

## Ärzteinformation

### Panorama-Test und Mikrodeletionsscreening

#### (NIPT, Nicht-Invasiver Pränataler Test)

Der nicht-invasive pränatale Panorama-Test erlaubt mittels einer Blutentnahme bei der Mutter eine Untersuchung auf die Trisomien 21, 18, 13, die Geschlechtschromosomenanomalien und als einziger NIPT die Triploidie.

Die gleiche Blutprobe kann zusätzlich auf die Mikrodeletionssyndrome 22q11.2/DiGeorge, Prader-Willi, Angelman, Cri-du-chat und 1p36 untersucht werden. Das Mikrodeletionsscreening wird nur als Zusatzuntersuchung zum Panoramatest angeboten.

Eine Durchführung des Tests ist erst ab der abgeschlossenen 9. Schwangerschaftswoche ( $\geq 9+0$  SSW) und bei Einzel- und Zwillingsschwangerschaften möglich.

#### Präanalytik

##### Entnahme und Zustellung *(Detailliertere Angaben in der Entnahmeanleitung)*

- **2x10 ml** Blut der Mutter (2 volle **Streck**-Entnahmeröhrchen). Röhrchen durch mehrmaliges Kippen gut mischen (Kanülen und nicht Butterfly-Entnahmesystem verwenden)
- Röhrchen mit vollständigem Namen und Geburtsdatum der Patientin beschriften
- Proben **sofort** per Post-Express oder Velokurier (Stadt Zürich) dem Labor zustellen
- Bestellung Velokurier für die Zustellung innerhalb der Stadt Zürich (Veloblitz): 044 272 72 72
- Zwischenlagerung **unbedingt** bei Raumtemperatur. **Probe keinesfalls kühlen oder einfrieren**

##### Bestellung

Die Auftragserteilung erfolgt mit dem Formular «*Auftrag für nicht-invasive pränatale Untersuchungen*». Streck-Entnahmeröhrchen, Informationsblätter und vorfrankierte Express-Versandtüten werden in einem Entnahmekit zur Verfügung gestellt. Informationsmaterial (z.B. Broschüren) können beim Labor bestellt werden.

#### Analytik

##### Methode

Aus dem mütterlichen Blut wird zellfreie DNA isoliert. Diese DNA stammt hauptsächlich von der Mutter, ein kleiner Anteil ist jedoch fetaler Herkunft. Mit Multiplex-PCR Verfahren werden ca. 13'400 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) von chromosomenspezifischen Abschnitten amplifiziert und anschliessend durch Hochdurchsatz-Sequenzierer (Next Generation Sequencing) analysiert. Die bioinformatische Auswertung erfolgt durch den NATUS-Algorithmus (Natera CE markiert). Das Mikrodeletionsscreening analysiert analog chromosomenspezifische Abschnitte in den untersuchten Syndromregionen. Die DNA der Mutter wird dabei keiner Analyse unterzogen. Sie dient lediglich dazu, den Chromosomenzustand des Kindes zu eruieren.

Der Panorama-Test weist in publizierten klinischen Studien eine hohe Spezifität auf (>99%). Die Sensitivität beträgt für die numerischen Anomalien Trisomie 21, 13, Triploidie sowie Triplo-X- und Klinefelter-Syndrom >99%. Für Trisomie 18 und Monosomie X sind die Werte etwas tiefer (96.4 und 92.9%).

Auch für die Mikrodeletions-Syndrome werden Sensitivitäten zwischen 95.5-99% erreicht.

##### Aussagekraft (positiv prädiktiver Wert), Einschränkungen

Der Panorama-Test ist wie alle nicht-invasiven Untersuchungen ein Screening-Test.

Der klinische Vorhersagewert (PPV) beträgt total für alle untersuchten numerischen Aberrationen 83%. An grossen Fallzahlen wurde ein positives Panorama-Ergebnis invasiv resp. an Abortmaterial wie folgt bestätigt: Trisomie 21 91-95%, Trisomie 18 93%, Trisomie 13 38% sowie Monosomie X 50%. Für die seltenen Mikrodeletionssyndrome liegen erst klinische Zahlen für 22q11-Mikrodeletionssyndrom vor: 18-42.3%. Für die übrigen Syndrome liegen die Werte aufgrund der Validierungsstudien bei ca. 5-15%. Andere numerische und strukturelle Chromosomenanomalien als die beschriebenen oder Mosaik werden mit dieser Untersuchung nicht erfasst.

Bei Hochrisiko-Schwangerschaften (auffälliger Ultraschallbefund, erhöhtes Risiko bei Ersttrimester-Test von >1/100 etc.) empfiehlt sich nach wie vor die direkte Durchführung einer invasiven Diagnostik.

Die zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut stammt vorwiegend aus der Trophoblastenschicht des Chorions oder der Plazenta. Aufgrund von Plazentamosaiken, die hauptsächlich in der Trophoblastenschicht auftreten, können die Ergebnisse dieses Testverfahrens biologisch bedingt falsch positiv oder falsch negativ sein. Ein positives Testergebnis muss deshalb zwingend mit einer invasiven Diagnostik abgesichert werden. Ein in der Frühschwangerschaft abgestorbener Zwilling (vanishing twin) führt zu einem gleichen Testresultat wie die Triploidie. Kann durch eine Reevaluierung mittels Ultraschall (u.a. Plazentagrösse) eine Mehrlingsschwangerschaft respektive ein „vanishing twin“ ausgeschlossen werden, empfehlen wir dringend eine invasive Diagnostik.

Bei folgenden Situationen kann der Panorama-Test nicht durchgeführt werden: Stammzelltransplantationen bei der Mutter oder bei Blutverwandschaft der Eltern (Cousins). Zudem kann das Mikrodeletionscreening bei einer Zwillingsschwangerschaft und bei einer Mutter, die selber Trägerin einer Mikrodeletion ist, nicht durchgeführt werden.

Die Triploidie kann bei Zwillingsschwangerschaft nicht nachgewiesen werden. Geschlechtschromosomale Aberrationen können bei dizygoten Zwillingen nicht nachgewiesen werden.

### **Wiederholungsrate**

Ca. 3% der Proben bestehen die strikte Qualitätskontrolle nicht; die Untersuchungsergebnisse werden infolge statistisch unsicheren Risikoberechnungen nicht freigegeben. Grund dafür kann ein zu tiefer Anteil an fetaler DNA im mütterlichen Blut sein. In diesen Fällen wird eine zweite Blutentnahme angefordert, die in der Regel zu auswertbaren Resultaten führt. Die „No Call“-Rate (auch nach Testwiederholung keine abschliessende Auswertung möglich) liegt gemäss unserer erweiterten Erfahrung unter 1% (evt. bedingt durch sehr enge Blutsverwandschaft des Paares). Die Patientin hat auch die Wahl, auf die Wiederholung des Testes zu verzichten. Für Untersuchungen ohne abschliessende Ergebnisse entstehen der Patientin keine Kosten.

### **Resultate**

Der Panoramatest ist ein Screeningtest. Das Resultat wird als hohes oder tiefes Risiko für jede analysierte Syndromregion mitgeteilt. Falls ein hohes Risiko besteht, ist eine Bestätigung des Resultates mittels invasiver Diagnostik zwingend notwendig.

### **Resultatmitteilung**

Das Ergebnis der Untersuchung wird dem Arzt so rasch wie möglich übermittelt (Fax, verschlüsselte Email oder bei pathologischem Ergebnis telefonische Benachrichtigung). Der Patientin wird bei unauffälligem Resultat das Ergebnis ohne Geschlechtsangabe brieflich mitgeteilt.

### **Dauer der Untersuchung**

Innerhalb von 7 Tagen

### **Kosten**

Panorama Test: CHF 800.-; bei entsprechender Indikation kassenpflichtig

Mikrodeletionscreening: CHF 230.-; nicht-kassenpflichtige Leistung

### **Blutentnahme, Beratung**

Die Blutentnahme kann beim Arzt oder auch direkt in unserem humangenetischen Zentrum erfolgen. Zudem stehen wir der Patientin durch einen Facharzt für medizinische Genetik vor und nach der Untersuchung für eine genetische Beratung zur Verfügung. Für eine Blutentnahme oder eine Beratung ist eine Anmeldung erforderlich. Erweiterte Beratung sowie Blutentnahme wird nach TARMED-Tarif zusätzlich in Rechnung gestellt.

### **Auskunft**

Das Labor kann jederzeit für Auskünfte kontaktiert werden. Weitere Informationen zum Test sind auf der Webseite <http://www.genetica-ag.ch/> zu finden.

#### **Literatur:**

Zimmermann B. et al., (2012), Pren. Diagn. Doi : 10.1002/pd.3993

Nicolaidis KH et al., (2013), Pren. Diagn. Doi : 10.1002/pd.4103

Levy B. et al., (2013), Data presented at ESHRE July 9.

Nicolaidis KH et al., (2013), Data presented at Maternal Fetal Medicine Foundation Congress, June.