

# GOLDnatal®: nicht-invasives, hochsensitives pränatales Screening

Mit dem nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) GOLDnatal® (Illumina®-Methode, CE-IVD) werden im venösen Blut der Mutter folgende Untersuchungen der fötalen DNA durchgeführt:

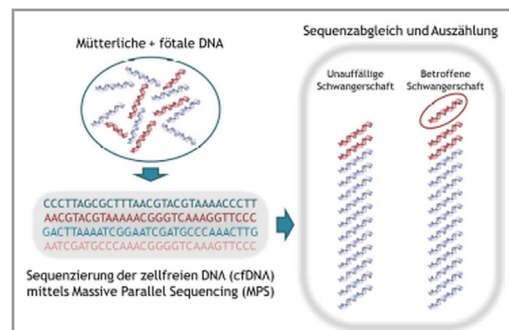
- **GOLDnatal® Trisomie 21, 18, 13**
- **GOLDnatal® Trisomie 21, 18, 13, gonosomale Aneuploidien**
- **GOLDnatal® Trisomie 21, 18, 13, gonosomale Aneuploidien, Mikrodeletionen-Screening**

Eine Durchführung von GOLDnatal® ist bereits ab der 10. Schwangerschaftswoche (9+0 SSW) inkl. fötales Geschlecht, falls gewünscht (Mitteilung ab SSW 13), und auch bei Zwilling- und IVF-Schwangerschaften möglich.

## Analytik

### Methode

Das Blut einer schwangeren Frau enthält hauptsächlich mütterliche DNA. Ein kleiner Teil ist fötaler Herkunft. Je fortgeschrittener die Schwangerschaft ist, umso höher dieser Anteil.



**Abb. 1:** Isolation, Sequenzierung und Screening fötaler zellfreier DNA aus dem mütterlichen Blut.

Um eine möglichst hohe Menge dieser fötalen zellfreien DNA (cfDNA) zu isolieren, wird der Austritt mütterlicher DNA aus den Blutzellen durch einen Stabilisator in den Streck® Entnahmeröhrchen verhindert. Über Gesamtgenom-Sequenzierung (NGS) werden alle Fragmente der gewonnenen cfDNA sequenziert, quantifiziert und analysiert (Abb. 1).

Die VeriSeq NIPT Assay Software v2 wird verwendet, um Sequenzen (Reads) anhand eines bekannten Referenzgenoms zu filtern und zuzuordnen. Ein fortschrittlicher Algorithmus ermittelt dann, wie viele dieser Reads es in jedem Chromosomenabschnitt gibt. Dies hilft dabei, Abweichungen in der Chromosomenzahl, wie Aneuploidien, sowie partiellen Duplikationen und Deletionen von DNA-Abschnitten zu erkennen und zu unterscheiden.

Zusätzlich dazu berechnet die Software einen Schätzwert für den Anteil der fötalen DNA in jeder analysierten Probe und zeigt diesen an. Mithilfe dieser Informationen zur fötalen DNA, der Coverage und anderer statistischer Daten, die während des Sequenzierungsprozesses gesammelt wurden, erfolgt die Beurteilung des genetischen Status in Bezug auf Aneuploidien.

Um sicherzustellen, dass die VeriSeq NIPT Assay Software v2 zuverlässige Ergebnisse liefert, verwendet sie den individualisierten fötalen Aneuploidie-Konfidenztest (iFACT) zur Bewertung der Qualität der Proben. iFACT gibt an, ob der Assay ausreichend Sequenzierungsdaten für die Schätzung des fötalen Anteils in jeder Probe erzeugt hat, um selbst bei Proben mit geringem fötalem Anteil genaue Ergebnisse für Aneuploidien oder partielle Duplikationen und Deletionen zu ermöglichen. Dank dieser anpassbaren Grenzwerte kann die VeriSeq NIPT Assay Software v2 auch Proben mit niedrigem fötalem Anteil erkennen, was dazu beiträgt, die Anzahl der Testfehler zu reduzieren.

### **Aussagekraft und Einschränkungen**

#### **Aussagekraft**

Wie alle NIPTs ist GOLDnatal® ein Screening und keine diagnostische Untersuchung. Laut publizierten klinischen Studien weist GOLDnatal® eine sehr hohe Spezifität (>99%) auf, d.h. eine geringe Inzidenzrate von falsch positiven Ergebnissen. Die Sensitivität (Prozent von richtig anerkannten positiven Resultaten) beträgt aktuell 99.49% bis 100% für Trisomie 21, 97.23% für Trisomie 18 und 97.98% für Trisomie 13. Für gonosomale Aneuploidien (Monosomie X sowie Trisomie X und Klinefelter-Syndrom) liegt die Sensitivität mit 95% etwas tiefer. Sensitivität sowie Spezifität sind dennoch deutlich höher als im Ersttrimester-Test.

#### **Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften**

GOLDnatal® eignet sich bei Zwillingschwangerschaften für die Diagnose von autosomalen Trisomien, nicht aber von gonosomalen Aneuploidien. Bei Zwillingschwangerschaften kann GOLDnatal® bezüglich des Geschlechts nur beurteilen, ob es sich um zwei Mädchen handelt, oder ob mindestens einer der zwei Föten ein Knabe ist.

Für Schwangerschaften mit einem abgestorbenen Zwilling (vanishing twin) sowie für Drillings- bzw. höhere Mehrlingsschwangerschaften ist GOLDnatal® nicht validiert.

#### **Mosaik**

Die fötale cfDNA im mütterlichen Blut stammt vorwiegend aus dem Trophoblasten der Plazenta. Ungefähr 1% bis 2% aller Schwangerschaften sind von auto- oder gonosomalen Mosaiken betroffen, welche durch einen Fehler während den mitotischen Prozessen entstehen. In den meisten Fällen beschränkt sich die Chromosomenaberration auf die Plazenta, der Fötus ist gesund. In seltenen Fällen hat die Segregation der Chromosomen bzw. Chromatiden oder fehlerhafte Zellteilung eine Monosomie bzw. Trisomie zur Folge. Mosaik sind schwer zu erkennen und können zu falsch positiven oder negativen Ergebnissen führen.

### **Resultate**

Wie bereits erwähnt, ist GOLDnatal® ein Screeningstest. Anhand der Datenauswertung werden die Resultate als hohes oder tiefes Risiko für jedes analysierte Syndrom klassifiziert. Bei einem auffälligen Resultat ist eine abschliessende Untersuchung mittels invasiver Diagnostik dringend empfohlen.

#### **Resultatmitteilung**

Bei auffälligen Resultaten erfolgt zusätzlich

zum schriftlichen Bericht eine telefonische Benachrichtigung an den Arzt.

Der Patientin wird auf Anfrage eine Befundkopie ohne Mitteilung des Geschlechts zugestellt (entsprechende Option auf dem Auftragsformular ankreuzen).

#### **Wiederholungsrate**

In den seltenen Fällen (<1%), in denen GOLDnatal® kein aussagekräftiges Resultat liefert, besteht die Möglichkeit, den Test ohne Kostenfolge zu wiederholen.

Der Test untersucht nur die beschriebenen numerischen Chromosomenanomalien; Mikrodeletionen sind im Standardtest nicht inbegriffen. Solche Anomalien können jedoch auf Wunsch und gegen einen Aufpreis getestet werden. Der Vorhersagewert bei Mikrodeletionen ist aufgrund der niedrigen Prävalenz und ihrer subchromosomalen Grösse bedeutend tiefer als bei den standardmässig untersuchten Anomalien.

#### **Dauer der Untersuchung**

Die DNA-Sequenzierung wird zweimal wöchentlich in unserem Labor durchgeführt. Deshalb beträgt die durchschnittliche gesamte Bearbeitungszeit 4 Arbeitstage.

#### **Blutentnahme, Beratung**

Die Blutentnahme und genetische Beratung erfolgen beim Arzt.

#### **Auskunft**

Das Labor kann jederzeit bei Fragen und für Auskünfte kontaktiert werden.

#### **Literatur**

- (1) Bogaert et al., Genet Med. 2021; 23:1137-1142.
- (2) Borth et al., Arch Gynecol Obstet. 2021; 303:1407-1414.
- (3) Eiben et al., J Lab Physicians. 2023; 15:590-595.
- (4) Ochsenbein et al., SGGG Expertenbrief No 52. 2017.

#### **Analytik**

**Profil: 9547**      **GOLDnatal® Trisomie 21, 18, 13**

**Preis:** CHF 459.-

**Profil: 9543**      **GOLDnatal® Trisomie 21, 18, 13,**

**Preis:** CHF 559.-      **gonosomale Aneuploidien**

**Profil: 9545**      **GOLDnatal® Trisomie 21, 18, 13,**

**Preis:** CHF 789.-      **gonosomale Aneuploidien,  
Mikrodeletionen-Screening**

**Material:** 2 Streck®-Blutentnahmeröhrchen, spezielles Entnahmeset (Bestellnr. M7495)