

FÖRSLAG till SFOG RIKTLINJER FÖR FOSTERDIAGNOSTIK MED NIPT, NON INVASIVE PRENATAL TEST

Frågeställning

Kan NIPT (cffDNA) som icke invasiv metod med hög säkerhet identifiera trisomi 13, 18 och 21 i en oselekerad population respektive selekterad högriskpopulation?

Slutsatser och vetenskapligt underlag:

- Icke invasivt test med NIPT kan med hög säkerhet identifiera trisomi 13, 18 och 21 i en population med förhöjd sannolikhet för kromosomavvikelse.

Trisomi 13; Begränsat vetenskapligt underlag, ⊕⊕○○

Trisomi 18 och 21; Måttligt starkt vetenskapligt underlag, ⊕⊕⊕○

- Icke invasivt test med NIPT kan med hög säkerhet identifiera trisomi 21 i en oselekerad population (normalpopulation).

Trisomi 21; Måttligt starkt vetenskapligt underlag, ⊕⊕⊕○

Trisomi 13, 18 kan inte tillräckligt bedömas pga av för få eller små studier ⊕○○○

Kliniska riktlinjer nedan är baserade på aktuellt vetenskapligt underlag i relation till testmetodernas kostnader och bedömd patientnytta.

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

STARK rekommendation

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

STARK rekommendation

3. NIPT liksom övrig fosterdiagnostik bör erbjudas gravida oavsett ålder (*SBU rapport 182, 2006*).

STARK rekommendation

4. 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

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

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 (SOF 2012:20).

STARK rekommendation

7. Med nuvarande kunskapsläge bör NIPT kombineras med en ultraljudsundersökning (t ex KUB) i första trimestern.

SVAG 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 för fosterdiagnostik ställer nya krav på mödrahälsovårdens förmåga att, på ett icke-direktivt 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 (SOF 2012:20). Ett behov av förbättrad information betonas i SBU:s rapport "Metoder för tidig fosterdiagnostik, En systematisk litteraturöversikt" (2006). Särskilda resurser erfordras för att säkerställa att de blivande föräldrarna vägleds till informerade val även avseende NIPT.

Rekommendation för NIPT i Sverige:

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

Vid KUB-risk $\geq 1/50$ erbjuds invasiv fosterdiagnostik med fullständig karyotyp eller microarray. I denna grupp identifieras majoriteten av trisomier och kromosomavvikelse av klinisk betydelse som inte detekteras med NIPT.

Vid KUB-risk $1/51 - 1/1000$ erbjuds NIPT

Vid KUB-risk $< 1/1000$, ingen ytterligare åtgärd utöver basprogram MHV.

Bakgrund till riktlinjearbetet

Fosterdiagnostik syftar till att, utifrån kvinnans informerade val, identifiera fostermissbildningar, genetiska avvikelser och graviditetskomplikationer som är av betydelse för att kunna optimera handläggningen under graviditeten och vid barnets födelse.

Nu tillgängliga metoder är ultraljudsdiagnostik, biokemiska metoder inklusive KUB (kombinerat ultraljud och biokemi), och invasiva metoder (fostervattenprov och moderkaksprov). Det finns idag en stor variation i användande och tillgänglighet av dessa metoder i Sverige, vilket bör ses i relation till den nya patientlagens innebörd.

Under de senaste åren har det tillkommit en biokemisk 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. 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),

Metoder för tidig fosterdiagnostik 2006, nr 182 samt Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 21, 18 och 13, Alertrapport nr 2015-03, ligger till grund för detta riktlinjearbete. Det vetenskapliga underlaget redovisas därför endast översiktligt i detta dokument och återfinns detaljerat inklusive förklaringar via länk från SBU:s hemsida (<http://sbu.se/sv/Publicerat/Alert/Analys-av-foster-DNA-i-kvinnans-blod-icke-invasiv-fosterdiagnostik-NIPT-for-trisomi-13-18-och-21/>). Detta riktlinjeförslag, som kommer att diskuteras på SFOGs årsmöte i augusti, är utarbetat av en multidisciplinärt sammansatt grupp representerande SFOGs arbetsgrupper för ultraljud, etik, mödravård och perinatalmedicin samt Svensk Förening för Medicinsk Genetik (SFMG), SBU och SMER. 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 aktuell evidens och analyskostnad. För alla (oavsett ålder), som efter adekvat information, önskar fosterdiagnostik i första trimestern anses det bästa erbjudandet vara NIPT samt ultraljudsundersökning för bl a upptäckt av missfall, flerbörd, missbildningar och graviditetslängdsbestämning. Så länge analyskostnaden för NIPT är hög anses det inte ekonomiskt rimligt att erbjuda NIPT som första screeningmetod till alla. En förscreening i form av KUB, som är en väl utarbetad metod och används rutinmässigt i 16/21 landsting, kommer sannolikt att bli väsentligen kostnadsneutralt. Ett sådant implementeringssätt har hittills varit det internationellt vanligaste.

- **Invasiv provtagning**

Ett erbjudande om invasiv provtagning vid en risk $\geq 1/50$ medför ett klart minskat antal invasiva prover jmf med dagens rutin och påvisar ändå majoriteten av trisomier. Om analys sker med fullständig karyotyp kan även många andra väsentliga kromosomavvikelse (*Petersen OB ISUOG 2014, Norton M ACOG 2014*) upptäckas som dagens NIPT inte detekterar. 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. En ev. framtida övergång till analys av genomisk array kommer att medföra större kostnader men samtidigt upptäckt av andra kliniskt väsentliga kromosomavvikelse än de som detekteras med karyotyp.

- **NIPT (cffDNA)**

Ett erbjudande i gruppen 1/51-1/1000 (troligen ca 10 % av de som gör KUB) medför att fler trisomier kan identifieras till en måttlig kostnad men stigmatiserar en större grupp som riskgrupp än vid dagens KUB-rutin ($\geq 1/200-400$ i Sverige). Samtidigt föreligger det sannolikt en relativt stor efterfrågan av fosterdiagnostik i denna grupp där NIPT till viss del kan minska oron och möjligen även minska antalet invasiva prover. I Stockholm var 2013 andelen invasiva prov pga ålder/oro 44% och efter

KUB endast 31%. Antalet falskt positiva NIPT analyser är också extremt lågt och de flesta analysmetoder har numera få misslyckade prov där svar inte erhålls.

Vi har idag fyra landsting som inte erbjuder KUB. Vi vet ej heller hur många kvinnor som skulle tacka ja till ett erbjudande om fosterdiagnostik enligt förslag ovan. 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 som tackar ja till undersökningen jämfört med hela gravida populationen (normalpopulationen).

Följande tabell är framtagen för att ge en bild av effekterna av förslaget till erbjudande av fosterdiagnostik med NIPT enligt modell ovan. 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 risk respektive positiv NIPT genomgår konfirmerande invasiv provtagning, sensitivitet för NIPT är 100% och andelen falskt positiva är 0,1% ger modellen:

1. Graviditetsregistret alla 2006-2013, n=106 577, 463 fall med trisomi 21 (1:230)
2. Graviditetsregistret endast kvinnor under 35 år 2006-2013, n=57 670, 94 fall av trisomi 21 (1:613). (*Peter Conner, beräkningsprogram PNQf*)
3. Region Östergötland alla 2008-2014, n=24 101, 59 fall med trisomi 21 (1:408). Fler som tackar ja till KUB (drygt 80%) än i graviditetsregistret. (*Eric Hildebrand, Fetal Medicine Foundations (FMF) beräkningsprogram*)
4. Som jämförelse: Graviditetsregistret och FMF som det används idag för KUB (ej NIPT)

	1	2	3	4 (KUB)
Detektionsgrad trisomi 21 (%)	95,7	90,4	96,0	89 Grav. reg. 93 reg Östergöt
Andel invasiva prover (%)	2,0	1,0	1,6	5 *
Andel NIPT (%)	14,0	7,5	10,2	0

* Skattad uppgift, nationell data är svårtillgängliga.

Arbetsgruppen för SFOGs riktlinjer gällande fosterdiagnostik med NIPT

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

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

ULTRALJUD