

PANORAMA™

Neuer präziser nicht-invasiver Test zur Erfassung von fetalen Aneuploidien im mütterlichen Blut

■ Autor

Dr. ès sciences Pierre-Alain Menoud
FAMH Medizinische Genetik

■ Einleitung

Der nicht-invasive pränatale „Panorama™“-Test erlaubt ein mütterliches Screening auf die häufigsten fetalen Aneuploidien (Trisomie 21, 18, 13 und Monosomie X). Er ist ein Test der neusten Generation mit einer hohen Sensitivität und Spezifität. Unilabs bietet diesen Test in Zusammenarbeit mit Natera an.

Das nicht-invasive pränatale Screening beruht auf der im maternalen Blut frei zirkulierenden fetalen DNA (siehe Grafik), die schon sehr bald nach der Einnistung der Zygote im Uterus im mütterlichen Blut zu finden ist. Diese Entdeckung wurde bereits 1997⁽¹⁾ veröffentlicht, allerdings wurde deren Anwendung bei der pränatalen Untersuchung auf Aneuploidien erst kürzlich dank neuer Technologien „next generation sequencing“ (NGS) möglich.

Im Vergleich zu invasiven Methoden (wie Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie), die immer ein Abortrisiko aufweisen, ist der nicht invasive Test ohne Risiko.

Damit der angebotene Test so zuverlässig wie möglich ist, hat Natera beschlossen, vor der kommerziellen Test-einführung eine umfassende Validierungsphase zu durchlaufen. Anhand von mehr als 1000 Fällen wurde die Methode validiert, die auf der Analyse von ca. 20 000 single nucleotid polymorphismen (SNP) beruht. Die vom Berechnungsalgorithmus NATUS gelieferten Ergebnisse zeigen höchste Sensitivität und Spezifität, auch im Vergleich zu anderen ähnlichen Analysemethoden.

■ Für wen ist der Test?

Laut Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und den Dachgesellschaften SGMG und SAMW sollte das pränatale nicht-invasive Screening zunächst nur Schwangeren mit einem erhöhten Aneuploidierisiko angeboten werden.

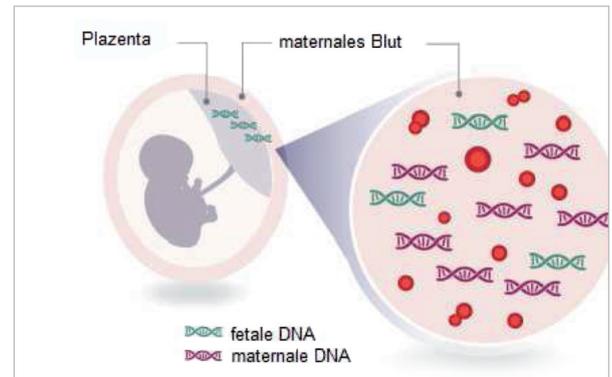
Nach auffälligem Ersttrimestertest (ohne abnormer Nackentransparenz) sollen die Patientinnen (ca. 5 Prozent der getesteten Personen) eine detaillierte genetische Beratung erhalten, die sie über die Vorteile, Grenzen und Kosten des neuen nicht-invasiven Tests auf Aneuploidien informiert.

Der Test darf nur mit Einwilligung der Patientin nach vorheriger Aufklärung durchgeführt werden. Ein entsprechendes Formular befindet sich im Probenkit.

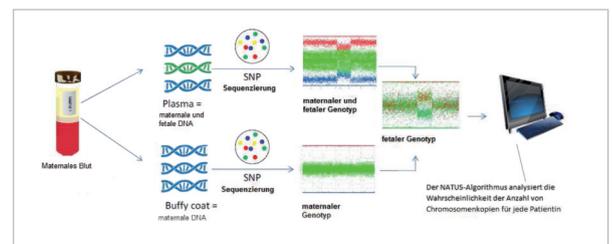
Unilabs vermittelt Ihnen auf Wunsch eine genetische Beratung, um mit der Patientin das Testergebnis und gegebenenfalls das weitere Vorgehen zu besprechen.

Der Panorama™-Test wurde auch bei Frauen mit niedrigem Risiko geprüft und erzielte dabei die gleichen Ergebnisse wie in der hohen Risikogruppe (Sensitivität > 99 Prozent, Spezifität ≥ 99 Prozent).

■ Abbildung 1: Die im maternalen Blut zirkulierende freie fetale DNA stammt vorwiegend von der Plazenta



■ Abbildung 2: Testmethode und -verfahren von Panorama™



■ Wann ist der Test nicht geeignet?

- bei Mehrlingsschwangerschaft
- bei auffälligem Ersttrimestertest mit abnormer Nackentransparenz
- bei Hinweisen in der Ultraschalluntersuchung auf fetale Fehlbildungen, die nicht in Verbindung zu Aneuploidien stehen
- nach Eizellspende
- nach Knochenmarktransplantation bei der Patientin

■ Grenzen

Der Panorama™-Test ersetzt nicht die Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon.

Trotz eines sehr geringen Prozentsatzes von falsch-positiven Ergebnissen, wird ausdrücklich empfohlen, ein positives Resultat des Tests mittels einer Amniozentese oder einer Chorionzottenbiopsie zu bestätigen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich des weiteren Procedere getroffen wird.

In der Tat könnte in weniger als 0,01 Prozent der Fälle ein auf die Plazenta beschränktes Mosaik zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Der Panorama™-Test ermöglicht eine Risikobewertung in Bezug auf Alter und Testergebnis. Jeder Fall wird also einzeln bewertet, sodass unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Kontexts die richtige Entscheidung getroffen werden kann.



■ **Tabelle 1: Vergleich der derzeit in der Schweiz angebotenen unterschiedlichen pränatalen nicht-invasiven Screening-Möglichkeiten**

		PraenaTest (LifeCodexx)	PrenDia (Genesupport)	Panorama™ (Unilabs / Natera)
Schwangerschaftswoche Erforderliche Quote fetaler/maternaler DNA		Ab der 12. Woche ≥ 8 %	Ab der 10. Woche unbekannt	Ab der 9. Woche ≥ 4 %
Zugelassene Risikogruppe		Hohes Risiko	unbekannt	Hohes und geringes Risiko
Trisomie 21 (Down-Syndrom)	Sensitivität Spezifität Falsch-Positive	> 99 % unbekannt unbekannt	> 99 % unbekannt 0 %	> 99 % > 99 % 0 %
Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	Sensitivität Spezifität Falsch-Positive	> 99 % unbekannt unbekannt	95,8% unbekannt 0 %	> 99 % > 99 % 0 %
Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	Sensitivität Spezifität Falsch-Positive	> 91,7 % unbekannt unbekannt	> 99 % unbekannt 0 %	> 99 % 99,9 % 0 %
45, X (Turner-Syndrom)	Sensitivität Spezifität Falsch-Positive	unbekannt unbekannt unbekannt	> 99 % unbekannt 0 %	> 92 % > 99 % 0 %
Antwortzeit		14 Tage	14 Tage	10 Tage
Quote aufgrund mangelnder fetaler DNA nicht-validierter Ergebnisse		unbekannt	unbekannt	5,7 % einschl. 45, X
Ergebnis		Positiv oder negativ	Positiv oder negativ	Risikoniveau: hoch/niedrig individuell
Klinische Validierung und Referenzen		unbekannt	Studie mit 276 Proben (3)	Studie mit 1545 Proben (1), (2)
Nachweismethode		Sequenzierung - Zählung	Sequenzierung - Zählung	Sequenzierung - Vergleichsanalyse SNPs (ermöglicht eine Unterscheidung von mütterlicher und väterlicher DNA)

■ **Entnahme**

Hierfür muss der zur Verfügung gestellte Spezial-Kit verwendet werden, um die Stabilität der Proben zu garantieren. Die Patientin sollte nach Möglichkeit nüchtern sein und die Entnahme sollte am Vormittag erfolgen.

■ **Literatur**

- 1) Zimmermann et al., Prenat. Diag. 2012, 32,1-9
- 2) Nicolaidis et al. Prenat. Diag. 2013, 33,1-5
- 3) Bulletin des médecins suisses 2012, vol 93 (48): 1782

■ **Kontakt**

Dr. ès sciences Pierre-Alain Menoud Tel. 021 321 40 51
FAMH Medizinische Genetik

■ **Redaktion**

Dr. ès sciences Pierre-Alain Menoud
FAMH Medizinische Genetik
Leiter der Molekulardiagnostischen Abteilung, Unilabs Schweiz