

2016



Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster

Metodevurdering

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Avdeling for kunnskapsoppsummering i Kunnskapscenteret
Tittel	Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster. Metodevurdering
English title	Non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex determination. Health Technology Assessment
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Sari S. Ormstad, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Anna Stoinska-Schneider, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> , hovedansvar helseøkonomi Berge Solberg, <i>professor, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet</i> , hovedansvar etikk Brynjar Fure, <i>forskningsleder, Folkehelseinstituttet</i> Lene K. Juvet, <i>prosjektleder, seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8082-776
Prosjektnummer	1040
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	58 (80 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Prenatal Diagnosis; Cell-Free System; Genetic Testing; Maternal-Fetal Exchange; Sex Determination Analysis; Genetic Diseases, X-Linked
Sitering	Ormstad SS, Stoinska-Schneider A, Solberg B, Fure B, Juvet LK. Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster. Metodevurdering. [Non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex determination. Health Technology Assessment]. Rapport –2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
Forsideillustrasjon	Colourbox.com

Innhold

INNHold	4
HOVEDBUdSKAP	6
SAMMENDRAG	7
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
FORORD	15
PROBLEMSTILLING	17
INNLEDNING	18
Kjønnsbundne (X-bundne) sykdommer	18
Fosterdiagnostikk i Norge	20
Ikke-invasiv prenatal test (NIPT)	22
Egenskaper ved diagnostiske tester	26
Nivåer av diagnostiske studier	27
DIAGNOSTISK NØYAKTIGHET OG KLINISK EFFEKT	29
Metode	29
Inklusjonskriterier	29
Litteratursøk	30
Artikkelutvelging og kritisk vurdering	30
Dataekstraksjon	30
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	31
Resultater	31
Søkeresultat	31
Metodologisk kvalitet på de identifiserte systematiske oversiktene	33
Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse	34
Antall unngåtte invasive tester	38
Inkonklusive prøver	39
HELSEØKONOMISK EVALUERING	40
Metode	40
Generelt	40
Resultater	45
ETISKE ASPEKTER	47

Metode	47
Resultater	47
DISKUSJON	49
Hovedfunn	49
Kvaliteten på forskningsresultatene	50
Resultatenes betydning for praksis	50
Kunnskapshull	52
KONKLUSJON	53
REFERANSER	54
VEDLEGG	58
Vedlegg 1. Ordliste over statistiske uttrykk	58
Vedlegg 2. Søkestrategi	59
Vedlegg 3. Sjekkliste for systematiske oversikter	66
Vedlegg 4. Ekskluderte publikasjoner	67
Vedlegg 5. Kjennetegn ved de inkluderte oversiktene	67
Vedlegg 6. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE	69

Hovedbudskap

X-bundne recessive sykdommer er alvorlige arvelige sykdommer som hovedsakelig rammer gutter. Når en kvinne som er bærer av en X-bundet recessiv sykdom føder barn, kan hun få en frisk jente, en frisk jente som er bærer som sin mor, en frisk gutt, eller en gutt som har den X-bundne recessive sykdommen. Dagens praksis i Norge er at alle gravide kvinner med økt risiko for å få et barn med en X-bundet recessiv sykdom, får tilbud om en invasiv test (morkakeprøve eller foster-vannsprøve), uten at man vet fosterets kjønn. Årlig utføres 40-60 invasive tester hos denne gruppen gravide i Norge.

Ved ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) tas en blodprøve av den gravide kvinnen for å identifisere fosterets kjønn. Metoden baserer seg på analyse av fosterets cellefrie DNA som finnes i kvinnens blod under graviditeten. Hensikten med NIPT for kjønnsbestemmelse er å unngå unødvendig invasiv testing hos gravide som bærer et jentefoster.

Vi har oppsummert forskning om NIPTs diagnostiske nøyaktighet for kjønnsbestemmelse, samt belyst kliniske, helseøkonomiske og etiske konsekvenser knyttet til NIPT og kjønnsbestemmelse. Basert på forskning kan vi konkludere at:

- Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse er svært høy.
- Blodprøve av den gravide fra og med 7. svangerskapsuke gir sikrere resultat enn før uke 7.
- Av 50 gravide bærere av X-bundet recessiv sykdom som tilbys testing per år, vil 21 av disse unngå invasiv testing etter innføring av NIPT for kjønnsbestemmelse.
- Eventuell innføring av et program med NIPT for kjønnsbestemmelse medfører en total merkostnad på 197 000 norske kroner per år.

Tittel:

Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet i februar 2016.

Eksterne fagfeller:

Overlege Barbro Stadheim, Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF

Professor og overlege Anne Cathrine Staff, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo og Kvinneklinikken, Oslo Universitetssykehus HF

Sammendrag

Innledning

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag gjennom Nye metoder ved Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering om ikke-invasiv prenatal test (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for alvorlige arvelige kjønnsbundne sykdommer (X-bundne recessive sykdommer).

De fleste kjønnsbundne sykdommer er recessive X-bundne, og vil derfor kun fremstå som klinisk sykdom hos gutter/menn som bare har ett X-kromosom. De mest kjente av disse sykdommene er Duchennes muskeldystrofi og hemofili (blødersykdom). Enkeltvis er de ulike X-bundne recessive sykdommene relativt sjeldne, anslagsvis forekommer disse sykdommene hos rundt 5 av 10 000 fødte. Vi antar at rundt 30 barn årlig blir født med X-bundne recessive sykdommer i Norge.

I Norge er dagens praksis at alle gravide kvinner som tidligere har fått et barn med X-bundet recessiv sykdom eller er kjente bærere av slikt sykdomsanlegg, får tilbud om invasiv diagnostisk test, dvs. enten morkakeprøve (etter uke 11) eller fostervannsprøve (etter uke 15), uten at man vet fosterets kjønn. Disse invasive testene medfører en liten risiko for spontanabort (<1 %).

Spor av fosterets DNA (cellefritt føtalt DNA, cffDNA) finnes i blodet til den gravide. Dette kalles den føtale fraksjonen av alt cellefritt DNA i blodbanen, og kan identifiseres tidlig i svangerskapet. NIPT for kjønnsbestemmelse baserer seg på analyse av cellefritt føtalt DNA. Om man oppdager DNA sekvenser fra Y-kromosomet i blodprøven, klassifiseres fosteret som en gutt. Fosteret antas å være et jentefoster dersom Y-kromosom DNA ikke kan påvises.

Denne metodevurderingen besvarer spørsmål om NIPTs diagnostiske nøyaktighet for kjønnsbestemmelse, og belyser kliniske, helseøkonomiske og etiske konsekvenser knyttet til innføringen av NIPT for kjønnsbestemmelse. Hensikten med NIPT for kjønnsbestemmelse er å redusere bruken av invasive tester, slik at kun gravide kvinner som bærer guttefostre vil bli henvist til invasiv testing. I norsk sammenheng vil det være realistisk å gjøre NIPT rundt svangerskapsuke 10.

Metode

Diagnostisk nøyaktighet

Vi utførte systematiske søk etter systematiske oversikter i et utvalg av relevante databaser, med tidsavgrensning fra 2010 til februar 2016. Søkestrategiene bestod av både emneord og tekstord for NIPT. To medarbeidere vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene, og utførte kvalitetsvurdering av de identifiserte systematiske oversiktene. Utfall inkludert i rapporten omfatter sensitivitet og spesifisitet, prediktive verdier, likelihood ratio, inkonklusive prøver og antall unngåtte invasive tester sammenlignet med dagens praksis. Med inkonklusive prøver menes prøver hvor laboratoriet ikke kan sikkert si om fosteret er jente eller gutt.

Helseøkonomisk evaluering

Vi utførte en kostnadsanalyse hvor vi vurderte kostnader ved to alternative scenarier: dagens praksis med kjønnsbestemmelse ved hjelp av invasiv testing og et program med NIPT som metode for innledende kjønnsbestemmelse. Vi har beregnet totale merkostnader ved å innføre NIPT, merkostnad per gravide som blir testet og merkostnad per unngått invasiv testing.

Resultat

Diagnostisk nøyaktighet

I litteratursøket identifiserte vi fire systematiske oversikter som oppfylte våre inklusjonskriterier. Vi har i hovedsak valgt å rapportere resultater fra en systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet fra 2016, som inkluderte til sammen 60 studier med totalt 11 179 NIPT-prøver. En oversikt fra 2011 ble brukt for å rapportere testens diagnostiske nøyaktighet knyttet til svangerskapsuke og type analyseprøve. Grunnet mangelfull rapportering av inkonklusive prøver, har vi valgt å referere til resultater fra alle de fire oversiktene når det gjelder dette utfallsmålet.

Den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT for kjønnsbestemmelse er svært god, med både høy sensitivitet (98,9 %) og spesifisitet (99,6 %). De positive og negative prediktive verdiene er tilsvarende høye, henholdsvis 99,6 % og 98,8 %.

Testens diagnostiske nøyaktighet øker med svangerskapsalder. Testens sensitivitet før uke 7 er 74,5 %, mens den i svangerskapsukene 7-12 er 94,8 % og etter uke 20 er 99,0 %. Testens diagnostiske nøyaktighet ved bruk av plasma og serum er tilnærmet lik, testens sensitivitet er henholdsvis 95,6 % i plasma og 96,6 % i serum, og spesifisitet 98,8 % i plasma og 98,2 % i serum.

Basert på testens sensitivitet og spesifisitet, i norsk populasjon med 48,6 % jentefødsler, vil 490 av 1 000 invasive tester som foretas hos gravide unngås dersom NIPT brukes for å bestemme fosterets kjønn før henvisning til invasiv testing. Tallet tar ikke hensyn til inkonklusive prøver.

I noen svangerskap vil man få et inkonklusivt svar. Rapportering av inkonklusive prøver på tvers av studier er mangelfull. Basert på de identifiserte oversiktene, kan man anslå at inkonklusive prøver forekommer ved ca. 10-20 % av NIPT-prøvene.

Helseøkonomisk evaluering

I vår kostnadsanalyse antar vi at den aktuelle norske populasjonen vil være ca. 50 gravide per år og andelen av inkonklusive prøver er 15 %. Med disse antakelser vil 21 gravide unngå invasiv testing. Når testen analyseres ved norske sykehus, vil merkostnad per gravid kvinne som testes være ca. 3 900 norske kroner sammenlignet med dagens praksis. Dette medfører merkostnad på ca. 9 400 norske kroner per unngått invasiv test. Den totale årlige merkostnaden for helsetjenesten ved å innføre NIPT for påvisning av fosterets kjønn, anslår vi til 197 000 kroner. På grunn av usikkerhet rundt prisen til NIPT, bør resultatene tolkes med forsiktighet. Kostnadene ved å sende prøvene til kommersielle aktører i utlandet skiller seg ikke vesentlig fra estimatene ved norske sykehus.

Etiske aspekter

Kjønnsbestemmelse av fosteret kan ha to formål. Det ene handler om å identifisere fosterets kjønn for å tidlig identifisere foster med en alvorlig arvelig sykdom. Det andre handler om å identifisere fosterets kjønn fordi man ikke ønsker barn med «feil» kjønn. I denne rapporten er det kun det første alternativet som utredes, og NIPT vil sannsynligvis ikke by på ytterligere etiske utfordringer sammenlignet med dagens praksis.

Diskusjon

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret er svært høy. Sammenlignet med invasive tester, kan NIPT tas tidligere i svangerskapet og medfører ingen risiko for spontanabort. Genetisk veiledning og grundig diskusjon med den gravide og partneren er anbefalt før NIPT.

Det anbefales å utføre en ultralydundersøkelse før prøvetaking, blant annet for å utelukke flerlingesvangerskap og for å estimere nøyaktig svangerskapsuke den gravide kvinnen befinner seg i. Det er avgjørende at testen tas på et tidspunkt hvor det er tilstrekkelig mengde av fosterets cellefrie DNA i morens blodbane. Det er i tillegg behov for gode metoder og kriterier for validering av negative resultater. Innføring av en ekstra ultralydundersøkelse hos gravide der NIPT har konkludert med jentefoster, kan bidra til å identifisere tilfeller der kjønnsbestemmelsen var feil.

Ved innføring av NIPT, kan man unngå 42 % av morkake- og fostervannsprøvene som gjøres i dag på indikasjon X-bundet recessiv sykdom, ettersom kun gravide som bærer guttefoster vil henvises videre til invasiv testing for å få undersøkt om sykdommen er tilstede.

Konklusjon

NIPT er en test som kan brukes for å identifisere fosterets kjønn hos gravide med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom. Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse er svært høy. Prøvetaking fra og med 7. svangerskapsuke gir sikrere resultat enn før uke 7. Implementering av NIPT vil potensielt redusere antall invasive tester som foretas hos denne gruppen gravide med 42 %. Den totale årlige merkostnaden for helsetjenesten ved å innføre NIPT for påvisning av fosterets kjønn hos den aktuelle populasjonen av ca. 50 gravide i Norge, er 197 000 norske kroner.

Key messages

X-linked recessive diseases are severe hereditary diseases that are manifested solely in males. If the mother is a carrier of an X-linked recessive disease, she can either have a healthy girl, a healthy girl who is a carrier like the mother, a healthy boy, or a boy that becomes ill with the X-linked disease. Current practice in Norway is that all pregnant women at increased risk of having a child with an X-linked recessive disease, are eligible for an invasive test (chorionic villus sampling or amniocentesis), without any determination of the fetal sex beforehand. Annually, 40-60 invasive tests are performed in this group of pregnant women in Norway.

In non-invasive prenatal testing (NIPT), a blood sample of the pregnant woman is used to identify fetal sex. The method is based on the analysis of cell-free fetal DNA found in maternal blood early in pregnancy. The purpose of using NIPT for fetal sex determination is to avoid unnecessary invasive testing of pregnant women who carry a female fetus.

We have summarized research findings on NIPT's diagnostic accuracy for fetal sex determination, as well as discussed clinical, health economic and ethical consequences related to NIPT used for fetal sex determination. Based on the findings:

- Diagnostic accuracy of NIPT for fetal sex determination is very high.
- Maternal blood samples taken in gestational week 7 or later provide more reliable results than blood samples taken before week 7.
- Assuming 50 pregnant women are tested every year, 21 of these will avoid invasive testing.
- Introduction of a program where NIPT is used in determination of fetal sex, will increase the annual total health care cost expendings with 197,000 Norwegian kroner.

Title:
Non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal sex determination

Type of publication:
Health technology assessment
Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Doesn't answer everything:
- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No recommendations

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
Last search for studies:
February 2016.

Peer review:
Chief Physician Barbro Stadheim, Department of Medical Genetics, Rikshospitalet, Oslo University Hospital
Professor, Chief Physician, Dr. med. Anne Cathrine Staff, Faculty of Medicine, University of Oslo and Women and Children's Clinic, Oslo University Hospital

Executive summary (English)

Background

The Knowledge Centre for the Health Services at the Norwegian Institute of Public Health has been commissioned by «New methods» at «Bestillerforum RHF» to conduct a health technology assessment on non-invasive prenatal test (NIPT) for fetal sex determination in pregnant women at increased risk for severe hereditary sex-linked diseases (X-linked recessive diseases).

Most sex-linked diseases are recessive X-linked diseases which are manifested solely in males since they have only one X-chromosome. The most common X-linked recessive diseases are Duchenne muscular dystrophy and hemophilia. Although the individual X-linked recessive diseases are relatively rare, altogether these diseases are estimated to occur in about 5 out of 10 000 live births. In Norway, we assume that annually about 30 children are born with an X-linked recessive disease.

Current practice in Norway is that all pregnant women who either already have given birth to a boy with an X-linked recessive disease or are shown to be carriers of such diseases, are eligible for an invasive test (chorionic villus sampling after gestational week 11 or amniocentesis after week 15), without any determination of the fetal sex beforehand. Such invasive tests carry a small risk of miscarriage (<1%).

Fragments of cell-free fetal DNA (cffDNA) are present in maternal blood during pregnancy. This is called the fetal fraction of all cell-free DNA in the maternal bloodstream, and can be detected early in pregnancy. NIPT is based on the analysis of cell-free fetal DNA found in maternal blood. If Y chromosome DNA sequences in the maternal blood sample are detected, the fetus is classified as male. If no Y chromosome DNA sequences can be detected, one assumes the fetus is female. In the Norwegian context, the use of NIPT for fetal sex determination is considered feasible around gestational week 10.

Objective

This health technology assessment summarizes research findings on diagnostic accuracy of NIPT for fetal sex determination, and discusses clinical, health economic and ethical consequences related to NIPT. The purpose of using NIPT for fetal sex determination is to reduce the number of invasive tests, as only pregnant women who, according to a NIPT result, carry a male fetus, will be referred to invasive testing.

Method

Diagnostic accuracy

We conducted systematic literature searches for systematic reviews. Individual search strategies were designed for selected relevant databases. Search strategies were based on a combination of subject headings and text words for NIPT. Searches were limited to the period of 2010 to February 2016. Two reviewers independently screened all identified records and critically appraised the selected publications. The following outcomes were included: sensitivity and specificity, predictive values, likelihood ratio, inconclusive results, and the number of avoided invasive tests compared with current clinical practice. By inconclusive results, we mean cases where the laboratory cannot tell whether the fetus is a girl or boy.

Health economic evaluation

We performed a cost analysis where two alternative scenarios were considered: current practice for fetal sex determination by means of invasive tests, and a program where NIPT is used for fetal sex determination. We calculated total costs of introducing NIPT, incremental costs per pregnant woman who is tested, and incremental costs per avoided invasive test.

Results

Diagnostic accuracy

We identified four systematic reviews that met our inclusion criteria. We chose to report results of a systematic review of high methodological quality that was published in 2016. The systematic review was based on 60 studies, including altogether results from 11,179 NIPT samples. Another systematic review from 2011 was used to report diagnostic accuracy of NIPT related to gestational age and sample type. Due to inadequate reporting of inconclusive results across studies, we chose to refer to the results from all four systematic reviews when reporting this outcome.

Diagnostic accuracy of NIPT for fetal sex determination is very high. The sensitivity of the test is 98.9% and the specificity 99.6%. The positive and negative predictive values are correspondingly high, 99.6% and 98.8% respectively.

Diagnostic accuracy of NIPT increases with gestational age. While sensitivity before week 7 is 74.5%, it is 94.8% in the gestational weeks 7-12 and 99.0% after week 20. Diagnostic accuracy using plasma and serum are equally high. The sensitivity of NIPT is 95.6% using plasma and 96.6% using serum, and the specificity 98.8% using plasma and 98.2% using serum.

Based on the test's sensitivity and specificity, in the Norwegian population with 48.6% female births, 490 of 1,000 invasive tests will be avoided if NIPT is used to determine fetal sex prior to a referral to invasive testing. However, this calculation does not take into account inconclusive results.

Some NIPT tests will result in inconclusive results. Inconclusive results were poorly reported across studies. Based on the identified systematic reviews, we estimate that inconclusive results will occur in approximately 10-20% of NIPT samples.

Health economic evaluation

In our cost analysis, we assume that approximately 50 pregnant women in Norway are eligible for fetal sex determination each year. The proportion of inconclusive NIPT results is assumed to be 15%. Based on these assumptions, we estimate that 21 pregnant women will avoid invasive testing. The total annual costs of such a program for the Norwegian health care system is calculated to be 197,000 Norwegian kroner. The incremental costs per tested pregnant woman is approximately 3,900 Norwegian kroner compared with current practice. This means an incremental cost of approximately 9,400 Norwegian kroner per avoided invasive test. However, due to uncertainty related to NIPT prices, these results should be interpreted with caution. The costs will not differ substantially from the above estimates when the test is delivered abroad to a commercial laboratory for analysis.

Ethical aspects

Fetal sex determination may be carried out for two purposes. Firstly, determination of fetal sex may be used to identify fetuses at increased risk for severe hereditary diseases. Secondly, one may seek this information to select the gender of a child. Our report deals solely with the first alternative, where NIPT presumably will not bring along any new ethical challenges compared to current practice.

Discussion

The diagnostic accuracy of NIPT for fetal sex determination is very high. In contrast to invasive tests, NIPT can be carried out early in the pregnancy and involves no risk for miscarriage. Genetic counseling and thorough discussions with the pregnant women and their partners are recommended prior to NIPT.

It is recommended to perform an ultrasound examination before blood sampling, among others in order to rule out multiple pregnancies and to estimate an accurate gestational age. It is essential that the test is carried out at a time when there is a sufficient amount of cell-free fetal DNA in the mother's bloodstream. Proper methods and criteria for the validation of negative results are needed. An extra ultrasound examination in pregnant women who have received a negative test result, can help identify false negative cases.

Compared with the current practice, implementation of NIPT will potentially reduce the number of invasive tests by 42%, as only pregnant women carrying male fetuses will be referred to invasive testing.

Conclusion

NIPT is a test that can be used to identify fetal sex in pregnancies at increased risk of X-linked recessive diseases. Diagnostic accuracy of NIPT for fetal sex determination is very high. Testing in 7th gestational week or later provides more reliable results than testing before week 7. Implementation of NIPT will potentially reduce 42% of invasive tests carried out in this group of pregnant women. With the assumption of 50 pregnant women eligible for testing, the total costs of introducing NIPT for fetal sex determination in the health care system is 197,000 Norwegian kroner per year.

Forord

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet (tidligere Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten) fikk i oppdrag gjennom Nye metoder ved Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering om NIPT for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for alvorlige arvelige kjønnsbundne sykdommer (X-bundne recessive sykdommer). Rapporten er nummer tre i en serie på tre rapporter om NIPT.

Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Kunnskapssenteret følger en felles framgangsmåte i arbeidet med forskningsoversiktene, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning».

Bidragsterne

Prosjektgruppen har bestått av:

Prosjektleder: Seniorforsker Lene Kristine Juvet, Folkehelseinstituttet (LKJ)

Førsteforfatter: Seniorrådgiver Sari Susanna Ormstad, Folkehelseinstituttet (SSO)

Intern prosjektmedarbeider: Helseøkonom Anna Stoinska-Schneider, Folkehelseinstituttet (ASS)

Ekstern prosjektmedarbeider: Professor Berge Solberg, Institutt for samfunnsmedisin, NTNU (BS)

En stor takk til overlege Øivind Braaten fra Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF, for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet, og for å ha gjennomgått og gitt innspill til et utkast av rapporten. Vi vil også takke overingeniør Olaug Rødningen og enhetsleder Jim Thorsen fra Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF for stor hjelp med beregning av «in-house»-testkostnader, forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad fra Folkehelseinstituttet for oppdatering av litteratursøkene, seksjonslederne Atle Fretheim og Liv Merete Reinart fra Folkehelseinstituttet som interne fagfeller, samt overlege Barbro Stadheim fra Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF og professor og overlege Anne Cathrine Staff fra Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo og Kvinneklubben, Oslo Universitetssykehus HF som eksterne fagfeller av rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Signe Flottorp
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Lene Kristine Juvet
Prosjektleder

Problemstilling

I denne rapporten har vi oppsummert forskning om diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt av en eventuell innføring av NIPT for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for kjønnsbundne sykdommer (X-bundne recessive sykdommer). Vi har også vurdert helseøkonomiske konsekvenser og etiske aspekter knyttet til en eventuell innføring av NIPT for å identifisere fosterets kjønn hos denne gruppen gravide kvinner.

Denne metodevurderingen er delt inn i tre deler:

- 1) Diagnostisk nøyaktighet av NIPT og klinisk effekt
- 2) Helseøkonomiske vurderinger av tiltaket i Norge
- 3) Etiske vurderinger ved NIPT

Innledning

Fosterdiagnostiske metoder skal skaffe informasjon om fosteret under graviditeten. I Norge er prenatal diagnostikk lovregulert i "Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi" av 5. desember 2003 (1) hvor det står i § 4-1: «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 blant annet krav om godkjenning av institusjoner som gjennomfører prenatal diagnostikk, undersøkelsestyper og metoder av Helse- og omsorgsdepartementet (§7).

I tillegg sier bioteknologiloven § 4- 5 (1) at: «Opplysning om fosterets kjønn før 12. svangerskapsuke som fremkommer ved fosterdiagnostikk eller annen undersøkelse av fosteret, skal bare gis dersom kvinnen er bærer av alvorlig kjønnsbundet sykdom.».

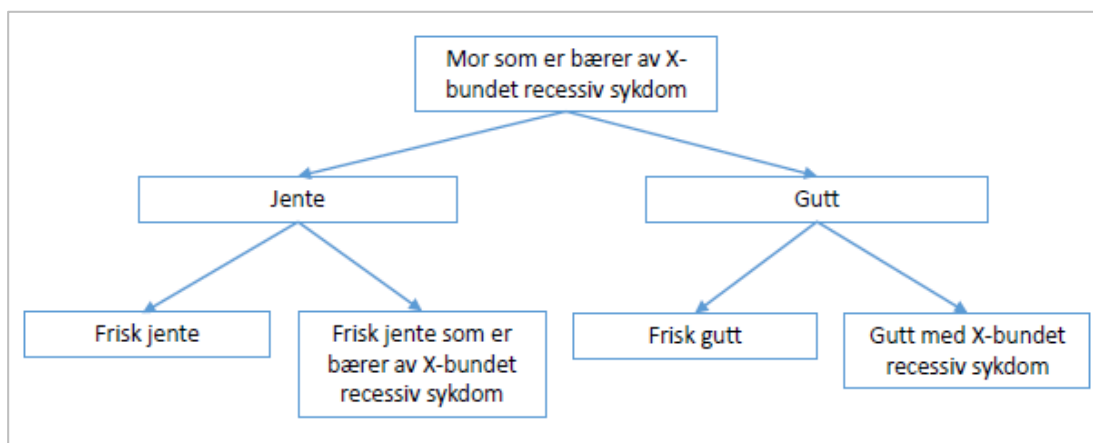
Dagens praksis i Norge er at alle gravide kvinner som tidligere har fått et barn med alvorlig kjønnsbundet sykdom (X-bundet recessiv sykdom) eller er kjente bærere av slikt sykdomsanlegg, får tilbud om invasiv diagnostisk test, dvs. enten morkakeprøve eller fostervannsprøve, uten at man vet fosterets kjønn (2). Disse invasive testene medfører en liten, men reell risiko for abortering av fosteret (3). Det finnes i dag en ikke-invasiv metode som gjør at man kan undersøke genetiske tilstander til et foster, inkludert kjønn, ved å ta en blodprøve av den gravide kvinnen. Metoden baserer seg på analyse av fritt foster-DNA som finnes i kvinnens blod under graviditeten, og omtales gjerne som ikke-invasiv prenatal test, NIPT. Bruk av NIPT for kjønnsbestemmelse av foster vil potensielt kunne redusere bruken av invasive tester, ved at kun gravide kvinner som bærer guttefostre blir henvist videre til invasiv testing for å få undersøkt om sykdommen er tilstede.

I sin evaluering av bioteknologiloven kapittel 4 fra 2015 (4), fastslår Bioteknologirådet at «På nokre område, som kjønnstesting av foster for dei som har stor fare får å få barn med arvelege, kjønnsbundne sjukdommar, er NIPT allereie svært treffsikker».

Kjønnsbundne (X-bundne) sykdommer

Prenatal genetisk diagnostikk blir brukt når det er kjent familiehistorie av en kjønnsbundet sykdom. De fleste kjønnsbundne sykdommer er recessive X-kromosom bundne

og vil derfor vise seg som klinisk sykdom kun hos gutter/menn, fordi de har bare ett X-kromosom (5). Ved X-bundet recessiv sykdom, når moren er bærer av sykdomsanlegget (sykdomsallelet¹), er sannsynligheten for at sønnene blir syke 50 %. I gjennomsnitt vil halvparten av døtrene bli bærere av anlegget (6) (Figur 1). De mest kjente sykdommene er Duchennes muskeldystrofi og hemofili (blødersykdom) (5). Enkeltvis er de ulike X-bundne recessive sykdommene relativt sjeldne, men det er estimert at til sammen forekommer disse sykdommene hos rundt 5 av 10 000 fødte (7). I Norge, hvor det årlig fødes i underkant av 60 000 barn (8), kan man derfor anta at rundt 30 av disse blir født med en X-bundet recessiv sykdom. Tidlig diagnostikk av slike sykdommer hos fosteret gir den gravide kvinnen og partneren mulighet til å bestemme å avbryte svangerskapet, dersom de skulle ønske det. Tidlig diagnostikk av slike sykdommer kan også være viktig for å kunne sikre hensiktsmessig oppfølging og behandling av disse barna.



Figur 1: Arvegang ved X-bundne recessive sykdommer

Duchennes muskeldystrofi, som forekommer hos ca. 1 av 3 500-6 000 guttebarn, medfører tap av muskelceller grunnet manglende produksjon av dystrofin. Sykdommen fører til gradvis svikt av muskulaturen i hele kroppen (9). Gutter med Duchennes muskeldystrofi kan ha noe forsinket motorisk utvikling i de første leveårene, men det er først fra ca. tre års alder at barnet begynner å få synlige symptomer, som vaggende gang og problemer med å gå i trapper, hoppe og løpe (10). Det er spesielt setemuskulaturen og lårmusklene som blir svekket først (11). Med mindre gutter med Duchennes muskeldystrofi får behandling som hjelper å bevare muskulaturen, blir vedkommende som oftest avhengig av rullestol før 13 års alder. Gradvis rammer muskelsvikten også overkroppen og armene, som igjen bidrar til utvikling av skjev rygg (skoliose). Senere i sykdomsforløpet blir også respirasjonsmuskulatur og hjertemusklene påvirket (10). Syk-

¹ Mennesket har to sett kromosomer; 22 kromosompar og ett par kjønnskromosomer. Et bestemt gen kan foreligge som en av flere mulige utgaver, slike ulike genvarianter kalles alleler. Vi arver derfor to alleler for hvert gen, det ene allelet arves fra mor og det andre fra far. Genet for X-bundet sykdom ligger på kjønnskromosomene. Jenter arver ett X-kromosom fra mor og ett fra far. Gutter arver X-kromosomet fra mor og Y-kromosomet fra far. Gutter vil derfor oftere få sykdom knyttet til recessive gener på X-kromosomet, som kalles X-bundet sykdom.

domsforløpet hos alle er likt, men sykdomsprogresjonen kan variere betraktelig mellom enkeltindivider (9). Per i dag finnes det ikke noen helbredende behandling, men blant annet kan medikamentell behandling og regelmessig fysioterapi hjelpe med å bevare muskelstyrken (10). I tillegg til fysisk muskelsvikt, har ca. en tredjedel av pasienter problemer knyttet til språk, intellektuell utvikling og/eller læring. Tverrfaglig støtteapparat gjennom de ulike fasene i sykdomsforløpet er nødvendig for å følge opp pasienter med Duchennes muskeldystrofi (9;10). Forventet levetid hos personer som er rammet av sykdommen har tidligere vært rundt 20 år, men på grunn av medikamenter og annen behandling, har man sett en økning i levealderen de siste 20 årene. I dag kan pasienter med Duchennes muskeldystrofi ha, forholdene tatt i betraktning, god livskvalitet fortsatt ved rundt 30-40 års-alderen og bli over 40 år gamle (9;11).

Ved hemofili (blødersykdom) avgjør graden av sykdommen omfanget av symptomer hos pasienten (12). Alvorlighetsgraden er arvelig og forblir uendret gjennom hele livet. Alvorlig grad av hemofili, hvor blødninger i kroppen kan oppstå uten noen utløsende skade, er den hyppigste formen (13). Hemofili type A forårsakes av redusert mengde av koagulasjonsfaktor VIII og hemofili type B av redusert mengde av faktor IX. Kroppens koagulasjonssystem som skal stoppe oppståtte blødninger, er avhengig av disse to faktorene for å kunne utføre sin funksjon. Grunnet god forebyggende behandling og behandling ved blødninger, har rammede personer i dag som regel enten normal eller tilnærmet normal forventet levealder (12;13). Hemofili type A forekommer hos 1 av 5 000 gutter og hemofili type B hos 1 av 50 000 gutter (14).

Andre arvelige X-bundne recessive sykdommer omfatter blant annet Beckers muskeldystrofi, adrenoleukodystrofi (ALD), Alport syndrom, anhidrotisk ektodermal dysplasi, Hunters syndrom, Menkes syndrom og Lesch-Nyhans-syndrom (10;15). Noen av disse sykdommene er svært alvorlige. Lesch-Nyhans-syndrom innebærer for eksempel forstyrret intellektuell utvikling og selvmutilering (2).

Fosterdiagnostikk i Norge

I *Veileder i fødselshjelp 2014* (16), utgitt av Norsk gynekologisk forening, vises det til følgende indikasjoner for prenatal fosterdiagnostikk:

- Foreldre som tidligere har fått barn med kromosomsykdom
- Foreldre som tidligere har fått barn med nevralrørsdefekt
- Foreldre som tidligere har fått et barn med medfødt stoffskiftesykdom hvor det er mulig å utføre fosterdiagnostikk
- Foreldre som tidligere har fått et barn med alvorlig X-bundet recessiv sykdom eller hvor det er høy risiko for at kvinnen er bærer av slikt sykdomsanlegg
- Hvor en av foreldrene er bærer av en kromosomanomali og dermed har en høy risiko for å få barn med alvorlig utviklingsforstyrrelse

- Foreldre som har klart øket risiko for å få barn med en kromosomsykdom på grunn av kvinnens alder. Hittil har slik undersøkelse blitt tilbudt kvinner som er 38 år eller eldre ved termin.
- Kvinnen har tatt et fosterbeskadigende medikament (for eksempel antiepileptika)
- Ultralydundersøkelse har vist tegn på kromosomavvik hos fosteret
- I spesielle tilfeller hvor kvinnen eller paret er i en vanskelig livssituasjon, og mener de ikke vil klare den ekstra belastningen et funksjonshemmet barn kan medføre

Metodene for prenatal fosterdiagnostikk i dagens svangerskapsomsorg deles inn i ikke-invasive metoder og invasive metoder.

Gravide med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom, dvs. gravide kvinner som tidligere har fått et barn med alvorlig X-bundet recessiv sykdom eller som har kjente tilfeller av slike sykdommer i sin familie og gjennom bærertest er påvist å være bærere av slikt sykdomsanlegg, får tilbud om genetisk veiledning. Per i dag foregår genetisk veiledning ved de medisinske genetiske avdelinger ved Haukeland universitetssykehus i Bergen, Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø, St. Olavs Hospital i Trondheim, og Oslo universitetssykehus. Etter gjennomført ultralydundersøkelse og genetisk veiledning, utføres det en morkakeprøve (chorionbiopsi; chorionic villus sampling, CVS) etter fullgåtte 11. svangerskapsuker. Dersom den invasive testen tas først etter fullgåtte 15. svangerskapsuker, utføres det en fostervannsprøve (amniocentese) istedet. Den invasive testen brukes for å identifisere fosterets kjønn. Dersom testen viser at fosteret er en gutt, brukes samme prøvemateriale for å undersøke tilstedeværelsen av sykdommen. Genetisk veiledning tilbys rutinemessig etter gjennomført invasiv testing, hvis svaret ikke er normalt, eller hvis kvinnen eller paret ønsker veiledning ved normalt svar (2). Basert på informasjonen vi har mottatt fra tre medisinske genetiske avdelinger (17-19), anslår vi at det årlig utføres mellom 40-60 invasive tester hos gravide med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom i Norge.

Morkakeprøve er en analyse av celler fra morkaken. Morkakeprøven kan tas på to ulike måter; gjennom bukveggen (transabdominalt) eller via skjeden gjennom livmorhalskanalen til livmoren og morkaken (transcervikalt). Først utføres det en orienterende ultralydundersøkelse for å finne ut hvor stort fosteret er og hvilken metode som er mest egnet. Hvilken metode som benyttes avhenger av hvordan morkaken er plassert og operatørens erfaring (20). Undersøkelsen utføres vanligvis etter svangerskapsuke 11 (2;16).

Ved en fostervannsprøve hentes en liten mengde fostervæske ut, og cellene fra fosteret analyseres med henblikk på fosterets kromosomer. Prøven tas ved at det føres en tynn nål gjennom den gravides mage via livmorveggen og inn i fostersekken med fostervann. En benytter ultralydundersøkelse under hele prosedyren for å unngå at nålen skader fosteret (21). Undersøkelsen kan utføres etter uke 15 i svangerskapet (2;16).

Invasive diagnostiske tester medfører en liten risiko for spontanabort og har vært antatt å være 0,5-1,0 % (22). En ny metaanalyse fra 2015 viser til noe lavere prosedyrrelatert risiko, 0,11% på fostervannsprøve og 0,22 % på morkakeprøve (3). En omfattende dansk registerstudie viser at forekomsten av spontanabort etter fostervannsprøve var 1,4 % og etter morkakeprøve 1,9 % (23). Man antar allikevel nå at risikoen er mindre i dag enn årene registerstudien omfatter (2).

Ikke-invasiv prenatal test (NIPT)

Det finnes i dag en ikke-invasiv metode som gjør at man kan undersøke genetiske tilstander til et foster ved å ta en blodprøve av den gravide kvinnen. Metoden baserer seg på analyse av fritt foster-DNA som finnes i kvinnens blod under graviditeten, og omtales gjerne som ikke-invasiv prenatal test, NIPT.

I hovedsak kan vi skille mellom fire ulike bruksområder for analyse av fritt foster-DNA:

- 1) NIPT for å bestemme fosterets kjønn hos gravide med økt risiko for kjønnsbundne sykdommer (X-bundet recessiv sykdom)
- 2) NIPT for å undersøke enkeltgenssykdommer hos foster
- 3) NIPT for å påvise unormalt kromosomtall (aneuploidi) hos foster – i hovedsak trisomi 13, 18 og 21
- 4) NIPT for RhD-typing av fosteret

Det er sannsynlig at diagnostiske undersøkelser på fritt føtalt DNA i den gravides blod vil øke betydelig i omfang i løpet av få år, siden metoden ikke innebærer risiko for spontanabort, i motsetning til ved tradisjonelle invasive metoder. I 2014 publiserte vi vår første rapport om NIPT, en norsk metodevurdering om Rhesus-typing av foster basert på blodprøve fra Rhesus-negative gravide (24). Det er tatt en beslutning om at NIPT-testing av Rhesusfaktorer skal implementeres i Norge og det arbeides med å inkludere dette i en nasjonal retningslinje. Vi har også utarbeidet en norsk metodevurdering om fritt føtalt DNA for screening av trisomi 13, 18 og 21 (25), men det er foreløpig ikke avgjort om slik screening skal implementeres i dagens svangerskapsomsorg i Norge. I følge Bioteknologiloven (1) vil metoden kreve godkjenning fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Beskrivelse av metoden NIPT

Blodplasma inneholder cellefritt DNA (cfDNA), det vil si DNA som ikke er bundet til celledkjernene. Hos gravide kvinner vil en liten del av fosterets cfDNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) finnes i morens blod. Dette kalles den føtale fraksjonen av alt cellefritt DNA i blodbanen. cffDNA har sitt utspring fra morkaken, med hele det føtale genomet representert, og kan identifiseres fra uke fire i svangerskapet (26). Mengden av cffDNA stiger

i løpet av svangerskapet, og en antar at den føtale fraksjonen er mellom 10-30 % under graviditeten. Fra uke 10 antar man at den føtale fraksjonen er rundt 10 %. Den nedre grensen for å kunne utføre NIPT er en føtal fraksjon på 4 % cffDNA (27). cffDNA har kort halveringstid, og kort tid (timer) etter fødsel er det ikke lenger sporbart i mors blod. Dette gir sikkerhet for at det er foster-DNA fra den aktuelle graviditeten som testes og ikke DNA fra tidligere graviditeter (28). En av faktorene som påvirker mengden av fritt foster-DNA i morens blod er kvinnens vekt. Overvektige kvinner har vanligvis en lavere føtal fraksjon enn normalvektige kvinner (27).

Ved NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret prøver man å spore opp DNA-sekvenser fra Y-kromosomet i morens blod. Om man oppdager DNA-sekvenser fra Y-kromosomet i blodprøven, klassifiseres fosteret som en gutt. Fosteret antas å være et jentefoster om Y-kromosom DNA ikke kan påvises (29). SRY-genet er den vanligste genetiske markøren som undersøkes (30), men andre markører anvendes også, blant andre DYS14, DYS1/DAZ, CYZ3, DBY, AMELY or TTTY2 (30;31). Den vanligste testmetoden for påvisning og identifikasjon av DNA-sekvenser er PCR (polymerase chain reaction). RT-PCR (real time quantitative PCR, RTQ-PCR) er den mest brukte metoden (29).

Aktuelle NIPT tester for kjønnsbestemmelse

Flere typer NIPT-tester er tilgjengelige (tabell 1) (32). Samtlige tester anvendes for identifisering av trisomi 13, 18 og 21 hos fosteret, men kan også brukes til diagnostisering av kjønnskromosom-aneuploidi og kjønn. Noen av testene kan i tillegg brukes for å oppdage mikrolelesjoner.

Tabell 1: Kommersiell NIPT-tester for bestemmelse av fosterets kjønn

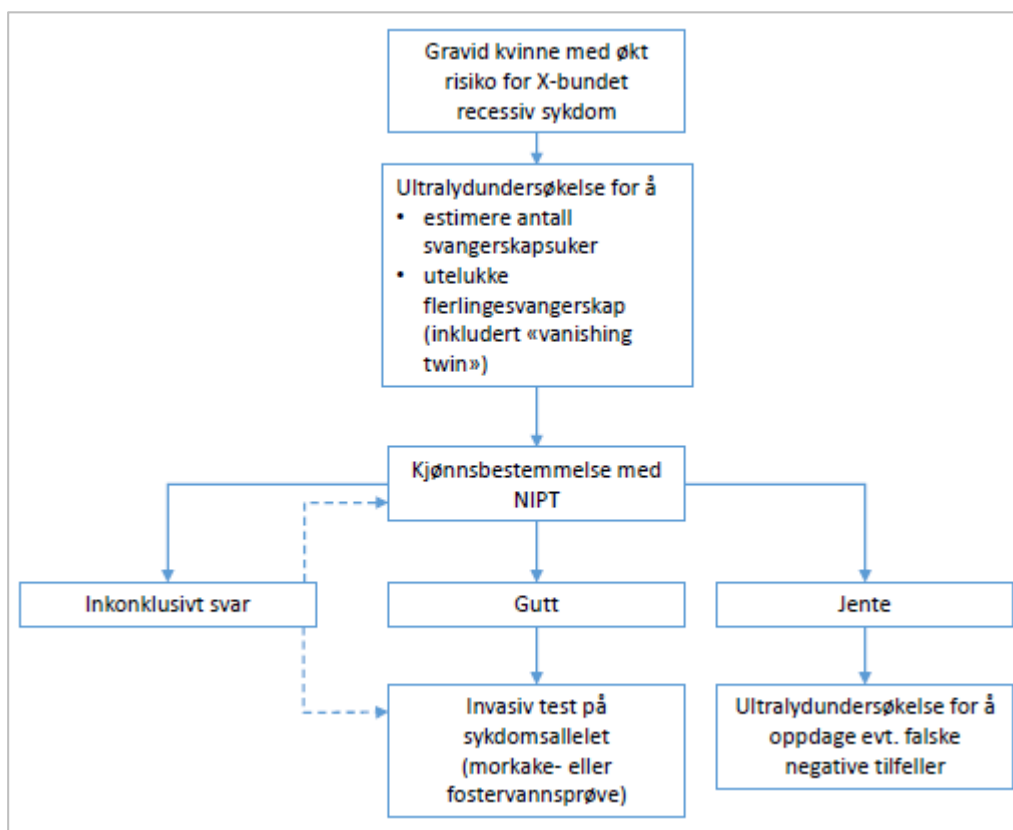
Navn	Indikasjon	Produsent
Harmony™	Trisomi 13,18,21 ± Monosomi X, XXX, XXY, XYY, XXYY ± Kjønn	Ariosa Diagnostics, USA
InformaSeq SM	Trisomi 13,18,21 ± Monosomi X, XXX, XXY, XYY ± Kjønn	Integrated Genetics, LabCorp Inc., USA
MaterniT® 21 PLUS	Trisomi 13,18,21 Kjønnskromosom-aneuploidi Noen mikrolelesjoner Kjønn	Sequenom, USA
NIFTY™	Trisomi 13,18,21, 22,16,9 Monosomi X, XXX, XXY, XYY Noen mikrolelesjoner Kjønn	BGI, Kina
Panorama®	Trisomi 13,18,21 Monosomi X, XXX, XXY, XYY Triploid Kjønn	Natera Inc., USA
Tranquility	Trisomi 13,18,21 Monosomi X, XXX, XXY, XYY Noen mikrolelesjoner Kjønn	Genoma SA, Sveits
Verifi™	Trisomi 13,18,21 ± Monosomi X, XXX, XXY, XYY ± Noen mikrolelesjoner ± Kjønn	Verinata Health Inc., USA

Bruk av ultralyd i forbindelse med NIPT

Før NIPT anbefales en ultralydundersøkelse for å avdekke flerlingesvangerskap og for å estimere hvilken svangerskapsuke den gravide kvinnen befinner seg i (33). Det anbefales også å kombinere NIPT med en ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet for å oppdage såkalt «vanishing twin» (34). Ved «vanishing twin» dør et av fostrene tidlig i svangerskapet, men kan etterlate genetiske spor som kan oppdages ved en fosterdiagnostisk test (30). «Vanishing twin» er estimert å kunne forårsake falskt positive svar ved ca. 0,3-0,7 % av NIPT-analysene (34). For å sikre at eventuelle falskt negative testresultater fanges opp, kan en ekstra ultralydundersøkelse utføres etter NIPT hos gravide som ifølge NIPT bærer et jentefoster (30).

NIPT i det fosterdiagnostiske forløpet

Figur 2 illustrerer hvordan NIPT og ultralydundersøkelser kan tenkes å bli inkludert i det fosterdiagnostiske forløpet ved kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom. Genetisk veiledning bør inngå i forløpet både før og etter testing. Om NIPT-analysen skulle komme tilbake med et inkonklusivt resultat (dvs. uten et konkret svar om kjønn), kan man enten tilby den gravide kvinnen en mulighet til å ta en ny blodprøve eller å bli henvist videre til en invasiv test.



Figur 2: NIPT for diagnostisering av fosterets kjønn hos gravide med økt risiko for en X-bundet recessiv sykdom

Bruk av NIPT for kjønnsbestemmelse internasjonalt

Flere land, blant andre Storbritannia, Frankrike og Nederland, har tatt i bruk NIPT for å teste fosterets kjønn når det er mistanke om X-bundne recessive sykdommer (15;31).

I National Health Service (NHS) i Storbritannia brukes NIPT rutinemessig for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide som er bærere av en X-bundet sykdom (ekskludert hemofili) (35;36). Hos denne gruppen gravide brukes NIPT som en diagnostisk test for kjønnsbestemmelse av fosteret. NHS omtaler dermed testen som non-invasive prenatal diagnosis, NIPD. The RAPID project (Reliable Accurate Prenatal non-Invasive Diagnosis) av NHS har som sitt mål å produsere standarder og felles anbefalinger for implementering av testen i det fosterdiagnostiske forløpet (37). Når det gjelder kjønnsbestemmelse, skal alle henvisningene til NIPT for kjønnsbestemmelse gjøres via en avdeling for medisinsk genetikk eller en enhet for fostermedisin. Blodprøven av den gravide

kan tas når som helst etter uke 7. Dersom blodprøven av den gravide tas før uke 9, krever noen laboratorier at ny blodprøve sendes etter uke 9 for å verifisere testresultatene fra den første prøven. Antall svangerskapsuker estimeres alltid med ultralyd før prøvetaking. Ultralyd brukes i tillegg for å utelukke flerlingesvangenskap. Laboratoriet varsles på forhånd når en slik blodprøve er planlagt, og prøven bør ankomme laboratoriet innen 24 - 48 timer etter prøvetakingen. Invasiv testing tilbys gravide som ifølge NIPT bærer et guttefoster for å undersøke om fosteret har sykdomsallelet. For å sikre at eventuelle falskt negative testresultater fanges opp, utføres en ekstra ultralydundersøkelse etter uke 12 hos gravide som ifølge NIPT bærer et jentefoster. Ved et inkonklusivt testresultat tilbys den gravide kvinnen en mulighet til enten å ta en ny blodprøve eller å bli henvist videre til en invasiv test (36;38).

I Frankrike har man innført refusjon fra den nasjonale folketrygden for NIPT-testing av fosterets kjønn når det er mistanke om X-bundne recessive sykdommer. Avgjørelsen var basert på en vurdering utført av The French National Authority for Health (HAS) (29).

Også i Nederland er NIPT innført for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for X-bundet sykdom. Blodprøven av den gravide tas rundt svangerskapsuke 8-9, sammen med genetisk veiledning. Genetisk veiledning tilbys igjen når NIPT resultatet er klart. Invasiv testing (morkakeprøve) tilbys til gravide som ifølge NIPT bærer et guttefoster. For å sikre at eventuelle falskt negative testresultater fanges opp, utføres en ultralydundersøkelse i uke 19 hos gravide som ifølge NIPT bærer et jentefoster (39).

NIPT for kjønnsbestemmelse hos gravide med økt risiko for en X-bundet recessiv sykdom er foreløpig ikke tatt i rutinemessig bruk i de nordiske land (40-42). I Sverige har man vurdert å innføre NIPT hos denne gruppen gravide, men foreløpig er testen ikke tatt i rutinemessig bruk (42). I Finland har man uoffisielt tatt testen i bruk enkelte steder, men det er foreløpig ikke tatt noen beslutning om innføring av NIPT på nasjonalt nivå (41). I Danmark har de ulike regionene på egen hånd tatt NIPT i bruk for screening av trisomi 21, 18 og 13, og Sundhedsstyrelsen holder på med å revidere nasjonale retningslinjer for fosterdiagnostikk for å sikre ensartet tilbud av NIPT for gravide når det gjelder denne indikasjonen. Innføring av NIPT for kjønnsbestemmelse er derimot ikke vurdert (40).

Egenskaper ved diagnostiske tester

Sensitivitet, spesifisitet, prediktive verdier (positive og negative) og likelihood ratio er begreper som brukes for å beskrive egenskaper til diagnostiske tester og screeningmetoder. I denne rapporten kan disse begrepene forklares på følgende måte:

Sensitivitet: andelen med positiv test blant guttefostre (utslag på Y-kromosom).

Spesifisitet: andelen med negativ test blant jentefostre (uten utslag på Y-kromosom).

Positiv prediktiv verdi: sannsynligheten for at gravide med utslag på testen (positivt testresultat) faktisk har et guttefoster.

Negativ prediktiv verdi: sannsynligheten for at gravide uten utslag på testen (negativt testresultat) faktisk har et jentefoster.

I en klinisk setting, er **likelihood ratio (LR)** også ansett som en nyttig beskrivelse av testresultater. Positiv likelihood ratio (LR+) sammenligner sannsynlighetene mellom sant positive og falskt positive testresultater, mens negativ likelihood ratio (LR-) sammenligner sannsynlighetene mellom sant negative og falskt negative testresultater. Ved beregning av likelihood ratio tar man ikke hensyn til prevalens, den måler bare «testen», ikke i hvilken situasjon testen brukes.

Et falskt positivt resultat innebærer at testen viser at fosteret er en gutt, mens dette i virkeligheten er et jentefoster. Et falskt positivt resultat fører til at den gravide kvinnen som bærer et jentefoster unødvendig vil måtte gjennomgå flere tester eller en invasiv prøvetaking (morkakeprøve eller fostervannsprøve) som igjen medfører en liten risiko for spontanabort.

Et falskt negativt resultat innebærer at testen sier at fosteret er en jente, selv om det faktisk er en gutt. Ved kjønnsbestemmelse av foster er det særlig viktig å utelukke falskt negative resultater og sikre at alle guttefoster blir fanget opp i testen. Noen vil derfor argumentere for at høy sensitivitet er her viktigere enn høy spesifisitet (31).

For generelle, mer utfyllende definisjoner om egenskaper ved diagnostiske tester, se vedlegg 1.

Nivåer av diagnostiske studier

Studier av diagnostisk nytte er vanligvis inndelt i fire nivåer. Dette er en forenkling av inndelingen foreslått av Fryback og Thornbery i 1991 (43):

Nivå 1: Teknisk ytelse

Nivå 2: Diagnostisk nøyaktighet

Nivå 3: Studier på pasientutfall (klinisk effekt)

Nivå 4: Kost-nytte studier

For nivå 2: NIPT er en test som potensielt kan erstatte eller supplere konvensjonelle diagnostiseringsverktøy. Et nytt diagnostisk verktøy bør vanligvis ha høyere sensitivitet og spesifisitet enn konvensjonelle metoder. Studier av diagnostisk nøyaktighet gjøres gjerne i form av tverrsnittstudier, studiedeltagere blir testet med ny test, og resultatene blir sammenlignet med en diagnostisk gullstandard/referansetest.

For nivå 3: Når et diagnostisk verktøy skal innføres, bør egenskapene til testen vurderes ut ifra om bruken av den fører til ønsket klinisk effekt. Dette kan evalueres ved for eksempel å vurdere om pasientene gjennomgår færre invasive prosedyrer, om de

unngår unødvendig behandling eller får økt overlevelse etter innføringen av det nye diagnostiske verktøyet. Det er derfor ønskelig med studier som har slike utfallsmål. Randomiserte kontrollerte studier er det foretrukne studiedesignet for å belyse klinisk effekt.

Diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt

METODE

Inklusjonskriterier

I Kunnskapssenterets arbeid med å oppsummere effekt av tiltak baserer vi oss på eksisterende systematiske oversikter, så langt det er mulig. For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår håndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (44). Vi søkte systematisk etter nyere systematiske oversikter som kunne besvare delspørsmålene knyttet til diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt. Avhengig av forskningsspørsmålene, kan systematiske oversikter inkludere studier med ett eller flere studiedesign.

Inklusjonskriterier:

Populasjon:	Gravide med økt risiko for X-bundne recessive sykdommer *
Indekstest (testen som undersøkes):	NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret
Referansestandard (gullstandard):	Verifisering etter fødsel, eller ved invasive tester (morkake- eller fostervannsprøve)
Utfallsmål:	Testegenskaper: <ul style="list-style-type: none">- Sensitivitet- Spesifisitet- Prediktive verdier- Likelihood ratio Antall unngåtte invasive tester Inkonklusive prøver
Studiedesign	Systematiske oversikter

*Alle gravide kvinner som tidligere har fått et barn med alvorlig X-bundet recessiv sykdom eller som er påvist til å være bærer av slikt sykdomsanlegg

Litteratursøk

Vi utførte systematiske søk etter systematiske oversikter i følgende databaser, med tidsavgrensning fra 2010 til mai 2015:

- Epistemonikos
- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA)
- Center for Reviews and Dissemination (CRD): Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
- Ovid Embase
- PubMed
- PROSPERO
- The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Samtlige søk ble planlagt og utført av en prosjektmedarbeider (SSO), i samråd med prosjektlederen (LKJ). Søketermene var basert på emneord og tekstord for NIPT (1. NIPT, 2. fritt foster-DNA, 3. gravides blod AND føtal/prenatal/maternal-føtal, 4. genotyping AND føtal/prenatal/maternal-føtal). De fullstendige søkestrategiene finnes i vedlegg 2.

Samtlige søk ble oppdatert i februar 2016.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering

To medarbeidere (LKJ, ASS eller SSO) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene. Antatt relevante publikasjoner ble bestilt i fulltekst og gjennomgått av de samme to medarbeiderne. Uenighet om inklusjon ble løst ved diskusjon, eller ved å trekke inn en tredje prosjektmedarbeider.

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter ble utført av to medarbeidere (LKJ og SSO) uavhengig av hverandre. Kvalitetsvurderingen ble utført ved hjelp av Kunnskaps-senterets sjekklister for systematiske oversikter (vedlegg 3).

Dataekstraksjon

En prosjektmedarbeider (SSO) hentet ut alle relevante data, og prosjektlederen (LKJ) gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at relevant informasjon kom med og at den var

korrekt notert. Vi brukte datauttrekksskjema, og registrerte førsteforfatter, publisjonsår, studiedesign, deltakere, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) i henhold til Kunnskapssenterets håndbok (44). Graderingen gir en vurdering av hvilken tillit vi har til resultatene som presenteres i studiene. Ved hjelp av GRADE vurderer vi kvaliteten av dokumentasjonen for hvert utfallsmål på tvers av de studier som har målt utfallet.

GRADE definerer kvaliteten på den samlede dokumentasjonen slik:

Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

Svært lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

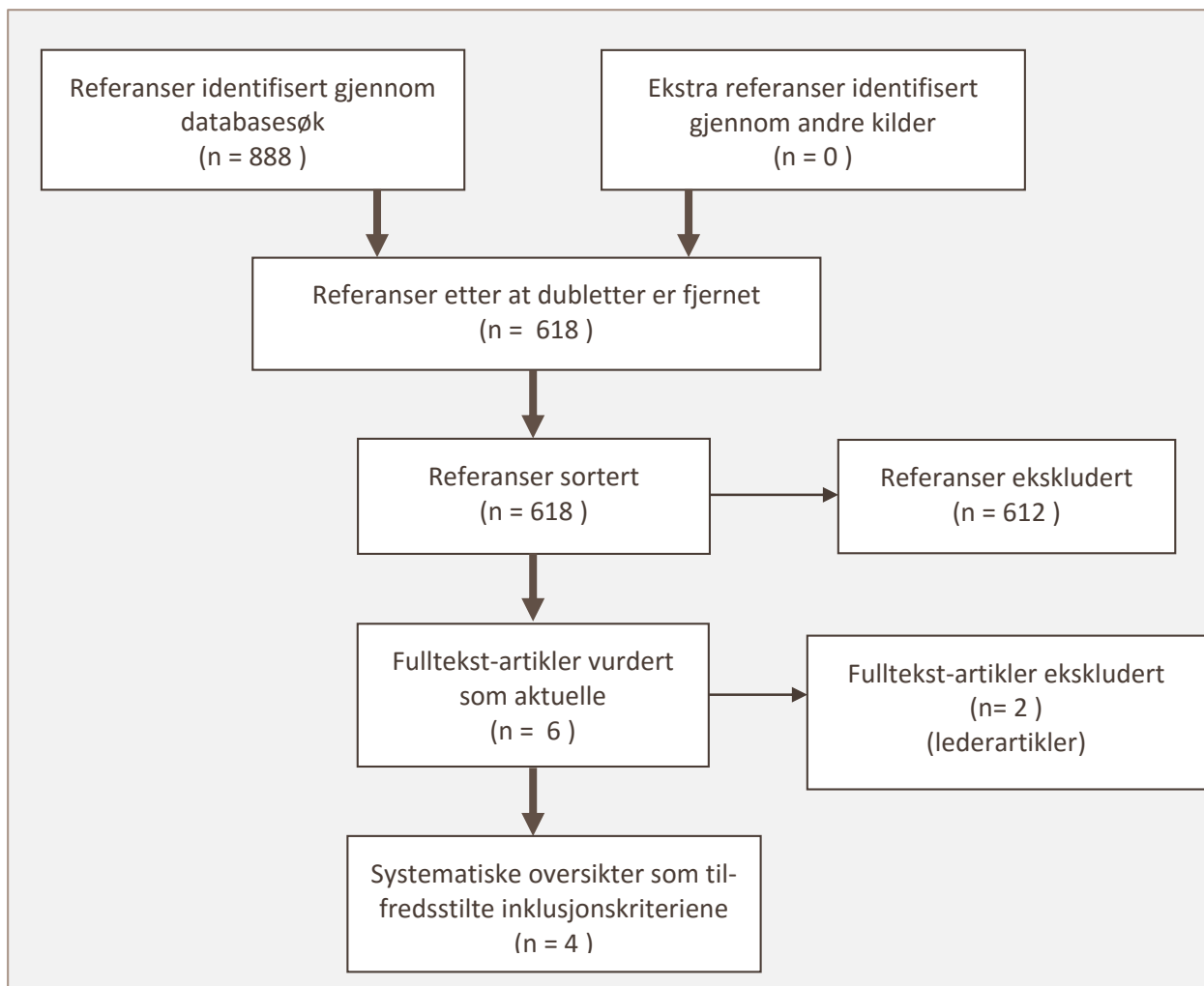
Vi har brukt Cochrane sin nye GRADE versjon for diagnostikk hvor studiedesign velegnet for diagnostiske spørsmål (observasjonsstudier) blir vektlagt i graderingen av hvilken tillit vi har til resultatene.

RESULTATER

Søkeresultat

Resultater av litteratursøket

De elektroniske litteratursøkene etter systematiske oversikter resulterte totalt i 888 referanser. Litteraturgjennomgangen og utvelgelsesprosessen er oppsummert i Figur 3. Tabell over publikasjoner som ble vurdert i fulltekst men ekskludert, finnes i vedlegg 4.



Figur 3: Flytskjema som viser samlet utvelging av systematiske oversikter

Identifiserte systematiske oversikter

I litteratursøket etter systematiske oversikter fant vi fire publikasjoner som oppfylte våre inklusjonskriterier på diagnostisk nøyaktighet: en amerikansk systematisk oversikt fra Devaney et al. (31), en svensk metodevurdering fra Statens beredning for medicinsk och sosial utvärdering (SBU) (30), og to engelske systematiske oversikter fra Mackie et al. (45) og Wright et al. (5). Den systematiske oversikten til Mackie et al. var fortsatt upublisert på søketidspunktet, men ble publisert i fulltekst i mai 2016. Tabell 2 viser en oversikt over disse publikasjonene. Litteratursøket vårt identifiserte ingen systematiske oversikter som omhandlet klinisk effekt.

Tabell 2: Oversikt over de identifiserte systematiske oversiktene

Referanse	Tittel	Antall inkluderte studier	Rapporterte utfall
Devaney 2011 (31)	Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis	57 studier Alle typer studiedesign	Diagnostisk nøyaktighet Inkonklusive prøver
Mackie 2016 (45)	The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis	60 studier Kohortstudier	Diagnostisk nøyaktighet Inkonklusive prøver
SBU 2011 (30)	Analys av foster-DNA i kvinnans blod: ikke-invasiv forsterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning	3 studier Alle typer studiedesign (høy eller moderat kvalitet)	Diagnostisk nøyaktighet Inkonklusive prøver
Wright 2012 (5)	Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA: a review and meta-analysis	90 studier Alle typer studiedesign	Diagnostisk nøyaktighet Inkonklusive prøver

Metodologisk kvalitet på de identifiserte systematiske oversiktene

Oversiktens metodologiske kvalitet ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekkliste (vedlegg 3). Den systematiske oversikten fra Mackie et al. (45) var den eneste av de fire oversiktene som oppfylte alle kriteriene fra sjekklisten og ble dermed vurdert til å ha høy metodisk kvalitet. Mens litteratursøkene til både Devaney et al. (31) og SBU (30) ble vurdert til å være noe mangelfulle, manglet den systematiske oversikten til Wright et al. (5) en kvalitetsvurdering av de inkluderte primærstudiene. Til tross for manglende kvalitetsvurdering i Wright et al. (5) valgte vi å inkludere alle tre oversiktene med middels metodisk kvalitet (tabell 3).

Tabell 3: Metodologisk kvalitet på de identifiserte systematiske oversiktene

Studie	Kriterier*									Totalt/9	Kvalitet
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Devaney 2011 (31)	+	?	+	+	+	+	+	+	+	8/9	Middels
Mackie 2016 (45)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	Høy
SBU 2011 (30)	+	?	+	+	+	+	+	+	+	8/9	Middels
Wright 2012 (5)	+	+	+	+	-	-	+	+	+	7/9	Middels

Note: + = Ja, - = Nei, ? = Uklart

* Sjekklisten omfattet følgende kriterier: 1) metoder for å finne primærstudiene beskrevet, 2) et tilfredsstillende litteratursøk utført, 3) inklusjonskriterier (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter) beskrevet, 4) seleksjon av studier gjort av flere personer uavhengig av hverandre, 5) kriterier for å vurdere intern validitet beskrevet, 6) validiteten til studiene vurdert i analysene, 7) metodene for sammenfatning klart beskrevet, 8) resultatene sammenfattet forsvarlig, 9) konklusjoner støttet av data i oversikten

Det var delvis overlapp av inkluderte primærstudier mellom de fire oversiktene. Alle hadde samme utfallsmål, men dataene var gruppert på forskjellige måter.

Vi har valgt i vår metodevurdering å rapportere resultater fra oversikten til Mackie et al. (45), da denne var av høy metodisk kvalitet og den nyeste av de fire oversiktene. I tillegg har vi valgt å rapportere resultater fra enkelte subgruppeanalyser inkludert i oversikten til Devaney et al. (31), da disse analysene manglet i oversikten til Mackie et al. Grunnen til utvelgelsen av denne systematiske oversikten blant de tre oversiktene av middels metodisk kvalitet var at den hadde det nyeste litteratursøket, samt at forfatterne hadde utført en kvalitetsvurdering av de inkluderte primærstudiene. Få av studiene som inngår i oversiktene har rapportert forekomst av inkonklusive prøvesvar. Vi vurderte det derfor som hensiktsmessig å referere til resultatene fra alle de fire oversiktene når det gjelder dette utfallsmålet.

Vedlegg 5 viser en detaljert oversikt over kjennetegn ved de fire systematiske oversiktene.

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse

Den systematiske oversikten fra Mackie et al. (45) inkluderte kohortstudier som målte NIPT mot en referansetest for kjønnsbestemmelse av foster. Referansetesten var som regel morkakeprøve, fostervannsprøve, eller klinisk inspeksjon etter fødsel.

Både sensitivitet og spesifisitet, samt likelihood ratio (LR+ og LR-), til NIPT ble rapportert. I tillegg rapporterte forfatterne median prevalens av fødte guttebarn i generell populasjon på tvers av de inkluderte studiene. Vi benyttet dette tallmaterialet for å regne

ut positive og negative prediktive verdier (PPV, NPV) med prevalensen angitt i den systematiske oversikten.

Til sammen 60 studier om NIPT for kjønnsbestemmelse er inkludert i denne systematiske oversikten. Disse studiene omfatter resultater fra totalt 11 179 prøver.

Basert på samlet resultat fra alle studiene er punkttestimatene for testens sensitivitet 98,9 % og for testens spesifisitet 99,6 % (tabell 4). Punkttestimatene for den positive prediktive verdien er 99,6 % og for den negative prediktive verdien 98,8 %. En positiv prediktiv verdi tilnærmet lik 100 % tilsier at fosteret er en gutt dersom testen er positiv. En negativ prediktiv verdi tilnærmet lik 100 % tilsier at fosteret med stor grad av sikkerhet er en jente dersom testen er negativ.

Tabell 4: Diagnostisk nøyaktighet for NIPT for kjønnsbestemmelse (45)

Antall studier (tester)	Sensitivitet % (95 % KI)	Spesifisitet % (95 % KI)	PPV %	NPV %	LR+ (95 % KI)	LR- (95 % KI)	Quality of evidence-GRADE
60 (11 179)	98,9 (98,0-99,4)	99,6 (98,9-99,8)	99,6	98,8	255 (89 - 729)	0,011 (0,006 - 0,019)	⊕⊕⊕⊕ HØY

I vår GRADE-vurdering (tabell 4; vedlegg 6) graderte vi kvaliteten på denne dokumentasjonen til høy basert på 60 kohortstudier av god kvalitet. Det vil si at vi har stor tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de «sanne» verdiene.

Basert på tallene fra analysen til Mackie et al. (45) har vi beregnet antall sant positive og negative, samt antall falskt positive og negative resultater, som vil forekomme per 1 000 gravide som testes. Fordelingen mellom gutte- og jentefostre blant disse 1 000 antas å være henholdsvis 530 og 470 (basert på prevalens data fra Mackie et al.).

Ved en eventuell innføring av NIPT til gravide med økt risiko for X-bundne recessive sykdommer, vil 524 av 530 guttefostre bli diagnostisert korrekt (sant positive). Det vil si at 6 av 530 guttefostre blir feilaktig klassifisert som jentefostre (falskt negative) (for tall per 530 med 95 % KI se vedlegg 6). 468 av 470 jentefostre vil bli diagnostisert korrekt (sant negative). Det vil si at 2 av 470 jentefostre blir feilaktig klassifisert som guttefostre (falskt positive), og vil eventuelt gå videre til invasiv testing (for tall per 470 med 95 % KI se vedlegg 6). Totalt 992 av 1 000 fostre blir diagnostisert korrekt, og 8 av 1 000 blir klassifisert feilaktig.

Mackie et al. (45) utførte i tillegg en subgruppeanalyse på ulike testmetoder: RTQ-PCR, conventional PCR og PCR (fluorescent). Analysen viste ingen signifikante forskjeller mellom disse tre metodene når det gjelder sensitivitet. Spesifisiteten derimot var høyere ved bruk av RTQ-PCR (99,9; 95 % KI 99,1 - 100) sammenlignet med konvensjonell PCR (93,9; 95 % KI 87,2 - 97,2).

Den systematiske oversikten til Devaney et al. (31) inkluderte i tillegg subgruppeanalyser på gestasjonsalder (hvilken svangerskapsuke NIPT testen blir tatt), type analyseprøve (plasma, serum, fullblod, urin), og genetiske markører (SRY, DYS14, DYS1/DAZ, CYZ3, AMELY). I denne rapporten har vi valgt å rapportere resultater fra de to førstnevnte analysene.

Devaney et al. (31) inkluderte i sin oversikt alle typer studier som målte NIPT mot en referansetest for kjønnsbestemmelse av foster. Hvilke referansetester som var brukt i de inkluderte studiene, ble ikke eksplisitt spesifisert i oversikten. Siden det er en del overlapp av inkluderte studier mellom denne oversikten og Mackie et al. (45), antar vi at referansetestene brukt i studiene omfatter de samme som nevnt i oversikten til Mackie et al. (morkakeprøve, fostervannsprøve, eller klinisk inspeksjon etter fødsel). Både sensitivitet og spesifisitet, samt positive og negative prediktive verdier (PPV, NPV) til NIPT ble rapportert og sammenstilt i en metaanalyse.

Til sammen 57 studier (80 datasett) er inkludert i Devaneys oversikt. Studiene omfatter prøver fra totalt 6541 gravide kvinner, hvorav 3524 bar guttefostre og 3017 jentefostre. 52 av de inkluderte 57 studiene ble inkludert i meta-analysen.

Tabell 5: Diagnostisk nøyaktighet for NIPT for kjønnsbestemmelse knyttet til antall svangerskapsuker (31)

Populasjon	Antall datasett (studier)	Sensitivitet % (95 % KI)	Spesifisitet % (95 % KI)	PPV %	NPV %	Quality of evidence- GRADE
Alle studier uavhengig av svangerskapsuke	68 (52)	95,4 (94,7-96,1)	98,6 (98,1-99,0)	98,8	94,8	⊕⊕⊕⊕ HØY
Svangerskapsuke <7	4	74,5 (65,1-82,5)	99,1 (95,2-99,9)	98,8	80,6	⊕⊕⊕○ MIDDELS ¹
Svangerskapsuke 7-12	21	94,8 (93,1-96,2)	98,9 (98,0-99,5)	98,9	95,1	⊕⊕⊕⊕ HØY
Svangerskapsuke 13-20	16	95,5 (93,5-97,1)	99,1 (97,5-99,8)	99,4	93,3	⊕⊕⊕⊕ HØY
Svangerskapsuke >20	8	99,0 (97,7-99,6)	99,6 (98,6-99,9)	99,6	98,9	⊕⊕⊕⊕ HØY

¹ Bredt konfidensintervall

30 av de 52 inkluderte studiene i analysen hadde undersøkt diagnostisk nøyaktighet knyttet til hvilken svangerskapsuke NIPT testen blir tatt (tabell 5). Forfatterne delte datasettene i fire ulike grupper, slik at man kunne knytte resultater til tidlige svangerskapsuker (uke <7), de to klinisk relevante svangerskapsperiodene der det er vanlig å

utføre en morkakeprøve eller en fostervannsprøve i (uke 7-12 og 13-20), og senere svangerskapsuker (uke >20).

Resultatene viser at testens diagnostiske nøyaktighet øker med gestasjonsalder. Punkt-estimatet for testens sensitivitet før uke 7 er 74,5 %, mens den i svangerskapsukene 7-12 er 94,8 % og etter uke 20 99,0 % (tabell 5). Også spesifisiteten er noe lavere før uke 7 (99,1 %) sammenlignet med etter uke 20 (99,6 %). Tilsvarende, øker den positive prediktive verdien fra 98,8 % til 99,6 % i løpet av disse ukene (fra uke <7 til uke >20), og den negative prediktive verdien øker fra 80,6 % til 98,9 %. Høyere diagnostisk nøyaktighet etter uke 20 kan trolig forklares med at konsentrasjonen av fosterets cellefrie DNA i morens blod øker når fosteret og morkaken (som består av fosterceller) vokser (31).

Tabell 6: Diagnostisk nøyaktighet for NIPT for kjønnsbestemmelse knyttet til type analyseprøve (31)

Type prøve	Antall datasett (studier)	Sensitivitet % (95 % KI)	Spesifisitet % (95 % KI)	PPV %	NPV %	Quality of evidence- GRADE
Alle studier uavhengig av type prøve (ekskl. urin)	68 (52)	95,4 (94,7-96,1)	98,6 (98,1-99,0)	98,8	94,8	⊕⊕⊕⊕ HØY
Plasma	55	95,6 (94,8-96,3)	98,8 (98,3-99,1)	98,8	95,3	⊕⊕⊕⊕ HØY
Serum	11	96,6 (94,7-97,9)	98,2 (96,2-99,3)	98,9	94,6	⊕⊕⊕⊕ HØY
Fullblod	2	85,7 (78,1-91,5)	92,4 (83,2-97,5)	95,3	78,2	⊕⊕⊕○ MIDDELS ¹
Urin	4 (3)	41,3 (36,0-46,9)	93,8 (89,8-96,6)	59,3	9,3	⊕⊕⊕○ MIDDELS ¹

¹ Bredt konfidensintervall

Alle 52 studier ble inkludert i analysen for å undersøke diagnostisk nøyaktighet knyttet til type analyseprøve: plasma, serum eller fullblod (tabell 6). I tillegg, tre ytterligere studier som hadde undersøkt diagnostisk nøyaktighet ved bruk av urinprøver, ble inkludert i denne subgruppeanalysen.

Resultatene viser at diagnostisk nøyaktighet ved bruk av plasma og serum er tilnærmet lik. Punkttestimatene for testens sensitivitet ved bruk av plasma og serum er henholdsvis 95,6 % i plasma og 96,6 % i serum, og for testens spesifisitet 98,8 % i plasma og 98,2 % i serum (tabell 6). De prediktive verdiene er tilsvarende høye: ved bruk av plasma er PPV 98,8 % og NPV 95,3 %, og ved bruk av serum er PPV 98,9 % og NPV 94,6 %. Punkttestimatene både for testens sensitivitet og spesifisitet er lavere ved bruk av

fullblod (sensitivitet 85,7 % og spesifisitet 92,4 %) sammenlignet med plasma og serum. Prøver på urin resulterte i svært lav diagnostisk nøyaktighet og er derfor per i dag ikke en aktuell analysemetode for NIPT. Forfatterne påpeker i tillegg at resultatene på tvers av datasettene som undersøkte bruk av urin, er inkonsistente (31).

Basert på samlet resultat fra alle studiene inkludert i oversikten til Devaney et al. (31), uavhengig av svangerskapsuke eller type analyseprøve, er punktestimatene for testens sensitivitet 95,4 % og for testens spesifisitet 98,6 % (tabell 5 og 6). Punktestimatene for den positive prediktive verdien er 98,8 % og for den negative prediktive verdien 94,8 %. Disse punktestimatene er lavere sammenlignet med resultatene i oversikten til Mackie et al. (45) (tabell 4). En mulig begrunnelse for dette kan være forskjellen i type studier inkludert i de to oversiktene (kohortstudier vs. alle type studier), og at nyere studier er tilkommet i Mackie et al.

Mackie et al. (45) har ikke regnet ut testens diagnostisk nøyaktighet gruppert etter gestasjonsalder. Vi antar at tallene fra svangerskapsukene 7-12 samsvarer med samlet estimat for diagnostisk nøyaktighet fra alle studier i Mackie et al. (45), siden det ikke er vesentlig forskjell mellom estimatet knyttet til gestasjonsukene 7-12 og samlet estimat fra alle studier i Devaney et al. (31) og Wright et al. (5).

I våre GRADE-vurderinger (tabell 5 og 6; vedlegg 6) graderte vi kvaliteten på denne dokumentasjonen til middels eller høy kvalitet. Høy kvalitet vil si at vi har stor tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de «sanne» verdiene. Middels kvalitet vil si at vi har moderat tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de «sanne» verdiene. Grunnen til at vi nedgraderte kvaliteten på en del av dokumentasjonen fra høy til middels kvalitet, var at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet var upresise og hadde brede konfidensintervaller.

Antall unngåtte invasive tester

Basert på estimatene for testens sensitivitet og spesifisitet (tabell 4) og median prevalens av guttefødsler oppgitt i oversikten til Mackie et al. (45) (53%), kan vi regne ut at av 1 000 gravide kvinner som testes, vil 526 av disse få et positivt NIPT-svar (guttefoster) og blir tilbudt en invasiv test. 474 av 1 000 gravide vil få et negativt svar (jentefoster) og kan dermed unngå invasiv testing (vedlegg 6).

Ifølge Statistisk sentralbyrå er andelen gutter blant fødte barn i Norge noe lavere enn 53 %. I 2015 var forekomsten av guttefødsler 51,4 % (8). Basert på estimatene for testens sensitivitet og spesifisitet (tabell 4) og populasjon med 51,4 % gutter, vil 510 av 1 000 gravide kvinner få et positivt svar fra NIPT (guttefoster) og dermed tilbud om invasiv testing. 490 av 1 000 vil få et negativt svar (jentefoster) og unngå invasiv testing (vedlegg 6).

Disse tallene tar ikke hensyn til inkonklusive prøver.

Inkonklusive prøver

Noen av prøvene som sendes til analyse vil gi et inkonklusivt svar (dvs. uten et konkret svar om kjønn). Både hvor ofte og hvorfor inkonklusive prøver forekommer, bør utredes før en ny test skal implementeres.

De identifiserte systematiske oversiktene (5;30;31;45) påpeker at rapportering av inkonklusive prøver på tvers av de inkluderte studiene er mangelfull. Noen studier rapporterer inkonklusive svar, og gjør tydelig rede for disse. Andre studier rapporterer inkonklusive svar som falskt negative eller rapporterer dem ikke i det hele tatt.

Forekomsten av inkonklusive svar rapportert i de fire oversiktene er oppsummert i tabell 7. Avhengig av hvordan oversiktene har rapportert inkonklusive svar, er forekomsten oppgitt enten som variasjonsspenn (range) eller gjennomsnitt. Basert på tallene, kan man anslå at inkonklusive prøver forekommer ved ca. 10-20 % av NIPT-prøvene.

Tabell 7: *Inkonklusive prøver ved bruk av NIPT for kjønnsbestemmelse*

Referanse	Basert på	Range (gjennomsnitt)
Devaney 2011 (31)	7 studier	- (6,8 %)
Mackie 2016 (45)	11 studier	Ikke oppgitt
SBU 2011 (30)	3 studier	Ca. 10-20 %
Wright 2012 (5)	4 studier	11-24 %

Årsaker til inkonklusive prøver nevnt i oversiktene (5;31;45) er: for lang tid fra blodprøvetaking til analyse, analysefeil, blodserum eller plasma av dårlig kvalitet, eller lav cfDNA-fraksjon i mors blod (som blant annet kan skyldes prøver tatt for tidlig i svangerskapet). I tillegg til mangelfull rapportering av inkonklusive svar, vil de inkonklusive svarene være påvirket av diagnostiske grenseverdier satt ved hvert laboratorium.

I studiene inkludert i metodevurderingen til SBU (30) ga en ny blodprøve etter et inkonklusivt svar i de fleste tilfeller et konklusivt svar. Vi har allikevel ikke noen konkrete tall på dette. I de tilfellene der en ny prøve heller ikke vil gi et konklusivt svar, kan den gravide kvinnen tilbys å ta en invasiv test.

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Helsegevinster kan uttrykkes enten i «naturlige enheter» som for eksempel antall leveår, antall nye tilfeller, hendelsesfrie dager, reduksjon i blodtrykk, eller som kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted life-years, QALYs). Helsedirektoratets veileder i økonomisk evaluering av helsetiltak anbefaler kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis, CUA) som analyse og QALYs som mål for helsegevinst (46). Valg av type analyse er imidlertid avhengig av problemstillingen og ofte av tilgjengeligheten og påliteligheten av data.

I dette prosjektet har vi valgt å bruke en kostnadsanalyse for å estimere økonomiske konsekvenser av å innføre NIPT for kjønnsbestemmelse. Kostnadsanalyse er en metode for å klarlegge og synliggjøre kostnader ved alternative helsetiltak. Kjønn er ingen sykdom og testen er tenkt å ha en innledende rolle til videre oppfølging av gravide med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom. I denne problemstillingen anser vi derfor det å bruke QALY som mål på størrelsen av helsegevinster som uaktuelt. Hensikten med NIPT i denne konteksten er å bestemme fosterets kjønn med høyest mulig nøyaktighet og begrense unødvendig bruk av invasive metoder for testing. Siden invasiv testing er forbundet med en visst risiko for spontanabort, kan det være nyttig for beslutningstaker å oppfatte unngåtte invasive tester som et slags surrogatmål på helsegevinst. I vår analyse vurderer vi kostnader ved to alternative scenarier: dagens praksis med kjønnsbestemmelse ved hjelp av invasiv testing og et program med NIPT som metode for innledende kjønnsbestemmelse. Vi beregner totale kostnader for begge scenarioene, kostnader per test og kostnad per unngått invasiv test for scenarieret med NIPT. Vi utfører analysen i et helsetjenesteperspektiv. Dette perspektivet er i tråd med bestillerens behov. Vi har dessuten vurdert indirekte kostnader for den gravide og samfunnet som lave og er dermed ikke medberegnet. Tidsperspektivet i analysene er ett år.

Analysens struktur

Analysen baserer seg på en sammenligning av kostnader forbundet med to alternative scenarier for kjønnsbestemmelse av fosteret hos gravide med økt risiko for kjønnsbundne sykdommer:

- **Dagens praksis**, som innebærer at alle gravide kvinner som tidligere har fått et barn med alvorlig kjønnsbundet sykdom eller er påvist å være bærere av slikt sykdomsanlegg, får tilbud om ultralydledet invasiv diagnostisk test, enten morkakeprøve eller fostervannsprøve. I tilfeller hvor det er påvist guttefoster, testes samme prøvemateriale for tilstedeværelse av sykdommen. Den gravide får genetisk veiledning både før og etter test.
- **Program med NIPT** for kjønnsbestemmelse, som innebærer at alle relevante gravide i risikogruppen testes først med NIPT rundt svangerskapsuke 10 (2). Identifiserte jentefostre verifiseres ved senere ultralyd fra uke 12. Gravide med påvist guttefoster henvises til invasiv diagnostisk test for å avgjøre tilstedeværelsen av sykdommen. Gravide som får inkonklusivt svar fra NIPT blir tilbudt enten en ny NIPT eller en invasiv test. I likhet med dagens praksis, får den gravide genetisk veiledning både før og etter kjønntesting. Forløpet for de gravide i dette scenarioet er illustrert med Figur 2 (Figur 2: *NIPT for diagnostisering av fosterets kjønn hos gravide med økt risiko for en X-bundet recessiv sykdom*) i innledningskapittelet.

Fordi få gravide er aktuelle for kjønntesting av fosteret i Norge og en relativt høy treffsikkerhet av NIPT, valgte vi å forenkle analysen og anta 100 % treffsikkerhet og at fosterets kjønn er likt fordelt. Vi antar videre at 15 % (basert på tabell 7) av gravide som er testet med NIPT får inkonklusive svar og henvises til invasiv test.

Kostnader

Kostnadene knyttet til dagens praksis

Kostnadsestimatet for analysen av prøvemateriale fra invasiv test er basert på opplysninger mottatt fra Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland universitetssjukehus (17). Metoder som brukes for kjønntesting er PCR-baserte eller karyotype-baserte. Førstnevnte metode er vanligst, og en test koster 930 kroner (17). I tillegg kommer kostnader av prøvetaking veiledet av ultralydundersøkelse. Disse kostnadene er innbakt i DRG-kode 914Q: Fosterdiagnostiske undersøkelser, som gir kostnad på 1 136 kroner (47). Den totale kostnaden blir estimert til ca. 2 066 kroner.

Kostnadene knyttet til program med NIPT

Prisen på NIPT brukt i denne analysen er et grovt estimat av en såkalt «in-house» testing ved bruk av qPCR (kvantitativ PCR) som analysemetode, basert på opplysninger fra Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus HF (18;48). Estimaten inkluderer innkjøp av et qPCR-instrument (465 000 kroner) og servicekostnader med avskrivningstid på 5 år, fordelt på 50 tester per år. I tillegg inkluderer estimaten reagenser, forbruksvarer, arbeidstid for bioingeniør, temperaturovervåkning og administrasjon. Disse summeres til ca. 3 814 kroner per test. I tillegg kommer kostnader av kontrolltime med ultralydundersøkelse og samtidig prøvetaking. Den total estimerte kostnaden av NIPT er 4 950 norske kroner. Foreløpig er det ikke avklart hvilke andre etableringskostnader i form av opplæring, etablering av prosedyre og økt bemanning som ville være aktuelle ved en eventuell etablering av et slikt tilbud i Norge. I tillegg vil en mulig akkreditering av analysen medføre en engangsutgift på 200 000 kroner. Dette er ikke inkludert i estimaten (48).

Ved beregning av totale kostnader for programmet inkluderte vi kostnader knyttet til invasiv prøvetaking for de gravide som fikk påvist en guttefoster, iberegnet inkonklusive prøver, samt kostnader knyttet til verifisering av jentefostre med ultralydundersøkelse. Videre kostnader knyttet til analyse av sykdomstilværelse antas likt for begge scenarioene og inkluderes derfor ikke.

Kostnadene knyttet til oppfølging som er felles for alle gravide, for eksempel for første kontroll, er ikke inkludert. Vi har ikke inkludert kostnader som er felles i begge scenarioene som genetisk veiledning, pasientreise, osv.

Enhets kostnader er presentert i tabell 8, volumtall i tabell 9:

Tabell 8: Enhetskostnader brukt i analysen

Kostnadsbeskrivelse	Takstkode / DRG/Annen	Norske kroner*	Kilde/Kommentar
Tidlig fosterdiagnostisk undersøkelse med ultralyd og prøvetaking	DRG 914Q: Fosterdiagnostiske undersøkelser	1 136	ISF 2016 (47)
Ultralydundersøkelse	DRG 917P: Obstetrisk diagnostisk tiltak, inkludert screening av gravide	926	ISF 2016 (47)
PCR-basert kjønnsbestemmelse		930	Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland universitetssjukehus (17)
Karyotype-basert kjønnsbestemmelse		1 225	Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland universitetssjukehus (17)
Samlede kostnader for kjønnsbestemmelse med fostervanns-morkakeprøve		2 066	Beregnet basert på opplysninger fra Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland universitetssjukehus (17)
Gjennomsnittlig arbeidskostnad (per 1 time), bioingeniør		384	Haukeland universitetssjukehus (49); inkluderer pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger
Forbruksvarer, lagring, temperaturovervåking for «in-house» NIPT for kjønnsbestemmelse		330	Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF (18)
Innkjøp av qPCR-instrument (avskrivning på 5 år) per test		1 860	Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF (48)
Servicekostnader for qPCR-instrumentet per test		600	Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF (48)
Arbeidskostnader for «in-house» NIPT for kjønnsbestemmelse		1 024	Beregnet basert på opplysninger fra Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF (18)
«In-house» NIPT for kjønnsbestemmelse med prøvetaking totalt		4 950	Beregnet basert på opplysninger fra Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF og ISF 2016 (18;47;48)
NIPT tilgjengelig fra NHS / UK for eksterne kunder		3 881	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust (50)
Sendelse av ekspress pakke til EU-land		969	QuickPack-Ekspress posten.no (51)
NIPT utført av kommersielle aktører for kjønnsbestemmelse med prøvetaking totalt		5 986	Beregnet basert på opplysninger fra Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, QuickPack-Ekspress posten.no og ISF 2016 (47;50;51)

Tabell 9: Volumtall brukt i analysene (årlige tall)

Scenario / Utfall	Dagens praksis	NIPT
Antall gravide til kjønntesting	50	50
Antall NIPT	-	50
Antall inkonklusive svar fra NIPT	-	8
Antall unngåtte invasive tester	-	21
Antall til invasiv testing	50	29
Antall til verifisering med ultralydundersøkelse	-	21

Sensitivitetsanalyse

Vi anser det som viktig å undersøke usikkerheten rundt kostnader for NIPT for kjønnsbestemmelse. Så langt vi vet, utføres testen ikke på norske laboratorier. Tilsvarende utredning tilbys i flere Europeiske land, blant annet i Storbritannia. Great Ormond Street Children Hospital i London opplyser at testen koster 358 britiske pund for bestillere utenfor NHS (50). Dette utgjør ca. 3 880 norske kroner (regnet om til norske kroner den 11.08.2016 ved hjelp av XE currency converter). I tillegg kommer prøvetaking- og ekspedisjonskostnader. Samlede kostnader blir høyere enn ved bruk av «in-house» test og summeres til ca. 5 985 norske kroner per test.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger (budsjettmessige konsekvenser) defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å videreføre dagens praksis. Budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten i et nasjonalt perspektiv ønskes belyst.

Basert på tall mottatt fra tre sentra (17-19) antar vi at antall gravide med økt risiko for X-bundne recessive sykdommer som får tilbud om genetisk veiledning og tidlig fosterkjønnsbestemmelse i Norge er mellom 40-60. I våre beregningene bruker vi antall 50. Budsjettvirkninger for screeningalternativene er vurdert i et ett-årsperspektiv.

RESULTATER

Hovedanalyse

I tabell 10 nedenfor presenterer vi resultatene samlet for de to alternative scenarier.

Tabell 10: Resultater per kjønntesting med NIPT gjort i norske laboratorier «in-house».

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

Merkostnad per testet gravid blir 3 932 norske kroner.

21 av de 50 gravide (42 %) får et konklusivt svar fra NIPT om at de bærer et jentefoster og derfor blir de spart for invasiv prøvetaking. Merkostnad per unngått invasiv test er 9 361 norske kroner.

Sensitivitetsanalyse

I denne sensitivitetsanalysen har vi benyttet en kostnad på 5 986 kroner for NIPT (vs. 4 950 kroner brukt i hovedanalysen). Alle andre parameterne forblir uendret. Vi kan observere en økning i kostnader i scenarioet med NIPT. Programkostnad per testet pasient øker med 5 507 kroner sammenlignet med dagens praksis, og merkostnad per unngått invasiv test øker til 13 112 kroner.

Resultatene presenteres i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11: Resultater per kjønntesting med NIPT sendt til laboratorium utenfor Norge

Scenario / Utfall	Dagens praksis	NIPT utført av kommersielle aktører
Antall gravide	50	50
Kostnad per test	2 066	5 986
Programkostnader totalt	103 309	378 656
Kostnad per program per pasient	2 066	7 573
Merkostnad per pasient	-	5 507
Antall unngåtte invasive tester	-	21
Merkostnad per unngått invasiv test	-	13 112

Budsjettvirkninger

Tabell 12 viser årlige merkostnader ved innføring av NIPT for påvisning av fosterets kjønn i helsetjenesten.

Tabell 12: *Budsjettmessige konsekvenser for 50 gravide som testes per år*

Hovedanalyse	Dagens praksis	«In-house» NIPT	NIPT utført av kommersielle aktører
Programkostnader total	103 309	299 900	378 656
Budsjettmessige konsekvenser	-	196 591	275 347

Ved beregning av totale kostnader for et program med NIPT «in-house» har vi inkludert kostnader knyttet til verifisering av jentefostre med ultralydundersøkelse i ca. uke 12. Disse kostnadene utgjør ca. 6% av de totale kostnadene for et program med NIPT.

Etiske aspekter

METODE

Vi belyser her etiske aspekter ved bruk av NIPT for kjønnsbestemmelse av foster. Vi baserer oss på en metode for vurdering av etiske aspekter ved helsetiltak som er utviklet for Kunnskapssenteret (44). Målsettingen er å belyse etiske utfordringer knyttet til helsetiltaket (NIPT for kjønnsbestemmelse) gjennom en rekke etisk relevante spørsmål, der man også tar hensyn til den konteksten helsetiltaket inngår i.

RESULTATER

NIPT gir opphav til en rekke etiske utfordringer. De etiske utfordringene er nokså inngående beskrevet i Folkehelseinstituttets rapport om NIPT for påvisning av trisomi 13, 18 og 21 (25). Vi velger ikke å gjenta hele den etiske gjennomgangen her, men oppfordrer leseren til å se disse to i sammenheng. I denne rapporten vil vi kun trekke frem særskilte etiske aspekter ved NIPT for kjønnsbestemmelse av foster – det som eventuelt skiller det fra noe av det vi trakk frem i den tidligere og mer generelle etiske analysen rundt NIPT.

NIPT for kjønnsbestemmelse av foster og berørte parter

I rapporten om NIPT for påvisning av trisomi (25), brukte vi mye plass på å beskrive den norske debatten om fosterdiagnostikk hvor funksjonshemmede og deres pårørende har vært ansett som berørte parter, i tillegg til de gravide. Fosterdiagnostikken har blitt hevdet å sende sårende signaler til mennesker med de aktuelle diagnosene og deres familier, og politikerne har vært tilbakeholdne med å legge til rette for et tilbud til alle gravide som kunne tolkes som et angrep på grupper av mennesker.

Et interessant aspekt ved debatten er imidlertid at dette synes å gjelde i stor grad for trisomi 21 - Downs syndrom – men i liten grad for en hel rekke andre diagnoser. For kjønnsbundne sykdommer har det sjelden eller aldri vært et stort tema, verken fra pasienter, pårørende eller politikere at fosterdiagnostikken krenker eller sårer denne gruppen. Dette kan tyde på at det ikke står det samme på spill ved NIPT for kjønnsbundne sykdommer som ved NIPT for trisomi 21.

X-bundet recessiv sykdom går i familier. Ulikt trisomier som er spontant oppståtte, finnes det da en bevissthet rundt sykdom og bærerstatus i en del av familiene. Tilbudet av fosterdiagnostikk retter seg inn mot disse som er oppmerksomme på sin bærerstatus, samt de som allerede har fått et barn med kjønnsbundet sykdom. Dette er en liten og avgrenset gruppe, men hvor risikoen er høy.

Mens NIPT ved Downs syndrom og trisomier utfordrer det etablerte alderskriteriet i fosterdiagnostikken, synes ikke et tilbud av NIPT ved kjønnsbundne sykdommer å ha noen slike effekter. NIPT vil her primært bidra med en reduksjon i antallet invasive tester for denne avgrensede gruppen, noe som må sies å være i kvinnenenes og familienes interesse. Faren for «rutinisering» av testen, som vi beskrev som et sentralt anliggende i litteraturen rundt NIPT og trisomi-testing, synes heller ikke like stor siden bærerstatus for kjønnsbundet sykdom synes å måtte innebære en helt annen risikobevissstet enn «høy alder».

Kjønnsbestemmelse av fosteret - utilsiktede følger

Den mest iøynefallende etiske utfordringen ved kjønnsbestemmelse av fosteret, synes å ligge i nettopp dette uttrykket. Kjønnsbestemmelse av fosteret kan ha to formål. Det ene handler om å identifisere fosterets kjønn fordi man ikke ønsker barn med en alvorlig arvelig sykdom. Det andre handler om å identifisere fosterets kjønn fordi man ikke ønsker barn med «feil» kjønn. I denne rapporten er det selvsagt det første alternativet som utredes. De to har lite til felles, annet enn at påvisning av fosterets kjønn står sentralt i begge to.

Som vi beskrev i rapporten om NIPT og trisomier (25), så kan man se for seg at NIPT bidrar til økt forekomst av kjønnsbestemte aborter på ikke-medisinske grunner. Dette kan skje ved at NIPT tas i bruk som DTC-test (direct to consumer) med assistanse fra norske leger (for å foreta blodprøven). Gravide kvinner kan da få svar på hvilket kjønn barnet har innen grensen for selvbestemt abort, og treffe de valg de selv måtte ønske. Ingen ting tyder på at kjønnsbestemte aborter vil skje i store antall i et likestilt land som Norge, men teknologien gjør det nå mulig.

Samtidig vil slik bruk av NIPT med tanke på kjønnsbestemt abort av «sosiale» grunner, ikke være en aktuell bruk av denne teknologien i Norge. Mange vil mene at den ville representere et misbruk. Spørsmålet er da om denne «utilsiktede» bruken av testen, blir mer sannsynlig dersom NIPT tilbys for kjønnsbestemmelse av fosteret med tanke på arvelig sykdom. Vi har ingen grunner til å tro det i et land som Norge. En rekke teknologier og tester som har den samme dobbeltfunksjonen, eksempelvis PGD (preimplantasjonsdiagnostikk), har blitt tilbudt i det norske helsevesenet tidligere uten at man har kunnet påvise en glidning fra den «akseptable» bruken til den «dårlige». Tilbudet finnes riktignok ute i verden (på Internett), men nøyaktig det samme tilbudet vil eksistere uavhengig av om man i Norge velger å tilby NIPT for kjønnsbundne sykdommer eller ei.

Diskusjon

Hovedfunn

Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

NIPT er en test som kan brukes for å identifisere fosterets kjønn hos gravide med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom. En systematisk oversikt fra 2016 (45) viser at testens diagnostiske nøyaktighet er svært høy (sensitivitet 98,9 %, spesifisitet 99,6 %, PPV 99,6 %, NPV 98,8 %).

Tidspunktet (gestasjonsalder) for når NIPT blir tatt er avgjørende for testens diagnostiske nøyaktighet. Mens testens sensitivitet før svangerskapsuke 7 er lav, er sensitiviteten ved slutten av første trimester (7-12 uke) tilsvarende høy som ved begynnelsen av annen trimester (13-20 uke). Prøvetaking fra og med 7. uke, når det er tilstrekkelig mengde av fosterets cfDNA i morens blod, vil derfor gi sikrere resultat enn før uke 7 (31).

Basert på testens sensitivitet og spesifisitet (45), i norsk populasjon vil 490 av 1 000 invasive tester som foretas hos gravide unngås dersom NIPT brukes for å bestemme fosterets kjønn før henvisning til invasiv testing. Tallet tar ikke hensyn til inkonklusive prøver.

Rapportering av inkonklusive prøvesvar på tvers av studier er mangelfull. Basert på de studiene som har rapportert inkonklusive prøver i de fire identifiserte systematiske oversiktene (5;30;31;45), kan man anslå at inkonklusive svar forekommer ved rundt 10-20 % av NIPT-prøvene. Ved slike prøvesvar kan den gravide kvinnen tilbys å ta en ny blodprøve eller bli henvist til en invasiv test.

Hovedfunnene fra den helseøkonomiske evalueringen

Kostnadsanalysen tilsier at 21 av 50 gravide vil unngå invasiv testing per år. Når testen analyseres ved norske sykehus, vil merkostnad per gravid kvinne som testes være ca. 3 900 norske kroner sammenlignet med dagens praksis. Dette medfører merkostnad på ca. 9 400 norske kroner per unngått invasiv test. Den totale årlige merkostnaden for helsetjenesten ved å innføre NIPT for påvisning av fosterets kjønn, anslår vi til 197 000 kroner. På grunn av usikkerhet rundt prisen til NIPT, bør resultatene tolkes med forsiktighet. Usikkerheten skyldes blant annet kostnader i form av opplæring, etablering av

prosedyre og økt bemanning, samt en mulig akkreditering av analysen (48). Kostnadene ved å sende prøvene til kommersielle aktører i utlandet skiller seg ikke vesentlig fra «in-house» estimatet.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Kvaliteten på forskningsresultatene om diagnostisk nøyaktighet fra de systematiske oppsummeringene

Vi har i denne metodevurderingen valgt å rapportere resultater fra oversikten til Mackie et al. fra 2016 (45), da denne ble vurdert til å være den eneste av høy metodisk kvalitet og den nyeste blant de fire identifiserte oversiktene (5;30;31;45). Oversikten omfatter til sammen 60 studier og resultater fra totalt 11 179 NIPT-prøver. Samtlige studier er kohortstudier som er et egnet studiedesign ved evaluering av diagnostisk nøyaktighet. Kvalitetsvurderingen av studiene, utført av oversiktsforfatterne, viser at risikoen for systematiske feil er lav blant de fleste av disse, og dermed ble alle 60 studiene inkludert i analysen. Basert på vår GRADE-vurdering (gradering av kvaliteten på dokumentasjonen), har vi stor tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet oppgitt i oversikten ligger nær de «sanne» verdiene.

Mackie et al. (45) rapporterer i tillegg at de utførte et oppdateringssøk etter at analysene var gjort, mens de ventet på at oversikten deres skulle bli godkjent for publisering. Dette søket identifiserte ytterligere kohortstudier om NIPT for kjønnsbestemmelse, som til sammen omfattet prøver fra totalt 436 gravide kvinner. Ifølge oversiktsforfatterne ville inklusjon av disse nyere studier ikke påvirket hverken oversiktens resultater eller konklusjoner. De tre andre oversiktene vi identifiserte i vår metodevurdering (5;30;31) viser også samme gode resultater for diagnostisk nøyaktighet.

Oversikten til Devaney et al. fra 2011 (31) som vi har brukt for å rapportere testens diagnostisk nøyaktighet knyttet til gestasjonsalder og type analyseprøve, inkluderer alle typer studiedesign. Oversikten omfatter totalt 57 studier og prøver fra 6541 gravide kvinner, hvorav henholdsvis 30 og 52 ble inkludert i subgruppeanalysene. Kvalitetsvurdering av studiene, utført av oversiktsforfatterne, viste at det fantes kvalitetsforskjeller, men på grunn av at forskjellene ikke var signifikante, ble alle datasettene/studiene inkludert i analysen. Vi vurderte oversikten til å ha middels metodisk kvalitet. Basert på vår GRADE-vurdering (gradering av kvaliteten på dokumentasjonen), har vi moderat eller høy tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet knyttet til gestasjonsalder og type analyseprøve ligger nær de «sanne» verdiene.

Resultatenes betydning for praksis

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret er svært høy (45). Implementering av NIPT vil redusere antall invasive tester som foretas ettersom kun

gravide som bærer guttefostre henvises videre til invasiv testing for å få undersøkt sykdomsallelet. Potensielt kan man anta at 42 % av de invasive testene som utføres årlig hos denne gruppen gravide i Norge, vil kunne unngås dersom NIPT ble innført.

Studier utført i land hvor NIPT for kjønnsbestemmelse er innført per i dag kan gi et visst bilde av antall unngåtte invasive tester ved bruk av NIPT i en klinisk praksis. En studie fra Nederland (52), basert på 156 gravide testet i perioden 2003-2009, viser en 41 % reduksjon av invasive tester hos gravide med økt risiko for X-bundet sykdom, grunnet NIPT. En lignende undersøkelse fra Storbritannia (33), basert på 528 gravide testet i perioden 2006-2009, viser at totalt 32,9 % av gravide med økt risiko for kjønnsbundet sykdom (inkludert hemofili) gjennomgikk invasiv testing etter NIPT. Dette tilsier en reduksjon på 67,1 %. Hvorvidt disse tallene gjenspeiler antall unngåtte invasive tester i dagens klinisk praksis som omfatter rutinemessig bruk av NIPT som diagnostisk test for kjønnsbestemmelse, er usikkert.

Sammenlignet med invasive tester, kan NIPT tas tidligere i svangerskapet og medfører ingen risiko for abortering av fosteret (29). Risikoen for spontanabort ved invasive tester har vært antatt å være 0,5-1,0 % (22). Ved en eventuell innføring av NIPT som en diagnostisk test for kjønnsbestemmelse, vil bortfall av risiko hos kvinnen og fosteret imidlertid gå på bekostning av litt lavere diagnostisk treffsikkerhet.

Feilaktig klassifisering av jentefostre som guttefostre (falskt positive) vil innebære at et lite antall gravide vil måtte gjennomgå unødvendig invasiv testing. Bortsett fra NIPT-testen, vil forløpet hos disse gravide prinsipielt ikke være noe annerledes enn dagens praksis, hvor alle gravide blir henvist direkte til invasiv testing, uavhengig av fosterets kjønn. For å redusere antall falskt positive svar, anbefales det å utføre en ultralydundersøkelse før prøvetaking for å utelukke flerlingesvangenskap (33) og for å oppdage såkalt «vanishing (male) twin» (34).

Feilaktig klassifisering av guttefostre som jentefostre (falskt negative) vil derimot kunne føre til at man ikke oppdager riktig kjønn før senere i svangerskapet eller ved fødsel. Innføring av en ekstra ultralydundersøkelse hos gravide som har fått et negativt prøvesvar, tilsvarende praksisen i Storbritannia (38), kan bidra til å identifisere slike falskt negative tilfeller. For å unngå falskt negative tilfeller, er det avgjørende at testen tas på et tidspunkt der det er tilstrekkelig mengde av fosterets cellefrie DNA i morens blodbane. En ultralydundersøkelse før prøvetaking vil bidra til å estimere nøyaktig svangerskapsuke (33). Det er i tillegg behov for å utvikle gode metoder og kriterier for validering av negative resultater (31;52).

Genetisk veiledning og grundig diskusjon med den gravide og partneren er anbefalt før NIPT (53). Foreldre bør informeres om testens treffsikkerhet og om behovet for å ta en ny test (eller eventuelt en invasiv test) dersom testen skulle returneres med et inkonklusivt svar (33). Det kan også være hensiktsmessig å gi informasjon om mulige årsaker til inkonklusive svar. For eksempel, er den føtale fraksjonen av alt cellefritt DNA i blodet lavere hos overvektige kvinner, noe som kan øke sjansen for å motta et inkonklusivt svar (27;53).

Kjønnsbestemmelse av fosteret kan ha to formål. Det ene handler om å identifisere fosterets kjønn fordi man ikke ønsker barn med en alvorlig arvelig sykdom. Det andre handler om å identifisere fosterets kjønn fordi man ikke ønsker barn med «feil» kjønn. I denne rapporten er det det første alternativet som utredes. De to har lite til felles, annet enn at påvisning av fosterets kjønn står sentralt i begge to. Utfordringen med den lette tilgjengeligheten av NIPT over Internett er trolig vesentlig større i de deler av verden hvor kjønnsbaserte aborter utføres av religiøse, kulturelle eller politiske grunner (54). Det vil neppe bli en stor strøm av norske gravide som søker informasjon om fosterets kjønn med tanke på å vurdere abort, men muligheten er tilstede.

Det foregår også forskning på bruk av urin (istedenfor blod) ved NIPT. Forskningsresultatene fra den systematiske oversikten til Devaney et al. fra 2011 (31) viser at urinprøve foreløpig ikke er en aktuell analysemetode ved NIPT på grunn av testens dårlige diagnostiske nøyaktighet. En prospektiv kasus-kontroll studie fra 2016 (55) som har undersøkt diagnostisk nøyaktighet ved bruk av urinprøver i ulike gestasjonsalder hos 160 gravide, bekrefter denne konklusjonen. Dersom urin imidlertid senere skulle vise seg å bli en jevnbyrdig analysemetode med plasma og serum, vil et slikt fremskritt gjøre tilgjengeligheten til NIPT over Internett enda lettere for norske gravide og bidra ytterligere til etiske utfordringer knyttet til kjønnsbestemmelse av fosteret.

I vår kostnadsanalyse har vi fulgt den gravide fram til avgjørelsen av fosterets kjønn. Kostnader og helseeffekter utover dette er ikke inkludert i analysen. Kostnader knyttet til eventuelle bivirkninger av de aktuelle prosedyrene, som spontanabort eller lekkasje av fostervann er ikke inkludert, siden slike hendelser er svært sjeldne (25). Vi anser helsetjenesteperspektivet som det mest relevante perspektivet for vår bestiller - Beslutningsforum i Nye metoder. Utover dette vurderte vi de mulige kostnadene utenfor helsetjeneste som svært lave og derfor neglisjerbare.

Pris for NIPT for kjønnstesting er en avgjørende parameter i analysen. Så vidt vi vet, tilbyr ingen laboratorier i Norge en slik test i dag. Prisen som er brukt i analysen er et estimat basert på opplysninger fra Avdeling for medisinsk genetikk fra OUS (18;48) for en «in-house» test. Det er derfor en viss usikkerhet knyttet til både prisen og gjennomførbarheten av NIPT for kjønnstesting i norsk setting. Kostnader forbundet med eventuell etablering av tilbudet i Norge utgjør en vesentlig andel av totalprisen per test de første årene. Etter avskrivningstiden blir sannsynligvis kostnader per enkelt test lavere. Fagmiljøet påpeker i tillegg at det kan være utfordrende å holde en tilstrekkelig kompetanse med kun 50 prøver årlig (48).

Kunnskapshull

Forskningsresultatene knyttet til testens diagnostisk nøyaktighet for kjønnsbestemmelse er robuste. Vi har derfor ikke grunnlag til å tro at nye studier vil endre konklusjonen i denne rapporten.

Konklusjon

NIPT er en test som kan brukes for å identifisere fosterets kjønn i graviditeter med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom. Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret er svært høy. Prøvetaking fra og med 7. svangerskapsuke, når det er tilstrekkelig mengde av fosterets cfDNA i morens blod, gir sikrere resultat enn prøvetaking før uke 7. Implementering av NIPT vil potensielt kunne redusere 42 % av invasive tester som foretas hos denne gruppen gravide, ved at kun gravide kvinner som bærer guttefostre vil bli henvist til invasiv testing.

Når testen analyseres ved norske sykehus, vil merkostnad per gravid kvinne som testes være ca. 3 900 norske kroner sammenlignet med dagens praksis. Dette medfører merkostnad på ca. 9 400 norske kroner per unngått invasiv test. Kostnadene ved å sende prøvene til kommersielle aktører i utlandet skiller seg ikke vesentlig fra estimatene ved norske sykehus. Den totale årlige merkostnaden for helsetjenesten ved å innføre NIPT for påvisning av fosterets kjønn for den aktuelle populasjonen av ca. 50 gravide, anslår vi til 197 000 norske kroner.

Referanser

1. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). LOV-2003-12-05-100.
2. Braaten Ø. Personlig kommunikasjon med Øivind Braaten, overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF. 2016.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):16-26.
4. Bioteknologirådet. Fosterdiagnostikk: evaluering av bioteknologiloven kapittel 4 I: Evaluering av bioteknologiloven 2014-2015. Oslo: Bioteknologirådet; 2015. Tilgjengelig fra: <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2015/08/Evaluering-av-bioteknologiloven.pdf>
5. Wright CF, Wei Y, Higgins JP, Sagoo GS. Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA a review and meta-analysis. *BMC Res Notes* 2012;5(2):476.
6. Heiberg A. Genetikk [nettside]. Foreningen Store norske leksikon [oppdatert 27. januar 2016; lest 19. august 2016]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/genetikk>
7. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42(5):677-93.
8. Fødte, 2015 [nettside]. Statistisk sentralbyrå [oppdatert 9. mars 2016; lest 12. september 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/fodte/>
9. Annexstad EJ, Lund-Petersen I, Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(14):1361-4.
10. Annexstad E. Duchenne muskeldystrofi [nettside]. Oslo universitetssykehus [oppdatert August 2013; lest 19. august 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/diagnoser-og-sykdommer/duchenne-muskeldystrofi>
11. Duchennes muskeldystrofi [nettside]. Norsk Helseinformatikk [oppdatert 2. desember 2015; lest 19. august 2016]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/barn/sykdommer/duchennes-muskeldystrofi-7013.html?page=all>
12. Hemofili [nettside]. Norsk Helseinformatikk [oppdatert 2. januar 2014; lest 19. august 2016]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/barn/sykdommer/blodersykdom-hemofili-1064.html?page=all>
13. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - alvorlig grad [nettside]. Oslo universitetssykehus [oppdatert 3. oktober 2013; lest 19. august 2016]. Tilgjengelig fra: <http://sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Hemofili%20alvorlig%20grad&aid=8549>
14. Gedde-Dahl T. Human genetikk [nettside]. Foreningen Store norske leksikon [oppdatert 1. juni 2016; lest 19. august 2016]. Tilgjengelig fra: https://snl.no/human_genetikk

15. Lim JH, Park SY, Ryu HM. Boy or girl? the implications of using cell-free fetal DNA to decide fetal sex. *Expert Review of Obstetrics and Gynecology* 2012;7(3):193-5.
16. Haugen G, Blaas H, Braaten Ø, Sande R. Prenatal diagnostikk. I: *Veileder i fødselshjelp* 2014. Norsk gynekologisk forening; 2014. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Prenatal-diagnostikk/>
17. Houge G. Personlig kommunikasjon med Gunnar Houge, seksjonsoverlege ved Senter for medisinsk genetikk, Helse Bergen HF Haukeland universitetssjukehus. 2016.
18. Rødningen O. Personlig kommunikasjon med Olaug Rødningen, overingeniør, KLM Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus HF. 2016.
19. Thyssen F. Personlig kommunikasjon med Frances Thyssen, avdelingsleder for Medisinsk genetisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge HF 2016.
20. Haugen G. Morkakeprøve [nettside]. Oslo universitetssykehus [oppdatert 28. februar 2014 lest 23. september 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/unders%C3%B8kelses/morkakepr%C3%B8ve>
21. Haugen G. Fostervannsprøve [nettside]. Oslo universitetssykehus [oppdatert 23. februar 2014; lest 23. september 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/unders%C3%B8kelses/fostervannspr%C3%B8ve>
22. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
23. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(1):19-24.
24. Arentz-Hansen H, Brurberg KG, Kvamme MK, Stoinska-Schneider A, Hofmann B, Ormstad SS, et al. Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 25-2014.
25. Juvet LK, Ormstad SS, Schneider AS, Solberg B, Arentz-Hansen H, Kvamme MK, et al. Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2016.
26. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev* 2007;83(9):563-6.
27. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33(7):662-6.
28. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64(1):218-24.
29. Colmant C, Morin-Surroca M, Fuchs F, Fernandez H, Senat MV. Non-invasive prenatal testing for fetal sex determination: is ultrasound still relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171(2):197-204.
30. The Swedish Council on Health Technology Assessment. [Analysis of fetal DNA in maternal blood: non-invasive fetal diagnostic tests for blood group and sex determination]. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU); 2011.
31. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(6):627-36.
32. 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.

33. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, et al. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet* 2011;80(1):68-75.
34. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):139-51.
35. Mackie A. Using cell-free fetal DNA as a diagnostic and screening test: current understanding and uncertainties. *BJOG* 2016.
36. NIPD for fetal sex determination: a guide for patients and healthcare professionals [nettside]. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust [oppdatert 2014; lest 23. september 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.rapid.nhs.uk/guides-to-nipd-nipt/nipd-for-fetal-sex-determination/>
37. About the RAPID project: outcome [nettside]. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust [oppdatert 2014; lest 23. september 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.rapid.nhs.uk/about-rapid/outcome/>
38. Burton H, Farndon, Westwood J, Chitty L. Cell-free fetal DNA for fetal sex determination in sex-linked genetic disorders: guidance for commissioners and public health. PHG Foundation, RAPID team and the NHS National Genetics Education and Development Centre (NGEDC); 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.rapid.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/12/RAPID-commissioning-guide.pdf>
39. Henneman L. Personlig kommunikasjon med Lidewij Henneman, Associate Professor, Department of Clinical Genetics, section Community Genetics, EMGO+ Institute, VU University Medical Center, Nederland. 2016.
40. Brot C. Personlig kommunikasjon med Christine Brot, overlege ved Sundhedsstyrelsen, Danmark. 2016.
41. Saalasti-Koskinen U. Personlig kommunikasjon med Ulla Saalasti-Koskinen, forsker ved The National Institute for Health and Welfare (THL), Finland. 2016.
42. Lintamo L. Personlig kommunikasjon med Laura Lintamo, utredare, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Sverige. 2016.
43. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11(2):88-94.
44. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
45. 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* 2016.
46. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-1985.
47. Helsedirektoratet. Regelverk Innsatsstyrt finansiering 2016. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. IS-2417.
48. Thorsen J. Personlig kommunikasjon med Jim Thorsen, enhetsleder, Enhet for generell genetik, Avdeling for medisinsk genetik, Oslo Universitetssykehus HF. 2016.
49. Wilhelmsen LÅF. Personlig kommunikasjon med Liv Åse Flo Wilhelmsen, konstituert seksjonsleder, Seksjon for Økonomistyring, Haukeland universitetssykehus. 2016.
50. Chandler N. Personlig kommunikasjon med Natalie Chandler, Senior Clinical Scientist, NE Thames Regional Genetics Laboratory, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, Storbritannia. 2016.
51. QuickPack-Ekspress til utlandet [nettside]. Posten [oppdatert 2016; lest 17. august 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.posten.no/produkter-og-tjenester/pakker/quickpack-kontant>

52. Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC, Bossers B, van Erp F, de Haas M. Reliability of fetal sex determination using maternal plasma. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):117-26.
53. Introduction to NIPD/NIPT: a guide for patients and healthcare professionals [nettside]. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust [oppdatert 2014; lest 23. september 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.rapid.nhs.uk/guides-to-nipd-nipt/introduction/>
54. Chandrasekharan S, Minear MA, Hung A, Allyse M. Noninvasive prenatal testing goes global. *Sci Transl Med* 2014;6(231):231fs15.
55. Shaban MM, Salah Eldin NM, Kandil HO, Aly Hassan Z, Rabie WA, Elgarf W, et al. Maternal urinary cell free fetal DNA in relation to gestational age. *Middle East Fertility Society Journal* Under publisering 2016.

Vedlegg

Vedlegg 1. Ordliste over statistiske uttrykk

Falsk positiv rate (FP rate)	Et ukorrekt positivt funn. I diagnostiske tester: en konklusjon om at en person lider av en sykdom eller tilstand som det testes for, mens dette i virkeligheten ikke er tilfellet.
Konfidensintervall (KI)	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Meta-analyse	Statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere resultatene av inkluderte studier.
Negativ prediktiv verdi (NPV)	Et mål på nytten av en screeningtest/diagnostisk test. Angir andelen av dem som har et negativt testresultat som ikke har sykdommen. Kan tolkes som sannsynligheten for at et negativt testresultat er korrekt. Beregnes slik: $NPV = \frac{\text{antall med negativt testresultat uten sykdommen}}{\text{antall med negativt testresultat}}$.
Negativ likelihood ratio (LR-)	Ratio som angir sannsynligheten for å få et negativt testresultat dersom en sykdom eller tilstand foreligger, i forhold til å få samme testresultat dersom sykdom ikke foreligger. $LR- = \frac{1 - \text{sensitivitet}}{\text{spesifisitet}}$.
NR	Forkortelse for «Not Reported». Brukes når informasjonen ikke er oppgitt i de inkluderte publikasjonene.
Positiv prediktiv verdi (PPV)	Et mål på nytten av en screeningtest/diagnostisk test. Det er andelen av de som har et positivt testresultat som har sykdommen, og kan tolkes som sannsynligheten for at et positivt testresultat er korrekt. Verdien beregnes slik: $PPV = \frac{\text{antall med positivt testresultat som har sykdommen}}{\text{antall med positivt testresultat}}$.
Positiv likelihood ratio (LR+)	Ratio som angir sannsynligheten for å oppnå et positivt testresultat dersom en sykdom eller tilstand foreligger i forhold til å få samme testresultat dersom sykdom ikke foreligger. $LR+ = \frac{\text{sensitivitet}}{1 - \text{spesifisitet}}$.

Prevalens	Uttrykk for hvor mange personer med en gitt sykdom som finnes på et gitt tidspunkt i en gitt befolkning (eller definert befolkningsgruppe, for eksempel gravide mellom 20 og 30 år). Eksempel: hvor mange personer i en by har en spesiell sykdom på et gitt tidspunkt.
Sensitivitet	Et mål på en tests evne til korrekt å oppdage mennesker med en sykdom. Det er andelen av personer med sykdommen som faktisk identifiseres med testen. Beregnes slik: sensitivitet = antall med sykdom som har en positiv test/antall med sykdom.
Spesifisitet	Et mål på en tests evne til korrekt å identifisere mennesker som ikke lider av en sykdom. Det er andelen av personer som ikke lider av sykdommen, som faktisk identifiseres med testen. Det er det motsatte av falsk positiv rate (FPR=1- spesifisitet). Beregnes slik: spesifisitet = antall som ikke lider av sykdommen identifisert via en negativ test/antall som ikke lider av sykdommen.

Vedlegg 2. Søkestrategi

Kontaktperson: Lene Kristine Juvet

Søk: Sari Susanna Ormstad, oppdateringssøk v/Elisabet Hafstad

Database: The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Dato: 27.05.2015

Antall treff: Søk 1: 0; Søk 2: 5; Søk 3: 0

Søk 1:

Keywords: nipt nipt (kombinert med OR)

Søk 2:

Keywords: non-invasive prenatal (kombinert med AND)

Søk 3:

Keywords: noninvasive prenatal (kombinert med AND)

Database: PROSPERO

Dato: 27.05.2015

Antall treff: Søk 1: 2; Søk 2: 3; Søk 3: 1

Søk 1: nipt (All fields) OR nipt (All fields)

Søk 2: non-invasive (All fields) AND prenatal (All fields)

Søk 3: noninvasive (All fields) AND prenatal (All fields)

Database: Epistemonikos

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 110 (Overview: 2; Structured summary: 17; Systematic review: 91)

Kommentar: Søket ble avgrenset til publikasjonsårene 2010-2015.

Title OR Abstract: nipt OR nipt OR (“non-invasive” AND prenatal) OR (noninvasive AND prenatal)

OR

Title OR Abstract: (fetal AND dna) OR (foetal AND dna) OR (fetal AND “nucleic acid”) OR (fetal AND “nucleic acids”) OR (foetal AND “nucleic acid”) OR (foetal AND “nucleic acids”) OR ffdna OR fdna OR cffdna OR “cff-dna” OR “cell-free dna”

OR

Title OR Abstract: (((maternal OR pregnan*) AND (blood OR serum OR plasma)) OR genotyp* OR genogroup* OR typing OR (genetic AND (test* OR screening))) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal))

Database: The Cochrane Library:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Issue 5 of 12, May 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database (HTA), Issue 2 of 4, April 2015

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 106 (CDSR: 79; DARE: 14; HTA: 13)

1. (((non next invasive) or noninvasive) near/2 prenatal) or nipt or nipt:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
2. MeSH descriptor: [Cell-Free System] this term only
3. ((fetal or foetal) near/6 dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4. ((fetal or foetal) next (nucleic next acid*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5. ffdna or fdna or cffdna or (cff next dna) or (cell next free next dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6. #2 or #3 or #4 or #5
7. (maternal near/2 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8. (pregnan* near/3 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9. #7 or #8
10. genotyp* or genogroup* or typing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11. (genetic near/2 (test* or screening)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

12. #10 or #11
13. fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto or fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal or prenatal or antenatal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14. #9 and #13
15. #12 and #13
16. #1 or #6 or #14 or #15 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Database: CRD databaser:

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 45 (DARE: 23; HTA: 22)

1. (nipd OR nipt OR (non-invasive NEAR2 prenatal) OR (noninvasive NEAR2 prenatal))
2. MeSH DESCRIPTOR Cell-Free System
3. ((fetal NEAR6 dna) OR (foetal NEAR6 dna) OR fetal nucleic acid* OR foetal nucleic acid* OR ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)
4. #2 OR #3
5. MeSH DESCRIPTOR Maternal Serum Screening Tests
6. MeSH DESCRIPTOR Genotyping Techniques
7. MeSH DESCRIPTOR Genotype
8. MeSH DESCRIPTOR Genetic Testing
9. ((maternal NEAR2 (blood OR serum OR plasma)) OR (pregnan* NEAR3 (blood OR serum OR plasma)) OR genotyp* OR genogroup* OR typing OR (genetic NEAR2 (test* OR screening)))
10. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11. MeSH DESCRIPTOR Maternal-Fetal Exchange
12. MeSH DESCRIPTOR Fetomaternal Transfusion
13. MeSH DESCRIPTOR Fetal Blood
14. MeSH DESCRIPTOR Fetus
15. MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis
16. MeSH DESCRIPTOR Prenatal Care
17. (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal)
18. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. #10 AND #18
20. #1 OR #4 OR #19

21. (#1 OR #4 OR #19) IN DARE, HTA FROM 2010 TO 2015

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (May Week 3 2015; May 26, 2015)

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 127

1. (nipd or nipt).tw.
2. ((non-invasive or noninvasive) adj2 prenatal).tw.
3. 1 or 2
4. Cell-Free System/
5. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.
6. ((fetal or foetal) adj nucleic acid*).tw.
7. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
8. 4 or 5 or 6 or 7
9. Maternal Serum Screening Tests/
10. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.
11. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
12. 9 or 10 or 11
13. Genotype/ or Genotyping Techniques/ or Genetic Testing/
14. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.
15. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
16. 13 or 14 or 15
17. Maternal fetal exchange/ or Fetomaternal Transfusion/ or Fetal Blood/ or Fetus/ or Prenatal Diagnosis/ or Prenatal Care/
18. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
19. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
20. (prenatal or antenatal).tw.
21. 17 or 18 or 19 or 20
22. 12 and 21
23. 16 and 21
24. 3 or 8 or 22 or 23
25. "2010".yr.
26. "2011".yr.
27. "2012".yr.
28. "2013".yr.
29. "2014".yr.
30. "2015".yr.

31. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
32. 24 and 31
33. ((systematic* adj2 review*) or meta-anal*).mp. or (review.mp. and (pubmed or medline).ab.) or ((systematic* or database* or literature) adj2 search*).mp.
34. 32 and 33

Database: Ovid Embase 1974 to 2015 May 26

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 235

1. noninvasive prenatal diagnosis/
2. (nipd or nipt).tw.
3. ((non-invasive or noninvasive) adj2 prenatal).tw.
4. 1 or 2 or 3
5. non invasive procedure/ or non invasive measurement/
6. prenatal.tw.
7. 5 and 6
8. 4 or 7
9. cell free system/ or cell free fetal dna/
10. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.
11. ((fetal or foetal) adj nucleic acid*).tw.
12. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
13. 9 or 10 or 11 or 12
14. maternal serum screening test/ or maternal blood/ or maternal plasma/ or maternal serum/
15. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.
16. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
17. 14 or 15 or 16
18. genotype/ or genotyping technique/ or genetic screening/
19. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.
20. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
21. 18 or 19 or 20
22. fetomaternal transfusion/ or fetus blood/ or fetus blood sampling/ or fetus/ or prenatal diagnosis/ or prenatal care/ or prenatal screening/
23. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
24. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
25. (prenatal or antenatal).tw.
26. 22 or 23 or 24 or 25
27. 17 and 26

28. 21 and 26
29. 8 or 13 or 27 or 28
30. "2010".yr.
31. "2011".yr.
32. "2012".yr.
33. "2013".yr.
34. "2014".yr.
35. "2015".yr.
36. 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37. 29 and 36
38. ((systematic* adj2 review*) or meta-anal*).mp. or (review.mp. and (pubmed or medline).ab.) or ((systematic* or database* or literature) adj2 search*).mp.
39. 37 and 38

Database: PubMed

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 13

Kommentar: Søket i PubMed ble begrenset til publikasjoner som er «Epub ahead of print» for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som ikke var inkludert i Ovid MEDLINE på søketidspunktet.

systematic[sb] AND ((((((non-invasive AND prenatal) OR (noninvasive AND prenatal) OR nipd OR nipt) OR (((fetal OR foetal) AND (dna OR nucleic acid*)) OR (ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)) OR (((maternal OR pregnan*) AND (blood OR plasma OR serum)) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal)) OR (((genotyp* OR genogroup* OR typing) OR (genetic AND (test* OR screening))) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal))) AND pubstatusaheadofprint))

Resultater fra oppdateringssøket 05.02.2016:

Database	Antall treff
The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database	Søk 1: 2; Søk 2: 4; Søk 3: 1
PROSPERO	Søk 1: 4; Søk 2: 6; Søk 3: 1
Epistemonikos	42 (Broad Synthesis: 2; Structured summary: 0; Systematic review: 40)
Cochrane Library:	82 (CDSR: 82; DARE: 0; HTA: 0)

CDSR: Issue 2 of 12, February 2016 DARE: Issue 2 of 4, April 2015 HTA: Issue 1 of 4, January 2016	
CRD databaser: DARE og HTA	4 (DARE: 0; HTA: 4)
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (January Week 4 2016; Feb 04, 2016)	35
Ovid Embase 1974 to 2016 February 04	49
PubMed	11
Totalt	241

Detaljer rundt hvordan de opprinnelige søkestrategiene ble oppdatert (tidsavgrensninger) kan fås ved å kontakte prosjektlederen.

Vedlegg 3. Sjekkliste for systematiske oversikter

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar</i>				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar</i>				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
<i>Kommentar</i>				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
<i>Kommentar</i>				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
<i>Kommentar</i>				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
<i>Kommentar</i>				
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
<i>Kommentar</i>				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
<i>Kommentar</i>				

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Vedlegg 4. Ekskluderte publikasjoner

Referanse	Eksklusjonsgrunn
Allahbadia 2015	Lederartikkel
Lim et al. 2012	Lederartikkel

Vedlegg 5. Kjennetegn ved de inkluderte oversiktene

Referanse	Tittel	Antall inkluderte studier	Antall tester utført (antall gravide testet)	Rapporterte utfall
Devaney 2011 (31)	Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis	57 studier; Alle typer studie-design; Studier av både høy, middels og lav kvalitet ble inkludert, da det ikke fantes signifikante forskjeller mellom disse.	(6541)	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet, spesifisitet, diagnostisk odds ratio, positive og negative prediktive verdier); Inkonklusive prøver Subgruppeanalyser på: gestasjonsalder, type analyseprøve, testmetode, genetiske markører og publikasjonsår
Mackie 2016 (45)	The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis	60 studier; Kohortstudier; Kvalitetsvurdering av studiene foretatt av oversiktsforfattere viste at risikoen for systematiske feil var lav blant de fleste av disse.	11 179	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet, spesifisitet, falskt positive og negative, diagnostisk odds ratio, positiv og negativ likelihood ratio); Inkonklusive prøver Subgruppeanalyse på: testmetode

SBU 2011 (30)	Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv forsterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning	3 studier; Alle typer studie-design; Kun studier av høy eller moderat kvalitet ble inkludert.	(1 109)	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet og spesifisitet) Inkonklusive prøver Ingen subgruppeanalyser
Wright 2012 (5)	Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA: a review and meta-analysis	90 studier; Alle typer studie-design; Ingen kvalitetsvurdering av studiene foretatt av oversiktsforfatterne.	10 587 (9 965)	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet og spesifisitet) Inkonklusive prøver Subgruppeanalyse på: gestasjonsalder, type analyseprøve, testmetode, genetiske markører, blodprøvevolum og publikasjonsår

Vedlegg 6. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (45) - based on prevalence data from Mackie et al. (45)

Sensitivity	0.99 (95% CI: 0.98 to 0.99)
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)

Prevalence	53%		
------------	-----	--	--

Outcome	No of studies (No of tests)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	60 studies (11179 tests)	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	524 (519 to 527)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								6 (3 to 11)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	60 studies (11179 tests)	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	468 (465 to 469)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								2 (1 to 5)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (45) - based on Norwegian prevalence data from 2015 (8)

Sensitivity	0.99 (95% CI: 0.98 to 0.99)	Prevalence	51.4%		
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)				

Outcome	No of studies (No of tests)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1 000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 51.4%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	60 studies (11179 tests)	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	508 (504 to 511)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								6 (3 to 10)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	60 studies (11179 tests)	cohort & case-control type studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	484 (481 to 485)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								2 (1 to 5)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.95 (95% CI: 0.95 to 0.96)
Specificity	0.99 (95% CI: 0.98 to 0.99)

Prevalence	53%		
------------	-----	--	--

Outcome	№ of studies (№ of datasets)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	52 studies (68 datasets)	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	506 (502 to 509)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								24 (21 to 28)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	52 studies (68 datasets)	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	463 (461 to 465)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								7 (5 to 9)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women (gestational age <7 weeks) carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.74 (95% CI: 0.65 to 0.82)
Specificity	0.99 (95% CI: 0.95 to 1.00)

Prevalence	53%		
------------	-----	--	--

Outcome	№ of datasets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE	
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision ¹	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%		
True positives (male fetus correctly classified as male)	4 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none ²	395 (345 to 437)	⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE	
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								135 (93 to 185)		
True negatives (female fetus correctly classified as female)	4 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none ²	466 (447 to 470)		⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								4 (0 to 23)		

1. Wide confidence interval
2. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women (gestational age 7-12 weeks) carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.95 (95% CI: 0.93 to 0.96)	Prevalences	53%		
Specificity	0.99 (95% CI: 0.98 to 0.99)				

Outcome	№ of data-sets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	21 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	502 (493 to 510)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								28 (20 to 37)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	21 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	465 (461 to 468)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								5 (2 to 9)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women (gestational age 13-20 weeks) carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.95 (95% CI: 0.94 to 0.97)	Prevalences	53%		
Specificity	0.99 (95% CI: 0.97 to 1.00)				

Outcome	№ of data-sets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	16 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	506 (496 to 515)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								24 (15 to 34)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	16 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	466 (458 to 469)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								4 (1 to 12)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT be used to diagnose fetal sex in pregnant women (gestational age >20 weeks) carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.99 (95% CI: 0.98 to 1.00)
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)

Prevalences	53%		
-------------	-----	--	--

Outcome	№ of datasets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	8 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	525 (518 to 528)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								5 (2 to 12)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	8 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	468 (463 to 470)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								2 (0 to 7)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT based on maternal plasma sample be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.96 (95% CI: 0.95 to 0.96)	Prevalences	53%		
Specificity	0.99 (95% CI: 0.98 to 0.99)				

Outcome	№ of data-sets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	55 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	507 (502 to 510)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								23 (20 to 28)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	55 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	464 (462 to 466)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								6 (4 to 8)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT based on maternal serum sample be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.97 (95% CI: 0.95 to 0.98)	Prevalences	53%		
Specificity	0.98 (95% CI: 0.96 to 0.99)				

Outcome	№ of data-sets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%	
True positives (male fetus correctly classified as male)	11 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	512 (502 to 519)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								18 (11 to 28)	
True negatives (female fetus correctly classified as female)	11 data-sets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none ¹	462 (452 to 467)	
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								8 (3 to 18)	

1. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT based on maternal whole blood sample be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.86 (95% CI: 0.78 to 0.92)	Prevalences	53%		
Specificity	0.92 (95% CI: 0.83 to 0.97)				

Outcome	№ of datasets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE	
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision ¹	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%		
True positives (male fetus correctly classified as male)	2 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none ²	454 (414 to 485)	⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE	
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								76 (45 to 116)		
True negatives (female fetus correctly classified as female)	2 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none ²	434 (391 to 458)		⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								36 (12 to 79)		

1. Wide confidence interval
2. Publication bias was not investigated in the systematic review.

Question: Should NIPT based on maternal urine sample be used to diagnose fetal sex in pregnant women carrying fetus at risk for an X-linked disorder? (31)

Sensitivity	0.41 (95% CI: 0.36 to 0.47)	Prevalences	53%		
Specificity	0.94 (95% CI: 0.90 to 0.97)				

Outcome	№ of datasets	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE	
			Risk of bias	In-directness	Incon-sistency	Im-precision ¹	Publi-cation bias	pre-test probability of 53%		
True positives (male fetus correctly classified as male)	4 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none ²	219 (191 to 249)	⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE	
False negatives (male fetus incorrectly classified as female)								311 (281 to 339)		
True negatives (female fetus correctly classified as female)	4 datasets	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none ²	441 (422 to 454)		⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE
False positives (female fetus incorrectly classified as male)								29 (16 to 48)		

1. Wide confidence interval
2. Publication bias was not investigated in the systematic review.

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Desember 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no