ersttrimester Screening mittels Combined-Test eingesetzt werden.

Der Einsatz von cfDNA-Tests wurde lange Zeit von anerkannten Fachgesellschaften nur im Risikokollektiv empfohlen [8 – 11]. Darunter versteht man in erster Linie den Einsatz als sekundäre Screening-Methode nach vorangegangenem, auffälligem Combined-Test. Keine Klarheit besteht aber derzeit darüber, welcher Wert für das adjustierte Risiko nach Combined-Test eine Indikation für cfDNA-Tests darstellt. Hier wurde primär ein „Cut off“ bei einem Risiko von $> 1:1000$ bzw. $> 1:500$ (FMF-D) [12, 13] diskutiert. Zuletzt wurde, im Sinne einer großzügigeren Indikationsstellung, auch ein adjustiertes Risiko von $> 1:2500$ erwogen [14, 15]. Diese Werte beruhen jedoch nur auf theoretischen Überlegungen. Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik empfehlen, NIPT keiner Schwangeren vorzuenthalten [16]. Publierte klinische Studien oder eindeutige internationale Empfehlungen dazu gibt es derzeit nicht, weswegen im vorliegenden Konsensus ein Cut-off von $> 1:1000$ bzw. $> 1:500$ (FMF-D) empfohlen wird. Bei einem adjustierten Risiko nach Combined-Test im Intermediärbereich sollte auf die Möglichkeit der Durchführung eines zusätzlichen cfDNA-Tests hingewiesen werden und dies auch entsprechend dokumentiert werden. Mit diesem Modell kann bei einem Cut-off von $> 1:1000$ theoretisch eine Detektionsrate für Trisomie 21 von $> 97\%$ sichergestellt werden [15, 17].

In der Schweiz werden die Kosten für cfDNA Tests seit Juli 2015 bei einem adjustierten Risiko nach Combined-Test von $> 1:1000$ von der Krankenkasse übernommen. Beim Einsatz als sekundäre Screening-Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined-Test $> 1:10$, dem sonografischen Nachweis einer fetalen Nackentransparenz $> 3,5$ mm oder einer fetalen Fehlbildung eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin die Methode der Wahl ist [18, 19]. In diesen Fällen ist auch über die Möglichkeit einer pränatalen genetischen Analyse mittels CGH-Microarray zu sprechen. Auf diese Weise können neben den häufigen Aneuploidien auch andere Chromosomenaberrationen zeitnah ausgeschlossen werden. Unabhängig davon wird in der Schweiz in Risikoschwangerschaften oder bei einer NT > 95 . Perzentile eine Vorstellung zur Beratung und weitergehenden Diagnostik in einem Referenzzentrum empfohlen.

Beim Einsatz von zellfreien DNA-Tests als sekundäres Screening geht es primär um die Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem Combined-Test. Dies beruht auf der Tatsache, dass der Combined-Test mit 5% bzw. beim Algorithmus der FMF-D mit 3,42% bei der Trisomie 21 und 1,6% bei der Trisomie 13/18 [12] im Vergleich zu cfDNA-Tests mit $< 0,1\%$ eine deutlich höhere falsch-positiv Rate hat. Somit ist bei auffälligem Combined-Test neben der Möglichkeit einer invasiven pränatalen genetischen Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) auch über die Möglichkeit eines cfDNA-Tests aufzuklären. Die Frage des Cut-offs ist letztlich aber auch eine individuelle Entscheidung und muss mit den Schwangeren besprochen werden.

4. cfDNA-Tests können auch als primäres Screening-Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.

Neue Studien zeigen, dass zellfreie DNA-Tests auch in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko eine dem Combined-Test weit überlegene Sensitivität und Spezifität haben und der Einsatz von cfDNA-Tests als primäre Screening-Methode sinnvoll ist [20, 21]. Durch NIPT und Ultraschall können theoretisch Erkennungsraten von $> 99\%$ für Trisomie 21 bei gleichzeitig niedriger falsch-positiv Rate von $< 0,1\%$ erreicht werden [22]. So könnte beispielsweise ein detaillierter Ultraschall inkl. Nackentransparenzmessung ab ca. 12+0 SSW mit einer cf-DNA Blutabnahme kombiniert werden. Ein alternatives, von der Fetal Medicine Foundation UK vorgeschlagenes Vorgehen ist, die Blutabnahme bereits ab 10+0 SSW durchzuführen. Die SSL sollte dabei mindestens 32 mm betragen. Bei Vorliegen des Ergebnisses des zellfreien DNA-Tests ca. 2 Wochen später erfolgt dann die Befundbesprechung und ein Ersttrimester-Screening mittels Ultraschall und Messung der fetalen Nackentransparenz. Bei sonografischem Nachweis einer Nackentransparenz $> 3,5$ mm oder einer fetalen Fehlbildung wird unabhängig vom cfDNA-Testergebnis eine invasive pränatale genetische Diagnostik inklusive Microarray-Analyse empfohlen [18, 19].

5. Generell ist zu beachten, dass die Testgüte des cfDNA-Screenings für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) unter jener für Trisomie 21 liegt.

Fasst man die wesentlichen bisher publizierten Studien für Einlingsschwangerschaften unabhängig von der Methode zusammen, ergeben sich folgende Leistungsdaten [22]:

- ▶ Trisomie 21 – Detektionsrate 99,2%; Falsch-positiv Rate 0,09%
- ▶ Trisomie 18 – Detektionsrate 96,3%; Falsch-positiv Rate 0,13%
- ▶ Trisomie 13 – Detektionsrate 91,0%; Falsch-positiv Rate 0,13%

Insbesondere die deutliche Einschränkung der Testgüte bei Trisomie 13 ist hier hervorzuheben. Grund dafür scheint neben technischen Umständen („GC Bias“ bei MPSS) auch das bei Trisomie 13 und Trisomie 18 häufige Vorliegen von Mosaiken in der Plazenta zu sein [23]. Bei cfDNA-Testergebnissen mit hohem Risiko für diese beiden Aneuploidien ist eine Amniozentese daher Mittel der Wahl zur weiteren Abklärung. Dazu ist auch anzumerken, dass die Trisomien 18 und 13 in den meisten Fällen bei einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung bereits früh identifizierbar sind.

6. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Auch wenn kommerzielle Anbieter von zellfreien DNA-Tests versuchen, auf immer mehr Erkrankungen zu testen, wird dies in der nahen Zukunft nicht mit allen möglichen genetischen Erkrankungen gelingen. Zu beachten ist dabei auch, dass neue Indikationen/Krankheitsbilder die kumulierte falsch-positiv Rate der Tests signifikant ansteigen lassen. Dadurch wird ein wesentlicher Vorteil gegenüber dem Combined-Test nichtig gemacht. Dies gilt insbesondere für Mikrodeletionssyndrome. Derzeit gibt es außerdem kaum eine verlässliche klinische Evidenz zu dieser Indikation. Wenn überhaupt vorhanden, leiten sich Daten zur Testgüte aus einer extrem kleinen Anzahl von Proben, viele davon ausschließlich *in vitro* untersucht, ab [24]. Das Screening auf Mikrodeletionssyndrome mittels cfDNA-Tests ist auch deshalb

problematisch, weil die meist geringe Inzidenz dieser Syndrome dazu führt, dass vor allem falsch positive cfDNA-Testergebnisse generiert werden und bei niedriger Sensitivität auch kein wirklicher Ausschluss eines bestimmten Mikrodeletionsyndroms mittels cfDNA-Test möglich ist. Darüber hinaus wird insgesamt nur auf eine beschränkte Anzahl an Mikrodeletionssyndromen untersucht. Somit besteht selbst nach einem unauffälligen Test keine wesentliche Änderung des *a priori* Risikos für Mikrodeletionssyndrome an sich. Wird eine Untersuchung auf einzelne Mikrodeletionssyndrome mittels cfDNA Analyse gewünscht, so sollte sich diese auf klinisch relevante Mikrodeletionssyndrome mit einer signifikanten Prävalenz und einem definierten Phänotyp beschränken. Ein Beispiel dafür ist die Untersuchung auf eine Mikrodeletion 22q11 (DiGeorge-Syndrom) [25]. Abschließend ist anzumerken, dass, obwohl es bereits vielversprechende Versuche gibt, auch monogenetische Erkrankungen mittels cfDNA-Tests zu erkennen, diese Anwendungen derzeit noch als experimentell anzusehen und nur im Rahmen von klinischen Studien zu befürworten sind [26].

Umstritten ist die Anwendung von zellfreien DNA-Tests zum Screening auf Störungen der Geschlechtschromosomen. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass die Detektionsrate für Monosomie X (Turner Syndrom) und andere Störungen der Geschlechtschromosomen (z. B. XXX, Klinefelter Syndrom) um die 90,3 bis 93,0% bei Falsch-positiv-Raten von 0,14% bis 0,23% liegt [18]. Die Testgüte liegt also deutlich unter jener für Trisomie 21. Dazu ist auch anzumerken, dass keine der evaluierten Studien letztlich verlässliche Angaben zur Detektionsrate machen kann, da es meist keine zytogenetische Evaluierung phänotypisch unauffälliger Kinder gab. Darüber hinaus gestaltet sich die Beratung bei Vorliegen eines auffälligen Tests schwierig: der klinische Phänotyp bei Störungen der Geschlechtschromosomen ist sehr variabel und viele Betroffene leiden, wenn überhaupt, nur unter leichten Störungen der physischen oder psychischen Entwicklung. Viele Experten lehnen daher ein Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen grundsätzlich ab. Unumstritten ist, dass jede Schwangere vor einem Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen umfassend beraten werden muss.

Affiliations

- ¹ Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien (Österreich)
- ² Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz (Österreich)
- ³ Abteilung für Pränatalmedizin, Landesfrauen- und Kinderklinik Linz (Österreich)
- ⁴ Klinik für Geburtshilfe, Universitäts-Spital Zürich (Schweiz)
- ⁵ Zentrum Medizinische Genetik, Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz (Österreich)
- ⁶ Pränatalzentrum, Privatklinik Graz-Ragnitz (Österreich)
- ⁷ Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien (Österreich)
- ⁸ Institut für Humangenetik, Universität Graz (Österreich)
- ⁹ Praxis für Pränatalmedizin, Praxis für Pränatalmedizin, Salzburg (Österreich)
- ¹⁰ Ultraschall Freie-Strasse, Basel (Schweiz)
- ¹¹ Zentrum für Ultraschall und Pränatalmedizin; Frankfurt (Deutschland)
- ¹² Praxis Friedrichstrasse für Pränataldiagnostik, Berlin (Deutschland)
- ¹³ Institut für Labormedizin und Klinische Genetik Rhein/ Ruhr, amedes Gruppe, Essen (Deutschland)

Literatur

- 1 Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11–14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1160–1167

- 2 Salomon LJ, Alfrevic Z, Audibert F et al. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014; 218: 242–243
- 3 Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn* 2014; 6: 7–12
- 4 Eiben B, Krapp M, Borth H et al. Single-Nucleotide-Polymorphism-based Analysis of Cell-Free fetal DNA in 3000 cases from Germany and Austria. *Ultrasound International Open* 2015; 01: E8–E11
- 5 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
- 6 Mao J, Wang T, Wang BJ et al. Confined placental origin of the circulating cell free fetal DNA revealed by a discordant non-invasive prenatal test result in a trisomy 18 pregnancy. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 190–193
- 7 Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 79
- 8 Gregg AR, Gross SJ, Best RG et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2013; 15: 395–398
- 9 American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1532–1534
- 10 Devers PL, Cronister A, Ormond KE et al. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013; 22: 291–295
- 11 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
- 12 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
- 13 Eiben B, Thode C, Merz E. Nichtinvasive Pränataldiagnostik-Serumtestsysteme zur Erfassung von Chromosomenanomalien. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 2013; 18: 2–4
- 14 Kagan KO, Wright D, Nicolaidis 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
- 15 Nicolaidis 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
- 16 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2012_11_12_GfH_Stellungnahme_Analyse_fetale_DNA.pdf
- 17 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
- 18 Gil MM, Quezada MS, Bregant B et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 34–40
- 19 Lund IC, Christensen R, Petersen OB et al. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 95–100
- 20 Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 799–808
- 21 Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med* 2015
- 22 Gil MM, Quezada MS, Revello R et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015
- 23 Kalousek DK, Barrett IJ, McGillivray BC. Placental mosaicism and intrauterine vival of trisomies 13 and 18. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 338–343
- 24 Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol* 2014, pii:S0002-9378(14)02374-6
- 25 Eiben B, Glaubitz R, Kagan KO. Nichtinvasive Pränataldiagnostik. ETS und NGS-basierte Tests. Medgen Springer-Verlag; 2014
- 26 Chitty LS, Khalil A, Barrett AN et al. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn* 2013; 33: 416–423