

# Prenatal diagnostikk

Birgitte Heiberg Kahrs [Birgitte.kahrs@stolav.no](mailto:birgitte.kahrs@stolav.no) St Olavs hospital HF og NTNU  
Guttorm Haugen, OUS og UiO  
Ragnar Sande, Stavanger Universitetssjukehus

## Søkestrategi

Lovdata, Helse og omsorgsdepartementet, Helsedirektorater, MFR, Pubmed,

**App søkeord:** Prenatal diagnostikk, fosterdiagnostikk, KUB-test, CVS, AC, NIPT,

## Definisjon

I Norge er prenatal diagnostikk lovregulert i “Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi” av 5. Desember 2003 (Bioteknologiloven). Kapittel 4 regulerer fosterdiagnostikk. I §4-1 defineres fosterdiagnostikk som: “Med fosterdiagnostikk forstås i denne loven 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”. Loven regulerer også godkjenning av institusjoner, undersøkelsestyper og metoder (§7). Ultralydundersøkelse i svangerskapet på klinisk indikasjon og rutine ultralyd undersøkelsen i svangerskapsuke 18 er ikke regulert av Bioteknologiloven<sup>1</sup>.

## Epidemiologi

I følge Medisinsk fødselsregister ble det i 2017 registret 4% medfødte misdannelser inkludert kromosom sykdom<sup>2</sup>. I 2016 ble det utført fosterdiagnostikk i 11% av alle svangerskapene. Dette tallet har vært stabilt de siste årene. Det ble utført fostervannsprøve i 9% og morkakeprøve i 6% av alle svangerskap hvor det ble utført prenatal diagnostikk.<sup>3</sup>

## Indikasjoner

Indikasjonene er regulert i retningslinjer<sup>4</sup>.

- Kvinner som er 38 år eller eldre ved termin
- Kvinnen selv eller partneren tidligere har fått et barn eller foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik
- Kvinnen selv eller partner har økt risiko for å få et barn med alvorlig sykdom og tilstanden kan påvises, for eksempel en del arvelige sykdommer
- Kvinnen bruker medisiner som kan forårsake utviklingsavvik hos fosteret
- Dersom en ultralyd undersøkelse har vist tegn på mulig utviklingsavvik hos fosteret

- I spesielle tilfeller der kvinnen eller paret er i en vanskelig livssituasjon, og som mener de ikke vil klare den ekstra belastning et funksjonshemmet barn kan medføre, kan få tilbud om fosterdiagnostikk

## Metoder

Metodene deles inn i ikke-invasive metoder/tester og invasive metoder/tester. De ikke-invasive testene er screening tester og de invasive testene er diagnostiske tester.

### Ikke-invasive tester

**Ultralyd som ledd i prenatal diagnostikk:** Tidlig ultralyd skal utføres i svangerskapsuke 11<sup>0</sup>–13<sup>6</sup>. Dette bør gjøres før invasiv prøvetagning. Det utføres føtal biometri med "crown-rump-length" (CRL), evt. også andre biometriske mål. Det gjøres en vurdering/måling av væskeansamling i nakken ("nuchal translucency", NT), fosterets hjerterefrekvens og tilstedeværelse av nesebein som er en del av KUB-testen. Det bør også gjøres en gjennomgang av fosteranatomien. Ved påvisning av flerlinger skal det gjøres en vurdering av chorionisitet og amnionicitet.

**Kombinert ultralyd og blodprøve (KUB-test).** Dette er en test som gir en risikovurdering av de 3 vanligste trisomiene: trisomi 21, trisomi 13 og trisomi 18. I tillegg til den tidlige ultralydundersøkelsen som er beskrevet ovenfor tas det en blodprøve av kvinnen. Analysene som utføres er: PAPP-A ("pregnancy-associated plasma protein A") og fritt beta-hCG ("humant chorion gonadotropin»). St Olavs hospital HF har landsfunksjon for analyse av blodprøvene. Til risikoberegningen brukes software fra The Fetal Medicine Foundation (FMF). Alle brukere av dette dataprogrammet må sertifiseres årlig av FMF<sup>5</sup>. Ved risiko  $\geq$  1:250 får kvinnen tilbud om videre undersøkelser.

### Non-invasiv prenatal testing (NIPT).

Blodplasma inneholder cellefritt DNA, dvs DNA som ikke er bundet til cellekjernen. Ved graviditet vil en liten del av cellefritt DNA i morens blod komme fra placenta som har samme genetiske oppbygning som fosteret og benevnes føtalt DNA. Dette kan påvises tidlig i svangerskapet, men mengden fritt DNA fra fosteret stiger i løpet av svangerskapet. Fra uke 10 er den føtale fraksjonen på ca 10%. Cellefritt føtalt DNA har kort halveringstid og er ikke sporbart i mors blod fra kort tid etter forløsningen. Dette gir sikkerhet for at det cellefrie føtale DNA som testes er fra det aktuelle svangerskapet og ikke fra et tidligere svangerskap. Hvis et foster for eksempel har trisomi 21 vil det bli påvist en overvekt av fragmenter fra kromosom 21<sup>6</sup>. Sensitivitet for å påvise trisomi 21 med NIPT i en risiko populasjon er 0,998, 0,997 for trisomi 18 og 0,975 for trisomi 13. Spesifisitet for påvisning av trisomier som gruppe er 0,999<sup>7</sup>.

I 2017 godkjente Helse- og Omsorgsdepartementet (HOD) NIPT til påvisning av trisomi 13, 18 og 21. I følge HOD skal NIPT brukes som metode for gravide som først har tatt KUB-test og fått risiko for trisomi hos fosteret på 1:250 eller høyere. Departementet understreker at godkjenningen av NIPT er begrenset til dette formålet. NIPT skal kun tas av godkjente avdelinger. Helsedirektoratet står for denne godkjenningen<sup>8</sup>. En positiv NIPT skal alltid bekreftes med en invasiv prøve. Dette er ikke nødvendig ved negativt prøvesvar<sup>6</sup>.

## **Invasive tester**

Invasive tester utføres hvis det er en kjent risiko for en spesifikk genetisk tilstand, ved høy risiko etter KUB-test (< 1:250), ved positive NIPT eller fosteravvik diagnostisert ved ultralyd.

**Chorion biopsi (chorion villus sampling, CVS):** utføres vanligvis etter uke 11. Inngrepet utføres ultralydveiledet med transcervical eller transabdominal tilgang avhengig av placentas lokalisasjon og operatørens erfaring<sup>4</sup>.

**Amniocentese (AC):** utføres vanligvis etter uke 15. Inngrepet gjøres ultralydveiledet transabdominelt<sup>4</sup>.

## **Analyser ved invasive testing**

Hvilke analyser som tas er avhengig av indikasjonen.

- PCR (polymerase chain reaction)-trisomitest: Gir svar på om det foreligger trisomi 13, 18 eller 21. Analysen kan også gi svar på kjønnskromosomanomalier. Svaret kommer oftest innen 1 uke.
- Kopitallsanalyse: Gir svar på ubalanserte genomiske avvik som tap (delesjoner) eller tillegg (duplikasjoner) av kromosommateriale.
- Genetisk testing: Gir svar på om fosteret har en spesifikk genetisk tilstand.

## **Søknad, veiledning og prøvetagning**

- Søknad om prenatal diagnostikk sendes til et fostermedisinsk senter eller avdeling for medisinsk genetikk.
- I følge Bioteknologiloven er det generelt ikke nødvendig med genetisk veiledning, bare informasjon. Ved genetisk sykdom er det krav om genetisk veiledning<sup>1</sup>.
- All prenatal diagnostikk skal foregå ved godkjent institusjon.

## **Før prøvetakning**

- Rhesustype til den gravide skal være kjent.
- Ultralyd for å vurdere svangerskapslengde kan være indisert og kan gjøres ved lokalt sykehus.
- Ved planlagt transvaginal CVS bør det foreligge svar på vaginal dyrkning da sopp kan ødelegge vevskulturen. En enkel dose Canesten kan erstatte den vaginale dyrkingen.

## **Informasjon om resultat/oppfølging**

- Den aktuelle avdelingen for fostermedisin eller medisinsk genetikk har ansvar for å formidle svaret til pasienten eller henvisende lege/avdeling. Hvordan dette gjøres avtales med pasienten.
- Avdeling for medisinsk genetikk, og den fostermedisinske avdelingen som har tatt prøven, bør få tilbakemelding om utfallet av svangerskapet.

## **Risikofaktorer/komplikasjoner**

- Bakgrunnsrisikoen for spontanabort er avhengig av flere faktorer, blant annet svangerskapets varighet og mors alder
- Nye studier har vist at prosedyrerelatert risiko etter AC og CVS er lavere enn tidligere antatt. En systematisk oversikt og meta-analyse fra 2015 angir en prosedyrerelatert risiko for spontanabort etter AC til 0,11% og etter CVS til 0,22%<sup>9</sup>

## Pasientinformasjon

Helsenorge.no ligger under direktoratet for e-helse og har en egen side om prenatal diagnostikk: <https://helsenorge.no/undersokelse-og-behandling/fosterdiagnostikk#Hvem-kan-f>

## Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov Data. 2003. Accessed 22. February 2019. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100>
2. Medisinsk fødselsregister. Accessed 22. February 2019. <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>.
3. Helsedirektoratet. Årsrapport fosterdiagnostikk 2016. 2017. Accessed 22. February 2019. <https://helsedirektoratet.no/Documents/Bioteknologi/Årsrapport%20fosterdiagnostikk%202016.pdf>.
4. Helsedirektoratet. Fosterdiagnostikk. 2019. Accessed 22. February 2019. <https://helsenorge.no/undersokelse-og-behandling/fosterdiagnostikk#Hvem-kan-få-tilbud-om-fosterdiagnostikk?> .
5. FMF. The fetal medicine foundation. Accessed 22. February 2019. <https://fetalmedicine.org>.
6. O. S. Juvet LK, Schneider, AS, et al. Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13 Fullstendig metodevurdering. 2016. Accessed 01.03.19. [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport\\_2016\\_nipt\\_trisomi.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport_2016_nipt_trisomi.pdf).
7. E. Iwarsson, B. Jacobsson, J. Dagerhamn, T. Davidson, E. Bernabe and M. Heibert Arnlind. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; **96**: 7-18.
8. Helse- og omsorgsdepartementet. Godkjenning av bruk av Non-invasive prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 13, 18 og 21. 2017. Accessed 01.03.19. <https://www.regjeringen.no/contentassets/8d3c03deb8da446c91862c5d9021a2b6/nipt-godkjenning010317.pdf>.
9. R. Akolekar, J. Beta, G. Picciarelli, C. Ogilvie and F. D'Antonio. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 16-26.