

## **Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21**

SFOG riktlinje 2016, framtagen av Ultra ARG tvärprofessionellt

Detta SFOG riktlinjearbete redogör för icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT, non-invasive prenatal testing) för att upptäcka trisomi 13 (Pataus syndrom), 18 (Edwards syndrom) och 21 (Downs syndrom). Riktlinjearbetets kliniska rekommendationer är utarbetade efter GRADE (1) med underlag av SBU Alert 2015-03 (2) där fördjupad information med förklaringar och referenser återfinns. Riktlinjerna är utformade efter aktuellt kunskapsläge och gäller till publikation av en förnyad utvärdering av SFOG.

### **Rekommendation för användande av NIPT i Sverige**

Information om och tillgång till fosterdiagnostik ska erbjudas alla gravida oavsett ålder. En ultraljundsundersökning i slutet av första trimestern (vecka 12-13), för att verifiera viabilitet, graviditetslängd, flerbördsgraviditet och identifiering av fosteravvikelse, bör vara en första åtgärd inför vidare fosterdiagnostik. Ultraljundsundersökningen bör helst utföras som KUB (Kombinerat Ultraljud och Biokemi). Resultatet av KUB utgör då grund för fortsatt utredning med NIPT enligt nedan:

Vid KUB-sannolikhet  $\geq 1/50$  erbjuds invasiv fosterdiagnostik. Analys med fullständig karyotyp eller microarray bör övervägas. I denna grupp identifieras majoriteten av trisomier, men även kromosomavvikelse av klinisk betydelse som inte detekteras med NIPT.

KUB-sannolikhet  $1/51 - 1/1000$  erbjuds NIPT

KUB-sannolikhet  $< 1/1000$ , ingen ytterligare åtgärd utöver basprogram MHV

Om NIPT indikerar kromosomavvikelse skall invasiv provtagning erbjudas

NIPT bör erbjudas kvinnor med tidigare graviditeter med trisomier och vid önskad fosterdiagnostik hos kvinna där invasiv provtagning bör undvikas, t.ex. kronisk infektion (HIV, hepatit).

Vid flerbörd är det vetenskapliga underlaget för NIPT ännu otillräckligt. Erbjudande av NIPT vid flerbörd bör därför göras efter särskilt övervägande.

Av etiska skäl är det viktigt att NIPT används för analys av ett fåtal tydligt angivna avvikelser. Införandet av metoden får inte leda till att man utan förnyad medicinsk och etisk bedömning erbjuder provet för fler avvikelser och sjukdomstillstånd än dessa. Om analys av könskromosomavvikelse görs med NIPT ska kvinnan informeras om att det vetenskapliga underlaget i dagsläget är otillräckligt och att analysen har en betydligt lägre säkerhet än för trisomi 21.

## Innehållsförteckning

Frågeställning, slutsatser och rekommendationer	2
NIPT kräver utbildningsinsatser	4
Bakgrund till riktlinjearbetet	4
Motiv och diskussion till förslag av klinisk rekommendation	5
Arbetsgruppen	7
Förkortningar	7
Referenser	7
GRADE evidensgraderingssystem	8

## Frågeställning

Kan NIPT (cffDNA) som icke-invasiv metod med hög säkerhet identifiera trisomi 13, 18 och 21 i en oselektad population respektive en population med förhöjd sannolikhet för kromosomavvikelse?

## Slutsatser baserat på det vetenskapliga underlaget

Evidensgradering enligt GRADE (1)

Bland kvinnor med **ökad sannolikhet** (högrisk population) för kromosomavvikelse hos fostret gäller:

- för **trisomi 21**: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT nästan alltid ger korrekt besked om att det finns en kromosomavvikelse hos fostret eller om sådan kan uteslutas (GRADE ⊕⊕⊕○)
- för **trisomi 18**: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT nästan alltid ger korrekt besked om att det finns en kromosomavvikelse hos fostret eller om sådan kan uteslutas (GRADE ⊕⊕⊕○)
- för **trisomi 13**: Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att NIPT ofta ger korrekt besked om att avvikelsen föreligger eller om sådan kan uteslutas (GRADE ⊕⊕○○)

Bland **övriga** kvinnor, det vill säga kvinnor som **inte har ökad sannolikhet**

(normalpopulation) för kromosomavvikelse hos fostret gäller:

- för **trisomi 21**: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT nästan alltid ger korrekt besked om att avvikelsen föreligger eller om sådan kan uteslutas (GRADE ⊕⊕⊕○)
- metodens prestanda i fråga om **trisomi 18** och **trisomi 13** i den här gruppen kan inte bedömas eftersom det finns alltför få och små studier (GRADE ⊕○○○).

**Kliniska rekommendationer nedan är baserade på aktuellt vetenskapligt underlag i relation till testmetodernas kostnader och bedömd patientnytta, utvärderat enligt GRADE (1).**

1. För att minska antalet invasiva prover med associerad missfallsrisk, är NIPT den metod som rekommenderas för att bedöma sannolikheten av trisomi 13, 18 och 21.

STARK rekommendation

2. NIPT liksom övrig fosterdiagnostik bör erbjudas gravida oavsett ålder (3)

STARK rekommendation

3. Med nuvarande kunskapsläge bör NIPT föregås av en ultraljudsundersökning (t.ex KUB) i första trimestern.

STARK rekommendation

4. Vårdgivaren som erbjuder fosterdiagnostik ansvarar för att personal har utbildning och kompetens samt kan förmedla undersökningsresultatet på ett icke-styrande och professionellt sätt.

STARK rekommendation

5. NIPT bör enbart erbjudas efter noggrann information och då man kan försäkra sig om att kvinnan har haft möjlighet och fått betänketid för att kunna göra ett informerat val.

STARK rekommendation

6. NIPT och övrig fosterdiagnostik får inte erbjudas i syfte att göra könsbestämningar av foster, såvida det inte finns anlag för ärftlig könsbunden sjukdom hos en genetisk förälder. Om fostrets kön framgår vid undersökning, får uppgiften om könet lämnas ut endast om den gravida kvinnan begär det (3).

STARK rekommendation

7. Om NIPT indikerar trisomi 13, 18 eller 21 skall detta verifieras med invasivt prov.

STARK rekommendation

8. Vårdgivaren ansvarar för att NIPT och övrig fosterdiagnostik rapporteras och därmed kvalitetssäkras i nationella kvalitetsregister.

STARK rekommendation

## **NIPT kräver utbildningsinsatser**

Enkelheten med ett blodprov från den gravida kvinnan för fosterdiagnostik ställer nya krav på mödrahälsovårdens förmåga att, på ett icke-styrande sätt, vägleda de blivande föräldrarna till informerade val avseende fosterdiagnostik och dess konsekvenser. Särskilda krav ställs på hur själva erbjudandet om fosterdiagnostik utformas och förmedlas så att frivilligheten tydligt säkerställs. Informationen ska utformas i enlighet med kapitel 4 i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om fosterdiagnostik och preimplantatorisk diagnostik (4). Ett behov av förbättrad information betonas i SBU:s rapport "Metoder för tidig fosterdiagnostik, en systematisk litteraturöversikt" (3). Särskilda resurser fordras för att säkerställa att de blivande föräldrarna vägleds till informerade val även avseende NIPT.

## **Bakgrund till riktlinjearbetet**

Fosterdiagnostik syftar till att, utifrån kvinnans informerade val, identifiera fostermisbildningar, genetiska avvikelser och graviditetskomplikationer som är av betydelse för beslut om fortsatt graviditet samt att optimera handläggningen under graviditeten och vid barnets födelse.

Nu tillgängliga metoder är ultraljudsdiagnostik, biokemiska metoder inklusive KUB och invasiva metoder (fostervattenprov och moderkaksprov). Det finns idag en stor variation i användande och tillgänglighet av dessa metoder i Sverige.

Under de senaste åren har det tillkommit en genetisk analysmetod för trisomi 13 (Patau syndrom), 18 (Edwards syndrom) och 21 (Downs syndrom). Metoden, kallad non invasive prenatal test (NIPT), innebär analys av cellfritt fetalt DNA (cffDNA) i maternellt blod. NIPT kan användas för diagnostik av olika tillstånd hos fostret och används redan i Sverige för analys av fostrets blodgrupp. NIPT för dessa trisomier kan utföras från graviditetsvecka 9-10 men tidigast accepterade provtagningsdag varierar mellan laboratorier. Metodens höga träffsäkerhet innebär att behovet av invasiva ingrepp kan minska jämfört med dagens rutiner men avvikande fynd skall verifieras med ett invasivt prov.

Lagstiftning, Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd 2012:20, rapporter från Statens medicinsketiska råd (SMER) och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)(2,3,4,5) ligger till grund för detta riktlinjearbete. Det vetenskapliga underlaget redovisas därför endast översiktligt i detta dokument och återfinns detaljerat inklusive förklaringar via länk från SBUs hemsida (<http://sbu.se/sv/Publicerat/Alert/Analys-av-foster-DNA-i-kvinnans-blod-icke-invasiv-fosterdiagnostik-NIPT-for-trisomi-13-18-och-21/>) samt från SFOG's hemsida under Riktlinjer. Detta riktlinjeförslag är utarbetat av en multidisciplinärt sammansatt grupp representerande SFOG's arbetsgrupper för ultraljud, etik, mödrahälsovård och perinatalmedicin samt Svensk Förening för Medicinsk Genetik (SFMG) och SBU. Representant för Statens Medicinska Etiska Råd (SMER) har medverkat vid arbetsgruppens möten. Förslaget är reviderat efter synpunkter av Svenska Downföreningen och Riksförbundet för barn, unga och vuxna med utvecklingsstörning (FUB).

## Motiv och diskussion till förslag av klinisk rekommendation

Förslaget bygger på aktuellt kunskapsläge och analyskostnad för NIPT (cffDNA). För alla (oavsett ålder), som efter adekvat information, önskar fosterdiagnostik i första trimestern anses det bästa erbjudandet vara NIPT för kromosomavvikelse samt ultraljudsundersökning för missbildningar. Ultraljudsundersökning innefattar dessutom diagnostik av missfall, flerbörd och graviditetslängdsbestämning. Så länge analyskostnaden för NIPT är hög anses det inte ekonomiskt rimligt att erbjuda NIPT som första screeningmetod till alla som efterfrågar fosterdiagnostik. Att erbjuda NIPT efter en sannolikhetsbedömning i form av KUB, som är en väl utvärderad metod och som används rutinmässigt i de flesta av Sveriges 21 landsting, kan bli väsentligen kostnadsneutralt. Ett sådant implementeringssätt har hittills varit det internationellt vanligaste.

Motiv till den kliniska rekommendationen:

- Invasiv provtagning vid en KUB-sannolikhet  $\geq 1/50$

*Minskat antal invasiva prov jmf med dagens rutin.*

Invasiv provtagning erbjuden då KUB visar en sannolikhet  $\geq 1/50$ , medför ett klart minskat antal invasiva prover jmf med dagens rutin (invasivt prov vid en sannolikhet  $> 1/200-300$ ).

*Majoriteten av trisomier återfinns i denna grupp och positivt NIPT ska verifieras med invasivt prov.*

Enligt graviditetsregistret återfinns 79 % av alla trisomi 21 i gruppen sannolikhet enligt KUB  $\geq 1/50$ . Om NIPT erbjuds istället för invasivt prov skall positivt svar ändå verifieras med invasivt prov även om det positiva prediktiva värdet av NIPT är högt för trisomier (50-80%). Om analys sker med fullständig karyotyp kan andra ovanliga men kliniskt väsentliga kromosomavvikelse upptäckas, som dagens NIPT inte detekterar. Två studier anger att 23 respektive 17 %, av kliniskt signifikanta kromosomavvikelse, ej är trisomier i prenatalt screenad högriskgrupp, och som genomgått invasiv provtagning med karyotyp (6,7). Dessa avvikelser upptäcks därför inte med NIPT. Andelen avvikelser som inte är trisomier uppskattas till cirka strax under 2 % i gruppen med en sannolikhet enligt KUB  $\geq 1/50$ . Vid användande av micro-array analys förväntas att ytterligare ett antal kromosomavvikelse kan identifieras.

- NIPT (cffDNA) vid en sannolikhet enligt KUB 1/51-1/1000

*NIPT erbjudet vid sannolikhet enligt KUB 1/51-1/1000 ökar detektionsgraden av trisomier (ca 16% av trisomi 21 enligt graviditetsregistret). Kostnadsökningen beräknas till ca 1 milj/10 000 gravida som gör fosterdiagnostik. Att öka gruppen som erbjuds fosterdiagnostik från 1/200 till 1/1000 ökar identifieringen av trisomi 21 med cirka 6% men stigmatiserar ett större antal kvinnor än vid dagens KUB-rutin (ca 11% av de som gör KUB). Samtidigt föreligger det sannolikt en relativt stor efterfrågan av fosterdiagnostik i denna grupp där NIPT till viss del kan minska oron och därmed även minska antalet*

invasiva prover. I Stockholm var år 2013 andelen invasiva prov pga ålder/oro 44% och efter KUB endast 31%. Gruppen som faller ut testpositiv i en screenad population med NIPT är extremt låg (0,1%) och ca 80% av de som faller ut positiva är som nämnt ovan sant positiva. De flesta analysmetoder har numera få misslyckade prov där svar inte erhålls (0,5-3%).

Det finns idag några landsting som inte erbjuder KUB. Det är oklart hur många kvinnor som skulle tacka ja till ett erbjudande om fosterdiagnostik enligt ovanstående förslag. I de landsting där KUB erbjuds idag varierar andelen som tackar ja mellan 15% till över 90% och det är en större andel kvinnor 35 år eller äldre jämfört med hela gravida populationen (normalpopulationen) som tackar ja.

Utfallet av en screening påverkas av den undersökta populations sammansättning (oselekerad normalpopulation, selekerad lågrisk respektive selekerad högrisk). Nedanstående tabell är framtagen för att ge en bild av möjliga effekter i olika populationer vid erbjudande av fosterdiagnostik med NIPT enligt riktlinjemodellen. De jämförande grupperna är baserade på Svenska Graviditetsregistret och Fetal Medicine Foundations (FMF) register för region Östergötland. För att inte göra redovisningen för komplex har i detta skede endast detektion av trisomi 21 använts enligt de KUB-beräkningsprogram som används i Sverige idag. Under förutsättning att samtliga fall med hög sannolikhet respektive positiv NIPT genomgår konfirmerande invasiv provtagning, sensitivitet för NIPT är 100% och att andelen falskt positiva är 0,1% ger modellen följande effekt baserat på:

1. Graviditetsregistret, högriskgrupp (42%  $\geq$  35 år).  
År 2006-2013, n=106 577, 463 fall med trisomi 21 (1/230).
2. Graviditetsregistret, selekerad lågriskgrupp (endast kvinnor under 35 år).  
År 2006-2013, n=57 670, 94 fall av trisomi 21 (1/613).
3. Region Östergötland, nära normalpopulation (hög andel som genomgår KUB och ej åldersstyr).  
År 2008-2014, n=24 101, 59 fall med trisomi 21 (1/408).
4. Nationell bild med graviditetsregistret och FMF sammanslaget som det används idag för KUB (ej NIPT).

	1	2	3	4 (KUB)
Detektionsgrad trisomi 21 (%)	95,7	90,4	96,0	89-94%
Andel invasiva prover (%)	2,0	1,0	1,6	3-5 *
Andel NIPT (%)	14,0	7,5	10,2	0

\* Nationellt skattad uppgift baserat på graviditetsregistret respektive SFOG årsrapporter. Stockholm ca 7% 2013.

## Arbetsgruppen för SFOGs riktlinjer gällande fosterdiagnostik med NIPT

SFOG	Ingrid Bergelin, Eva Bergman, Claudia Bruss, Pia Collberg, Peter Conner, Bo Jacobsson, Ingegerd Lantz, Peter Lindgren, Anna Lindqvist, Sven Montan, Povilas Sladkevicius, Elisabeth Storck Lindholm, Katarina Tunón.
SFMG	Charlotta Ingvoldstad, Erik Iwarsson, Maria Soller.
SBU	Marianne Heibert Arnlind
SMER	Lotta Eriksson (observatör)

Sammanställande och kontaktperson: Peter Lindgren, arbetsgruppen för ultraljud SFOG ([peter.lindgren@karolinska.se](mailto:peter.lindgren@karolinska.se))

### Förkortningar

GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
KUB	Kombinerat ultraljud och biokemi
MHV	Mödrahälsovård
NIPT	Non invasive prenatal test
cffDNA	Cellfritt foster DNA
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SFMG	Svensk förening för medicinsk genetik
SFOG	Svensk förening för obstetrik och gynekologi
SMER	Statens medicinsk-etiska råd
SOSFS	Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd

### Referenser

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490-4.
2. SBU. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU Alert-rapport nr 2015-03. ISSN 1652-7151.
3. SBU. Metoder för tidig fosterdiagnostik. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 182. ISBN 978-91-85413-13-3.
4. National Board of Health and Welfare in Sweden (2013) SOSFS 2012:20 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetisk diagnostik. [www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-12-34](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-12-34)

5. Smer rapport 2015:1. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: Icke invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21 – etiska aspekter.
6. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Mar;43(3):265-71.
7. Norton ME, Jelliffe-Pawłowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol.* 2014 Nov;124(5):979-86

## **GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)**

### **GRADE – för klassificering av styrkan på det vetenskapliga underlaget**

Gradering av evidensstyrkan enligt GRADE<sup>9</sup> baseras på det samlade vetenskapliga underlaget. Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är när den samlade litteraturen bedöms. Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU) tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingsystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias. Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)** När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare vetenskapligt underlag, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

### **GRADE – för klassificering av styrkan på rekommendationen**

#### **Rekommendationen kan vara stark eller svag, för eller emot en intervention.**

Den baseras på fyra komponenter:

1. Styrkan i det vetenskapliga underlaget graderat enligt GRADE.
2. Nyttå-risk balans för interventionen.
3. Eventuella etiska implikationer och andra värderingar.
4. Kostnadsaspekter.

En svag rekommendation kan innebära att vissa villkor måste vara uppfyllda eller att det är en nytta-risk balans som kan värderas olika för olika patienter.