

Nytteverdi av non-invasiv prenatal testing i den norske svangerskapsomsorgen

Christina Asheim-Olsen

Med-3950 Masteroppgave i medisin/kull 2015

Profesjonsstudiet i medisin, Tromsø

Veiledere: Ragnhild Glad og Mona Nystad



Forord

Tidlig i medisinstudiet fattet jeg interesse for kvinnehelse og barn, og da vi hadde undervisning om fosterdiagnostikk på 4. studieår tenkte jeg at det måtte være et spennende tema for masteroppgaven. Jeg tok derfor kontakt med Ragnhild Glad og spurte om hun kunne tenke seg å være veileder. Hun var positiv til dette og inkluderte Mona Nystad i prosjektet. Vi bestemte oss fort for å ha non-invasiv prenatal testing (NIPT) som tema, med fokus på hvilken nytteverdi metoden ville ha, implementert i norsk svangerskapsomsorg.

Forarbeidet startet høsten 2017, der jeg satte meg inn i relevante tema og skrev prosjektbeskrivelse. Jeg var deretter i jevnlig dialog med veilederne og holdt meg oppdatert på forskning og utvikling på feltet. Jeg deltok også på nasjonalt fagmøte i medisinsk genetikk arrangert av Norsk Selskap for Humangenetikk (NSHG) i Oslo 15. november 2018. Et av hovedtemaene for fagmøtet var implementering av NIPT som primær screeningstest for gravide, med eksempel fra Nederland, etterfulgt av en politisk debatt der jeg fikk anledning til å stille spørsmål.

Mesteparten av arbeidet med denne oppgaven ble gjort våren 2019. Selve litteratursøket ble utført 20.02.2019. I denne perioden hadde jeg jevnlig møter og dialog over mail med veileder Mona Nystad, og fra mai av var begge veiledere aktive i veiledning for ferdigstillelse av oppgaven. Oppgaven er skrevet av undertegnede, med faglige innspill fra veiledere.

Jeg ønsker å takke mine veiledere for svært hyggelige møter, god kommunikasjon, høy faglig kompetanse og motiverende tilbakemeldinger. Det har vært en utelukkende positiv opplevelse å skrive denne oppgaven under deres veiledning. Videre ønsker jeg å takke Eirik Reierth ved Natur- og helsebiblioteket ved UiT for hjelp til litteratursøk og min mor Kari-Anne Johansen for korrekturlesing.

Christina Åsheim-Olsen

02.06.2019

Innhold

1	Innledning	1
1.1	<i>Den norske svangerskapsomsorgen</i>	1
1.2	<i>Fosterdiagnostikk</i>	1
1.2.1	Non-invasive tester.....	2
1.2.1.1	Kombinert ultralyd og blodprøve-test.....	2
1.2.1.2	Non-invasiv prenatal testing	3
1.2.2	Invasive tester.....	6
2	Begrepsavklaringer	7
3	Problemstilling	8
4	Materiale og metode	8
5	Resultater	10
5.1	<i>Diagnostisk nøyaktighet</i>	10
5.2	<i>Mulige feilkilder ved NIPT</i>	12
5.3	<i>Erfaringer fra andre land</i>	13
5.4	<i>Kostnader og nytte</i>	15
5.5	<i>Tilgjengelighet</i>	18
6	Diskusjon	19
6.1	<i>Primær- eller sekundærttest?</i>	19
6.2	<i>Konsekvenser og etiske aspekter</i>	21
6.3	<i>Veien videre</i>	22
7	Konklusjon	24
8	Referanseliste	25
9	Vedlegg: GRADE-evalueringer	29

Sammendrag

Bakgrunn

Målet med oppgaven er å vurdere hvilken nytteverdi implementering av non-invasiv prenatal testing i den norske svangerskapsomsorgen vil ha.

Materiale og metode

Systematisk litteratursøk i MedLine den 20.02.2019 ga 391 resultater. Etter å ha sortert artikler på bakgrunn av språk, årstall, tittel, abstract og relevans, sto 23 artikler igjen. Inklusjonskriterier var engelsk eller skandinavisk språk, publisert etter 2008. Eksklusjonskriterier var artikler som omhandlet andre fosterdiagnostiske metoder eller som hadde fokus på etiske aspekter. En del artikler fra ikke-europeiske land ble også regnet som mindre relevante. Det ble utfylt GRADE-skjema for fem relevante artikler. I tillegg ble offentlige brev, rapporter og informasjonsskriv benyttet i oppgaven.

Resultater

Testegenskapene ved NIPT er gode, med en sensitivitet på 99,7% for føtal trisomi 21 (T21), 98% for trisomi 18 (T18), 95% for trisomi 13 (T13) og 99% for føtal Rhesus-D status og for føtal kjønnsbestemmelse. Test spesifisitet er mellom 98,4-100% for alle disse tilstandene. NIPT har også en signifikant lavere falsk positiv rate (FPR) enn KUB-test, henholdsvis 0,04% vs. 3,1%. Det forekommer en liten andel falske positive og negative resultater ved NIPT, som gjør at testen ikke kan brukes diagnostisk til enkelte formål. Innføring av NIPT i andre europeiske land har ført til en signifikant reduksjon av invasive tester. NIPT er kun tilgjengelig for en liten andel gravide i Norge, og mange reiser derfor til utlandet for å få tilgang til testen. Det finnes ikke noen oversikt over omfanget av helseturismen for dette formål. NIPT som sekundærttest kom ut som et lite effektivt scenario i en metodevurdering publisert av Folkehelseinstituttet, og NIPT som primærttest for risikogravide kom ut som et svært kostbart scenario. Helsemessige og økonomiske konsekvenser av et redusert antall invasive tester ble ikke tatt med i analysene.

Konklusjon

NIPT er en test med høy diagnostisk nøyaktighet, signifikant bedre enn KUB-testen. Som sekundærttest fører NIPT til færre invasive tester, men nytteverdien av NIPT vil sannsynligvis være høyere dersom den benyttes som primærttest blant gravide med økt risiko for kromosomavvik. Flere norske gravide reiser nå til utlandet for å få NIPT. Norske helsemyndigheter bør utrede en bedre strategi for fremtidig bruk av NIPT.

Forkortelser

β-hCG: beta-humant choriongonadotropin

cfDNA: cellefritt DNA

cffDNA: cellefritt føtalt DNA

CEA: kostnadseffektivitetsanalyse

CSS: kromosom-selektiv sekvensering

CUA: kost-nytte analyse

FPR: falsk positiv rate

hCG: humant choriongonadotropin

HOD: Helse- og omsorgsdepartementet

ICER: inkrementelle kostnader

KUB: kombinert ultralyd og blodprøve

MPS: massiv parallell sekvensering

MPSS: massiv parallell shotgun sekvensering

NGS: neste generasjons sekvensering

NIPT: non-invasiv prenatal testing

NIPD: non-invasiv prenatal diagnostikk

NT: nuchal translucency /nakkeoppklaring

PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A

PCR: polymerase chain reaction

SCA: sex chromosome aneuploidy / kjønnskromosomal aneuploidi

SNP: single nucleotide polymorphism / enkelt nukleotidpolymorfisme

t-MPS: targeted massive parallel sequencing

T13: trisomi 13

T18: trisomi 18

T21: trisomi 21

QALYs: kvalitetsjusterte leveår

1 Innledning

1.1 Den norske svangerskapsomsorgen

Når en kvinne blir gravid i Norge har hun rett til gratis svangerskapsomsorg. For friske gravide tilbys syv konsultasjoner hos fastlege eller jordmor, i tillegg til en rutinemessig ultralyd rundt uke 18 (1). Hensikten med konsultasjonene er blant annet å gi informasjon og veiledning, måle blodtrykk, blodprosent, analysere urin samt undersøke at fosteret vokser som det skal. Ultralyd er en metode der man bruker lydbølger for å framstille bilde av fosteret og omgivelsene rundt fosteret (2). Ifølge retningslinjene for ultralyd i svangerskapet har rutineundersøkelsen, som er inkludert i svangerskapsomsorgen, til hensikt å fastslå termin og antall fostre, vurdere morkakens plassering samt gjøre en orienterende undersøkelse av fosterets anatomi og utvikling. Ifølge en rapport utført av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester i Norge har det rutinemessige ultralydtilbudet rundt uke 18 en oppslutning på minst 98% (3). Denne rutineundersøkelsen anses ikke som fosterdiagnostikk fordi den ikke har som formål å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret (4). Dersom man oppdager utviklingsavvik eller strukturelle avvik ved ultralyd, skal den gravide få tilbud om ekstra oppfølging og/eller fosterdiagnostiske undersøkelser (2).

1.2 Fosterdiagnostikk

I Norge er fosterdiagnostikk regulert i «Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi» av 5. Desember 2003 nr. 100 (4), der det i § 4-1 første ledd fremgår at:

Med fosterdiagnostikk forstås i denne lov undersøkelse av føtale celler, foster eller en gravid kvinne med det formål å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper eller for å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret.

Det foreligger retningslinjer med kriterier for hvem som skal tilbys fosterdiagnostikk. Eksempler på kriterier er hvis den gravide er over 38 år ved termin, hvis den gravide og/eller hennes partner har økt risiko for å få et sykt barn eller har fått et alvorlig sykt barn tidligere, eller eventuell eksponering for fosterskadelige substanser hos den gravide (5). Fosterdiagnostikk er et frivillig tilbud som kvinnen og hennes partner selv kan vurdere om de ønsker. Det skal gis god informasjon og veiledning i forkant og i etterkant av fosterdiagnostikk. Informasjonen skal inneholde blant annet risiko ved prosedyrer, hva testene kan avdekke og

hvor god kvaliteten på testene er (6). Fosterdiagnostikk kan deles inn i to undergrupper: non-invasive tester og invasive tester. I Norge er det vanlig å starte med non-invasive tester der man først beregner risiko for sykdom eller avvik, før man eventuelt supplerer med invasive tester for å bekrefte eller avkrefte funn. Non-invasive tester er således ikke å regne som diagnostikk, men snarere en risikovurdering.

1.2.1 Non-invasive tester

Non-invasive tester er tester som innebærer minimal inngripen i svangerskapet og som ikke medfører prosedyrerelatert abortrisiko (6). Testene kan gjøres i form av ultralyd av fosteret og blodprøve fra den gravide. Innen fosterdiagnostikk er det hovedsakelig to non-invasive metoder som benyttes: kombinert ultralyd og blodprøve (KUB)-test og non-invasiv prenatal testing (NIPT). Sistnevnte innebærer analyse av fritt sirkulerende cellefritt DNA fra mor og foster.

1.2.1.1 Kombinert ultralyd og blodprøve-test

Ved KUB-test kalkulerer man risiko for at fosteret har et unormalt antall kromosomer, såkalt føtal aneuploidi, av typen trisomi (7). Ved trisomi har fosteret en ekstra kopi av et kromosom, og de vanligste er trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 (Edward syndrom) og trisomi 13 (Patau syndrom) (8). Det fødes ca. 70-80 barn med trisomi 21 i Norge hvert år, mens forekomsten av trisomi 18 og 13 er mye lavere (9). For å kalkulere risiko for trisomi ved KUB-test kombinerer man resultater fra tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-14 med resultat fra en blodprøve tatt av den gravide i samme tidsrom og den gravides alder ved termin. Ved tidlig ultralyd vil man blant annet kunne vurdere størrelsen på fosterets nakkeoppklaring («nuchal translucency» (NT)), vurdere fosterets nesebein og fosterhertet. Dette er relevant fordi utviklingsavvik i disse strukturene kan være relatert til trisomi (10). Blodprøven som tas ved KUB kalles dobbeltest, og undersøker mengde fritt β -human chorionic gonadotropin hormon (β -hCG) og «pregnancy associated» plasma protein A (PAPP-A). Disse proteinene har man sett kan ha en annen konsentrasjon i svangerskap der fosteret har trisomi (10). Den gravides alder ved termin tas med fordi man vet at den mest sentrale risikofaktoren for trisomi 21 hos foster er økt alder hos mor (9). Ifølge Kagan *et al* har KUB-testen en sensitivitet på rundt 90% for trisomi 21 og 95% for trisomi 13 og 18, med en falsk-positiv rate på 3,1% (10). Dersom KUB-testen viser risiko lik eller større enn 1:250 vurderes det som høy risiko for kromosomavvik, og den gravide skal informeres om muligheter for å få utført analyser av fosterets DNA ved NIPT eller invasive tester (6).

1.2.1.2 Non-invasiv prenatal testing

Non-invasiv prenatal testing, NIPT, er en del av nyere genteknologi, der man benytter cellefritt foster DNA (cffDNA) fra mors blod til å analysere fosterets genetiske egenskaper. Oppdagelsen av cellefritt DNA (cfDNA) i mors blod startet ved at tumor DNA fra kreftsvulster ble oppdaget sirkulerende i blodet til kreftpasienter. Dette ledet til en teori om at også føtalt DNA befant seg i mors blod under svangerskapet. I 1997 ble teorien bekreftet av Dennis Lo og hans forskningsteam, og resultatene ble presentert i *The Lancet* samme år (11). Etter denne oppdagelsen gikk det kun 2-3 år før det ble identifisert foster-spesifikke markører, ved «polymerase chain reaction» (PCR) analyse, som kunne benyttes til å skille føtalt og maternelt DNA (12). Deretter gikk forskningen videre til digital PCR i 2007, før man i 2008 benyttet massiv parallell sekvensering (MPS) for første gang (13).

MPS er en metode der man amplifiserer og sekvenserer, det vil si mangfoldiggjør og bestemmer rekkefølgen, av millioner av DNA-fragmenter samtidig (Figur 1). Metoden går under samlebetegnelsen «Next generation sequencing» (NGS). Felles for NGS-plattformene som brukes til NIPT er at de alle leser korte DNA-sekvenser. Dette er en fordel, fordi føtalt DNA er kortere enn maternelt DNA (14). Det finnes hovedsakelig to ulike metoder for massiv parallell sekvensering; massiv parallell «shotgun» sekvensering (MPSS) og målrettet massiv parallell sekvensering (t-MPS).

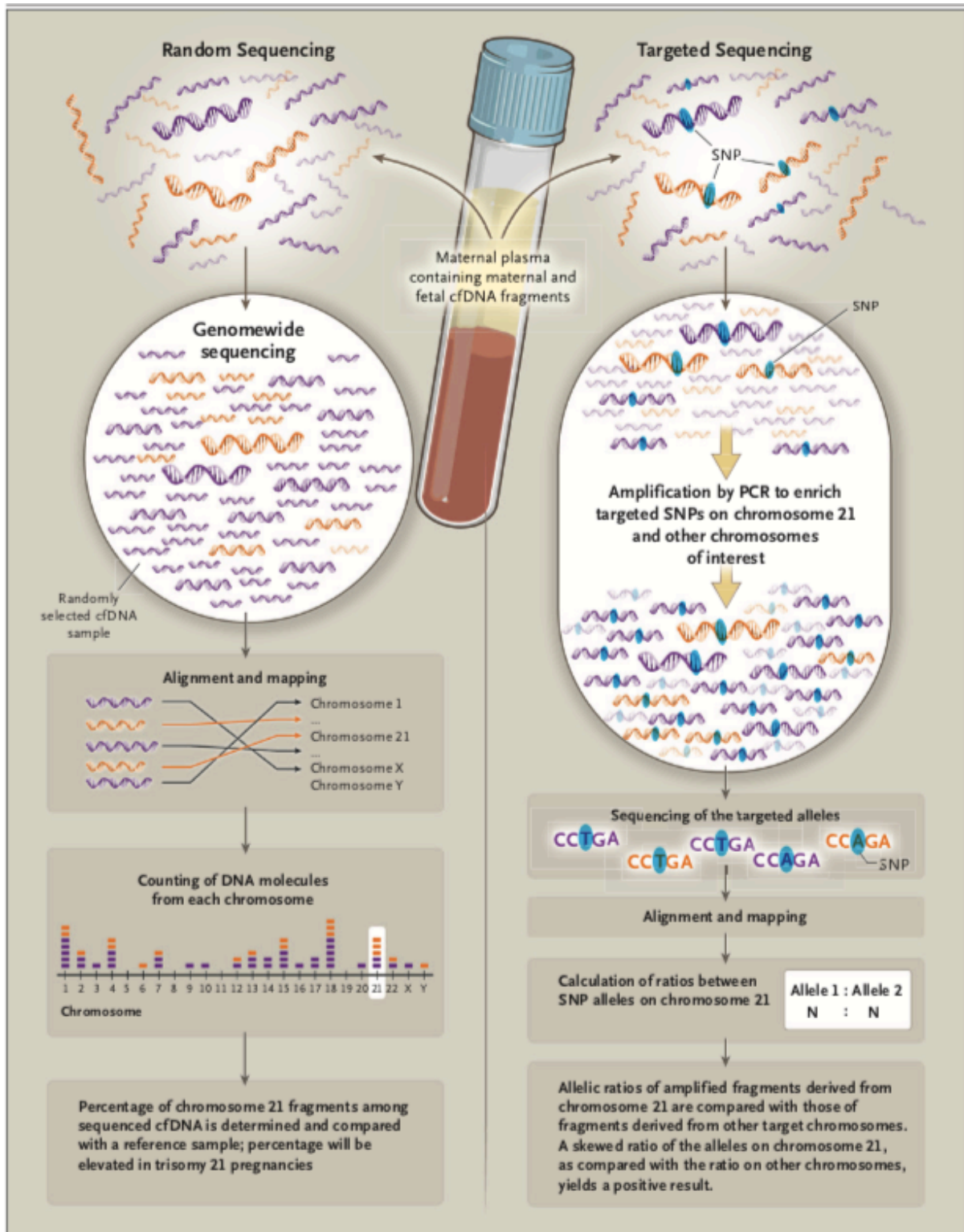
MPSS går ut på å amplifisere og sekvensere alt cellefritt DNA, både maternelt og føtalt, og foreta en såkalt helgenom sekvensering. Deretter sammenligner man antall avlesninger av det kromosomet man er interessert i, for eksempel kromosom 21, med antall avlesninger fra standardiserte referansekromosomer. Prinsippet bak metoden er at fostre med trisomi vil frigjøre en større mengde av det kromosomet de har for mye av, og den totale mengden av dette kromosomet vil dermed øke i maternelt blod. Resultatet presenteres som en z-score, der graden av avvik fra den normale mengde kromosom oppgis, og man kan beregne risiko for aneuploidi ut fra denne. En stor fordel med denne metoden er at man ikke behøver å separere føtalt og maternelt DNA, men ulempene er at man er avhengig av en føtal fraksjon over 4% og at kostnadene blir høyere fordi man sekvenserer hele fosterets genom (15).

Ved t-MPS gjør man en kromosom-selektiv sekvensering (CSS) der kun utvalgte områder, såkalte enkeltnukleotidpolymorfismer («single nucleotide polymorphism» (SNP)), på kromosomer av interesse sekvenseres og telles. Enkeltnukleotidpolymorfisme er den vanligste

typen genetisk variasjon, der en enkelt byggestein (nukleotid) er byttet ut med en annen, fra ett individ til et annet. Dersom disse SNP-ene befinner seg i områder av gener som koder for viktige proteiner, kan det få følger i form av syndromer eller sykdommer (16). Ved målrettet analyse av områdene som man vet kan føre til bestemte sykdommer eller syndromer, unngår man å bruke ressurser på data man ikke har behov for. Det viser seg at antall avlesninger kan reduseres 5-10 ganger sammenlignet med MPSS, og man får fortsatt svært nøyaktige resultater for de utvalgte kromosomene. Ulempen med denne metoden er at man må vite på forhånd hva man skal teste for, i tillegg til at den krever et spesifikt design og optimalisering for hver av de ulike mål-kromosomene (17).

Den føtale fraksjonen (FF) er et uttrykk for mengden cfDNA som finnes i mors blod, og denne fraksjonen øker proporsjonalt med svangerskapslengden. For å skille føtalt DNA fra maternelt DNA, og dermed kunne måle føtal fraksjon, benytter man i dag enten metyleringsmarkører på DNAet eller en sammenligning av føtal og maternell haplotype (individets unike kombinasjon av gener) (15). Den føtale fraksjonen regnes å være stor nok rundt uke 10 i svangerskapet til å kunne utføre NIPT. Sammen med føtal fraksjon er antall molekyler analysert, proporsjon av nukleotidene guanin og cytosin i spesifikke kromosomer samt maternelle og føtale kopi-varianter viktige variabler for testens presisjon (18). CfDNA har i tillegg en kort halveringstid, noe som gjør det lite sannsynlig at DNA fra tidligere svangerskap vil være tilstede og kontaminere prøven (16).

Frem til 2017 var NIPT kun tilgjengelig i Norge for Rhesus-D typing hos RhD-negative gravide. Testen ble 1. mars 2017 godkjent av Helse- og Omsorgsdepartementet for en liten gruppe gravide, som alternativ til invasiv test for påvisning av trisomi 13, 18 og 21 (19). Den ble deretter godkjent til bruk for føtal kjønnsbestemmelse ved risiko for alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom i april 2018 (20). NIPT ble imidlertid først innført nasjonalt i desember 2018, og da kun for gravide over 38 år som har positiv KUB-test.

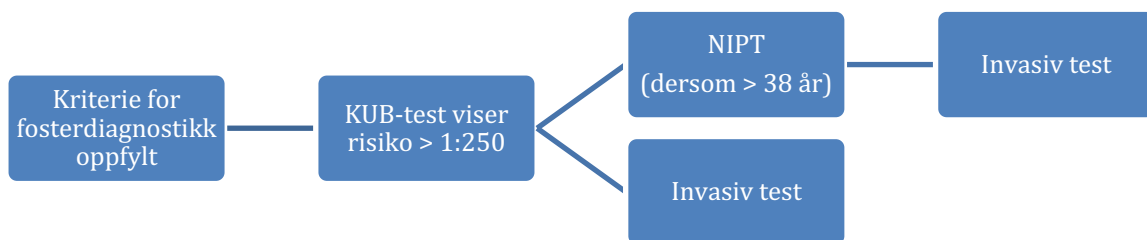


Figur 1 Massiv parallell sekvensering

Figuren viser MPSS til venstre og t-MPS til høyre, her illustrert ved testing for trisomi 21. Ved MPSS vil millioner av cellefrie DNA fragmenter sekvenseres, både fra mor (lilla fragmenter) og foster (oransje fragmenter). DNA molekylene organiseres etter tilhørende kromosom, og man kan se om mengden kromosomfragmenter avviker fra normalen. Ved t-MPS vil kun spesifikke SNPer på utvalgte kromosomer amplifiseres og sekvenseres ved PCR. Testen er positiv dersom ratioen mellom allelene er ulik. (18).

1.2.2 Invasive tester

Invasive tester er prosedyrer med direkte inngripen i svangerskapet. Disse testene skiller seg fra non-invasive tester med at de innebærer risiko for prosedyrerelaterte komplikasjoner som fostervannsl lekkasje, infeksjon, blødning og abort. De vanligste invasive tester er morkakeprøve og fostervannsprøve. Disse blir som regel utført i etterkant av en positiv ikke-invasiv test. Morkakeprøver tas vanligvis mellom uke 11-14 i svangerskapet, mens fostervannsprøver tas etter uke 15 (6). Morkaken utvikles fra det befruktede egget og har dermed samme DNA som fosteret, og fostervannet inneholder celler direkte fra fosteret. Ved disse prosedyrene benytter man ultralyd for orientering av morkakens og fosterets plassering. Prøvene kan enten tas transabdominalt (gjennom magen) eller transcervikalt (via livmorhalsen). Begge disse metodene innebærer en risiko for prosedyrerelatert abort på rundt 0,5-1%, avhengig av når i svangerskapet testen tas og hvilken metode som benyttes (21). DNAet som hentes ut kan analyseres ved blant annet PCR, helgenomsekvensering, SNP-array, biokjemiske og enzymatiske analyser, samt fullstendig karyotypering (22). Resultater basert på invasive tester regnes som diagnostiske og er dermed det siste trinnet i den fosterdiagnostiske modellen i Norge (Figur 2) (6).



Figur 2 Illustrasjon av den fosterdiagnostiske modellen i Norge.

Gravide får tilbud om NIPT som alternativ sekundærttest, dersom de oppfyller et kriterium for fosterdiagnostikk, KUB-test viser økt risiko for trisomi og de er over 38 år ved termin. Invasive tester er siste steg i den fosterdiagnostiske modellen, resultater fra invasive tester regnes som diagnostiske.

2 Begrepsavklaringer

Nytteverdi

Ifølge Det Norske Akademis ordbok er definisjonen på nytte at man «har fordel, utbytte, gagn eller hjelp av noe» (23). Verdi defineres litterært som «(samling av) vesentlige, ønskelige, rette egenskaper som gir eller bør gi noe(n) (høy) kvalitet og rang, (stor) betydning» (24). Uttrykket nytteverdi er satt sammen av disse to begrepene, og vil i denne oppgavens sammenheng bety å vurdere om en innføring av NIPT vil være til fordel og gagn med ønskelige egenskaper som bidrar til høyere kvalitet av fosterdiagnostikken.

Screening

Store medisinske leksikon har følgende definisjon på screening: «Screening, undersøkelse av en gruppe mennesker med en test eller annen standardisert undersøkelsesmetode for å påvise en nærmere bestemt, ennå ikke oppdaget, sykdom eller risikofaktor for sykdom» (25). Screening er altså ikke det samme som diagnostikk fordi man ikke er ute etter en endelig diagnose, men ønsker å identifisere det som skiller seg fra det normale.

Reproduktiv autonomi

Av store norske leksikon defineres autonomi som «frihet til å treffe valg av betydning for eget liv og egen helse» (26). Reproductiv autonomi handler om å få mulighet til å ta selvstendige beslutninger knyttet opp til det å skulle bringe frem nytt liv. Det er avgjørende med tilstrekkelig informasjon tilpasset beslutningstakerens kunnskapsnivå, slik at vedkommende har et solid grunnlag til å ta et velinformert valg (27).

Begreper for diagnostisk nøyaktighet

For å vurdere den diagnostiske kvaliteten på NIPT, benyttes ulike begreper definert som følgende av Store norske leksikon:

- Sensitivitet – sannsynligheten for at en syk/affisert person får positivt testresultat.
- Spesifisitet – sannsynligheten for at en frisk/uaffisert person får negativt testresultat.
- Falsk positiv rate – andelen positive resultater som egentlig er negative.
- Positiv prediktiv verdi – sannsynligheten for at en person med positiv test virkelig har sykdommen (avhengig av metodens sensitivitet og spesifisitet, samt forekomst av tilstanden i den undersøkte populasjonen).

3 Problemstilling

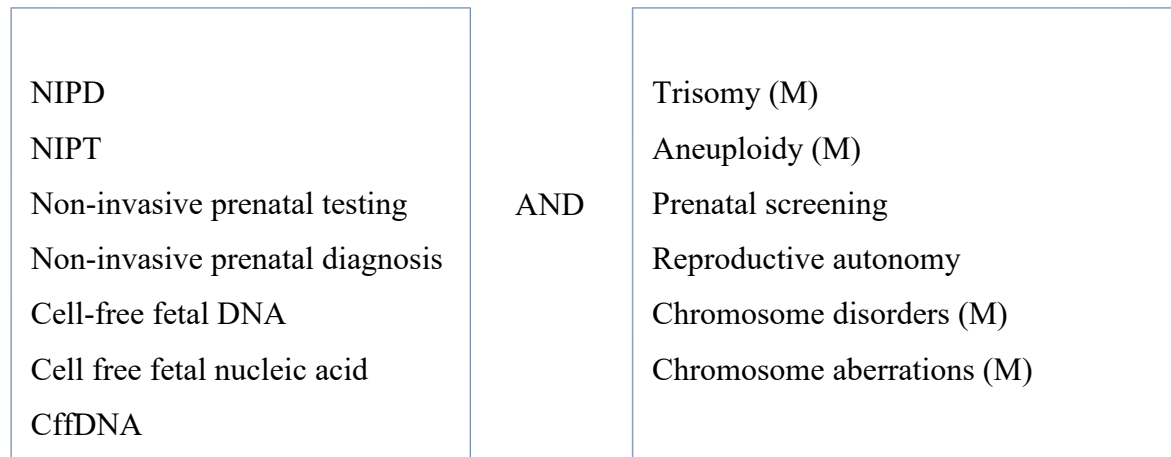
Formålet med denne oppgaven er å vurdere hvilken nytteverdi implementeringen av non-invasiv prenatal testing (NIPT) vil ha i den norske svangerskapsomsorgen. Jeg ønsker å se på kvaliteten av testen - hvor god er den egentlig? Hvordan kan man best anvende den, både med tanke på praktisk gjennomførbarhet og samfunnsøkonomiske aspekter? Bør den benyttes som en sekundærttest etter forutgående risikovurdering, eller som primærttest? Og ikke minst – hvem bør tilbys testen?

De etiske utfordringene knyttet til å diagnostisere sykdom i fosterlivet er mange, men vil i denne oppgaven kun belyses i grove trekk knyttet opp mot oppgavens formål.

4 Materiale og metode

Oppgaven er et litteraturstudium og det er gjort et systematisk søk i databasen MedLine. I forkant av litteratursøket ble flere relevante artikler lest for å finne frem til relevante nøkkelord og MeSH-termer.

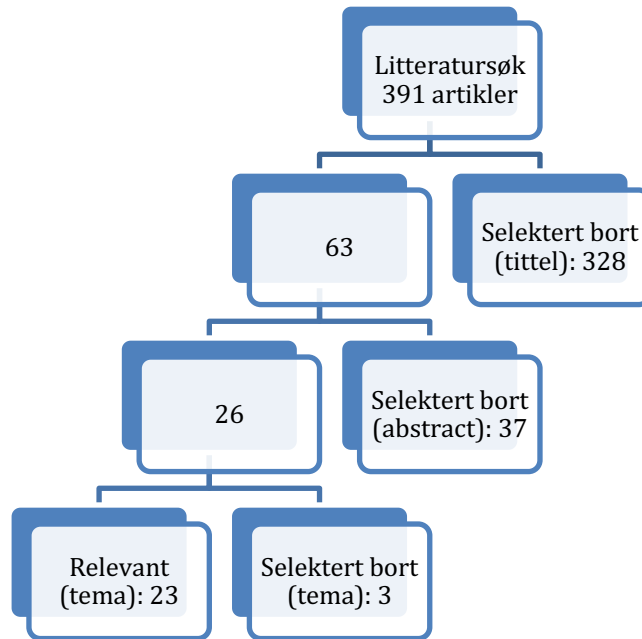
Litteratursøket i MedLine ble bygd opp med følgende søkeord og MeSH-termer:



Figur 3 Oppbygging av søk i MedLine.
(M) indikerer at ordet er en MeSH-term.
Alle ord innenfor hver boks er koblet sammen med OR.

Litteratursøket i MedLine (Figur 3) den 20.02.2019 kl. 12.15 ga 391 resultater. Alle referansene ble lagt inn i et EndNote-bibliotek, der det ble foretatt sortering basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier vedtatt i samråd med veiledere, samt tittel og abstract (Figur 4). Inklusjonskriterier var at artikkelen skulle være på engelsk eller skandinavisk språk og være

publisert etter 2008 (fordi det var da massiv parallell sekvensering ble innført). Eksklusjonskriterier var artikler som ikke omhandlet NIPT og/eller hadde hovedfokus på andre fosterdiagnostiske metoder, samt artikler med hovedfokus på etiske aspekter ved NIPT. En del artikler fra ikke-europeiske land ble regnet som mindre relevante, fordi samfunnsmodellen i mange av disse landene skiller seg vesentlig fra den norske.



Figur 4 Prosessen rundt utvelgelse av artikler.

Litteratursøket ga et resultat på 391 artikler som var publisert etter 2008, på engelsk eller skandinavisk språk. 328 artikler ble selektert bort på tittel, mange fordi de hadde ordet «etikk» eller andre fosterdiagnostiske metoder i tittelen. 63 abstract ble så lest, hvorav 37 artikler ble sortert bort ut fra kriterier og relevans. Til slutt ble 3 artikler selektert bort på bakgrunn av tema, da disse artiklene hadde samme tema som andre, bedre artikler.

I tillegg til relevante artikler fra litteratursøket og referanser funnet i de utvalgte artiklene, er det brukt rapporter, brev og informasjonsskriv fra norske helsemyndigheter, samt artikler mottatt fra veiledere. Det er skrevet strukturerte sammendrag av 5 hovedartikler brukt i oppgaven (se vedlagte GRADE-evalueringer).

5 Resultater

5.1 Diagnostisk nøyaktighet

For å få oversikt over kvalitet og diagnostisk nøyaktighet ved NIPT er det i denne oppgaven tatt utgangspunkt i to større meta-analyser publisert i henholdsvis 2016 og 2017. Begge er vurdert med GRADE til å være av moderat kvalitet, nedgradert grunnet økt risiko for bias i flere av de inkluderte kohort-studiene. Mackie *et al.* er en systematisk oversikt basert på 117 kohort-studier, mens Gil *et al.* er basert på 35 kohort-studier. Begge disse systematiske oversiktene tar for seg diagnostisk nøyaktighet ved NIPT for påvisning av trisomi og monosomi X. Den ene inkluderte i tillegg diagnostisk nøyaktighet for kjønnsbestemmelse og Rhesus-D typing, mens den andre inkluderte kjønnskromosomal aneuploidi (SCA). Alle studiene inkludert i de to systematiske oversiktene måtte ha sammenlignet resultatene ved NIPT med resultater fra enten invasiv testing eller klinisk utfall ved fødsel (blodprøve eller fenotype). Begge meta-analysene har utført bivariat analyse.

	Sensitivitet	Spesifisitet
T21 (148 344 tester)	0.994 (95% CI 0.983–0.998)	0.999 (95% CI 0.999–1.000),
T18 (146 940 tester)	0.977 (95% CI 0.952–0.989)	0.999 (95% CI 0.998–1.000)
T13 (134 691 tester)	0.906 (95% CI 0.823–0.958)	1.00 (95% CI 0.999–0.100)
Fosterets kjønn (11 179 tester)	0,989 (95% CI 0.980– 0.994)	0.996 (95% CI 0.989–0.998),
Rhesus-D status (10 290 tester)	0.993 (95% CI 0.982–0.997)	0.984 (95% CI 0.964–0.993)
Monosomi X (6712 tester)	0.929 (95% CI 0.741–0.984)	0.999 (95% CI 0.995–0.999)

Tabell 1 Testegenskaper ved NIPT basert på resultater fra Mackie *et al.* (28).

Sensitivitet og spesifisitet ved screening med NIPT for de vanligste trisomier, kjønn, Rhesus-D status og monosomi X. Under hver enkelt tilstand står det antall tester resultatene er basert på.

	Sensitivitet	FPR
T21	99,7 % (95% CI 99,1-99,0%)	0,04 % (95% CI 0,02-0,07%)
T18	97,9 % (95% CI, 94,9-99,1%)	0,04 % (95% CI 0,03-0,07%)
T13	99,0 % (95% CI, 65,8-100%)	0,04 % (95% CI 0,02-0,7%)
Monosomi X	95,8% (95% CI, 70,3-99,5%)	0,14% (95% CI, 0,05-0,38%)
SCA	100% (95% CI, 83,6-100%)	0,004% (95% CI 0,0-0,08%)

Tabell 2 Testegenskaper ved NIPT basert på resultater fra Gil *et al.* (29)

Sensitivitet og falsk positiv rate (FPR) ved screening med NIPT for de vanligste trisomier, monosomi X og kjønnskromosomal aneuploidi (SCA).

De systematiske oversiktene viser begge gode testegenskaper ved NIPT med sensitivitet på 98-99 % for alle tilstander, med unntak av trisomi 13 og monosomi X, som i Tabell 1 har en sensitivitet på henholdsvis 90,6% og 92,9%. Tabell 1 viser i tillegg en spesifisitet for alle tilstander mellom 98,4-100%.

Mackie *et al.* (28) har inkludert både høyrisiko-populasjoner og den generelle populasjonen uten skille mellom disse, og presenterer derfor ikke noen falske positive rater. Gil *et al.* (29) har et skille mellom studiene som er basert på en høyrisiko-populasjon av gravide og studiene som er basert på den generelle gravide populasjon, og gjør derfor estimater av falsk positiv rate (FPR) fordi prevalensen av de ulike tilstandene da er kjent. FPR oppgitt i Tabell 2 er basert på høyrisiko-populasjonen, men det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i FPR mellom de to populasjonene. NIPT har en vesentlig lavere FPR enn KUB, på henholdsvis 0,04% versus 3,1% (10, 29).

I 22 av de 35 studiene inkludert i Gil *et al.* (29) ble MPSS benyttet, mens 8 studier benyttet CSS (kromosom-selektiv sekvensering), 4 studier benyttet SNP og 1 studie benyttet en kombinasjon av CSS/SNP. Man fant ingen signifikant forskjell i testegenskaper ved disse testmetodene. I Mackie *et al.* (28) fant man heller ikke noen signifikant forskjell i sensitivitet ved de ulike testmetodene, men en høyere spesifisitet ved digital PCR sammenlignet med konvensjonell PCR. Andre kliniske valideringsstudier viser imidlertid at hel-genom MPS er den metoden med høyest presisjon og at screening for føtal aneuploidi, særlig trisomi 21, kan utføres nærmest diagnostisk med helgenomsekvensering (30-32).

5.2 Mulige feilkilder ved NIPT

Et problem ved NIPT, som gjør at den ikke kan benyttes som en diagnostisk test for alle tilstander, er at man har en viss andel falsk positive og falsk negative resultater. NIPT anbefales derfor brukt som en screeningstest for enkelte tilstander, eksempelvis trisomier, der et eventuelt positivt resultat suppleres med en invasiv test for å bekrefte eller avkrefte funn (28, 29). Hovedårsaken til falsk positive eller falsk negative resultater ved NIPT er såkalt føtoplacental mosaikk (33). Det cellefrie DNAet som skilles ut i maternelt blod stammer opprinnelig fra morkaken, og selv om fosteret og morkaken er utviklet fra det samme befruktete egget og dermed i utgangspunktet har samme arvemateriale, kan det i 1-2% av graviditetene forekomme forskjeller i DNA mellom foster og morkake (34). Den gravide kan for eksempel få et falskt positivt resultat grunnet kromosomavvik i morkaken som ikke er representativt for fosteret, eller falskt negativt svar grunnet kromosomavvik hos fosteret som ikke er til stede i morkaken. Føtoplacental mosaikk kan dermed forekomme både ved NIPT og ved morkakeprøve, og er således ikke en unik feilkilde for NIPT. Andre potensielle årsaker til falsk positivt eller negativt resultat ved NIPT er DNA som stammer fra en forsvunnet tvilling («vanished twin»), en svært sjelden tilstand som forekommer i om lag 0,42% av alle graviditeter (18). Høy BMI hos den gravide kan føre til at den føtale fraksjonen blir mindre fordi mors DNA-andel er større enn normalt. Dersom den gravide har gjennomgått organtransplantasjon fra en donor kan også dette forstyrre resultatet, fordi arvemateriale fra donor også vil være til stede i blodet (34). Kromosomfeil hos mor (oftest feil som involverer X kromosomet) eller kreft hos den gravide er, samlet sett, en hyppig rapportert årsak til feilaktige resultater, fordi mors DNA-andel påvirkes og fordi kreftcellene bidrar med arvemateriale som øker den totale z-scoren uten at resultatet er representativt for fosteret (35). Kreftsykdom hos den gravide forekommer relativt sjelden, men det er viktig for klinikere å ha en plan for oppfølging av disse og sørge for at gravide får informasjon om at NIPT også kan avdekke alvorlig sykdom hos mor i forkant av testing (36).

En studie publisert i 2018 viser at man kan redusere antall falsk positive og negative resultater ved NIPT med å måle den føtale fraksjonen (FF) i forbindelse med testing (35). Dette kan gjøres med en algoritme oppgitt som TriZ-score, som indikerer sannsynlighet for at det foreligger mosaikk. FF vil som regel øke i tilfeller der fosteret har trisomi, på grunn av økt antall kromosomer, og man vil derfor kunne måle z-score opp mot FF for å regne ut sannsynligheten for en reell føtal trisomi. Ved TriZ-score oppgis det om antall kromosomavlesninger avviker

fra det som er normalt hos en ikke-mosaikk trisomi med samme FF. Dersom Z-score er økt (antall kromosomer er høyere enn hos diploide fostre) og TriZ-score er lav (lavere enn det som er forventet ved en reell trisomi), indikerer det at det foreligger mosaikk. Analysemetoden krever en FF på minst 5%. I tilfeller der TriZ-score viste sannsynlig mosaikk ble placental mosaikk bekreftet i 90% av tilfellene (35). Det er ikke satt noen standard for at TriZ-score skal tas rutinemessig, og det varierer derfor i ulike studier om FF er kalkulert, men det er anbefalt å innføre dette som standard ved alle laboratorier som utfører NIPT.

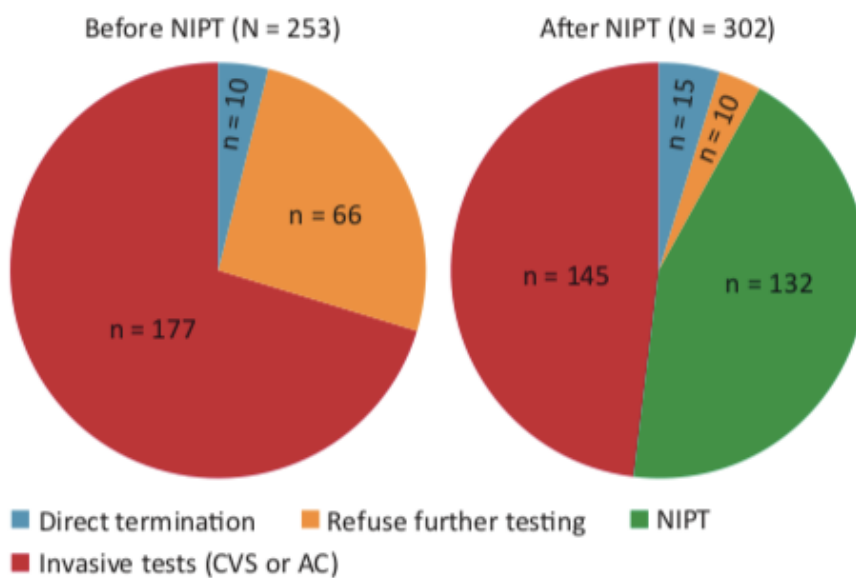
5.3 Erfaringer fra andre land

Allerede i 2015 var NIPT markedsført i 61 land i Europa, Asia, Afrika og Amerika (37). Det vil si at det er mange land som nå har tilegnet seg erfaring med implementering og bruk av NIPT. Flere steder ble testen først implementert kommersielt av private aktører, uten offentlig regulering eller kontroll (38).

I Nederland ønsket ikke helsemyndighetene en utvikling med kommersialisering av fosterdiagnostiske metoder og en nasjonal NIPT-kommisjon ble opprettet for å få en kontrollert implementering av NIPT nasjonalt. Kommisjonen igangsatte en nasjonal studie, kalt TRIDENT-studien, der gravide med høy risiko for trisomi (enten basert på resultater etter KUB-test eller på medisinsk indikasjon, eksempelvis bærer av arvelig sykdom) fikk tilbud om NIPT fra og med april 2014. Forut for dette hadde KUB-test vært tilgjengelig for alle gravide mot en egenandel siden 2007, med en oppslutning på 25-30% (39). Etter innføring av NIPT som sekundærttest måtte gravide møte til konsultasjon med sertifisert helsepersonell før testing, der både muntlig og skriftlig informasjon ble gitt. Metoden som ble brukt i analysene var helgenom MPSS på Universitetssykehusenes genetiske laboratorier (39). De gravide ble informert om at denne metoden kunne avdekke andre tilstander enn de vanligste trisomier, og at dette i så fall ville bli diskutert med dem i etterkant. Den første evalueringen av TRIDENT-studien viste at 86% av høyrisiko-gravide benyttet seg av NIPT, noe som ledet til en stor reduksjon i antall invasive tester og dermed talte for å benytte NIPT etter risikokalkulering (39). Med disse resultatene ble studien forlenget og utvidet til TRIDENT-2, der alle gravide, uavhengig av risikoprofil, ble tilbudt NIPT som primærttest fra og med april 2017 mot en egenandel på rundt 1700 norske kroner. Nederland er ett av de første landene i verden som har implementert NIPT som primærttest i sitt offentlige helsetilbud (40). En viktig observasjon som er gjort i etterkant av implementeringen, er en betydelig reduksjon i prosedyrerelaterte aborter. Reduksjonen, som

følge av at færre gikk videre til invasiv testing, var 44% etter innføring av NIPT som sekundærttest og 62% etter innføring av NIPT som primærttest (41).

Andre europeiske land som har tatt i bruk NIPT er England, Belgia, Italia, Tyskland, Finland, Danmark, Island og Sverige. En dansk retrospektiv observasjonsstudie publisert i 2017 viste at oppslutningen om fosterdiagnostiske undersøkelser økte etter innføringen av NIPT fordi flere av de som ikke ønsket testing tidligere, nå ønsket NIPT. Den viste også at antall invasive tester ble signifikant redusert etter innføring av NIPT som sekundærttest i 2013 (Figur 5) (42). Også Belgia har gjort liknende erfaringer – NIPT førte til signifikant reduksjon av prosedyrerelaterte aborter (43).



Figur 5 Prenatal testing i Nord-Danmark

Illustrerer oppslutningen til de ulike fosterdiagnostiske metodene før og etter innføring av NIPT (42).

Flere av disse europeiske landene har laget informasjonsbrosjyrer og websider, slik at gravide kan få relevant og kvalitetssikret informasjon om prenatal screening og diagnostikk før de tar stilling til eventuell testing (44-46). Eksempel på innhold i disse brosjyrene er info om de ulike testene, hva de kan og ikke kan gi svar på, hvordan testene utføres og hvor god kvaliteten på resultatene er. Det understrekes at valget om screening er opp til hver enkelt, og at ytterligere informasjon kan fås av helsepersonell. Ved å tilby de gravide og deres partnere informasjon gjennom brosjyrer og internett, tilrettelegger man for reprodutiv autonomi ved at de kan tilegne seg informasjon under rolige omstendigheter og dermed være i bedre stand til at ta et informert valg om hvorvidt de ønsker prenatal screening eller ikke. De som har tatt et

velinformert valg, viser seg å slite mindre med vanskelige tanker og psykiske plager i etterkant (47).

5.4 Kostnader og nytte

Helsedirektoratets veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak viser til at det sentrale verdigrunnlaget for prioritering i helsesektoren er basert på alvorlighetsgrad, nytte og kostnadseffektivitet (48). Når en ny metode skal innføres vil en kostnadseffektivitetsanalyse (CEA) eller en kost-nytte-analyse (CUA) være et godt verktøy for å kunne vurdere om kostnader står i rimelig forhold til nytten. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten gjorde i 2016 en helseøkonomisk evaluering av NIPT og resultatene ble presentert som deler av to fullstendige metodevurderinger, én for påvisning av trisomi 21, 18 og 13 ved NIPT og én for kjønnsbestemmelse av foster ved NIPT. Det er i tillegg publisert en metodevurdering i 2014 for Rhesus-D typing av foster ved bruk av NIPT. Det skulle også gjøres en metodevurdering for undersøkelse av enkeltgesykdommer hos foster ved bruk av NIPT, men Nye Metoders sekretariat opplyser at det i Bestillerforum RHF's møte 24. april 2017 ble besluttet å ikke gjøre dette, på bakgrunn av at fagmiljøet mente det ikke var hensiktsmessig (49).

Metodevurderingen for påvisning av trisomi ble publisert i april 2016. Den er hovedsakelig basert på to systematiske oversikter, som inkluderte henholdsvis 52 og 31 primærstudier. Den tar for seg diagnostisk nøyaktighet av NIPT, sammenligning av NIPT med dagens tilbud, helseøkonomiske vurderinger av NIPT og etiske vurderinger (50). Helsedirektoratet anbefaler i sin veileder for økonomisk evaluering å gjøre en kost-nytte-analyse for vurdering av helsetiltak, med kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som mål for helsegevinst. Denne analysemetoden ble valgt bort i metodevurderingen på bakgrunn av at det var utfordrende å estimere fostrenes fremtidige livskvalitet og antall leveår. Det ble besluttet å gjøre kostnadseffektivitetsanalyse i stedet, der helsegevinst ble målt i antall sanne positive tilfeller av trisomi, antall falske negative tilfeller av trisomi og antall invasive undersøkelser. Analysene ble ikke gjort ut fra et samfunnsperspektiv, men ut fra et rent helsetjenesteperspektiv. I tillegg til å beregne kostnader for ulike scenarier, ble det beregnet inkrementelle kostnader (ICER) per ytterligere oppdaget tilfelle slik:

$$ICER = \frac{\textit{kostnad}_{\textit{nytt program}} - \textit{kostnad}_{\textit{dagens praksis}}}{\textit{effekt}_{\textit{nytt program}} - \textit{effekt}_{\textit{dagens praksis}}}$$

Det ble antatt at 95% av de som tar får påvist høy risiko ved KUB-test vil gå videre med invasiv testing, og at denne prosentandelen vil være den samme ved NIPT. Denne antagelsen ble basert på personlig kommunikasjon med én overlege ved seksjon for fostermedisin ved Kvinneklinikken på Haukeland Universitetssykehus. Enhetskostnad for NIPT ble basert på opplysninger fra én kommersiell aktør, og kalkulert til å utgjøre 3082 kr uten ultralydundersøkelse og 4119 kr med tidlig ultralyd. Inkludert i prisen for NIPT ligger takst for besøk hos legespesialist på 800 kr. Til sammenligning ble KUB-test kalkulert til å utgjøre 1967 kr og invasiv test kalkulert til å utgjøre 3719 kr. KUB-test og invasiv test ble basert på prosedyrerelaterte takster (DRG-koder), og taksten for besøk hos legespesialist synes ikke å være inkludert. Kostnader ved fostervannsprøver har vært finansiert via såkalt rammetilskudd snarere enn egne refusjonstakster, og kostnader ved disse prøvene er dårlig definert og sannsynligvis ikke tatt inn i regnestykket (51). Det ble i tillegg estimert at innkjøp og installasjon av utstyr og opplæring av personell for å kunne utføre NIPT-tester i Norge, ville koste rundt 7,1 millioner kroner, et beløp som inngår i de estimerte totale programkostnadene for NIPT.

Metodevurderingen for påvisning av trisomi tar utgangspunkt i 4 ulike scenarier for estimering av programkostnader. Alle scenarioene er basert på gravide som innfrir dagens kriterier for tilbud om fosterdiagnostikk:

1. KUB-test etterfulgt av invasive undersøkelser.
2. NIPT som sekundærttest til gravide klassifisert som høyrisiko ($\geq 1:250$) etter KUB-test.
3. NIPT som sekundærttest til gravide med intermedier risiko ($< 1:100$ og $\geq 1:1000$) etter KUB-test.
4. NIPT som primærttest + tidlig ultralyd

Resultatene (Tabell 3) viser at scenario 2 både er dyrere og dårligere enn scenario 1, fordi flere tester tas (to screeningtester før invasiv testing) og færre tilfeller av trisomi oppdages. I scenario 3 blir antall uoppdagede trisomier halvert sammenlignet med scenario 1, samtidig som de totale programkostnadene og de inkrementelle kostnadene øker noe fordi NIPT er vurdert til å være dyrere enn KUB. I scenario 4 ser man en kraftig reduksjon i antall invasive undersøkelser og i antall uoppdagede tilfeller, på henholdsvis 75% og 65%. Både de totale programkostnadene og de inkrementelle kostnadene øker betraktelig ved scenario 4, tilsynelatende mest på grunn av høye enhetskostnader for NIPT. Det defineres ikke hvor den tidlige ultralyden skal gjøres eller

hvilke undersøkelser den innebærer. Den eksakte utregning for effekt av NIPT i kalkuleringene av ICER er ikke oppgitt, men det oppgis at helsemessige og økonomiske konsekvenser av et redusert antall invasive tester ved innføring av NIPT er ikke tatt med i kalkuleringene.

Kostnader	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Totalt				
KUB	7 868 000	7 868 000	7 868 000	0
NIPT	0	2 176 286	2 499 838	16 474 945
Invasiv undersøkelse	2 085 048	361 262	988 929	520 416
NIPT-repetert testing	0	0	0	388 174
Pasientreise	1 379 140	1 408 515	1 484 758	1 251 916
Programkostnader	11 332 188	11 814 063	12 841 525	18 635 452

Tabell 3 Oversikt over kostnader fra metodevurderingen av NIPT for screening av trisomi (50).
Totale kostnader og programkostnader for de ulike scenarioene og testene.

Metodevurderingen for kjønnsbestemmelse av foster ved risiko for kjønnsbundet sykdom ble publisert i desember 2016. Den tar utgangspunkt i fire publikasjoner, tre systematiske oversikter og en metodevurdering. Da den ble publisert var gjeldende praksis invasiv testing for kjønnsbestemmelse. Kostnadene per NIPT-test og per unngått invasiv test er derfor beregnet opp mot scenarioet med direkte invasiv testing. I kostnadsberegningene er det inkludert pris for innkjøp av PCR-instrument, servicekostnader av PCR-instrument, innkjøp av reagenser og forbruksvarer, arbeidstid for bioingeniører, temperaturovervåking, administrasjon og kostnader for ultralydundersøkelse og prøvetaking. Det er tatt utgangspunkt i en enhetskostnad av NIPT på 4950 kr, forutsatt analyse i et norsk laboratorie. Resultatene viser en tredobling av programkostnader ved bruk av NIPT i stedet for invasiv testing, med en merkostnad på nesten 4000 kr per pasient. Merkostnad per unngått invasiv test ble kalkulert til å utgjøre 9361 kroner, Det ble ikke gjort noen beregning av inkrementelle kostnader der effekt og nytte av et redusert antall invasive tester ble tatt høyde for.

Scenario / Utfall	Dagens praksis	«In-house» NIPT
Kostnad per test	2 066	4 950
Programkostnader totalt	103 309	299 900
Kostnad per program per pasient	2 066	5 998
Merkostnad per pasient	-	3 932
Antall unngåtte invasive test	-	21
Merkostnad per unngått invasiv test	-	9 361

Tabell 4 Oversikt over kostnader fra metodevurderingen av NIPT for kjønnsbestemmelse (52)
Kostnader for kjønnsbestemmelse ved invasiv testing versus NIPT.

5.5 Tilgjengelighet

I Helsedirektoratets årsrapport for fosterdiagnostikk opplyses det om at 60047 barn ble født i 2016. I 6605 (11%) av disse svangerskapene ble det utført fosterdiagnostikk ved norske fosterdiagnostiske enheter. Prosentandel svangerskap som har fått utført fosterdiagnostikk har vært stabil siden 2012 (53). Det er altså kun en liten andel gravide som får tilbud om fosterdiagnostikk i det offentlige helsevesen i Norge.

NIPT ble først tilgjengelig kommersielt i USA i 2011 (40). Et enkelt googlesøk på «NIPT» gir i dag over 4 millioner treff (13.03.2019), der annonser fra kommersielle aktører kommer øverst. Fra en norsk IP-adresse kan man enkelt, ved kun noen tasteklikk, bestille seg time i Sverige eller Danmark for å få utført NIPT (54, 55). Prisen for selve testen er rundt 5-7000 norske kroner, et beløp som kommer i tillegg til kostnader for transport og opphold. Ultralydklinikken i Danmark uttalte til VG i 2017 at de tar imot rundt fem norske kvinner hver uke til fosterdiagnostikk (56). Barnmorskehuset i Göteborg uttalte til NRK i desember 2018 at de tar imot rundt 15-20 norske gravide for NIPT hver uke (57). Det finnes ikke noen systematisk oversikt over omfanget av helseturisme for fosterdiagnostiske formål, men ut fra Ultralydklinikkens og Barnmorskehusets uttalelser dreier det seg da om minst 1100 norske gravide som reiser ut av landet hvert år. Sannsynligvis er dette tallet enda høyere, da det finnes flere klinikker i utlandet norske gravide kvinner kan søke seg til.

6 Diskusjon

6.1 Primær- eller sekundærttest?

Man kan med godt grunnlag argumentere for at NIPT er en god fosterdiagnostisk test. Den har høy sensitivitet og svært høy spesifisitet for de vanligste trisomier, kjønnsbestemmelse og Rhesus-D typing, samt en vesentlig lavere falsk positiv rate enn KUB (10, 28, 29). Resultatene for diagnostisk nøyaktighet ved NIPT i de to meta analysene inkludert i denne oppgaven, er også sammenlignbare med resultatene fra Folkehelseinstituttets metodevurdering av NIPT (50, 52). NIPT er en klart bedre screeningtest enn KUB-testen, og dersom NIPT skulle erstattet KUB-testen ville man kunne klassifisere flere fostre korrekt med trisomi (50). NIPT innebærer ingen risiko for mor eller foster (40). CffDNA har i tillegg en kort halveringstid, noe som gjør det lite sannsynlig at DNA fra tidligere svangerskap vil kontaminere prøven (18). Feilkilder ved NIPT oppstår hovedsakelig på grunn av føtoplacental mosaikk (34). Dette er en feilkilde som også vil kunne oppstå ved morkakeprøver, noe som betyr at den testen vi regner som diagnostisk inneholder den samme ulikheten.

I desember 2018 ble NIPT implementert som en alternativ sekundærttest etter positiv KUB i Norge. Dette til tross for at en rekke studier har vist at NIPT er en langt bedre screeningtest enn KUB, noe som bør tale for å implementere den som en primærttest. Scenarioet med NIPT som sekundærttest etter KUB kom ut som det minst effektive scenarioet i kostnadseffektivitetsanalysene fra metodevurderingen av NIPT (50), like fullt er det politisk besluttet å utelukkende tilby NIPT der KUB-test har vist høy risiko til gravide som innfrir kriteriene for fosterdiagnostikk. Når man benytter KUB før NIPT, vil man ikke kunne dra like god nytte av de diagnostiske kvalitetene ved NIPT, fordi de gravide selekteres ut fra resultatene ved KUB. Det vil dermed være en større andel gravide som unødige bekymrer seg ved falsk positive resultater, og en andel gravide som får falskt negativt resultat og dermed selekteres bort fra videre testing til tross for at de har et foster med kromosomavvik. I tillegg er det et problem at den gravide må være over 38 år ved termin og må ha gjennomgått positiv KUB-test før hun kan få NIPT, fordi det da vil være mange som oppfyller kriteriene for fosterdiagnostikk som likevel ikke får muligheten til å benytte seg av NIPT. Eksempelvis i tilfeller der det oppdages avvik ved ordinær ultralyd i uke 18 eller der kvinnen henvises for sent for KUB-test.

Metodevurderingen konkluderte med at NIPT som primærttest for gravide med økt risiko for trisomi ville være effektivt, men svært kostbart sammenlignet med de andre alternativene (50) og at NIPT for kjønnsbestemmelse også ville være mer kostbart (52). I disse kalkuleringene er det imidlertid flere faktorer man kan sette spørsmålsteget ved. For det første er det ved beregning av enhetskostnad for NIPT tatt utgangspunkt i kun én kommersiell aktørs prislister. For å få et mer representativt estimat burde man tatt et gjennomsnitt av flere aktørers prislister. For det andre er det tatt utgangspunkt i at 95% av de som benytter NIPT vil gå videre med invasiv testing om de får påvist høy risiko for trisomi, på bakgrunn av uttalelser fra én enkelt overlege, noe andre studier konkluderer med at ikke er tilfellet (58). For det tredje er det påregnet svært høye kostnader for innkjøp og installasjon av utstyr, samt opplæring av personell, noe som ikke er realistisk da flere norske laboratorier allerede har mye av utstyret og kompetansen som skal til (59). Disse faktorene bidrar sannsynligvis til kunstig høye programkostnader for scenarioet med NIPT som primærttest.

Helsemessige og økonomiske konsekvenser av et redusert antall invasive tester ved innføring av NIPT er ikke tatt med i estimatene, til tross for at denne reduksjonen er en av de klart tydeligste fordelene ved NIPT på tvers av studier (39, 40, 58, 60). En kostnadseffektivitetsanalyse av den nederlandske TRIDENT-studien viste at kostnadene for invasive tester, her inkludert både kostnader for spesialister og laboratoriearbeid, var høyere enn kostnadene for NIPT (39). Britiske studier viser også at NIPT kan implementeres i et nasjonalt screeningprogram uten signifikant økning i totale kostnader (58). Den helseøkonomiske analysen i metodevurderingen er således mangelfull og stemmer ikke overens med resultatene fra nederlandske og britiske analyser. Man kan undres om metodevurderingen som er foretatt er solid nok til å basere beslutninger rundt implementering av NIPT på.

I helse- og omsorgsdepartementets (HOD) offisielle brev om godkjenning av NIPT til påvisning av trisomi 13, 18 og 21 står det at departementet sluttet seg til Helsedirektoratets anbefaling om å innføre NIPT som sekundærttest (19). HOD skriver at det ble lagt avgjørende vekt på at NIPT som sekundærttest kunne implementeres i det eksisterende fosterdiagnostiske tilbudet. Altså ville man kunne få en enklere implementeringsprosess. Det ble dermed vedtatt å innføre NIPT som sekundærttest, til tross for at 12 av 14 medlemmer i bioteknologirådet mente at NIPT burde bli tatt i bruk som primærttest hos risikopopulasjonen fordi den er mer treffsikker enn KUB og dermed vil gi flest oppdagede trisomier og færre falske positive resultater. Dette tydeliggjør at

organisatoriske aspekter ved implementeringen av NIPT veide tyngre for HOD enn de helsefordelene en bedre primærttest kunne gitt.

6.2 Konsekvenser og etiske aspekter

NIPT gir oss muligheten til å få svært mye info om fosterets genetiske egenskaper. Dette skaper en etisk utfordring som blant annet bunner i hvilken nytte denne informasjonen gir. Et etisk hovedskille oppstår mellom de tilstandene som det finnes behandling for og de man ikke kan gjøre noe med (61). Det er enklere å teste for tilstander der tidlig intervensjon eller behandling kan forandre utfallet, slik som ved Rhesus-D typing, enn det er for testing av trisomier der det i utgangspunktet ikke finnes noen behandling. Likevel blir det problematisk å sette et svart-hvitt skille ved dette, særlig ved trisomi 21, fordi disse fostrene ofte har strukturelle hjertefeil som det vil være svært hensiktsmessig å kartlegge og evt. behandle. Trisomi 13 og 18 er stort sett tilstander som er lite forenelig med langtidsoverlevelse. Man kan derfor tenke seg at tidlig identifisering av disse fostrene også vil kunne forandre utfallet, i form av at par som bærer foster med alvorlig kromosomfeil der prognosen anses som svært dårlig gis tid til å forberede seg på å abortere eller miste et nyfødt barn, og tiden familien eventuelt får sammen kan tilbringes uten unødig intervensjon.

Med dagens kriterier er det rapportert om at rundt 11% av den gravide populasjonen i Norge får utført fosterdiagnostikk, en prosentandel som har vært stabil siden 2012 (53). Det betyr at nesten 90% av dagens gravide ikke vet noe om helsetilstanden til barnet de bærer på før den rutinemessige ultralydundersøkelsen rundt uke 18-20. Et av hovedargumentene mot implementering av NIPT er at testen vil kunne føre til et «sorteringssamfunn», fordi den kan benyttes tidlig i svangerskapet og dermed kunne føre til at flere aborterer fostre som har kromosomavvik (57). Studier gjort i Europa, USA og Asia viser imidlertid at abortraten av fostre med trisomi 21 ikke har økt etter implementering av NIPT (58, 62). Årsrapporten for fosterdiagnostikk i 2016 underbygger dette, da mindre enn 1/3 av de som fikk påvist utviklingsavvik eller sykdom ved invasiv testing avbrøt svangerskapet (53).

Bioteknologiloven, som i dag regulerer bruken av fosterdiagnostikk, har tidligere fått kritikk for å være uklar og vanskelig å etterleve for klinikere (63). En studie publisert i Tidsskrift for Norsk Legeforening i 2012 undersøkte om leger ved fostermedisinske sentre og privatpraktiserende gynekologer fulgte retningslinjene i fiktive kasuistikker der kvinner i ulike situasjoner ønsket tidlig ultralyd. Resultatene viste at 73% av legene ved fostermedisinske

sentre mente at angst og uro var tilstrekkelig indikasjon for fosterdiagnostikk, og bare 34% av alle legene forholdt seg strengt til alderskriteriet (64). Dette åpner for en subjektiv vurdering av behandlende lege, som kan resultere i ulikt tilbud av fosterdiagnostiske tester. Slike forskjeller kan man tenke seg vil føles urettferdig for de gravide og være vanskelig å forholde seg til for helsepersonell.

Det at mange norske kvinner reiser til utlandet for å få utført NIPT taler for at det er en diskrepans mellom etterspørsel og tilbud av testen. Dette er ikke nødvendigvis noe som taler for utvidelse av tilbud, men det er viktig å erkjenne at diskrepans i forventet tilbud og reelt tilbud på sikt kan svekke befolkningens tillit til helsemyndighetene og det offentlige helsevesenet. Omfanget av forventningene bør kartlegges slik at man får mer innsikt i hvilke forventninger og holdninger norske kvinner har til fosterdiagnostikken. Statistikk for bruk av fødselshjelp i årene 2015 til 2017 viser at gravide hadde fem ganger mer kontakt med spesialisthelsetjenesten i løpet av svangerskapet enn det som er anbefalt i retningslinjene for svangerskapsomsorg (65). Årsaken til den økte kontakten er uviss. Mange politikere og fagpersoner har sterke meninger om fosterdiagnostikk og NIPT, men det er lite oversikt over hva fertile norske kvinner ønsker og forventer. Mye kan tyde på at de har et ønske og behov for å få mer informasjon om fosteret enn det dagens system gir. En prospektiv kohortstudie fra Storbritannia har vist at kvinner ikke utelukkende benytter resultater av NIPT til å avgjøre om de skal avslutte svangerskapet der det påvises en alvorlig tilstand/sykdom hos fosteret, men først og fremst for å forberede seg og sin familie (58). En tilsvarende studie blant norske kvinner ville kunne gi verdifull informasjon i den videre prosessen.

6.3 Veien videre

Utviklingen innenfor genteknologi går raskt, og vi kan regne med at teknologien vil bli stadig bedre de neste årene. Potensialet for å i fremtiden kunne påvise andre kromosomavvik og genetiske tilstander ved hjelp av analyse av cffDNA er stort og stadig økende (18). Norge har, som eneste skandinaviske land, kriterier for å tilby trisomitesting i svangerskap, i motsetning til våre naboland som hvor slik testing tilbys alle som ønsker det – dog mot en egenandel. De gjeldende retningslinjene for fosterdiagnostikk resulterer i at norske gravide reiser ut av landet for å få utført fosterdiagnostiske tester, inkludert fostermedisinsk ultralydundersøkelse i første trimester, som er forbeholdt en liten andel gravide i Norge. Det er særlig to problemer ved dette. For det første får man ikke kvalitetssikret informasjonen og testmetodene som benyttes, og for

det andre oppstår det et sosioøkonomisk skille mellom de som har råd til å reise til utlandet og de som ikke har det. En systematisk oversikt over kommersielt tilgjengelig NIPT over internett viste at mange private aktører ikke følger profesjonelle retningslinjer rundt informasjon før testing (66). Det genetiske fagmiljøet mener dette er bekymringsfullt og at det taler for en forbedring av det offentlige fosterdiagnostiske tilbudet (67, 68). I oktober 2018 leverte derfor flere medlemmer av det genetiske fagmiljøet en søknad til Helsedirektoratet om utvidelse av indikasjoner for NIPT, med ønske om å kunne bruke NIPT i alle tilfeller der gravide blir tilbudt invasiv testing, ikke bare i tilfeller med positiv KUB-test. Denne søknaden er foreløpig ikke besvart (51).

Erfaringer fra Europa viser at implementering av nye nasjonale screeningprogrammer bør gjøres under kontrollerte forhold, slik at man kan kartlegge og evaluere resultatene underveis (60). TRIDENT-studien hadde en læringsfase, der de kombinerte screening og forskning med et tempo som samsvarte med politikken og samfunnsdebatten for øvrig, og fikk på den måten en bærekraftig implementering med høy kvalitet som de kunne utvide etterhvert (40, 60). Allyse *et al.* skriver at innføring av NIPT bør samsvare med gjeldende lovverk og etiske rammer for reproduksjonsteknologi for å kunne fungere best i praksis (69). Kanskje kunne Norge gjort mer som Nederland, med en plan for screening med NIPT og samtidig forskning på feltet? Eventuelt mot en egenandel fra de gravide.

NIPT har potensiale til å oppdage langt mer enn føtal aneuploidi, som for eksempel mikrodelesjoner, mikroduplikasjoner og enkeltgensykdommer som Cystisk fibrose og Huntington sykdom (28). Forskning rundt nye testmetoder pågår for fullt og eksempler er analyse av føtalt DNA ved hjelp av metylering, analyse av fritt føtalt RNA i maternelt plasma, ekstraksjon av intakte føtale celler i maternelt plasma («cell based» NIPT) og uthenting av føtale trofoblaster fra den gravides livmorhals (15, 70). Det er i tillegg oppdaget en sammenheng mellom føtoplacental mosaikk, intrauterin veksthemning og intrauterin død i tilfeller der fosteret har normal kromosomstatus (71, 72). Sekvensering av RNA fra morkaken har også potensiale til å kunne brukes som screening for svangerskapsforgiftning og prematur fødsel (18). I fremtiden kan forhåpentligvis NIPT benyttes til disse formål også.

7 Konklusjon

NIPT er en fosterdiagnostisk screeningtest med overlegne testegenskaper sammenlignet med andre screeningmetoder. Den vil sannsynligvis ha høyere nytteverdi benyttet som primær screeningtest for gravide med økt risiko for kromosomavvik, enn som sekundærttest. Norge har vært konservative til innføringen av NIPT sammenlignet med flere andre europeiske og nordiske land. NIPT er nå tilgjengelig for et lite antall norske kvinner som alternativ sekundærttest etter positiv KUB-test. HOD godkjente NIPT med avgjørende vekt på organisatoriske aspekter, og gikk i denne beslutningen i mot Bioteknologirådets anbefaling om å innføre NIPT som primærttest for risikogravide. En viktig fordel med NIPT som sekundærttest er færre invasive tester, men andre kvaliteter ved NIPT forblir uutnyttet når den benyttes som sekundærttest. Andre europeiske land har mange års erfaring med bruk av NIPT. Flere norske gravide kvinner reiser i dag til utlandet for å få tilgang til testen, noe som er til bekymring for det genetiske fagmiljøet. Genteknologien er under stadig utvikling, kvaliteten og bruken av NIPT vil forbedres og utvides i årene fremover. Norske helsemyndigheter bør utrede en bedre strategi for fremtidig bruk av NIPT, for å dra bedre nytte av testens fordeler.

8 Referanseliste

1. Helsedirektoratet. Dette skjer på svangerskapskontrollene. <https://helsenorge.no/gravid/svangerskapskontroller> (07.02.2019).
2. Helsedirektoratet. Veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet. 2004.
3. Reinart L, Smedslund G, Fredheim A, Hoffmann B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Systematisk kunnskapsoppsummering. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Helsedirektoratet; 2008.
4. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (Bioteknologiloven), LOV-2003-12-05-100. Sect. 4 (2003).
5. Helsedirektoratet. Fosterdiagnostikk. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/bioteknologi/fosterdiagnostikk> (02.06.2019).
6. Helsenorge. Fosterdiagnostikk. <https://helsenorge.no/undersokelse-og-behandling/fosterdiagnostikk> (07.02.2019).
7. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(6):714-20.
8. Wellesley D DH, Boyd PA, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *European Journal of Human Genetics*. 2012;20(5):521-6.
9. Folkehelseinstituttet. Nye tall om Downs syndrom i Norge. <https://www.fhi.no/nyheter/2016/nye-tall-om-down-syndrom-i-norge/> (10.05.2019).
10. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(9):1968-75.
11. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9076):485-7.
12. Poon LL, Leung TN, Lau TK, Chow KC, Lo YM. Differential DNA methylation between fetus and mother as a strategy for detecting fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2002;48(1):35-41.
13. Boon EM, Faas BH. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(6):563-8.
14. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Analysis of the size distributions of fetal and maternal cell-free DNA by paired-end sequencing. *Clin Chem*. 2010;56(8):1279-86.
15. Dar P, Shani H, Evans MI. Cell-free DNA: Comparison of Technologies. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2016;36(2):199-211.
16. Store medisinske leksikon. SNP. <https://sml.snl.no/SNP> (10.02.2019).
17. Chitty LS, Lo YM. Noninvasive Prenatal Screening for Genetic Diseases Using Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma DNA. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5(9):a023085.
18. Bianchi DW, Chiu RW. Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2018;379(23):2282.
19. Det Kongelige Helse- og omsorgsdepartement. Godkjenning av bruk av Non-invasive prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 13, 18 og 21. <https://www.regjeringen.no/contentassets/8d3c03deb8da446c91862c5d9021a2b6/nipt-godkjenning010317.pdf> (15.01.2019).
20. Det kongelige Helse- og omsorgsdepartement. Godkjenning av bruk av Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for undersøkelse av alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/godkjenning-av-bruk-av-non-invasive-prenatal-testing-nipt-for-undersokelse-av-alvorlig-arvelig-kjonnbundet-sykdom/id2599138/> (30.01.2019).

21. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;9:Cd003252.
22. Norsk Gynekologisk Forening. Veileder i fødselshjelp. 2014.
23. Det Norske Akademis ordbok. Nytte. https://www.naob.no/ordbok/nytte_1 (08.02.2019).
24. Det Norske Akademis ordbok. Verd. https://www.naob.no/ordbok/verd_2 (08.02.2019).
25. Store medisinske leksikon. Screening. <https://sml.snl.no/screening> (08.02.2019).
26. Store norske leksikon. Selvbestemmelsesrett. <https://snl.no/selvbestemmelsesrett> (08.02.2019).
27. van Schendel RV, Page-Christiaens GC, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans AB, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II-women's perspectives. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(12):1091-8.
28. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(1):32-46.
29. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(3):302-14.
30. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *Bmj*. 2011;342:c7401.
31. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(5):890-901.
32. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, Duca S, Polverari A, Faieta M, et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenatal Diagnosis*. 2017;37(6):593-601.
33. Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, Bajaj K, Gaetani E, Agrati C, et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genetics in Medicine*. 2014;16(8):620-4.
34. Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;42:39-52.
35. Brison N, Neofytou M, Dehaspe L, Bayindir B, Van Den Bogaert K, Dardour L, et al. Predicting fetoplacental chromosomal mosaicism during non-invasive prenatal testing. *Prenatal Diagnosis*. 2018;38(4):258-66.
36. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*. 2015;314(2):162-9.
37. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010002.
38. van Schendel RV, van El CG, Pajkrt E, Henneman L, Cornel MC. Implementing non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a national healthcare system: global challenges and national solutions. *BMC health services research*. 2017;17(1):670.
39. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(12):1083-90.
40. van Schendel RV, van El CG, Pajkrt E, Henneman L, Cornel MC. Implementing non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a national healthcare system: global challenges and national solutions. *BMC health services research*. 2017;17(1):670.
41. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2014;182:53-61.

42. Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS, Kristensen L, Jensen CV, Skovbo P, et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Danish Medical Journal*. 2017;64(4).
43. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005922.
44. Sundhedsstyrelsen. Gravid - undersøgelser af fostret. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/E467FC454D494D2C9DE2620AC13AFBAD.ashx> (05.05.2019).
45. Public Health England. Screening tests for you and your baby. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/798424/Screening_tests_for_you_and_your_baby.pdf (05.05.2019).
46. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Informatie over de screening op down-, edwards- en patau syndrom. https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/010454_111501_Brochure_Screening_op_down_V1_TG.pdf (05.05.2019).
47. van den Berg M, Timmermans DR, Ten Kate LP, van Vugt JM, van der Wal G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2005;7(5):332-8.
48. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak - en veileder. Divisjon for helseøkonomi og finansiering; 2012.
49. Nye Metoder. Fosterdiagnostikk basert på fosterDNA i den gravides blod. <https://nyemetoder.no/metoder/fosterdiagnostikk-basert-pa-fosterdna-i-den-gravides-blod> (25.04.2019).
50. Juvet LK, Ormstad, S. S., Schneider, A. S., Solberg, B., Arentz-Hansen, H., Kvamme, M. K., et al. Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13. Metodevurdering. Folkehelseinstituttet; 2016.
51. Glad R. Personlig kommunikasjon med Ragnhild Glad, overlege ved Medisinsk genetisk avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge. 2019.
52. Ormstad SS, Stoinska-Schneider, A., Solberg, B., Fure, B., Juvet, L. K. Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster. Metodevurdering. Folkehelseinstituttet; 2016.
53. Helsedirektoratet. Årsrapport fosterdiagnostikk 2016.
54. Iona NIPT. Bestill NIPT online. https://iona-test.se/?gclid=CjwKCAjw1KLkBRBZEiwARzyE7xiHIBS6bEv9sIVCxcRJI58ODOevZ8hBhQDyg6YffWG_P8gNmiid_BoCkXcQAvD_BwE (13.03.2019).
55. Ultralydklinikken Danmark. Harmony testen - NIPT. https://www.ultralydklinikken.dk/scanning/harmony-testen.html?gclid=CjwKCAjw1KLkBRBZEiwARzyE77IlupaRvIR40uTtU49JIDXRTfu5LjA1-xjlkv9Zi--2wRCCXCuQExoCHTwQAvD_BwE (13.03.2019).
56. Svendsen SH, Sæther AS. Norske kvinner tar fostertest i utlandet. <https://www.vg.no/nyheter/innenriks/i/84PJ1/norske-kvinner-tar-fostertest-i-utlandet> (16.03.2019).
57. Juva ES. Testen som splitter folket. <https://www.nrk.no/ho/xl/flere-hundre-norske-kvinner-drar-til-utlandet-for-a-se-om-fosteret-har-kromosomfeil-1.14337923> (24.04.2019).
58. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354:i3426.
59. Nystad M. Personlig kommunikasjon med Mona Nystad, PhD, CLG, Forsker ved Medisinsk genetisk avd., Univesitetssykehuset i Nord-Norge. 2019.
60. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(11):1438-50.
61. Kater-Kuipers A, Bunnik EM, de Beaufort ID, Galjaard RJH. Limits to the scope of non-invasive prenatal testing (NIPT): an analysis of the international ethical framework for prenatal

- screening and an interview study with Dutch professionals. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2018;18(1):409.
62. Hill M, Barrett A, Choolani M, Lewis C, Fisher J, Chitty LS. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenatal Diagnosis*. 2017;37(13):1281-90.
63. Salvesen KÅ. Ultrauklar bioteknologilov. *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2004;124(6):819-21.
64. Røe K, Salvesen, K. Å., Eggebø, T. M. Bli retninglinjene for fosterdiagnostisk ultralyd fulgt? *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2012;132(14):1603-6.
65. Byhring HS, Balteskard, L., Shu, J., Mathisen, S., Leivseth, L., Steindal, A. H., et al. Helseatlas for fødselshjelp - bruk av helsetjenester innen fødselshjelp i perioden 2015-2017. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE); 2019.
66. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review of Internet advertising to potential users by commercial companies and private health providers. *Prenatal Diagnosis*. 2015;35(12):1167-75.
67. Aavitsland P. Misvisende om testing for Downs syndrom. <https://www.dagbladet.no/kultur/misvisende-om-testing-for-downs-syndrom/70684982> (05.05.2019).
68. Nasjonalt fagmøte i genetikk. Collaborating to improve variant interpretation; 15.11.2018; Oslo: Norsk forening for medisinsk genetikk.
69. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *International journal of women's health*. 2015;7:113-26.
70. Chitty LS, Hudgins L, Norton ME. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*. 2018;38(3):160-5.
71. Wolstenholme J, Rooney DE, Davison EV. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenat Diagn*. 1994;14(5):345-61.
72. Pertile MD, Halks-Miller M, Flowers N, Barbacioru C, Kinnings SL, Vavrek D, et al. Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of fetoplacental disease. *Science translational medicine*. 2017;9(405).

9 Vedlegg: GRADE-evalueringer

Referanse:			Design: Kohortestudie
Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I—clinical impact			Dokumentasjonsnivå III
Dick Oepkes ¹ , G. C. (Lieve) Page-Christiaens ² , Caroline J. Bax ³ , Mireille N. Bekker ^{2,4} , Catia M. Bilardo ⁵ , Elles M. J. Boon ⁶ , <i>et al.</i>			GRADE Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Formål å evaluere klinisk innvirkning av nasjonal implementering av helegenom NIPT i svangerskap med økt risiko for T21, T18 og T13 (TRIDENT-studien)</p>	<p>Gravide kvinner med økt risiko basert på første trimester KUB-test (1:200) eller medisinsk indikasjon (ikke bare økt maternell alder), ble tilbudt NIPT som en alternativ screeningstest. NIPT ble utført av Nederlandske medisinske universitetslaboratorier med MPSS.</p>	<p>Mellom 1 April og 1 September 2014, mottok 1413/23 232 (6%) kvinner høy-risiko resultat på FCT. Av disse valgte 1211(85.7%) NIPT. 179 kvinner fikk NIPT basert på medisinsk indikasjon. Totalt 1386/1390 (99.7%) mottok resultat av NIPT, 6 (0.4%) etter retest.</p> <p>Gjennomsnittlig test-analysetid var 14 dager. Oppfølging var mulig i 1376 (99.0%) av svangerskap.</p> <p>NIPT predikerte 37/38 (97.4%) korrekte trisomi 21, 18 eller 13 (hhv. 29/30, 4/4 and 4/4); 5/1376 (0.4%) tilfeller viste seg å være falsk positive: trisomi 21 (n = 2), 18 (n = 1) and 13 (n = 2).</p> <p>Estimert reduksjon i invasiv testing var 62%.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, høyrisiko etter FCT. • Var studien prospektiv? Ja. • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja, 99% ble fulgt opp. • Er det utført frafallanalyser? Ja. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Usikker. Datainnsamling pågikk kun i noen måneder. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja. • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei. <p>Styrke: Studien har benyttet MPSS som tillater oppdagelse av andre trisomier, duplikasjoner og delesjoner. Alle sykehus er inkludert. Testene kjørt på universitetssykehusenes egne laboratorier. Største kliniske verdi er bekreftelsen av reduksjon i antall invasive tester.</p> <p>Svakhet: Ikke kunnet måle FF i alle tilfeller, kan ha ført til flere falske resultater. Datainnsamling over kort periode.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, blant annet fra Storbritannia.</p>
Konklusjon	<p>Faktorer som ble analysert: oppslutning av NIPT, testegenskaper, feilrate, analysetid og svangerskapsutfall.</p>		
Introduksjon av NIPT i offentlig helsevesen i Nederland resulterte i høy oppslutning og en lett reduksjon av invasive tester. Denne studien støtter en implementering av NIPT til gravide kvinner med økt risiko for føtal trisomi.			
Land			
Nederland			
År data innsamling			
2014			

Referanse:		Design: Review	
Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis Zarko Alfirevic ¹ , Kate Navaratnam ² , Faris Mujezinovic ³		Dokumentasjonsnivå	Ib
		GRADE	Lav/moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligne nøyaktighet og sikkerhet ved alle typer AC og CVS for prenatal diagnostikk.	Search methods: Litteratursøk: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (3 March 2017), ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; 3 March 2017), and reference lists of retrieved studies.	16 randomiserte studier ble inkludert, med totalt 33.555 kvinner. 14 av studiene ble vurdert til å ha lav risiko for bias. - En studie viste høyere risiko for spontanabort etter gjennomgått AC, enn hos gravide som ikke hadde fått AC. - En studie viste at tidlig AC var forbundet med høyere risiko for abort (7,6%) enn andre trimester AC (5,9%) Samt at det var høyere forekomst at medfødte misdannelser hos de med tidlig AC. - Transabdominal CVS vs. andre trimester AC: fant ingen klar forskjell i antall prosedyrerelaterte aborter. - Fem studier sammenlignet transabdominal og transcervikal CVS. De fant ingen klare forskjeller i aborter eller anomalier.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja. • Var studien prospektiv? Nei. • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Nei, det var ulik grad av karyotypedata og utfall er dermed mindre pålitelig. • Ble mange nok personer fulgt opp? Ja. • Er det utført frafallsanalyser? Nei. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja. • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ja. <p>Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Tatt utgangspunkt i randomiserte studier. Kvaliteten på evidens i studier ble vurdert. Basert på 33.555 gravide kvinner. Svakhet: Inkomplett karyotypedata i de fleste inkluderte studier.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja. Med inkomplett karyotypedata er det vanskelig å kvalitetssikre resultater med tanke på testenens presisjon.</p>
Konklusjon	Selection criteria: Randomiserte studier som sammenligner AC og CVS (enten transabdominal eller transcervikal). Data collection and analysis: To uavhengige forfattere gikk gjennom studier for inklusjonskriterier og risiko for bias, hentet ut data og kvalitetssikret dem. Kvaliteten på evidens ble vurdert ved GRADE.		
Tidlig AC (første trimester) ikke like trygt som andre trimester AC, illustrert med flere aborter og medfødte misdannelser.			
Transcervikal CVS vs. andre trimester AS kan være assosiert med høyere risiko for abort, men resultater var relativt heterogene,			
Diagnostisk nøyaktighet av de ulike metoder kunne ikke stadfestes på grunn av ukomplett karyotypedata i de fleste studier inkludert.			
Land			
Storbritannia			
Ar data innsamling			
2017			

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units		Dokumentasjonsnivå	III
Lyn S Chitty, ^{1,2} David Wright, ³ Melissa Hill, ¹ Talitha I Verhoef, ⁴ Rebecca Daley, ² Celine Lewis, ^{1,2} , <i>et al.</i>		GRADE	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke fordelene og kostnadene ved å implementere non-invasiv prenatal testing (NIPT) for Down syndrom (DS) i nasjonal svangerskapsomsorg i Storbritannia.	Studiedesign: Prospektiv kohortstudie: Deltakere: Gravide kvinner fra åtte kvinneklinikker på tvers av UK mellom 1 november og 28 februar med DS risiko på minst 1/1000, Mål for utfall: Oppslutning av NIPT, antall tilfeller DS oppdaget, invasive tester utført og aborter unngått. Svangerskapsutfall og kostnader knyttet til implementering av NIPT ble sammenlignet med gjeldende screening (KUB). Dette ble avgjort ved å bruke data på bruk av NIPT og bruk av invasiv testing i kombinasjon med nasjonale datasett (RAPID-data vs. nasjonale data) Inklusjonskriterier: Gravid kvinne, > 16 år, < 14 eller <20 svangerskapsuger på vei.	NIPT ble prospektivt tilbudt 3175 gravide kvinner. <ul style="list-style-type: none"> Blant 934 gravide med høy DS risiko > 1:150, valgte 695 (74,4%) NIPT, 166 (17,8%) valgte invasiv testing og 73 (7,8%) avsto fra videre testing. Blant 2241 gravide med intermedieær DS risiko mellom 1:150 og 1:1000, valgte 1799 (80,3%) NIPT. 80,4% av gravide gikk videre til invasiv testing etter NIPT. Blant 71 gravide med bekreftet DS-diagnose, valgte 13/42 (31%) av de som hadde gjennomgått NIPT å fortsette svangerskapet, mens 2/29 (7%) av de som hadde gjennomgått direkte invasiv testing uten NIPT valgte å fortsette svangerskapet. Dette resulterte i 12 levendefødte barn med DS. <p>I en årlig screeningpopulasjon på 698 500, vil NIPT kunne bidra til en økt deteksjon blant høyrisikopopulasjonen (risiko > 1:150) på 195 tilfeller av DS, med 3368 færre invasive tester og 17 færre prosedyrerelaterte aborter.</p> <p>Implementering vil kunne gjøres uten en signifikant økning i totale kostnader, men kostnadene rundt NIPT er sensitive for enhetskostnader av NIPT. Med en NIPT-enhetspris på under 256 pund vil NIPT være billigere enn KUB. Ved å senke risikoterskelen for tilbud om NIPT vil antall DS-tilfeller oppdaget og totale kostnader øke, men reduksjonen i invasive tester og prosedyrerelaterte aborter vil vedvare.</p>	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Er formålet klart formulert? Ja. Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, høyrisiko og intermedieær risiko, men kun fra 8 sykehus. Var studien prospektiv? Ja. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja. Er det utført frafallsanalyser? Ja. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei. <p>Styrke: Faktiske kliniske data fra offentlig sektor i enheter med ulik oppslutning til fosterdiagnostiske screeningtester. Reflekterer dermed den faktiske bruken og etterspørselen.</p> <p>Svakhet: Kun innhentet data fra 8 enheter/sykehus. Usikkerhet rundt enhetskostnader av NIPT. Forfatter ikke blindet for gruppetilhørighet.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja.</p>
Konklusjon			
Implementering av NIPT for DS-screening innen offentlig sektor kan forbedre kvaliteten på helsehjelpen, reprodutiv autonomi og samlet ytelse innenfor gjeldende budsjett. Siden noen kvinner benytter NIPT kun for informasjon, er det ikke sikkert at fødselsraten av DS vil endres signifikant. Fremtidig forskning bør ta for seg oppslutning av NIPT og informert samtykke utenfor en forskningssetting.			
Land			
Storbritannia			
År data innsamling			
2013-2015.			

Referanse:		Design: Meta-analyse/systematisk oversikt																			
Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis		Dokumentasjonsnivå	III																		
M. M. GIL ^{1,2,3} , V. ACCURTI ¹ , B. SANTACRUZ ² , M. N. PLANA ⁴ and K. H. NICOLAIDES ¹		Grade:	Moderat																		
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																		
Review av kliniske valideringsstudier eller implementeringsstudier av CfDNA i maternelt blod for NIPT for å definere testegenskaper ved screening for T21, T18 og T13 samt SCA.	Søk: i PubMed, EMBASE and The Cochrane Library var utført for å identifisere artikler på CfDNA screening for aneuploidier. Dette ble gjort mellom januar 2011 og desember 2016. Inklusjonskriterier: peer-reviewed studier som rapporterte klinisk validering eller implementering av CfDNA screening for aneuploidi. Data for svangerskapsutfall måtte også være inkludert for over 85% av studiepopulasjonen. Ekskludert: case-kontroll studier, proof-of-principle artikler og studier der forskere visste føtal karyotype eller svangerskapsutfall. Pooled detection rates (DRs) and false-positive rates (FPRs) were calculated using bivariate random-effects regression models.	35 relevante studier ble benyttet. Disse studiene rapporterte CfDNA-resultater i relasjon til føtal karyotype fra invasiv testing eller klinisk utfall. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivitet</th> <th>FPR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T21</td> <td>99,7 % (95% CI 99,1-99,0%)</td> <td>0,04 % (95% CI 0,02-0,07%)</td> </tr> <tr> <td>T18</td> <td>97,9 % (95% CI, 94,9-99,1%)</td> <td>0,04 % (95% CI 0,03-0,07%)</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>99,0 % (95% CI, 65,8-100%)</td> <td>0,04 % (95% CI 0,02-0,7%)</td> </tr> <tr> <td>Monosomi X</td> <td>95,8% (95% CI, 70,3-99,5%)</td> <td>0,14% (95% CI, 0,05-0,38%)</td> </tr> <tr> <td>SCA</td> <td>100% (95% CI, 83,6-100%)</td> <td>0,004% (95% CI 0,0-0,08%)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> For tvillingsvangerskap: 24 tilfeller T21 og 1111 tilfeller av non-T21. Sensitivitet: 100% (95% CI, 95,2-100%) og FPR 0,0% (95% CI, 0,0-0,003%), 		Sensitivitet	FPR	T21	99,7 % (95% CI 99,1-99,0%)	0,04 % (95% CI 0,02-0,07%)	T18	97,9 % (95% CI, 94,9-99,1%)	0,04 % (95% CI 0,03-0,07%)	T13	99,0 % (95% CI, 65,8-100%)	0,04 % (95% CI 0,02-0,7%)	Monosomi X	95,8% (95% CI, 70,3-99,5%)	0,14% (95% CI, 0,05-0,38%)	SCA	100% (95% CI, 83,6-100%)	0,004% (95% CI 0,0-0,08%)	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Er formålet med studien klart formulert? Ja. Kan resultatene overføres til praksis. Ja. Resultatene kan benyttes i høy-risiko populasjonen av gravide. Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. Testegenskapene er vurdert til å være signifikant bedre enn tidligere praksis med KUB-test. Styrke: <ul style="list-style-type: none"> Oppdatert systematisk review basert på 35 studier med over 200.000 gravide. Case-kontroll studier og studier der føtal karyotype eller svangerskapets utfall var kjent ble ekskludert. Svakhet: <ul style="list-style-type: none"> 22 av de 35 inkluderte studiene var gjort på høy-risiko populasjon. Dermed ikke tilfeldig utvalg, og høy risiko for bias. Likevel er ikke testegenskapene til NIPT avhengig av prevalens, men av føtal fraksjon og testens presisjon. Dette støttes med resultater fra studier gjort i den generelle populasjonen, der testegenskapene for NIPT er relativt like til tross for lavere prevalens. For få rapporterte tilfeller av SCA og tvillingsvangerskap til å kunne si noe sikkert om testegenskapene.
	Sensitivitet	FPR																			
T21	99,7 % (95% CI 99,1-99,0%)	0,04 % (95% CI 0,02-0,07%)																			
T18	97,9 % (95% CI, 94,9-99,1%)	0,04 % (95% CI 0,03-0,07%)																			
T13	99,0 % (95% CI, 65,8-100%)	0,04 % (95% CI 0,02-0,7%)																			
Monosomi X	95,8% (95% CI, 70,3-99,5%)	0,14% (95% CI, 0,05-0,38%)																			
SCA	100% (95% CI, 83,6-100%)	0,004% (95% CI 0,0-0,08%)																			
Konklusjon																					
Screening med analyse av CfDNA i maternelt blod i svangerskap med ett foster kunne identifisere > 99% av fostre med T21, 98% med T18 og 99% med T13 med en kombinert FPR på 0,13%. Antall SCA er for lavt til å anslå testegenskaper ved screening. I tvillingsvangerskapene inkludert var resultatet oppløftende ved screening for T21, men antall tilfeller for få til å kunne si noe sikkert.																					
Land																					
United Kingdom																					
Ar data innsamling																					
2016																					

Referanse: The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis FL Mackie, a K Hemming, b S Allen, c RK Morris, a, d MD Kilby, d			Design: Meta-analyse/systematisk oversikt	
			Dokumentasjonsnivå	III
			Grade:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Definere testegenskaper av CffDNA-basert NIPT for ulike tilstander. Evaluere andre faktorerens innvirkning på testegenskapene.	Search strategy: Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Library, fa 1997 til April 2015. Selection criteria: Kohortstudier som tar for seg CffDNA-basert NIPT egenskaper i svangerskap med ett foster. Studier må ha sammenlignet resultater enten med føtal karyotype eller utfall ved fødsel (enten blodprøve eller fenotype) hos alle deltakere. Exclusion criteria: Pre-implantasjons diagnostikk, føtal celledtesting, case-kontroll studier, case serier med færre enn fem deltakere. Data collection and analysis: Bivariate eller univariate meta-analyse og subgruppe analyse utført for å utforske innvirkningen av testtype og populasjonsrisiko. Kvaliteten av studiene ble vurdert med QUADAS-2 tool.	Total 117 studier ble inkludert som analyserte 18 tilstander. Bivariate meta-analyse demonstrerte sensitivitet and spesifisitet, respektivt, for: <ul style="list-style-type: none"> fetal sex, 0.989 (95% CI 0.980– 0.994) and 0.996 (95% CI 0.989–0.998), 11 179 tests; rhesus D, 0.993 (95% CI 0.982–0.997) and 0.984 (95% CI 0.964–0.993), 10 290 tests; trisomy 21, 0.994 (95% CI 0.983–0.998) and 0.999 (95% CI 0.999–1.000), 148 344 tests; trisomy 18, 0.977 (95% CI 0.952–0.989) and 0.999 (95% CI 0.998–1.000), 146 940 tests; monosomy X, 0.929 (95% CI 0.741–0.984) and 0.999 (95% CI 0.995–0.999), 6712 tests. Trisomy 13 ble analysert ved univariate meta-analysis, med en summert sensitivitet på 0.906 (95% CI 0.823–0.958) and spesifisitet på 1.00 (95% CI 0.999–0.100), fra 134 691 tester.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Nei, gravide vurdert til å være i ulik grad av risiko (fra høy risiko til lav risiko). Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, gravide. Var studien prospektiv? Både prospektiv og retrospektive kohort-studier inkludert. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja. Er det utført frafallsanalyser? Ja. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? Ja. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei. Styrke <ul style="list-style-type: none"> Basert utelukkende på kohorte studier med bivariate meta-analyser og meta-regressjonsanalyser. Basert på stor befolkningsgruppe. Alle resultater ved NIPT skal være sammenlignet med fullstendig karyotype/fenotype. Svakhet <ul style="list-style-type: none"> Upresist hvilke studier som stammer fra de ulike risiko-populasjoner. Kunne ikke gjøre rede for forskjeller i de ulike laboratorieteknikkene fordi det ikke foreligger noen standardisering av NIPT-teknikker. Falske og inkonklusive resultater ble dårlig rapportert på tvers av alle tilstander. 	
Konklusjon				
Testegenskapene til CffDNA-basert NIPT er påvirket av hvilken tilstand man tester for. For føtal kjønn og rhesus-D status kan NIPT vurderes som diagnostisk. For T21, T18 og T13 gjør lavere prevalens, sensitivitet, spesifisitet og placentar mosaikk at testen blir nedgradert til screeningstest fremfor diagnostisk test. Disse faktorer må tas i betraktning ved konsultasjoner med pasienter		Falske og inkonklusive resultater ble dårlig rapportert på tvers av alle tilstander. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i FPR blant høyrisiko populasjonen og den generelle populasjonen.		
Land				
Storbritannia				
Ar data innsamling				
2015				