



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Mer treffsikker fosterdiagnostikk

KRONIKK

IDA W. SØRENSEN

ida.wiig.sorensen@helse-bergen.no

Ida W. Sørensen er ph.d., spesialist i medisinsk genetikk og overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAGNHILD GLAD

Ragnhild Glad er spesialist i medisinsk genetikk og avdelingsoverlege ved Medisinsk genetisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNNAR HOUGE

Gunnar Houge er overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE BLOMHOFF

Anne Blomhoff er ph.d., spesialist i medisinsk genetikk og seksjonsleder ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTE G. HAUG

Marte G. Haug er spesialist i medisinsk genetikk og overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs hospital.

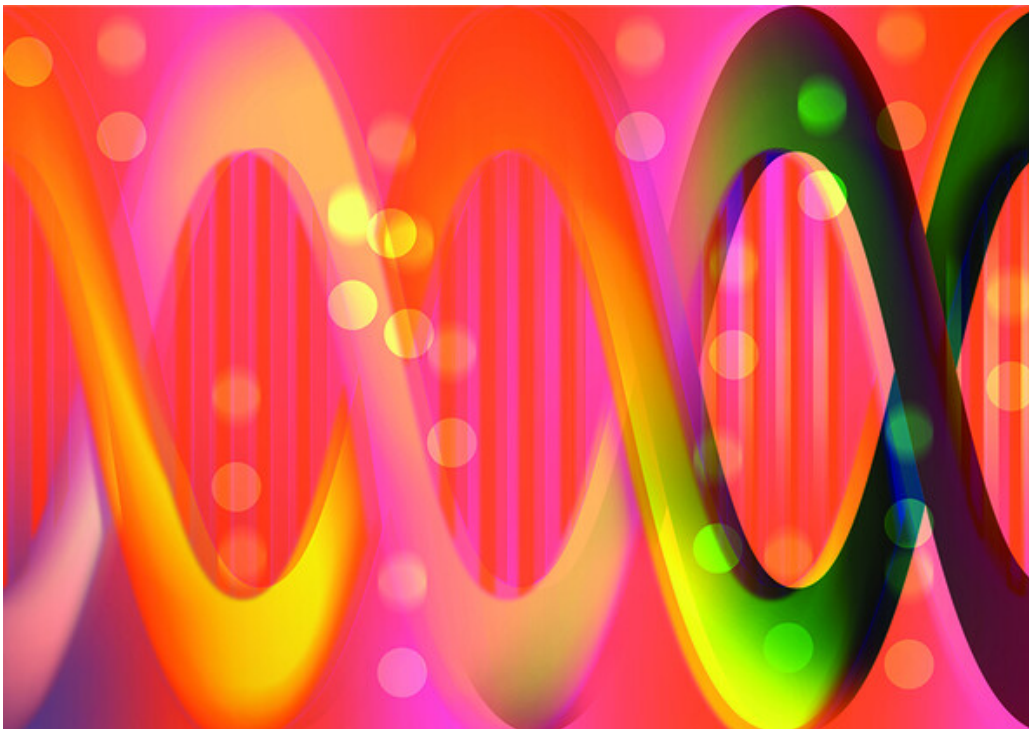
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VIDAR M. STEEN

Vidar M. Steen er avdelingssjef ved Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssjukehus, og professor ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Høyt teknologisk fosterdiagnostikk med non-invasiv prenatal test, ofte omtalt som NIPT, er ikke lenger forbeholdt en selektert høyrisikogruppe eller gravide som på egenhånd oppsøker slike tjenester utenlands. I prinsippet kan alle gravide få tilbudet tidlig i svangerskapet.



Illustrasjon: Robin Snasen Rengård / ByHands

I lang tid har den fostermedisinske trisomiscreeningen i Norge vært forbeholdt gravide over 38 år ved termin og gravide med økt risiko av andre årsaker. Den har bestått av en såkalt KUB-test (kombinert ultralyd og blodprøve) – et grovt risikoestimat basert på en ultralydundersøkelse pluss måling av visse markørproteiner i mors blod i første trimester.

Sommeren 2020 vedtok Stortinget endringer i Bioteknologiloven som vil få stor betydning for svangerskapsomsorgen (1). Vedtakene innebærer blant annet at alle gravide nå skal få tilbud om ultralydundersøkelse i første trimester. I tillegg tillates screening for enkelte trisomier med non-invasiv prenatal test (NIPT).

Hva er NIPT?

Non-invasiv prenatal test er en laboratorieanalyse som gjør det mulig å undersøke om fosteret har visse genetiske avvik ved å undersøke en blodprøve fra mor. Metoden baserer seg på analyse av såkalt cellefritt føtalt DNA i mors blodsirkulasjon. Disse korte DNA-fragmentene stammer primært fra ødelagte cytotrofoblaster i morkaken (2), kan påvises i maternelt blod fra svangerskapsuke 5 (3) og forsvinner kort tid etter forløsning (4). Den føtale fraksjonen – altså den andelen cellefritt DNA i mors blod som stammer fra morkaken og representerer fosteret – øker gjennom svangerskapet, og må være høy nok for at analysene skal være pålitelige. De fleste laboratorier anbefaler derfor at blodprøvene tas fra svangerskapsuke 10.

Flere forskjellige analyseplattformer er i bruk ved non-invasiv prenatal test. Noen baserer seg på såkalt nestegenerasjonssekvensering (5), andre på mikromatriser (6). Alle krever avansert bioinformatikk i tillegg til våtlabsarbeid. Resultatene oppgis vanligvis som et risikoestimat, og helsemyndighetene har lagt til grunn at non-invasiv prenatal test ikke skal betraktes som en diagnostisk test. Derfor anbefaler man at alle resultater som viser forhøyet risiko for trisomi bekreftes med en invasiv test, selv om resultatene samsvarer med ultralydfunn og sannsynligheten for en gitt trisomi er svært høy.

Hvilke tilstander inngår i screeningen?

Dagens praksis åpner for screening for tre tilstander: trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 (Edwards syndrom) og trisomi 13 (Patau syndrom). Teknisk sett kan non-invasiv prenatal test brukes til å avdekke mange andre typer genetiske avvik hos fosteret (7). En eventuell fremtidig utvidelse av den NIPT-baserte screeningen – slik at andre kromosomavvik eller visse monogene tilstander kan påvises – vil kreve nye godkjenningsvedtak.

Hvem vil få tilbud om testen?

Anmodningsvedtakene i Stortinget i 2020 gjorde det klart at non-invasiv prenatal test nå skal bli et tilbud til *alle* gravide som har krav på fosterdiagnostikk. Aldersgrensen for kvinner som har rett på fosterdiagnostikk gjennom det offentlige senkes fra 38 til 35 år, mens de øvrige indikasjonene er uendret (8,9). Det vil i praksis innebære at dagens grovkornete KUB-test erstattes av non-invasiv prenatal test som primær screeningmetode.

«Dagens praksis åpner for screening for tre tilstander»

Screeningtilbudet er frivillig, og oppslutningen blant de gravide er usikker. En spørreundersøkelse utført ved Oslo universitetssykehus i 2019 kartla gravide kvinners holdninger til fosterdiagnostikk (10). Av de spurte mente 78 % at fosterdiagnostikk burde tilbys alle gravide, 86 % hadde betalt for ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet, og 28 % hadde betalt for non-invasiv prenatal test gjennom private helseaktører.

Hvor god er testen?

Non-invasiv prenatal test er langt mer presis enn KUB-testen. En stor metaanalyse fra 2017 rapporterte en sensitivitet på 99,7 % for trisomi 21, 97,9 % for trisomi 18 og 99,0 % for trisomi 13, med en spesifisitet på 99,9 % (11). Tilsvarende tall for KUB-testen varierer noe avhengig av protokoll og algoritme, men de fleste studier rapporterer en sensitivitet på 85–95 % for de samme trisomiene og en spesifisitet på om lag 95 % (12).

Viktigste feilkilde ved non-invasiv prenatal test er det faktum at noen trisomier vil foreligge som mosaikk, enten hos mor, hos fosteret eller i morkaken. Siden de cellefrie føtale DNA-fragmentene som analyseres ved denne type test stammer fra morkaken, vil dette teoretisk kunne medføre både falskt positive og falskt negative resultater, selv om sistnevnte forekommer svært sjelden i praksis. Rester av cellefritt føtalt DNA fra morkaken til et avgått tvillingsvangerskap kan også påvirke analysesvaret. Inkonklusive resultater forekommer også, vanligvis fordi føtal DNA-fraksjon er for lav, noe som skjer hyppigere dersom svangerskapslengden er for kort, den gravide er overvektig eller bruker enkelte legemidler. Man kan også få tilfeldige bifunn – f.eks. malign blodsykdom eller kromosomfeil hos mor (13).

For den gravide er det antakelig testens positive prediktive verdi (PPV) som er mest interessant. Altså: Hvor sannsynlig er det at en positiv non-invasiv prenatal test betyr at fosteret har en trisomi? Positiv prediktiv verdi er avhengig av hvor hyppig tilstanden forekommer i den populasjonen som undersøkes. Siden trisomirisiko er nært knyttet til den gravides alder, gir dette store forskjeller i vurderingen og betydningen av en positiv test hos yngre versus eldre gravide.

«Non-invasiv prenatal test skal nå bli et tilbud til alle gravide som har krav på fosterdiagnostikk»

Ifølge data fra Statistisk sentralbyrå var det i 2019 totalt 54 480 fødsler i Norge, hvorav 21 737 blant gravide i aldersgruppen 20–29 år, 20 458 blant 30–34-åringene og 11 935 hos kvinner i alderen 35 år og eldre. Gitt at det ikke forekom noen svangerskapsavbrudd, ville man ut fra empiriske tall forvente at ca. 200, 55 og 18 fostre hadde hhv. trisomi 21, trisomi 18 og trisomi 13 (14). De fleste trisomiene vil forekomme i den eldste aldersgruppen, og dersom alle gravide over 35 år i Norge i 2019 hadde fått utført non-invasiv prenatal test, ville testens høye sensitivitet sørget for at tilnærmet alle ville blitt påvist som sant positive. Samtidig ville man fått omkring fem falskt positive prøvesvar for hver av trisomiene, gitt en metodespesifisitet på 0,9996 (11). Positiv prediktiv verdi reduseres betraktelig med synkende maternell alder – for trisomi 21 fra 97 % til 73 % for hhv. den eldste og den yngste gruppen av gravide. De tilsvarende tallene for trisomi 18 og trisomi 13 er hhv. 88 % versus 51 % og 67 % versus 28 %.

For å illustrere poenget: Hvis en gravid på 26 år uten annen tilleggsrisiko får påvist høy risiko for trisomi 13 ved NIPT-screening er det faktisk langt *mer* sannsynlig at hun bærer på et friskt foster enn at fosteret har trisomi 13 (jfr. positiv prediktiv verdi på 28 %). Det er derfor helt avgjørende at alle gravide – også innenfor lavrisikogrupperne – blir godt informert om analysens begrensninger og at svaret kun gir et risikoestimat. I slike situasjoner vil andre obstetriske undersøkelser være av stor betydning. Både trisomi 18 og 13 er forbundet med strukturelle fosteravvik. En standardisert, kvalitetssikret ultralydundersøkelse skal derfor alltid ledsage DNA-analysen.

Andelen falskt negative prøvesvar er meget lav. Gravide som har mottatt et normalt prøvesvar ved non-invasiv prenatal test, kan derfor forvente at fosteret ikke har en av de tre trisomiene som er i screeningprogrammet. Andre utviklingsforstyrrelser – både genetiske og ikke-genetiske – kan selvfølgelig ikke utelukkes.

Er dagens screeningtilbud godt?

En betydelig større gruppe av gravide vil nå få tilbud om en screeninganalyse som er langt mer presis enn KUB-testen. Samtidig ser vi at det kan være vanskelig å forklare testens kompleksitet og begrensninger på en enkel måte.

Når helsetjenesten iverksetter et storstilt offentlig screeningprogram, er vi også forpliktet til å gi forståelig, tilstrekkelig og verdinøytral informasjon til dem som skal delta. Vi må legge til rette for at kvinnene tar velinformerte valg, der de også opplever at de står fritt til å avstå fra NIPT-screening hvis de ønsker det.

«Det er helt avgjørende at alle gravide blir godt informert om analysens begrensninger og at svaret kun gir et risikoestimat»

Enn så lenge har den offentlige helsetjenesten kun anledning til å tilby non-invasiv prenatal test til et mindretall av de gravide. Kvinner som ikke faller inn under kriteriene for fosterdiagnostikk, kan imidlertid oppsøke private helseaktører for slik testing mot egenbetaling. Nettopp denne gruppen gravide – unge, men bekymrede kvinner som i utgangspunktet har lav risiko – har kanskje ekstra stort behov for kyndig veiledning og informasjon.

Vi må også ivareta de kvinnene som blir satt i en vanskelig situasjon når svaret på NIPT-analysen foreligger. Dette gjøres best med en tverrfaglig tilnærming, der blant annet primærhelsetjenesten med jordmor og fastlege samt spesialisthelsetjenesten med gynekolog, medisinsk genetiker og barnelege, må bidra.

LITTERATUR

1. Stortinget. Endringer i bioteknologiloven mv. <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Saker/Sak/?p=77395> Lest 8.9.2021.
2. Flori E, Doray B, Gautier E et al. Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytio-trophoblastic cells. Case report. *Hum Reprod* 2004; 19: 723-4. [PubMed][CrossRef]
3. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7. [PubMed][CrossRef]
4. Lo YM, Zhang J, Leung TN et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 218-24. [PubMed][CrossRef]
5. Chiu RW, Chan KC, Gao Y et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20458-63. [PubMed][CrossRef]
6. Stokowski R, Wang E, White K et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1243-6. [PubMed][CrossRef]
7. Guseh SH. Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. *Hum Genet* 2020; 139: 1141-8. [PubMed][CrossRef]
8. LOV-2020-06-19-78. Lov om endringer i bioteknologiloven mv. <https://lovdata.no/dokument/LTI/lov/2020-06-19-78> Lest 8.9.2021.
9. Helsedirektoratet. Fosterdiagnostikk. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/bioteknologi/fosterdiagnostikk> Lest 8.9.2021.
10. Sitras V, Ulriksen M, Benth JŠ et al. Gravide kvinners holdning til fosterdiagnostikk. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0098. [PubMed][CrossRef]
11. Gil MM, Accurti V, Santacruz B et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 302-14. [PubMed][CrossRef]
12. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7-15. [PubMed][CrossRef]
13. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S et al. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn* 2017; 37: 527-39. [PubMed][CrossRef]
14. Fretts RC. Effects of advanced maternal age on pregnancy. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on-pregnancy> Lest 8.9.2021.

Publisert: 7. oktober 2021. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0424

Mottatt 20.5.2021, første revisjon innsendt 3.9.2021, godkjent 8.9.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. november 2023.