

PraenaGenom

Genomweites Screening
auf numerische und strukturelle
Chromosomenstörungen



Verbleibt in der ärztlichen Praxis

Aufklärung und Einwilligung zur Durchführung des PraenaGenom

Genomweites Screening auf numerische und strukturelle Chromosomenstörungen
zur vorgeburtlichen Untersuchung

Liebe Patientin,

die Schwangerschaft ist eine der aufregendsten Phasen im Leben einer Frau. Die Entscheidung, Tests während der Schwangerschaft durchzuführen, ist sehr persönlich und wichtig. Wir möchten Ihnen helfen, eine informierte Entscheidung zu treffen, Ihre Fragen und Bedenken zu beantworten, sodass Sie sich in dieser besonderen Zeit bestmöglich aufgehoben fühlen.

Mit PraenaGenom haben Sie die Möglichkeit, die Gesundheit Ihres ungeborenen Kindes frühzeitig zu überprüfen. Durch das genomweite Screening auf numerische und strukturelle Chromosomenstörungen können genetische Abweichungen beim ungeborenen Baby erkannt werden – und das alles durch eine Blutentnahme bei der Mutter.

Was kann der PraenaGenom bei meinem ungeborenen Kind feststellen?

PraenaGenom ist einer der modernsten und umfangreichsten NIPS (nicht invasives pränatales Screening) zur Erkennung von Chromosomenstörungen. Während bei einem klassischen NIPT (nicht invasiver pränataler Test) nur gezielt Chromosomenabschnitte untersucht werden um zum Beispiel Trisomien festzustellen, wird bei diesem Screening eine genomweite Analyse vorgenommen um Anzahl und Größe der Chromosomen in einer Zelle zu bestimmen.

In fast jeder menschliche Zelle ist das Erbmaterial in Form von DNA vorhanden, welche in den Chromosomen im Zellkern organisiert ist. In der Regel besitzen menschliche Körperzellen 46 Chromosomen, wobei die Chromosomen 1–22 jeweils paarweise vorkommen. Jedes Chromosom wird dabei von einem Elternteil vererbt, ein Chromosom stammt jeweils von der Mutter und das andere vom Vater.

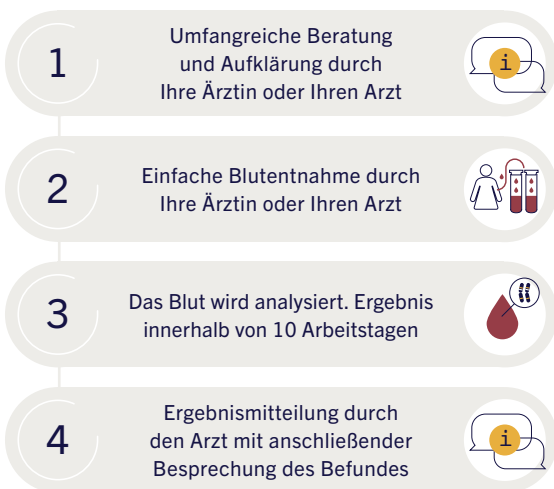
Außerdem haben menschliche Zellen zwei Geschlechtschromosomen (Gonosomen). Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Auch hier stammt jeweils ein Geschlechtschromosom von der Mutter und eines vom Vater.

Das PraenaGenom Verfahren macht sich zu Nutze, dass das Blut der Schwangeren zellfreie DNA (cfDNA) der Plazenta enthält, die während der Schwangerschaft in den Blutkreislauf der Mutter gelangt. Diese DNA-Fragmente werden untersucht, um festzustellen, ob das ungeborene Kind einen zahlenmäßig und strukturell unauffälligen Chromosomensatz besitzt.

Weitere Informationen zum PraenaGenom

Wie läuft der PraenaGenom ab?

Es sind nur wenige Schritte erforderlich, bis das Ergebnis an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt übermittelt wird:



PraenaGenom kann ausschließlich im Falle einer Einlingsschwangerschaft durchgeführt werden. Ärztliche Leistungen, wie beispielsweise die humangenetische Beratung und die Blutentnahme, können von Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt zusätzlich berechnet werden. Bitte erkundigen Sie sich vorab bei Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt über die anfallenden Gesamtkosten.

Wie ist ein unauffälliges Testergebnis zu bewerten?

Ein unauffälliges (d.h. negatives) Testergebnis bedeutet, dass das Vorliegen der untersuchten Chromosomenstörungen bei Ihrem Ungeborenen sehr unwahrscheinlich ist. Andere Chromosomenstörungen als die im Untersuchungsauftrag angeforderten werden durch den PraenaGenom nicht erfasst, so dass hierzu keine Aussage getroffen wird. Darüber hinausgehende genetische Veränderungen können folglich nicht erfasst werden. Auch kann der PraenaGenom bestimmte Sonderformen von Chromosomenstörungen nicht feststellen. Lesen Sie hierzu auch den Abschnitt „Grenzen der Untersuchung“ und sprechen Sie mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt. Auch wenn Sie ein unauffälliges Testergebnis erhalten haben, sollten Sie die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere die Ultraschalluntersuchungen, wahrnehmen.

Wie ist ein auffälliges Testergebnis zu bewerten?

Ein auffälliges, (d.h. positives) Testergebnis gibt einen klaren Hinweis darauf, dass Ihr ungeborenes Kind die betreffende Chromosomenstörung tragen kann. Laut ärztlichen Empfehlungen muss ein positives Testergebnis durch eine invasive Untersuchung diagnostisch abgeklärt werden. In sehr seltenen Fällen ist die nachgewiesene Chromosomenstörung zwar in den Zellen der Plazenta vorhanden, das ungeborene Kind ist selbst davon aber nicht betroffen.

PraenaGenom – Detektion von Aneuploidien aller autosomalen Chromosomen und Gonosomen

Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Die häufigste Chromosomenstörung ist die Trisomie 21, die zum Down-Syndrom führt. Kinder mit Down-Syndrom sind unterschiedlich stark von körperlichen sowie geistigen Einschränkungen betroffen.

Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

Bei dieser seltenen Chromosomenstörung ist das Risiko einer Fehlgeburt stark erhöht. Aufgrund der Schwere dieser Erkrankung versterben etwa 90% der Neugeborenen innerhalb der ersten Lebensstage. Nur selten erreichen Betroffene das Erwachsenenalter und sind wegen einer schweren Behinderung vollumfänglich auf fremde Hilfe angewiesen.

Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

Die Trisomie 13 ist das so genannte Patau-Syndrom, bei dem schwere Organfehlbildungen auftreten und das Risiko einer Fehlgeburt signifikant erhöht ist. Die Fehlbildungen an den Organsystemen machen das Überleben des Neugeborenen über das 1. Lebensjahr hinaus kaum möglich.

Monosomie X (Ullrich-Turner-Syndrom)

Bei der Monosomie X ist nur ein X-Chromosom vorhanden, während das zweite Geschlechtschromosom fehlt. Sie ist die einzige lebensfähige Monosomie und betrifft ausschließlich Mädchen. Typisch für Trägerinnen sind Unfruchtbarkeit, Kleinwüchsigkeit und ein erhöhtes Risiko für Herzfehler. Geistige Einschränkungen liegen zumeist nicht vor.

XXX (Triple X-Syndrom)

Das Triple X-Syndrom oder auch Trisomie X ist die häufigste Chromosomenstörung bei Mädchen. Größtenteils bleibt dieses Syndrom ein Leben lang unentdeckt da es kaum klinisch relevante Auffälligkeiten verursacht.

XXY (Klinefelter-Syndrom)

Das Klinefelter-Syndrom tritt nur bei männlichen Neugeborenen auf, wobei Betroffene häufig überdurchschnittlich groß und in der Regel unfruchtbar sind.

XYY (Diplo Y-Syndrom / Jacobs-Syndrom)

Beim Diplo Y-Syndrom, liegt ein zusätzliches Y-Chromosom in den Zellen vor. Größtenteils bleibt dieses Syndrom ein Leben lang unerkannt. Die Jungen sind meist normal intelligent, jedoch überdurchschnittlich groß.

Seltene autosomale Aneuploidien

Rare Autosomal Aneuploidies (RAAs)

RAAs sind seltene ganzchromosomale Fehlverteilungen von Autosomen. Mit der RAA-Analyse des PraenaGenom können zusätzlich die Chromosomen 1 bis 12, 14 bis 17, 19, 20 und 22 auf Monosomien und Trisomien sowie der Chromosomen 13, 18 und 21 auf Monosomien untersucht werden. Sollte in einer bestehenden Schwangerschaft eine seltene autosomale Aneuploidie festgestellt werden, handelt es sich häufig um einen sogenannten Mosaik-Befund. In diesem Fall sind also nicht alle Zellen des Ungeborenen betroffen (fetales Mosaik), und / oder es sind nur Teile der Plazenta betroffen (plazentares Mosaik). Das klinische Erscheinungsbild eines Mosaiks kann sehr unterschiedlich ausfallen und ist davon abhängig, welches Chromosom betroffen ist und welche bzw. wie viele Zellen die Chromosomenstörung tragen. So kann ein plazentares Mosaik weitgehend ohne Auswirkung bleiben oder auch mit einer Plazenta-Insuffizienz einhergehen. Letzteres führt in manchen Fällen zu einer mangelhaften Versorgung des ungeborenen Kindes. Feten, deren Zellen mosaikartig von einer seltenen autosomalen Aneuploidie betroffen sind, weisen zumeist körperliche Fehlbildungen sowie geistige Entwicklungsstörungen auf. In einigen Fällen ist das klinische Erscheinungsbild aber auch normal.

Partielle Duplikationen oder Deletionen ($\geq 7\text{Mb}$) der Autosomen (CNVs)

Bei einer sogenannten partiellen Duplikation oder Deletion ist nur ein Teilbereich eines Chromosoms (Autosoms) betroffen, der öfter als zweimal (Duplikation) oder weniger als zweimal (Deletion) vorliegt. Die Ausprägung der Krankheitsmerkmale hängt von der Lage und Größe der betroffenen Region ab. Dies kann zu Fehlbildungen der inneren Organe oder Störungen in der geistigen Entwicklung führen. Mit PraenaGenom werden Testungen auf Vorliegen von partiellen Duplikationen oder Deletionen mit einer Größe von $\geq 7\text{ Mb}$ durchgeführt.



PraenaGenom – mit der Möglichkeit, 3 oder 9 Mikrodeletionen zu untersuchen

Bei Mikrodeletionssyndromen kommt es zum Verlust von sehr kleinen chromosomalen Abschnitten. Abhängig vom betroffenen Chromosom und Abschnitt sowie der Größe der Deletion ist die mögliche klinische Auswirkung sehr unterschiedlich.

Standardvariante

DiGeorge-Syndrom

Beim DiGeorge-Syndrom kommt es zu verschiedenen Manifestationen, wie angeborenen Herzfehlern, charakteristischen Gesichtszügen, einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, sowie psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen und einer Thymusaplasie/-hypoplasie mit Immunschwäche (betreffend die T-Lymphozyten).

Prader-Willi-Syndrom

Das Prader-Willi-Syndrom betrifft den Chromosomenabschnitt 15q11.2-q13 des väterlichen Chromosoms 15 und ist eine Erkrankung, die hauptsächlich durch Kleinwuchs, Adipositas, Muskelhypotonie, endokrinologische Veränderungen, Gesichtsdysmorphien und psychomotorische Entwicklungsverzögerungen gekennzeichnet ist.

Angelman-Syndrom

Wie das Prader-Willi-Syndrom betrifft auch das Angelman-Syndrom den Chromosomenabschnitt 15q11.2-q13, jedoch des mütterlichen Chromosoms 15. Das Angelman-Syndrom ist eine neurologische Erkrankung, die durch eine schwere psychomotorische Verzögerung und geistige Behinderung sowie charakteristische Gesichtsdysmorphien gekennzeichnet ist.

Erweiterte Analysen

Cri-du-chat-Syndrom

Das Cri-du-chat-Syndrom ist eine Chromosomenerkrankung, die durch die Deletion eines variablen Teils des kurzen Arms von Chromosom 5 (5p-) verursacht wird. Zu den wichtigsten klinischen Anzeichen bei Neugeborenen gehören ein hoher, monotoner Schrei, ein deutlich kleinerer Kopf, charakteristische Gesichtszüge sowie schwere psychomotorische Verzögerungen und geistige Behinderungen.

1p36-Deletionssyndrom

Das Syndrom gilt als eines der häufigsten chromosomalen Deletionssyndrome. Es ist eine Chromosomenanomalie, die durch eine partielle heterozygote Deletion des distalen Teils des kurzen Arms von Chromosom 1 verursacht wird, mit Bruchstellen zwischen 1p36.13 und 1p36.33. Sie ist gekennzeichnet durch typische Gesichtsdysmorphien, Hypotonie, Entwicklungsverzögerung, kognitive Beeinträchtigung, Krämpfe, Herzerkrankungen, Taubheit und pränatale Wachstumsverzögerung.

Wolf-Hirschhorn-Syndrom

Hierbei handelt es sich um eine Krankheit, die weibliche häufiger als männliche Neugeborene betrifft. Das Syndrom wird durch eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 4 (Region 4p16.3) hervorgerufen und äußert sich durch Fehlbildungen an Kopf und Gesicht. Weitere klinische Erscheinungen sind pränatale und postnatale Wachstumsretardierung, kognitive Beeinträchtigung, schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, Krämpfe sowie Hypotonie.

Jacobsen-Syndrom

Bei Betroffenen mit Jacobsen-Syndrom treten häufig Entwicklungsverzögerung und Herzfehler auf. Weitere charakteristische Merkmale sind Fehlbildungen an Kopf und Gesicht sowie hämorrhagische Erkrankungen und Verhaltensstörungen.

Langer-Giedion-Syndrom

Eine Mikrodeletion des langen Arms von Chromosom 8 (Region 8q24.11-q24.11) verursacht den Verlust von mindestens zwei Genen (TRPS1 and EXT1) und führt zu kognitiven Beeinträchtigungen und verschiedenen Anomalien. Zu den klinischen Auffälligkeiten gehören überschüssige Haut, multiple kartilaginäre Exostosen, charakteristische Gesichtszüge und kolbenförmig aufgetriebene Epiphysen. Auch Wachstumsverzögerung, Mikrozephalie, Hypotonie und Hörprobleme gehören zu den Merkmalen dieses Syndroms.

Smith-Magenis-Syndrom (SMS)

Das Smith-Magenis-Syndrom ist eine komplexe genetische Erkrankung mit leichten bis mittelschweren kognitiven Beeinträchtigungen, erheblichen Sprachverzögerungen, verminderter Schmerzempfindlichkeit, peripherer Neuropathie, (charakteristischen) Schlafstörungen und störendem Verhalten (Launen/Wutanfälle, ständige Suche nach Aufmerksamkeit, Aggressivität, Ungehorsam, Zerstreuung und selbstverletzendes Verhalten).



Bitte berücksichtigen Sie: Die meisten vorgeburtlichen Untersuchungen ergeben keine Auffälligkeiten. Jedoch bei einem auffälligen Befund ist es mehr als nachvollziehbar, dass Sie im ersten Augenblick verunsichert sind. Umso wichtiger ist es, dass Sie sich bei Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt umfassend informieren. Eine psychologische Beratung kann in solchen Situationen eine zusätzliche Hilfe darstellen.

Wie aussagekräftig ist der PraenaGenom?

Die hohe Genauigkeit des PraenaGenom wurde in klinischen Studien bestimmt. Die Sensitivität gibt hierbei die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine tatsächlich vorhandene Chromosomenstörung im

Test als positiv („auffällig“) erkannt wird. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine nicht vorhandene Chromosomenstörung als negativ („unauffällig“) erkannt wird.

Aussagekraft des PraenaGenom bei der Bestimmung der autosomalen Aneuploidien Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13¹

| PraenaGenom | Trisomie 21 | Trisomie 18 | Trisomie 13 |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Sensitivität (95 % KI) | > 99,9% (97,1% – 100%) | > 99,9% (91,4% – 100%) | > 99,9% (87,1% – 100%) |
| Spezifität (95 % KI) | 99,9% (99,63% – 99,97%) | 99,90% (99,64% – 99,97%) | 99,90% (99,64% – 99,97%) |

Aussagekraft des PraenaGenom bei der Bestimmung gonosomaler Aneuploidien¹

| PraenaGenom | X0 | XXX | XXY | XYY |
|------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Sensitivität (95 % KI) | 98,11% (89,93% – 99,95%) | 99,99% (87,23% – 100,00%) | 99,99% (93,02% – 100,00%) | 99,99% (86,77% – 100,00%) |
| Spezifität (95 % KI) | 99,98% (99,97% – 99,99%) | 99,99% (99,99% – 100,00%) | 99,99% (99,99% – 100,00%) | 99,99% (99,99% – 100,00%) |

Gonosomale Aneuploidien – Ermittlung der prozentualen Übereinstimmung für jedes Geschlechtschromosom¹

| | Phänotyp (physische Untersuchung) | | Zytogenetische Ergebnisse (gonosomale Aneuploidien) | | | | |
|-----------------|-----------------------------------|----------|---|-------|-------|-------|-----------|
| | Männlich | Weiblich | X0 | XXX | XXY | XYY | Sonstige* |
| Gesamt | 997/997 | 966/966 | 19/21 | 17/17 | 23/23 | 11/12 | 2/2 |
| Übereinstimmung | 100% | 100% | 90,5% | 100% | 100% | 91,7% | n.z.** |

* Weitere zytogenetische Ergebnisse lauten XXXX und XXYY **nicht zutreffend

Aussagekraft des PraenaGenom bei der Bestimmung der seltenen autosomalen Aneuploidien, Deletionen und Duplikationen ≥ 7 Mb und Mikrodeletionen < 7 Mb²

| PraenaGenom | Seltene autosomale Aneuploidien (RAAs) | Deletionen und Duplikationen ≥ 7 Mb (CNVs) | Mikrodeletionen < 7 Mb |
|------------------------|--|---|----------------------------------|
| Sensitivität (95 % KI) | 99,99% (89,42% – 100,00%) | 99,99% (83,16% – 100,00%) | 83,33% (35,88% – 99,58%) |
| Spezifität (95 % KI) | 99,92% (99,89% – 99,95%) | 99,97% (99,96% – 99,99%) | 99,99% (99,99% – 100,00%) |

¹ Illumina: VeriSeq NIPT Solution v2 Packungsbeilage, April 2021.

² Basierend auf der Analyse von Daten von 71.883 Patienten und der CE-IVD Akkreditierung durch Eurofins Genoma

Grenzen der Untersuchung

Mit dem PraenaGenom können Triploidien und Polyploidien nicht bestimmt werden. Auch können Mosaik nicht mit Sicherheit detektiert werden. Bei einem Mosaik tragen Zellen eines Gewebes oder des gesamten Organismus eine unterschiedliche genetische Information. Das Vorliegen eines Vanishing Twins (schwindender Zwilling) kann – falls dieser von einer Chromosomenstörung betroffen ist – zu einem auffälligen PraenaGenom-Ergebnis führen,

welches für die intakte Schwangerschaftsanlage nicht repräsentativ ist. Ebenso kann ein Vanishing Twin ursächlich für eine Geschlechtsdiskrepanz zwischen beobachtetem fetalem Geschlecht und der Geschlechtsbestimmung durch den PraenaGenom sein.

Weiterführende Informationen hinsichtlich der Limitationen des PraenaGenom bekommen Sie von Ihrer Ärztin / Ihrem Arzt.



Vanishing Twin

Als Vanishing Twin (schwindenden Zwilling) bezeichnet man einen Fötus einer Zwillingsschwangerschaft, welcher während der ersten Schwangerschaftswochen verstirbt und in der Folge vom mütterlichen Körper absorbiert wird. Es können sich allerdings noch Teile des Erbguts des Vanishing Twins im Blutkreislauf der Mutter befinden, wodurch das Ergebnis des PraenaGenom beeinflusst werden kann.

Polyploidie/Triploidie

Bei einer Polyploidie liegt der komplette Chromosomensatz öfter als zweimal vor (griech. „poly-“ = vielfach). Bei einer Triploidie beispielsweise liegen die Chromosomen dreifach (lat. „tri-“) vor. Statt der üblichen 46 Chromosomen enthalten Körperzellen im Falle einer Triploidie also 69 Chromosomen.

Genetische Beratung

Zusätzlich zu dieser Aufklärung werden Sie gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) vor einer weiterführenden genetischen Untersuchung sowie nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses beraten. Die Beratung vor einer genetischen Untersuchung gemäß GenDG umfasst:

- die Klärung Ihrer persönlichen Fragestellung
- die Bewertung vorliegender ärztlicher Befunde bzw. Befundberichte
- die untersuchungsbezogene Erhebung von Auffälligkeiten in Ihrer persönlichen und familiären gesundheitlichen Vorgeschichte (Anamnese)
- Informationen über die Notwendigkeit einer genetischen Untersuchung, die sich aus Ihrer Fragestellung oder Ihrer Vorgeschichte ergeben
- Informationen über die Möglichkeiten, Grenzen und die mit der Materialentnahme verbundenen Risiken der zur Abklärung in Frage kommenden Untersuchungsverfahren
- eine Abschätzung der genetischen Risiken einschließlich der Erörterung der Bedeutungen aller Informationen für Ihre Lebens- und Familienplanung und ggf. für Ihre Gesundheit
- Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen durch die Untersuchung und ihr Ergebnis
- eine Einschätzung der Notwendigkeit einer ausführlichen genetischen Beratung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Humangenetik

Die genetische Beratung durch Ihre Ärztin/ Ihren Arzt erfolgt nach Aufklärung und Ihrer Einwilligung in die genetische Untersuchung.

Einwilligungserklärung zur Durchführung des PraenaGenom gemäß GenDG §9 und Datennutzung

Ich habe die allgemeine schriftliche Aufklärung (und ggf. zusätzlich spezielle schriftliche Aufklärungen) zu genetischen Analysen gemäß GenDG erhalten, gelesen und verstanden.

Mit meiner Unterschrift gebe ich meine Einwilligung zur Durchführung des PraenaGenom sowie zur Durchführung der dafür erforderlichen Blutentnahme.

Ich bin damit einverstanden, dass meine personenbezogenen Daten durch Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH, Friedenheimer Brücke 19, Friends Tower I, 80639 München, so-

wie (pseudonymisiert) durch das Partnerlabor Eurofins Genoma, Via Enrico Cialdini 16, Affori-Centre, 20161 Mailand, Italien, zur Unterstützung bei der Analyse der Laborergebnisse verarbeitet werden.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, offene Fragen zu besprechen. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen ganz oder teilweise zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen und dass ich das Recht habe, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren.

Weitere Vermerke zur Aufklärung und Beratung
(von Ärztin/ Arzt auszufüllen)

Ort/ Datum

Name und Vorname der Patientin (in Druckschrift)

Unterschrift Patientin

X

Mir ist bekannt, dass ich eingeleitete Untersuchungsverfahren bis zur Ergebnismitteilung jederzeit stoppen und die Vernichtung des Untersuchungsmaterials einschließlich aller daraus gewonnenen Komponenten sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse verlangen kann. Der Widerruf muss in schriftlicher Form erfolgen.

Dies ist ein Service-Formular der Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH.

Es dient zum Aufklärungsnachweis für die verantwortliche ärztliche Person und verbleibt in der ärztlichen Praxis.

Für die Vollständigkeit wird keine Haftung übernommen.