

GOLDnatal®: nicht-invasives, hochsensitives pränatales Screening

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

- Chromosomenstörungen :
Trisomien 21, 18 und 13
- gonosomale Aneuploidien
Monosomie X (Turner-Syndrom)
Triple-X Syndrom
Klinefelter-Syndrom (XXY)
Jacobs-Syndrom (XYY)
- Geschlechtsbestimmung

Eine Durchführung von GOLDnatal® ist bereits ab der 10. Schwangerschaftswoche (9+0 SSW), und auch bei Zwillings- und IVF-Schwangerschaften möglich.

Ein Mikrodeletionscreening ist im Standardtest nicht inbegriffen, wird aber auf Anfrage als Zusatzuntersuchung angeboten.

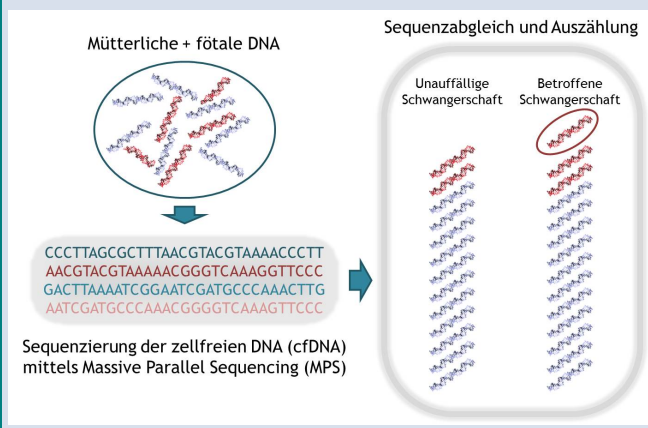
Analytik

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. 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 *genome-wide Massive Parallel Sequencing (MPS)* werden alle Fragmente der gewonnenen cfDNA vervielfacht und sequenziert (Abb. 1).

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



Die isolierten Sequenzen werden mittels bioinformatischer Algorithmen gegen ein Referenzgenom abgeglichen und die Anzahl Kopien pro Chromosom wird ermittelt. Mit der Verinata®-Methode wird ein normalisierter chromosomaler Wert (*Normalized Chromosome Value*) für jedes untersuchte Chromosom berechnet. Auf diese Weise werden allfällige Schwankungen zwischen den Läufen reduziert und es kann eine höhere Präzision erreicht werden.

Aussagekraft und Einschränkungen

Aussagekraft

Wie alle NIPTs ist GOLDnatal® ein Screening und keine diagnostische Untersuchung.

Laut aktuell publizierten klinischen Studien [1,2] 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 (Abb. 2).

Abb.2: Sensitivitätsvergleich zwischen cfDNA-NIPT und Ersttrimesterscreening-Methoden für Trisomie 21, 18 und 13. Die Datenquelle ist eine prospektive klinische Studie von M.Norton et al. (2015).



Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften

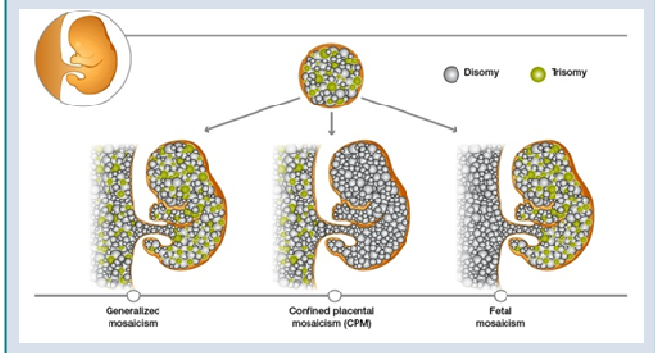
GOLDnatal® eignet sich bei Zwillingschwangerschaften für die Diagnose von autosomalen Trisomien, nicht aber von gonosomalen Aneuploidien. Bei Zwillingschwangerschaften kann GOLDnatal® bezüglich des Geschlechts nur beurteilen, ob es sich um zwei Mädchen handelt, oder ob mindestens einer der zwei Föten 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 in GOLDnatal[®] zu falsch positiven oder negativen Ergebnissen führen (Abb. 3).

Abb.3: Mosaik kommen in verschiedenen Formen vor und können bei NIPT zu falsch positiven sowie falsch negativen Resultaten führen. [Quelle: Illumina[®]-verifi[®]]



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. D.W. Bianchi *et al.*, *Obstet. Gynecol.* **2012**; 119:890-901
2. P.A Taneja *et al.*, *Prenat. Diagn.* **2016**; 26:238-243
3. M. Schmid *et al.*, *Ultraschall in Med* **2015**; 36:507-510
4. D.W. Bianchi *et al.*, *Obstet. Gynecol.* **2015**; 125:375-382
5. M.E. Norton *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2015**; 372:17

Analytik

Profil: 9547 GOLDnatal[®] Trisomie 21, 18, 13
Preis: CHF 510.-

Profil: 9543 GOLDnatal[®] Trisomie 21, 18, 13, gonosomale Aneuploidien
Preis: CHF 610.-

Profil: 9545 GOLDnatal[®] Trisomie 21, 18, 13, gonosomale Aneuploidien, Mikrodeletionen-Screening
Preis: CHF 840.-

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