

SFOG ger nationella riktlinjer för fosterdiagnostik med NIPT

INFORMATION, GENETISK VÄGLEDNING OCH INFORMERAT VAL GRUNDEN FÖR ANALYS AV FOSTER-DNA I BLODPROV FRÅN KVINNAN

Charlotta Ingvaldstad Malmgren, genetisk vägledare, Centrum för fostermedicin
 ● charlotta.ingvaldstad-malmgren@karolinska.se

Erik Iwarsson, docent, överläkare, klinisk genetik; båda Karolinska universitetssjukhuset

Niklas Juth, docent, Centrum för hälso- och sjukvårdsetik (CHE), institutionen för lärande, informatik, management och etik (LIME), Karolinska institutet

Peter Lindgren, överläkare, Centrum för fostermedicin, Karolinska universitetssjukhuset; samtliga Stockholm

När ultraljudstekniken introducerades i Sverige under 1970-talet ökade våra möjligheter att undersöka foster under graviditet, fosterdiagnostik. Strukturella avvikelser som påvisas vid ultraljudsundersökning är ofta orsakade av eller associerade till genetiska avvikelser. Dessa har sedan 1960-talet kunnat påvisas med fostervattensprov och från 1990-talet med moderkaksprov (graviditetsvecka 15 respektive vecka 10-11). Även om nya studier [1, 2] talar för låg missfallsrisk associerad till invasiva prov, har missfallsrisken drivit utvecklingen av icke-invasiva metoder. Den mest använda metoden sedan början av 2000-talet är KUB, kombinerat ultraljud och biokemiskt test.

Parallellt med att KUB introducerades i Sverige har metoder utvecklats för att använda cellfritt DNA från maternellt blodprov för olika typer av genetiska analyser på foster [3]. Analys av fostrets DNA i mammas blod har möjliggjort högre upptäcktsgrad och pålitlighet än KUB-testet för att identifiera trisomier [4, 5]. Även andra genetiska avvikelser, t ex monogent nedärvda sjukdomar hos foster, kan i dag upptäckas med analys av cellfritt DNA i blodprov från modern, dock än så länge endast inom ramen för kliniska forsk-

ningsprojekt. Fosterdiagnostik med hjälp av cellfritt DNA kallas ofta icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT; non-invasive prenatal testing).

Positivt resultat ska följas upp med invasiv provtagning
 NIPT innebär analys av cellfritt DNA från celler som bryts ner och där en mindre del av det cellfria DNA:t i blodet hos den gravida kvinnan kommer från fostret i den pågående graviditeten, s k cellfritt fetalt DNA. Detta ger möjlighet att med mycket stor träffsäkerhet kunna identifiera kromosomavvikelser hos fostret (Figur 1) [6]. Blodprovet för NIPT tas vanligen tidigast i graviditetsvecka 10. Vid NIPT är sensitiviteten för trisomi 21 drygt 99 procent och andelen falskt positiva test <0,1 procent, att jämföra med KUB där sensitiviteten är ca 90 procent och andelen falskt positiva test 5 procent [4, 5]. På grund av lägre andel falskt positiva test än med KUB minskar andelen kvinnor som behöver genomgå invasiv fosterdiagnostik dramatiskt om NIPT erbjuds.

Ett tests positiva prediktiva värde uttrycker sannolikheten att ett test som är positivt är sant positivt. I en studie där man har jämfört KUB med NIPT i en oselecterad gravid population med genomsnittlig sannolikhet för kromosomavvikelse redovisas positivt prediktivt värde för NIPT på 81 procent och för KUB på 3 procent [7]. För att kvinnor inte ska fatta beslut om ett eventuellt avbrytande av sin graviditet baserat på felaktig information ska därför ett positivt NIPT alltid följas upp med invasiv provtagning. Vid analys för trisomi 13, 18 och 21 är falskt negativt resultat

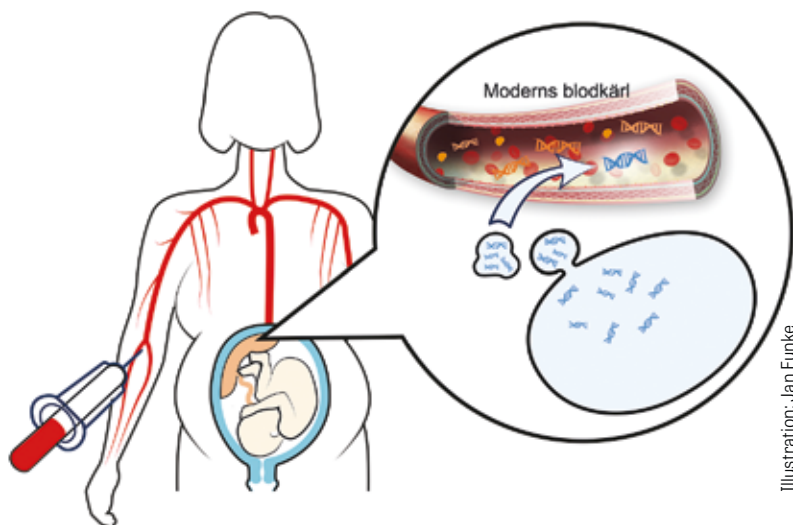


Illustration: Jan Funke

Figur 1. Celler från mamman och från fostret sönderfaller via apoptos och tas upp i den gravida kvinnans plasma. Det återfinns där huvudsakligen som cellfritt DNA från mammas egna celler, men det finns också mindre mängder cellfritt DNA från fostret genom celsönderfall huvudsakligen i placenta. Från Jacobsson B et al, Läkartidningen 2016 [6].

HUVUDBUDSKAP

- Med analys av foster-DNA i blodprov från den gravida kvinnan kan man med mycket stor pålitlighet upptäcka trisomi 13, 18 och 21 hos fostret.
- NIPT (non-invasive prenatal testing) är inte ett diagnostiskt test, och ett positivt resultat ska därmed alltid verifieras med moderkaks- eller fostervattensprov.
- Fosterdiagnostik ska aldrig ses som rutin eller rekommendation, utan ska alltid föregås av vägledning och informerat val.
- Svensk förening för obstetrik och gynekologi har i samverkan med ett multiprofessionellt team inkluderande etiker och i samråd med intresseföreningar utvecklat nationella riktlinjer för implementering och användning av NIPT för trisomi 13, 18 och 21.

dock mycket ovanligt och förväntas förekomma i ca 1/10 000 fall [5].

Riktlinjer för implementering i mödravården

KUB-testet utvärderades i SBU-rapporten 2006 [8] som den mest lämpliga fosterdiagnostiska metoden i tidig graviditet. I dag är det mindre än hälften av Sveriges gravida kvinnor som genomgår KUB-test. Det finns ingen nationell reglering eller samsyn, utan skilda värderingar och ekonomiska resurser styr hur metoden erbjuds i våra 20 landsting. För att nå jämlikt erbjuden fosterdiagnostik i Sverige skapades en nationell riktlinje med rekommendationer för klinisk användning av NIPT via Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) 2015 [9]. Denna riktlinje, vetenskapligt baserad på SBU:s Alertrapport 2015 [5], togs fram av en tvärprofessionell grupp inkluderande etiker och i samråd med intresseföreningar.

Riktlinjen rekommenderar tills vidare NIPT till gruppen med förhöjd sannolikhet efter KUB-test (>1/1000) och invasiv provtagning vid en risk >1/50. Detta baseras på vikten av tidig ultraljudsundersökning för datering, flerbördsdagnostik och tidigt funna allvarliga missbildningar samt hänsyn till analyskostnaden för NIPT. I riktlinjerna från SFOG trycker man också på vikten av bra information och att NIPT enbart bör erbjudas efter noggrann information samt då man kan försäkra sig om att kvinnan kan göra ett informerat val. Det är den vårdgivare som erbjuder fosterdiagnostik som ansvarar för att personal har utbildning och kompetens för uppgiften [9]. Detta överensstämmer också med Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd kring fosterdiagnostik [10].

I dag används NIPT främst för diagnostik av de prenatalt vanligast förekommande kromosomavvikelserna, trisomi 13, 18 och 21, men det är vanligt att man även lägger till analys av könskromosomerna. Diagnostik av andra kromosomala avvikelser med NIPT utförs i dag inte inom offentlig vård. Efter 9 månaders NIPT-erbjudande i Stockholms läns landsting (NIPT som alternativ till invasivt prov vid förhöjd KUB-risk) under juni 2015 till mars 2016 hade de invasiva provtagningarna minskat med 47 procent [opubl data].

I SBU:s hälsoekonomiska rapport avseende NIPT för trisomier anges priset för KUB-test till 1 500 kr och för NIPT till 5 000 kr [5], vilket innebär att NIPT är kostnadsbesparande om det används som komplement till KUB för kvinnor med positivt KUB-resultat (sannolikhet för trisomi 21 >1/200). Dessutom leder NIPT till minskat behov av invasiva ingrepp, med färre missfall som följd. Däremot leder NIPT till ökade kostnader om det används som alternativ till KUB.

Det är viktigt att användningen av NIPT följs upp och kvalitetssäkras. Utveckling av Graviditetsregistret pågår för att kunna följa även NIPT-utfall.

Bra, balanserad och tillräcklig information

Enligt lagen om genetisk integritet ska alla gravida kvinnor erbjudas allmän information om fosterdiagnostik [11]. Kvinnor med konstaterad hög sannolikhet för kromosomavvikelse hos fostret ska erbjudas ytterligare information om genetisk fosterdiagnostik. Europeiska studier betonar vikten av genetisk vägledning före fosterdiagnostik för att säkra att kvinnorna gör informerade val [12, 13].

I tex Stockholms läns landsting erbjuds numera genetisk vägledning åt alla kvinnor som vid KUB-undersökningen har fått besked om att sannolikheten för kromosomavvikelse hos fostret är förhöjd. Syftet är att informera om och diskutera kring eventuell vidare utredning (NIPT, invasiv provtagning eller ingen vidare utredning).

Målet med den genetiska vägledningen är att den gravida kvinnan (och hennes partner) ska kunna göra informerade val avseende fosterdiagnostik. För att kunna ta dessa beslut är det viktigt att paren får bra, balanserad och tillräcklig information om vad de olika testen betyder, vad de kan påvisa och inte, vilka risker som finns med olika testmetoder, vad ett icke-diagnostiskt respektive ett diagnostiskt test betyder etc.

Socialstyrelsens föreskrifter betonar också vad som bör ingå i den information som den gravida kvinnan ska få i samband med valet av fosterdiagnostik [10]. Förutom möjligheten att bedöma sannolikheten att ett barn föds med kromosomavvikelse, missbildning eller genetisk sjukdom, bör informationen även behandla etiska frågor som kan uppkomma i samband med fosterdiagnostik, hur det kan vara att leva med funktionsnedsättning samt vilka möjligheter till stöd som samhället kan ge.

Genetisk vägledning ska stödja parens egna beslut

En viktig grund i genetisk vägledning är att professionen inte ska vara styrande utan att det är ett samtal som ska stödja föräldrarna att ta egna beslut. Det är viktigt att deras beslut stämmer överens med deras egna behov, önskemål och värderingar. En förutsättning för beslutsprocessen är att man diskuterar de olika scenarier man kan ställas inför då man fått ett resultat från testen och vilka svåra beslut man kan komma att ställas inför om det skulle visa sig att fostret bär på en kromosomavvikelse. Detta innefattar reflektion för det enskilda paret om vad det kan innebära för dem att ha ett barn med det tillstånd man testat för.

Med NIPT blir vikten av genetisk vägledning ännu tydligare. Det finns en risk att testet ses som rutin eller rekommendation då det erbjuds från vården, eftersom det inte finns några risker med testet för vare sig kvinnan eller fostret [5]. Det kan lätt bli något man »bara gör« utan att riktigt ha reflekterat över vilka ställningstaganden man kan komma att ställas inför. Detta betonas även i SFOG:s riktlinjer, där man efterfrågar särskilda krav på hur själva erbjudandet om fosterdiagnostik utformas och förmedlas så att frivilligheten tydliggörs [9].

Etiska farhågor med NIPT

Den etiska diskussionen om NIPT har redan tagit fart, både nationellt [14] och internationellt [15]. En fördel med NIPT jämfört med invasiv fosterdiagnostik är att den risk för missfall som invasiva metoder medför undviks. Att det inte behöver stickas en nål i magen innebär dock att fosterdiagnostiken kan ses som mindre dramatisk och, i värsta fall, görs mindre välövervägd och kan ses som det självklara valet [16].

Andra etiska farhågor med NIPT sammanhängar med vilken typ av analys som används på fostrets DNA. En typ identifierar endast vissa på förhand bestämda tillstånd, s k riktad analys. Vanligtvis undersö-

ker riktade analyser de tre vanligaste trisomierna, 13, 18 och 21, och könskromosomavvikelser. Det finns en risk för att erbjudande om diagnostik av trisomierna 13, 18 och 21 hos fostret kan verka utpekande och diskriminerande för individer med dessa diagnoser [5], och det är därför viktigt från etisk synpunkt att det finns ett bra samhällsligt stöd för personer med funktionsnedsättning.

En annan svårighet med NIPT är att man i strikt mening inte får en diagnos, utan en sannolikhetsbedömning för tillstånden, eftersom det finns falskt negativa och, än vanligare, falskt positiva testresultat [17]. Dessutom är tillförlitligheten i sannolikhetsbedömningarna olika för olika tillstånd: exempelvis är de mer tillförlitliga för trisomi 21 än för könskromosomanalyser [17]. Detta gör det svårt att informera om resultaten på ett för föräldrarna begripligt och användbart sätt.

Det finns en möjlighet att använda riktade analyser av cellfritt DNA för att identifiera kända mikrodeletioner eller mikroduplikationer. I dagsläget saknas dock tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma tillförlitligheten hos sådana test [17]. Det är också visat att det är möjligt att analysera hela fostrets arvs massa med analys av cellfritt DNA, men även här saknas vetenskapligt underlag för att bedöma tillförlitligheten [17]. Den saken kan givetvis ändra sig. Om hela fostrets arvs massa kan analyseras, inklusive alla kromosomavvikelser samt monogena mutationer (tussentals tillstånd), uppstår frågan vad man ska leta efter.

Framtida tillämpningar kan ge andra problem

Vi har hittills utgått från att fosterdiagnostikens grund är att tillhandahålla underlag för föräldrarnas eget beslutsfattande. Med andra ord är föräldrarnas och i slutänden kvinnans reproduktiva autonomi den huvudsakliga motiveringen för att tillhandahålla fosterdiagnostik [15]. I ljuset av framtida tillämpningar av helgenomsekvensering uppstår då ett dilemma.

Å ena sidan kan vården på förhand bestämma sig för en begränsad uppsättning tillstånd som undersöks. Det innebär i sig att föräldrarnas möjlighet att

själv bestämma vilken fosterdiagnostik de får tillgång till utefter sina egna önskemål och värderingar kring skärs, dvs att deras autonomi begränsas.

Å andra sidan kan vården bestämma sig för att föräldrarna fritt får bestämma sig för vilka tillstånd som eftersöks, åtminstone om testen är tillräckligt tillförlitliga. Men då blir det i praktiken svårt för föräldrarna att på förhand ta ställning till vilken information av den som finns att få som de själva vill undersöka, eftersom det finns så väldigt mycket information. I korthet riskeras en informationsöverlastning som försvårar, snarare än underlättar, självständigt beslutsfattande [17].

Stora regionala skillnader kräver gemensam strategi

Trots SFOG:s riktlinjer kring implementering av NIPT erbjuds testet och information kring fosterdiagnostik fortfarande på olika sätt i olika landsting. De stora regionala skillnaderna i erbjudande av fosterdiagnostiska metoder innebär rättviseproblem enligt Smer, och en diskussion mellan landstingen kring gemensamma strategier vid introduktion av NIPT i hälso- och sjukvården anses önskvärd [14].

Med grund i dessa regionala skillnader skapades 2015 ett nationellt nätverk för kunskap och kommunikation kring fosterdiagnostik. Nätverket är en samverkan mellan olika professioner inom bl a genetik, obstetrik och etik och med flera intresseföreningar. Målet för nätverket är att verka för en jämlik tillgång till neutral och högkvalitativ information, kunskap och kommunikation kring fosterdiagnostik och att bidra till att den etiska debatten kring dessa frågor hålls levande i samhället [18].

Fosterdiagnostik ska aldrig ses som rutin eller rekommendation. Den ska alltid föregås av informerat val. Att genomgå fosterdiagnostik är ett alternativ, att avstå är ett annat; inget av alternativen ska uppfattas som mer självklart än det andra. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgjivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114EHTE*

REFERENSER

- Wulff CB, Gerds TA, Rode L, et al; Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):38-44.
- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-7.
- Graviditetsregistret. Årsrapport 2015. https://www.medscinet.com/GR/app/Uploads/hemsida/dokumentarkiv/Årsrapport_2015_Graviditetsregistret_1.4_Webb.pdf
- Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2015. SBU Alert-rapport 2015-03.
- Jacobsson B, Munthe C, Saltvedt S, et al. NIPT är ett genombrott i fosterdiagnostiken. Träffsäker metod ger färre invasiva provtagningar - men gamla etiska frågor blir åter aktuella. *Läkartidningen.* 2016;113:DXMP.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1589-97.
- Metoder för tidig fosterdiagnostik. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2006. SBU-rapport nr 182.
- Svensk förening för obstetrik och gynekologi. SFOG Riktlinje. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18, 21. https://www.sfog.se/media/298967/sfog_riktlinje_nipt_2016-06-30.pdf
- SOSFS 2012:20 (M). Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetik diagnostik. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012. Artikelnr 2012-12-34.
- Fosterdiagnostik med next-generation sequencing (NGS). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 247.
- SFS 2006:351. Lag om genetik integritet.
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al; European Society of Human Genetics, American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(11):1438-50.
- Sachs A, Blanchard L, Buchanan A, et al. Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn.* 2015;35(10):968-71.
- Analys av foster-DNA i kvinnans blod: Icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21 - etiska aspekter. Stockholm: Statens medicinsk-etiska råd; 2015. Smer-rapport 2015:1.
- de Jong A, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future. *Bioethics.* 2015;29(1):46-55.
- Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal. *Bioethics.* 2015;29(1):36-45.
- Nationella nätverket för kunskap och kommunikation kring fosterdiagnostik. <http://www.nnkf.nu>

SUMMARY

NIPT – implementation, counselling and ethical issues

It is today possible to analyze cell-free fetal DNA from a blood sample from the pregnant woman, i.e. non-invasive prenatal testing, NIPT. Thus, by a simple blood test from the mother you can detect trisomy 13, 18 and 21 in the fetus with high accuracy. However, NIPT is not a diagnostic test and a positive result should be confirmed by an invasive test, like chorionic villus sampling or amniocentesis. There are national guidelines from the Swedish Society of Obstetrics and Gynaecology (SFOG) on how to implement and use NIPT for trisomies in the Swedish health care. As NIPT is only a blood test there is a risk that it is seen by the expectant parents as a routine test or as a recommendation from the health care. Pre-test counselling is therefore of great importance to enable informed choice.