

NIPT är ett genombrott i fosterdiagnostiken

TRÄFFSÄKER METOD GER FÄRRE INVASIVA PROVTAGNINGAR – MEN GAMLA ETISKA FRÅGOR BLIR ÅTER AKTUELLA

Bo Jacobsson, professor, överläkare, avdelningen för obstetrik och gynekologi, Sahlgrenska akademien; kvinnokliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● bo.jacobsson@obgyn.gu.se

Christian Munte, professor, institutonen för filosofi, lingvistik och vetenskaps-teori; båda Göteborgs universitet

Sissel Saltvedt, med dr, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Ylva Carlsson, med dr, specialistläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Peter Lindgren, med dr, överläkare, kvinnokliniken

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

Fosterdiagnostik med ultraljud började användas i Sverige på 1970-talet. Fostervattenprov kom ungefär samtidigt och moderkaksprov på 1980-talet. Under det första årtiondet på 2000-talet började kombinationen av ultraljudsmätning av fostrets nackupplärning och biokemiskt test (KUB; kombinerat ultraljud och biokemiskt test) i graviditetsvecka 11-14 att erbjudas gravida kvinnor. KUB är en metod för sannolikhetsvärdering av kromosomavvikelse hos foster, där man för säker diagnos måste utföra något av de invasiva testen. Genom ett urvalstest som KUB minskar antalet kvinnor som behöver genomgå invasiv provtagning.

Nyligen har en ny typ av icke-invasivt test börjat erbjudas på vissa mottagningar i Sverige, NIPT (non-invasiv prenatal testing). Genom att analysera foster-DNA i den gravida kvinnans blod kan man med mycket stor träffsäkerhet upptäcka kromosomavvikelse (Figur 1). Även denna metod kräver ett bekräftande invasivt test, men dessa test blir betydligt färre än efter KUB [1].

Kliniska studier pågår där man utnyttjar NIPT-tekniken även för att detektera mutationer när den ena eller båda blivande föräldrarna är bärare av anlag för en monogen sjukdom.

Färre invasiva fosterdiagnostiska provtagningar

En kromosomavvikelse identifieras hos ca 1 av 160 levande födda barn [2, 3]. Majoriteten av alla kromosomavvikelse är sk aneuploidier [4], vilket innebär att barnet har felaktigt antal kromosomer. De vanligaste aneuploidierna är trisomi 21, trisomi 18 och trisomi 13 samt könskromosomavvikelse. De utgör tillsammans ca 80 procent av alla kromosomavvikelse [4]. Trisomi 21 förekommer hos ca 1 av 200 foster i graviditetsvecka 15 [5].

För att säkert diagnostisera kromosomavvikelse under graviditet krävs invasiv fosterdiagnostisk provtagning i form av antingen moderkaksprov eller fostervattenprov. Båda är förenade med en missfallsrisk som brukar anges till 0,5-1,0 procent. Det har dock ny-

ligen kommit rapporter om att den reella risken är så låg som 0,1-0,5 procent [1, 6].

Mot bakgrund av ett statistiskt samband mellan ålder och risk för kromosomavvikelse hos foster erbjuds länge svenska gravida kvinnor från 35 års ålder invasiv fosterdiagnostisk provtagning. Om man väljer att fokusera på den vanligaste kromosomavvikelsen av klinisk betydelse, trisomi 21, kan man med den strategin identifiera ca 30 procent av alla fall, förutsatt att alla gravida i den aktuella åldersgruppen väljer att genomgå fostervattenprov [7]. Med stigande andel gravida kvinnor över 35 år ökar andelen som erbjuds invasivt prov. På 1990- och början av 2000-talen gjordes 10 000-15 000 moderkaks- och fostervattenprov i Sverige per år. Det innebär att man kan ha orsakat mellan 10 och 75 iatrogena missfall per år.

KUB-testet infördes i syfte att bättre än med moderns ålder som riskmarkör upptäcka gravida kvinnor med hög sannolikhet för att fostret har en kromosomavvikelse. KUB-testet ökade möjligheten att detektera foster med trisomi 21 till ca 90 procent samtidigt som färre kvinnor behövde genomgå invasiv provtagning (5 procent) (Tabell 1). Antalet invasiva ingrepp i Sverige minskade också, och i dag görs ca 5 000 invasiva provtagningar i Sverige per år.

Första kommersiella NIPT-testen lanserades 2011

Den senaste utvecklingen är att man nu kan erbjuda ett blodprov på mamman, NIPT, där man analyserar

HUVUDBUDSKAP

- Genom att analysera foster-DNA i den gravida kvinnans blod (NIPT) kan man med mycket stor träffsäkerhet upptäcka kromosomavvikelse.
- NIPT är ett genombrott. Den övergripande bilden av det fosterdiagnostiska området är dock komplicerad, och flera kunskapsområden utvecklas parallellt.
- En viktig del i ett fosterdiagnostiskt erbjudande är att det bygger på frivillighet och att kvinnan kan göra ett informerat val.
- Kliniskt användande av NIPT måste kvalitetssäkras i ett fostermedicinskt register som omfattar prov från både offentlig och privat verksamhet.
- Åldersgränser ska inte tillämpas vid erbjudande om fosterdiagnostik.

»Nyligen har en ny typ av icke-invasivt test börjat erbjudas på vissa mottagningar i Sverige, NIPT ...«

TABELL 1. Beroende på fosterdiagnostisk metod varierar sensitivitet och andel kvinnor som behöver genomgå diagnostiskt invasivt test (moderkaksprov eller fostervattenprov).

	Sensitivitet trisomi 21, procent	Positiva test (där invasivt test behöver göras), procent
● Kvinnans ålder ≥ 35 år	30	8-22
● KUB (nackupplarning och biokemi)	90	5
● NIPT (cellfritt fetalt DNA)	>99	0,1

cellfritt DNA i plasma. En mindre del av det cellfria DNA:t kommer från fostret och kan användas för att detektera kromosomavvikelser. Möjligheten att identifiera fostrets DNA i mammans blod upptäcktes redan på 1990-talet och har använts i mer än ett decennium för att identifiera fostrets blodgrupp (Rhesusfaktor D).

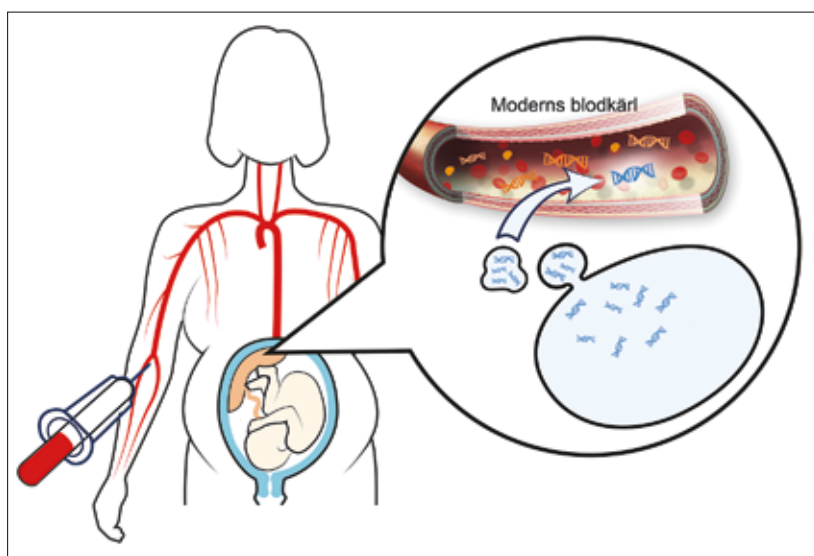
År 2007 publicerades det första metodarbetet där man med NIPT med stor säkerhet kunde identifiera aneuploidier (Figur 2) [8, 9]. De första kommersiella testen lanserades på den amerikanska och kinesiska marknaden hösten 2011. Sedan dess har åtminstone fyra stora aktörer lanserat likartade test [10].

NIPT kan utföras från graviditetsvecka 9, vilket är tidigare än KUB [11]. Sensitivitet för trisomi 21 är drygt 99 procent, och andelen falskt positiva test är långt mindre (<0,1 procent) än vid KUB (5 procent) och jämfört med att använda åldersgränsen 35 år som indikation för invasivt test (8-22 procent) (Tabell 1) [1, 7, 12].

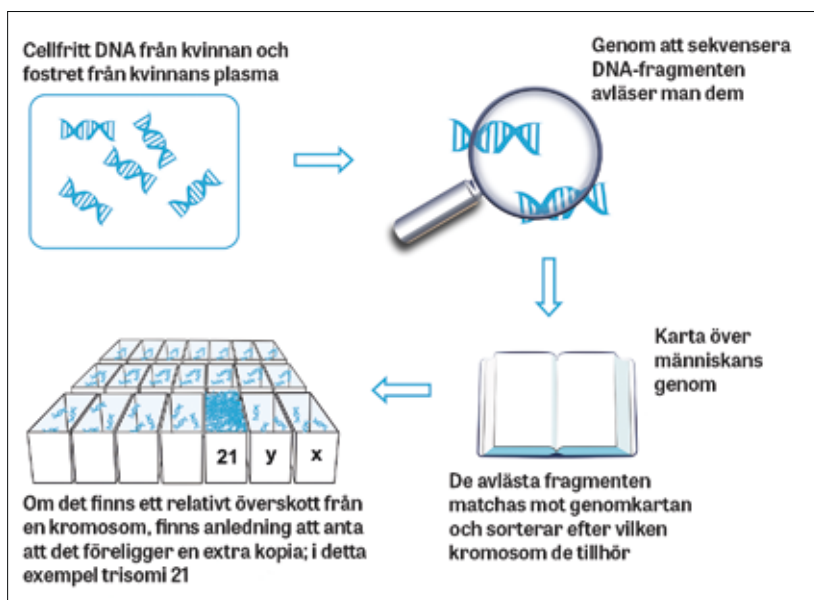
De första studierna av NIPT:s förmåga gjordes i populationer av gravida med hög sannolikhet för kromosomavvikelser hos fostret, och dessa studier visade mycket lovande resultat [13]. Under det senaste året har det tillkommit två stora studier i oselektade populationer som visar liknande resultat [14, 15]. Det är viktigt att poängtera att ju ovanligare det man letar efter är, desto större är risken att ett positivt testresultat inte stämmer (lägre positivt prediktivt värde [PPV]).

I en av de publicerade studierna där man har jämfört KUB med NIPT redovisas 15 083 gravida kvinnor (10 procent av dem kom från Sverige) med en genomsnittlig sannolikhet för kromosomavvikelse. Andelen positiva KUB-resultat var 5,4 procent, för NIPT 0,06 procent. PPV för KUB var 3 procent, för NIPT 81 procent (Figur 3) [14]. PPV måste vara betydligt högre än så för att man ska kunna utesluta invasiv provtagning för att verifiera resultatet. Andelen kvinnor som behöver genomgå invasiv fosterdiagnostik kommer alltså att minska med NIPT på grund av lägre andel falskt positiva test än med KUB.

Det är viktigt att användandet av NIPT följs upp och kvalitetssäkras. Den fostermedicinska delen i det nyligen etablerade Graviditetsregistret skulle kunna utvecklas för att även täcka NIPT-provtagning. En aspekt som behöver utforskas mer avseende NIPT är



Figur 1. Celler från både kvinnan och fostret sönderfaller via apoptos och tas upp i den gravida kvinnans plasma. Där återfinns huvudsakligen cellfritt DNA från kvinnans egna celler, men det finns också mindre mängder cellfritt DNA från fostret. Det är huvudsakligen cellsönderfallet i placenta som är ursprung till den fetala delen av cellfritt DNA i kvinnans plasma [24].



hur många kvinnor som av olika anledningar inte får svar (1-5 procent i olika studier) [1, 14, 15].

NIPT bör kombineras med ultraljud

NIPT är ett genombrott inom fosterdiagnostiken. Det är högst troligt att NIPT kommer att bli ett mycket efterfrågat test. Den övergripande bilden av det fosterdiagnostiska området är dock komplicerad, och flera kunskapsområden utvecklas parallellt. KUB har visat sig kunna signalera ökad sannolikhet även för andra kromosomavvikelser än aneuploidier [16, 17]. För att undersöka övriga aneuploidier, större deletioner och duplikationer måste man dock göra fullstän-

Figur 2. De flesta NIPT-test använder i dag den teknik som beskrivs här: DNA-fragmenten från den gravida kvinnans plasma sekvenseras och matchas till motsvarande referenssekvenser på olika kromosomer. Därefter jämförs den relativa förekomsten av DNA-fragment mellan de olika kromosomerna [1]. Modifierad efter: Hui L, 2016 [25].

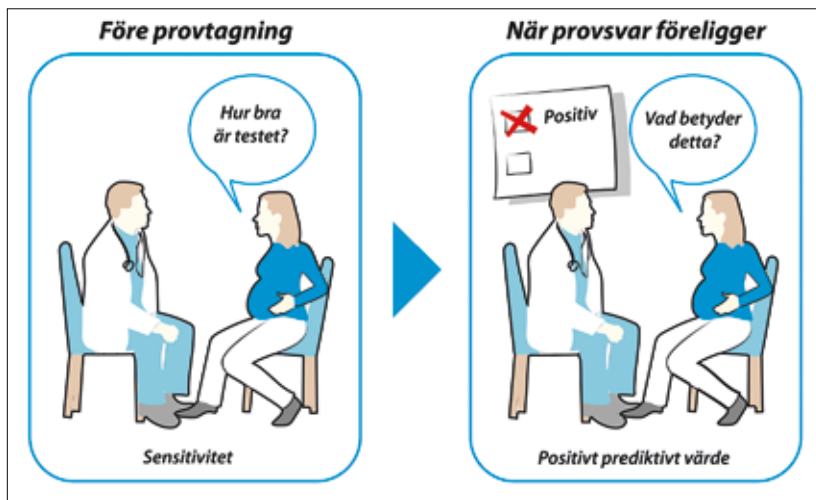


Illustration: Jan Funke

Figur 3. Illustration av de begrepp som definierar ett sannolikhets-test. Inför ett fostermedicinskt test frågar den gravida kvinnan hur bra metoden detekterat ex trisomi 21 hos fostret. Läkaren eller barnmorskan svarar ofta med att ange sensitiviteten: ca 90 procent för KUB och >99 procent för NIPT [1]. Om testet är positivt blir kvinnans nästa fråga vad det innebär. Genom det positiva prediktiva värdet får kvinnan en uppfattning om hur sannolikt det är att testresultatet överensstämmer med verkligheten. Det positiva prediktiva värdet i en population med genomsnittlig sannolikhet för trisomi 21 är för KUB 3,4 procent och för NIPT 81 procent [12]. Positivt KUB- eller NIPT-test måste således alltid följas av ett invasivt test för att säkert diagnostisera kromosomavvikelse.

dig karyotypering eller sk array, vilket inte är rutin i Sverige i dag [16, 17].

NIPT bör kombineras med ultraljudsundersökning för att säkerställa att viabel graviditet föreligger. Frågan blir då om man fortsatt ska erbjuda gravida kvinnor i Sverige två ultraljudsundersökningar under graviditeten: dels ett tidigt för att datera graviditeten, bestämma korionicitet vid flerbörd och detektera påtagliga missbildningar, dels ett senare för att kunna undersöka fostret och enskilda organ mer detaljerat.

NIPT väcker etiska frågor

NIPT väcker etiska frågor, och nyligen publicerade tidskriften *Bioethics* ett specialnummer på temat [18]. Även Statens medicinsk-etiska råd (Smer) har just kommit med en rapport som betonar de etiska ställningstaganden som användande av NIPT genererar [19]. De europeiska och amerikanska medicinska sällskapen för klinisk genetik har också publicerat ett gemensamt uttalande, där man betonar myndigheters ansvar att ta en aktiv roll i att fosterdiagnostiska metoder baseras på grundläggande etiska principer [20].

Fosterdiagnostik har alltid omgivits av många etiska frågeställningar, men NIPT aktualiserar särskilt vissa aspekter, och möjligheten att minska antalet missfall är en positiv sådan [21].

Ett blodprov är samtidigt så enkelt jämfört med KUB och invasivt prov att det kan uppfattas som bagattelartat för den enskilda patienten. Detta ökar risken att människor accepterar fosterdiagnostik mer lättvindigt och utan ordentlig reflektion [21]. Den risken finns redan i relation till KUB, och NIPT understryker

än mer behovet av bättre organiserade erbjudanden med tydlig och saklig information.

Redan i dag går det att med NIPT undersöka vissa mikrodeletioner och duplikationer; systematiska utvärderingar saknas dock, och i avvaktan på sådana bör dessa möjligheter inte utnyttjas. På sikt kommer dessa möjligheter att öka genom att bli enskilda mutationer kan detekteras. I framtiden kan därför själva mängden information som hanteras inom fosterdiagnostiken ge svåra gränsdragningsproblem. Det blir därmed ännu svårare än i dag att i förväg ge och ta emot information om tänkbara fynd och deras konsekvenser [21].

Ska bygga på frivillighet och informerat val

En viktig del i ett fosterdiagnostiskt erbjudande är att det bygger på frivillighet och att individen får den information som hon efterfrågar för att kunna göra ett informerat val. Det ska finnas tid avsatt för att diskutera både före provtagningen och när svaret föreligger.

När det gäller NIPT behövs särskild kompetens för att kunna hantera de specifika frågorna. Det vanligaste misstaget som rapporteras runt om i världen är att både vårdgivare och gravida kvinnor uppfattar NIPT som ett diagnostiskt test. Som poängterats ovan måste ett positivt NIPT-svar alltid följas av invasiv provtagning för att verifiera diagnosen [14].

Starka ekonomiska intressen

Det finns professionella och ekonomiska intressen inbyggda i organisationen runt KUB, men det finns till synes mångfald starkare ekonomiska intressen bakom NIPT. I USA och i en del andra länder bedriver företagen marknadsföring direkt till gravida kvinnor [22]. Via internet är denna tillgänglig även för svenska kvinnor, och det har visat sig möjligt att skicka NIPT-prov över hela världen.

De flesta NIPT-företag använder ett och samma företags analysteknologi. Detta analysföretag köpte nyligen upp ett av de största amerikanska NIPT-företagen, vilket troligen kommer att påverka marknaden. Prissättning och produktdesign sker samtidigt på en global marknad med begränsade möjligheter att ta hänsyn till lokala förhållanden. Priset för NIPT har inte sjunkit så snabbt som många först trodde och är i dag mellan 5 500 och 10 000 kronor.

Som nämnts ovan är det viktigt att kliniskt användande av NIPT kvalitetssäkras och att ett fosterdiagnostiskt register omfattar prov från både offentlig och privat verksamhet.

Flera viktiga rapporter om fosterdiagnostik i Sverige

Under 2015 har det kommit flera viktiga rapporter om fosterdiagnostik i Sverige. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har gjort en litteraturgenomgång för en Alertrapport. Slutsatsen är att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT ger ett korrekt besked om huruvida fostret har trisomi 21 eller 18 hos kvinnor med förhöjd sannolikhet för detta. När det gäller gravida kvinnor i allmänhet (normalpopulation) finns motsvarande vetenskapligt stöd för upptäckt av trisomi 21 [1].

Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) har nyligen publicerat ett riktlinjearbete avseende fosterdiagnostik [23]. Utöver rådande vetenskaplig evidens

»Andelen kvinnor som behöver genomgå invasiv fosterdiagnostik kommer alltså att minska med NIPT på grund av lägre andel falskt positiva test än med KUB.«

har man tagit hänsyn till värderingarna hos kvinnor och hälsoprofession, ekonomin och balansen mellan önskad och oönskad effekter. NIPT är för närvarande för dyrt för att kunna erbjudas i större omfattning.

Baserat på SBU-rapportens hälsoekonomiska beräkningar [1] anser SFOG att det är mest kostnadseffektivt

nor med hög sannolikhet att bära på foster med trisomi. NIPT har högre sensitivitet för trisomier, och betydligt lägre andel kvinnor behöver genomgå ett efterföljande invasivt diagnostiskt prov. Det är dock fortfarande för dyrt för att i större omfattning kunna användas som första linjens test. Däremot kommer NIPT att kunna användas för att minska antalet invasiva test efter KUB.

Sannolikt kommer det att innebära att man på sikt behöver en centralisering av invasiva fostermedicinska provtagningar i regionerna. I dag ser det fostermedicinska erbjudandet mycket olika ut i landet; allt ifrån att alla gravida erbjuds KUB till att KUB inte erbjuds alls.

En viktig etisk princip när det gäller vård i allmänhet och fosterdiagnostik i synnerhet är att vården byggs på ett fritt och välinformerat val. Detta gäller i allra högsta grad NIPT. Organisationen för det informerade valet ser mycket olika ut i landet. Ska de stora skillnaderna vad gäller erbjudande och organisation av fosterdiagnostik kvarstå? ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DXMP

»Däremot kommer NIPT att kunna användas för att minska antalet invasiva test efter KUB.«

att använda NIPT efter KUB, dvs att kvinnor som enligt KUB bedöms ha ökad sannolikhet att bära på foster med trisomi erbjuds antingen invasiv provtagning (om sannolikheten är >1/50) eller NIPT (om sannolikheten är 1/51-1/1000). Detta skulle medföra hög sensitivitet med lågt antal invasiva provtagningar. Med en ansats att hitta även andra svåra kromosomavvikelser än aneuploidier kan kvinnor med högst sannolikhet (>1/50) erbjudas invasiv provtagning med karyotypering eller array.

SFOG påpekar även att NIPT inte ersätter ultraljud i tidig graviditet.

Både SFOG och Smer uttalar sig också specifikt om att man inte ska tillämpa åldersgränser vid erbjudande om fosterdiagnostik [19, 23].

Stora skillnader i landet

NIPT är ett bättre test än KUB för att identifiera kvin-

REFERENSER

- 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.
- Jacobs PA, Browne C, Gregson N, et al. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet*. 1992;29:103-8.
- Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, et al. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:167-70.
- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:521-6.
- Hook EB, Cross PK, Jackson L, et al. Maternal age-specific rates of 47,+21 and other cytogenetic abnormalities diagnosed in the first trimester of pregnancy in chorionic villus biopsy specimens: comparison with rates expected from observations at amniocentesis. *Am J Hum Genet*. 1988;42:797-807.
- 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;45:16-26.
- Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:7-15.
- Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16266-71.
- Lo YM, Tsui NB, Chiu RW, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med*. 2007;13:218-23.
- Greene MF, Phimister EG. Screening for trisomies in circulating DNA. *N Engl J Med*. 2014;370:874-5.
- Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;124:210-8.
- Fosterskador och kromosomavvikelser 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-3-3.
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:249-66.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372:1589-97.
- Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:530-8.
- Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol*. 2014;124:979-86.
- Petersen OB, Vogel J, Ekelund C, et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:265-71.
- de Jong A, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future. *Bioethics*. 2015;29:46-55.
- 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.
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1438-50.
- Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal. *Bioethics*. 2015;29:36-45.
- Reiss RE, Cherry AM. Still a screening test: more attention needed to noninvasive prenatal test false-positive rates. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:160-1.
- Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG). Förslag till SFOG riktlinjer för fosterdiagnostik med NIPT, non-invasive prenatal test. https://www.sfog.se/media/255926/riktlinjer_nipt_version_prel_sfog_2_juli.pdf
- Sifakis S, Koukou Z, Spandidos DA. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2367-72.
- Hui L. Noninvasive prenatal testing for chromosomal and genetic conditions. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2016.