



SUNDHEDSSTYRELSEN

Retningslinjer for fosterdiagnostik

PRÆNATAL INFORMATION, RISIKOVURDERING, RÅDGIVNING
OG DIAGNOSTIK

2017



Retningslinjer for fosterdiagnostik - prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik

© Sundhedsstyrelsen, 2017.

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sprog: Dansk

Version: 2.0

Versionsdato: 14.12.2016

Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
januar 2017.

Elektronisk ISBN:
978-87-7104-815-5

Indhold

1	Indledning	1
2	Formål	2
3	Det generelle	3
3.1	1. trimester	3.1
3.2	Risikovurdering	3.2
3.3	2. trimester	3.3
4	Genetik	4
5	Tilbud	5
5.1	Afgrænsning	5.1
5.2	Non-Invasiv	5.2
5.3	Invasiv	5.3
5.4	Kromosom	5.4
5.5	Anmodning	5.5
6	Basal og uddybende information til kvinder og deres partner	6
6.1	Tilrettelæggelse af informationsindsatsen	6.1
6.2	Basal information om fosterdiagnostik i almen praksis	6.2
6.3	Uddybende information på obstetrisk afdeling	6.3
7	Information om forhøjet risiko	7
7.1	Information om risiko ud fra familiehistorien	7.1
7.2	Information om resultatet af risikovurderingen	7.2
7.3	Information udenfor sundhedsvæsenets regi	7.3
8	Information om videre undersøgelser ved påvist høj risiko	8
8.1	Non-invasiv prænatal test	8.1
8.2	Invasiv diagnostik (genetiske undersøgelser på moderkage- og fostervandsprøver)	8.2
8.3	Kromosom mikroarray	8.3

	Overlæge Christine Brøt	
	Overlæge Rune Eeg Nordvig	
	Afdelingslæge Synne Sørensen	
	Fuldmægtig Rune Eeg Nordvig	
	Sagkyndig i obstetrik og gynækologi Kresten Rasmussen	
9	Information vedrørende diagnostiske fund	29
	Sagkyndig jordemoder Heidi Fischer	
9.1	Information vedrørende kronisk smertefølelse eller alvorlig sygdom hos fosteret	29
9.2	Information vedrørende kronisk smertefølelse eller alvorlig sygdom hos fosteret	29
9.3	Hvis abort kommer på tale	30
	Sagkyndig i almen medicin John Sahl Andersen	
	Overlæge Steen Sørensen	
10	Rettigheder og pligt for kvinder med information og journalføring	31
	Referencegruppen	
	Medlemmer Susanne Kjærsgaard	
10.1	Informere og samtykke	31
10.2	Sundhedspersoners pligt til at informere og journalføre	31
10.3	Graviditet og abort	31
10.4	Genetiske undersøgelser og genetisk rådgivning	32
	Sektionsleder Steen Dalsgård Jespersen (formand)	
		SIDE 40/48
11	Organisation og kvalitetssikring	34
	Medlemmer Synne Sørensen	
11.1	Organisation og kvalitetssikring af NIPT	34
11.2	Kvalitetssikring af invasive undersøgelser	35
11.3	Organisation og kvalitetssikring af Nordvis mikroarray	35
11.4	Evaluerings og kvalitetssikring af informationsydelsen	36
		SIDE 39/48
12	Forkortelser	37
		SIDE 38/48
13	Bilagsfortegnelse	38

1 Indledning

Sundhedsstyrelsen har gennemført en revision af ”Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik”, der udkom i 2004.

Det fosterdiagnostiske undersøgelsestilbud er veletableret, velfungerende og har en høj deltagelsesprocent. Således takker omkring 97 % af de gravide ja til tilbuddene.

En stor styrke i det danske fosterdiagnostiske program er, at det fra starten har været et ensartet offentligt tilbud, som har været nøje monitoreret. Dette har muliggjort en løbende opfølgning på effekterne af tilbuddet. Det har været afgørende for kvalitetssikringen af fosterdiagnostikken og givet en uundværlig viden til opdateringen.

Baggrunden for opdateringen af retningslinjerne er den medicinsk-teknologiske udvikling, hvor nye undersøgelsesmetoder skal implementeres i det offentlige tilbud på en måde, så vi fortsat kan have et ensartet program af høj kvalitet i hele landet. Samtidig var der behov for at gennemgå retningslinjerne, således at de i endnu højere grad understøtter princippet om, at fosterdiagnostiske undersøgelser er et tilbud, som gravide kan til- eller fravælge undervejs, ligesom valget mellem at afbryde eller bevare graviditeten ved fund af alvorlig sygdom eller handicap hos fosteret skal være ligeværdige alternativer.

Der har været nedsat to arbejdsgrupper og en referencegruppe, der har bidraget til og rådgivet Sundhedsstyrelsen om udarbejdelsen af de ændrede retningslinjer, se bilag 1. Derudover er de etiske overvejelser om de mulige centrale ændringer i retningslinjerne kvalificeret på et møde med formanden og sekretariatet for Det Ethiske Råd. Beskrivelsen af de juridiske implikationer vedrørende informationsydelsens stigende kompleksitet er blevet kvalificeret af Styrelsen for Patientsikkerhed.

Ændringerne i de nye retningslinjer

Nærværende opdaterede retningslinjer bygger på retningslinjerne fra 2004. Der er ikke ændret på den grundlæggende struktur af det fosterdiagnostiske tilbud eller på, hvilke tilstande man undersøger hos fosteret, nemlig misdannelser og kromosomafvigelser, primært trisomi 21, 18 og 13.

En væsentlig ændring er, at formålet med fosterdiagnostikken er justeret, således at det yderligere fokuserer på barnets perspektiv, læs mere i kapitel 2.

To nye undersøgelsesmetoder indføres i retningslinjerne, Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT), som beskrives i afsnit 5.2, og kromosom mikroarray, som beskrives i afsnit 5.4. I Danmark har NIPT de sidste par år været taget i brug af private udbydere og i dele af det offentlige sundhedsvæsen på forskellig vis. Retningslinjerne beskriver en fælles ensartet brug og kvalitetssikring af disse undersøgelser.

Terminologien er gennemgået og ændret til mere neutrale ord, fx benyttes ”kromosomafvigelse” i stedet for ”kromosomfejl”. ”Nakkefoldskanning” ændrer navn til ”1. trimesterskanning” og ”misdannelsesskanning” til ”2. trimesterskanning”. I pjecen til kommende forældre anvendes

maler er karakteriseret ved abnorm 1. trimester-risikovurdering.

Ved abnormt resultat ved NIPT (screen-positiv NIPT) og overvejelser om at afbryde graviditeten, skal NIPT bekræftes med en diagnostisk invasiv prøve (CVS/AC), eftersom resultat kan forekomme³⁶.

ordet ”sandsynlighed” i stedet for ”risiko”. Ordet ”risikovurdering” er et indarbejdet fagligt begreb, hvorfor det er bibeholdt i nærværende retningslinjer.

1. trimester-skanning skal tilbydes alle gravide omkring 12. graviditetsuge, uanset om de ønsker en risikovurdering eller ej. Hvis den gravide også ønsker og giver samtykke til en risikovurdering, måles desuden tykkelsen af nakkefolden ved 1. trimester-skanningen, og risikoberegningen foretages som hidtil inklusive de biokemiske markører taget ved blodprøve (doubletest) omkring uge 9.

Det anbefales også, at informationen om undersøgelserne gives trinvis i blokke, når de prænatale tilbud er aktuelle i forhold til graviditetslængden, og at forældrene ved påvist forhøjet risiko skal have mulighed for betænkningstid inden valg af videre undersøgelser.

Etiske overvejelser

Fosterdiagnostik er med jævne mellemrum omdrejningspunkt for debat i samfundet. Debatten spænder fra at omhandle de etiske aspekter, der er forbundet med muligheden for at afbryde graviditeten i tilfælde af alvorlig sygdom eller handicap hos fosteret, til spørgsmål om samfundsmæssig stigmatisering af de forældre, der vælger at føde et barn med fx Downs syndrom. Den samfundsmæssige debat er yderst relevant, men indgår ikke i nærværende arbejde, da sigtet er relativt mindre ændringer i de nuværende principper. Ikke desto mindre har etiske overvejelser været i fokus gennem hele arbejdet.

En række etiske overvejelser knytter sig til fosterdiagnostikken generelt og specifikt til indførelsen af nye tiltag (NIPT¹ og kromosom mikroarray²). De generelle overvejelser vedrører den gravides adgang til viden og ret til selvbestemmelse (og herunder retten til ikke at vide)³, viden om fosterets tilstand, risiko for bekymringsskabelse og normalitetsopfattelser i samfundet. Et synspunkt kan være, at de fosterdiagnostiske retningslinjer og tilbud allerede i dag medfører en relativt stor detektion af fostre med betydende kromosomafvigelser. Kombineret med, at en stor andel af gravide i dag vælger abort på baggrund af de samlede fosterdiagnostiske undersøgelsetilbud⁴, kan det antages at føre til mere snævre normalitetsopfattelser i befolkningen og især blandt gravide, hvis endnu flere fostre med kromosomafvigelser detekteres og aborteres. Bekymringen kan mere konkret handle om, at dette fører til en generelt ringere forståelse for mennesker med handicap. Imidlertid prioriteres tilstedeværelse af diverse sygdomme, tilstande og handicap af hensyn til normalitetsopfattelsen generelt ikke i sundhedsvæsenet. Desuden vil hensynet til kvindens selvbestemmelse som hovedregel veje tungere end hensynet til en given normativ normalitetsopfattelse eller til et ønske om mangfoldighed på samfundsniveau.

¹ Non Invasiv Prænatal test, se afsnit 5.2

² Kromosom mikroarray er en detaljeret kromosomundersøgelse, se afsnit 5.4

³ Læs mere i kapitel 10.

⁴ I dag tager mere end 97 pct. af de gravide kvinder imod tilbuddet om fosterdiagnostik, og ca. 95 pct. af de gravide, hos hvem det bliver konstateret, at fosteret har en kromosomafvigelse, vælger at få foretaget en abort.

syndrom), 13 (dig er falsk positiv), hvilket er kvindens alder mosomabnorm

En metaanalyse

7 D E H O

Kromosomaf Trisomi 21 (D

Trisomi 18 (E

Trisomi 13 (P

onosom

Andre kønsk

Ashoor G, Syngelaki A, Poon EC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan; 41(1):26-32.

³⁰ 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 Jul;33(7):662-6

³¹ Gu M, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:247-260

³² Bianchi et al, *NEJM* 2014; 370, 9: DOI: 10.1056/NEJMoa1311037

³³ Samt Futch et al, *Prenatal Diagnosis* 2013; 33, DOI: 10.1002/pd.4123

³⁴ Sami E, Revello R, Hanson G, Alcolea R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun; 47(6):705-711. doi: 10.1002/uog.15913. Epub 2016 Sep 17.

³⁵ Ger H, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Oct;48(10):932-41. doi: 10.1016/j.ultras.2014.08.011. Epub 2015 Feb 27.

³⁶ Kinnaly A, et al. Prevalence of false-positive results in noninvasive prenatal screening, the European Society of Human Genetics (ESHG) and the International Society of Genetic Testing (ISGT) European Journal of Human Genetics. 2015; 23(11):1433-1439.

De etiske problemstillinger vedrørende indførslen af NIPT og kromosom mikroarray er anført i teksten, hvor det er relevant. Den samlede vurdering er, at de etiske konsekvenser af at indføre et rutinemæssigt tilbud om NIPT i Danmark med henblik på at detektere trisomier er relativt begrænsede, og at det overvejende vil udgøre en fordel for de gravide. Nødvendigheden af etisk stillingtagen stopper dog ikke med disse retningslinjer, da etik hele tiden må tages med i betragtning i takt med fremkomsten af nye teknologiske muligheder og forandringer i samfundsnormen.

Den kommende udvikling

Den genteknologiske udvikling sker hurtigt, og det har allerede vist sig muligt at kortlægge hele fosterets genom på en blodprøve fra den gravide. Forbedring af eksisterende og fremkomst af nye undersøgelsesmetoder vil de kommende år forventeligt skabe nye muligheder for at opnå viden om fosterets helbredstilstand tidligt i graviditeten, herunder muligheder for at udvikle den fosterdiagnostik, der udføres inden grænsen for den frie adgang til provokeret abort i uge 12. Udviklingen vil også give mulighed for stadig mere detaljerede genetiske undersøgelser, fx undersøgelse af hele genomet – kromosom mikroarray og exomsekventering⁵. Jo mere detaljerede data undersøgelsen genererer, jo større risiko er der for at detektere fund, som ikke er relateret til den prænatale problemstilling (uventede fund) og/eller kan være vanskelige at tolke, og som samtidig rejser etiske dilemmaer. Det kan være fund, hvor man ikke kender betydningen for barnets helbredstilstand, eller fund, der forudsiger en øget risiko for specifikke udfordringer i barne- og voksenalder, fx indlæringsbesvær, Parkinsons sygdom eller neuropati. Tilfældighedsfund kan også være øget risiko for kræft senere i livet, og sådan viden kan have betydning for ikke bare det ventede barn, men også andre familiemedlemmer. De teknologiske muligheder for at påvise genetiske afvigelser overstiger allerede i mange tilfælde vores viden om afvigelsesernes kliniske betydning for det kommende barn. Det gælder i særlig grad i en prænatal kontekst, hvor muligheden for at relatere genetiske fund til fænotypen er begrænset.

Udviklingen rækker således udover det medicinske perspektiv og rejser spørgsmål af etisk og samfundsmæssig karakter, som også skal adresseres. Det kan medføre et behov for en stillingtagen til eventuel regulering af fremtidige teknologier, inden de er fuldt udviklet og implementeret i praksis. Væsentlige ændringer i det fosterdiagnostiske program (herunder eksempelvis anvendelse af NIPT til mere detaljerede genetiske undersøgelser end påvisning af trisomier) vil kræve inddragelse af en bredere kreds end den snævre sundhedsfaglige og bør forudgås af en grundig etisk, politisk og samfundsmæssig debat og vurdering.

⁵. Exomsekventering er en screeningsmetode til at undersøge for mutationer i samtlige kendte gener. På nuværende tidspunkt anvendes den kun i sjældne tilfælde prænatalt.

2 Formålet med fosterdiagnostik

Fri og lige adgang til sundhedsydelser er en af grundpillerne i det danske sundhedsvæsen, og retningslinjerne er med til at understøtte et ensartet offentligt tilbud af høj kvalitet til alle gravide.

Alle gravide kvinder i Danmark har siden 2004 fået tilbud om information om fosterdiagnostiske undersøgelser. Det nationale tilbud om fosterdiagnostik har siden indførelsen haft til formål gennem neutral og fyldestgørende information at give den gravide/parret mulighed for at træffe de valg, der er rigtige for hende/dem – ikke at hindre fødsel af børn med alvorlige sygdomme eller handicap.

Formålet med tilbuddet om fosterdiagnostiske undersøgelser er at opnå viden om graviditeten og fosterets tilstand med henblik på at kunne tage eventuelle forholdsregler i forløbet eller i forbindelse med fødslen og nyfødtperioden. Hvis undersøgelserne viser, at barnet vil få alvorlig sygdom eller handicap, kan denne viden give:

- barnet en bedre start på livet ved at:
 - følge graviditeten tættere og have den nødvendige ekspertise og beredskab klar ved og efter fødslen
 - give forældrene mulighed for at forberede sig mentalt og følelsesmæssigt på at få et barn med handicap eller alvorlig sygdom
- kvinden mulighed for at søge om tilladelse til afbrydelse af graviditeten efter 12. uge.

Retningslinjerne skal fortsat regulere, at tilbuddet om prænatale undersøgelser er i overensstemmelse med de overordnede principper for det nationale fosterdiagnostiske tilbud, herunder formålet om at give gravide et informeret grundlag at vælge ud fra, et ensartet tilbud, etisk og økonomisk forsvarlighed og balance mellem fordele og ulemper.

Målet med informationen om de fosterdiagnostiske undersøgelser er gennem samtaler at formidle neutral rådgivning til den gravide og hendes partner, så de kan træffe et informeret valg. Det gælder inden tilvalg eller fravalg af undersøgelserne, og hvis der identificeres kromosomafvigelse eller alvorlige misdannelser/sygdomme hos fosteret. Informationen skal respektere parrets egne værdier og forudsætninger (fx sociale, kulturelle og uddannelsesmæssige forhold) samt tage udgangspunkt i, at langt de fleste graviditeter ender med fødsel af et barn uden sygdom eller handicap. Tilbud om information om undersøgelser er ikke at sidestille med en generel anbefaling eller opfordring til, at den gravide skal gennemgå sådanne undersøgelser.

3 Det generelle tilbud om fosterdiagnostiske undersøgelser

Tilbuddet om fosterdiagnostiske undersøgelser gælder alle gravide i Danmark. Det generelle tilbud inkluderer en 1. trimesterskanning, en risikovurdering for kromosomafvigelser og en 2. trimesterskanning.

For gravide uden familiære eller andre risikofaktorer er indgangen i det fosterdiagnostiske tilbud 1. trimesterskanningen. For gravide med familiære eller andre risikofaktorer drøftes behovet for genetisk rådgivning og supplerende genetiske undersøgelser ved første graviditetskonsultation hos praktiserende læge, som beskrevet i kapitel 4. Hvis der er mulighed for det, kan denne snak med fordel foregå prækonceptionelt.

Tilslutningen til, og registreringen af, de prænatale undersøgelser er meget høj i Danmark. I 2013 var fødselstallet 54.057 og andelen af fødende med registreret ultralydsskanning⁶ var 97,7 %. Der blev udført 51.093 1. trimesterskanninger og 51.544 2. trimesterskanninger. Andelen af gravide, der får foretaget henholdsvis 1. trimesterskanning og 2. trimesterskanning er således 94,5 % og 95,4 %. Antallet af 2. trimesterskanninger er marginalt større end 1. trimesterskanninger og skyldes blandt andet, at nogle kvinder kommer for sent til tidspunktet for 1. trimesterskanningen.

3.1 1. trimesterskanning

Alle gravide tilbydes en ultralydsskanning i graviditetsuge 11-13⁷, uanset om hun ønsker risikovurdering eller ej. De obstetriske formål ved 1. trimesterskanningen er:

- at bekræfte, at der er liv
- at bestemme antal fostre
- at fastsætte terminsdatoen.

Såfremt den gravide ønsker en risikovurdering, måles nakkefoldens tykkelse, jf. nedenstående.

Det er muligt ved 1. trimesterskanningen at se efter nogle misdannelser. På dette tidlige tidspunkt af graviditeten vil de misdannelser, man kan se, oftest være alvorlige og i nogle tilfælde uforenelige med liv.

Sundhedsstyrelsen fraråder undersøgelse af fosterets køn ved 1. trimesterskanningen, medmindre der er en klar medicinsk indikation herfor.

⁶ Data fra FØTO-databasen

⁷ Helt præcis i perioden 11 uger og 2 dage til 14 uger og 1 dag (11+2-14+1).

Inden ultralydsskanningen foretages, skal sonografen⁸ sikre sig, at kvinden har forstået formålet med skanningen og er indforstået med, hvad der undersøges for (forventningsafstemning), jf. kapitel 6.

Såfremt den gravide kun er interesseret i, at der opnås informationer vedrørende svangerskabets datering, liv, og antal fostre, skal der tages hensyn til det ved planlægning og tilrettelæggelse af undersøgelsen.

3.2 Risikovurdering for kromosomafvigelser

Hvis den gravide/parret ønsker det, kan de tilvælge en risikovurdering, som belyser sandsynligheden for, at fosteret har Downs syndrom eller en anden kromosomafvigelse (bl.a. trisomi 13 og 18). Hvis den gravide giver sit samtykke til risikovurderingen, måles nakkefoldens tykkelse ved 1. trimesterskanningen. Sandsynligheden beregnes ud fra en sammenfatning af den gravides alder, en blodprøve (doubletest) samt måling af nakkefolden ved 1. trimesterskanningen. Blodprøven til doubletesten tages helst i graviditetsuge 8 eller 9⁹, men kan tages op til 14 fulde uger.

Hvis den gravide har en sandsynlighed på $\geq 1:300$, eller hun har enkeltfund, der indikerer øget sandsynlighed for kromosomafvigelser¹⁰, vil hun blive tilbudt yderligere undersøgelser (moderkagebiopsi, fostervandsprøve eller NIPT), som beskrevet i kapitel 5.

En risikovurdering er også relevant for de gravide/par, der på forhånd ved, at de ønsker at fuldføre graviditeten, selvom barnet skulle have en kromosomafvigelse. Prognosen for barnet bedres, hvis diagnosen stilles i graviditeten fremfor ved fødslen, fordi man vil følge fosterets udvikling tættere, og lægerne kan være forberedt på barnets særlige helbredsproblemer, herunder have den nødvendige pædiatriske ekspertise til stede ved fødslen. Endvidere giver det forældrene mulighed for at forberede sig mentalt og følelsesmæssigt på det barn, de venter.

3.2.1 Tripletest

En blodprøve (tripletest) kan tilbydes gravide, der kommer for sent til at få lavet en risikovurdering ved hjælp af nakkefoldsskanning og doubletest. Tripletesten kan tidligst tages uge 15 + 0¹¹. Den har lavere detektionsrate og højere falsk positivrate end risikovurderingen foretaget ud fra nakkefoldsmåling og doubletest. Tripletesten tages på fødeafdelingen.

⁸ Den autoriserede sundhedsperson, der udfører ultralydsundersøgelsen, fx jordemoder, sygeplejerske, radiograf eller læge

⁹ Blodprøven til doubletesten kan tages fra den gravide er 8 uger og 1 dag og op til 14 fulde uger (8+1-14+0). Testen performer dog bedst mellem uge 8+1 til 10+0.

¹⁰ Alder ≥ 45 år, og/eller NF ≥ 3.5 mm, og/eller $\text{f}\beta\text{-hCG} \geq 5$ MoM, og/eller $\text{f}\beta\text{-hCG}$ eller PAPP-A < 0.2 MoM.

¹¹ Blodprøven til tripletesten kan tages fra graviditets uge 15+0 til 20+0, men performer bedst hvis den tages mellem uge 15+0 til 18+0.

3.3 2. trimesterskanning (gennemskanning)

Alle gravide tilbydes en ultralydsskanning i graviditetsuge 18-20. Formålet med undersøgelsen er:

- at undersøge fosterets vækst
- at bestemme moderkagens placering
- at gennemskanne barnets organer.

Ved gennemskanning af barnets organer søges at påvise eller udelukke tilstande, som ubehandlet er forbundet med væsentligt øget risiko for sen intrauterin fosterdød eller neonatal død, kronisk sygelighed med væsentligt øget mortalitet i barnealderen eller overlevelse med betydende mentale eller fysiske handikap. Sådanne misdannelser forekommer med en hyppighed på godt 1 %.

2. trimesterskanning foretages bedst efter fulde 18 uger og før 20 uger, da undersøgelsen er mest pålidelig med hensyn til at påvise misdannelser i den periode. Endvidere skal der tages hensyn til, at den gravide skal have mulighed for yderligere rådgivning/information og betænkningstid om mulighed for at afslutte graviditeten i de tilfælde, hvor der er abnorme fund.

Inden ultralydsskanningen foretages, skal sonografen også ved denne undersøgelse sikre sig, at kvinden har forstået formålet med skanningen og er indforstået med, hvad der undersøges for (forventningsafstemning), jf. kapitel 6.

4 Genetisk rådgivning

Ved første graviditetskonsultation hos praktiserende læge indhentes anamnesticke oplysninger, og gravide med familiære eller andre risikofaktorer identificeres, og det indskrives i svangrejournalen.

Indhentning af anamnesticke oplysninger, rådgivning af kvinden/parret og evt. henvisning kan med fordel foregå prækonceptionelt, hvis der er kendskab til eller mistanke om arvelige sygdomme i familien eller i tilfælde af konsangvinitet (forhold hvor parterne er beslægtede, fx fætter-kusine-ægteskaber), jf. Sundhedsstyrelsens Anbefalinger for svangreomsorgen. Når det er relevant, kan 8-ugersundersøgelsen efter fødslen også være en mulighed for at tage emnet op med henblik på næste graviditet.

Indhentelse/anvendelse af genetisk relevante familiære oplysninger forudsætter den gravides informerede samtykke hertil, jf. kapitel 10. Oplysning om familiære fortilfælde kan i nogle tilfælde indicere en meget høj risiko. Oplysninger om ingen tidligere forekomst i familien har derimod kun ringe prædiktiv værdi – man kan ikke udelukke sygdom eller handicap. Numeriske kromosomsygdomme (trisomier og monosomier) er sjældent arvelige, mens strukturelle kromosomafvigelse (translokation, deletion og duplikation) ofte er. Risiko for misdannelser er nogenlunde jævnt fordelt i befolkningen.

Følgende oplysninger i familiehistorien bør føre til at drøfte *henvisning til genetisk rådgivning og risikovurdering ved klinisk genetisk afdeling med relevant specialfunktion*:

1. Påvist kromosomafvigelse hos fosteret i en tidligere graviditet
2. Det kommende barn har levende eller afdøde søskende eller halv søskende med *kendt* kromosomafvigelse, *kendt* misdannelsessyndrom eller kendt arvelig sygdom
3. Det kommende barn har søskende eller halv søskende med udviklingshæmning/mental retardering/autisme af *ukendt* årsag
4. Den ene eller begge forældre har fået påvist genetisk sygdom og/eller fået påvist anlægsbærrertilstand
5. Familiehistorien rummer i øvrigt (fx hos farbror, faster, morbror, moster, fætter eller kusine til barnet) oplysning om genetisk sygdom eller medfødte misdannelser.

Følgende oplysninger i familiehistorien bør føre til at drøfte *henvisning til obstetrisk afdeling*:

6. Der er mulige fosterskadende ekspositioner, fx medikamina
7. Habituel abort (den gravide har haft ≥ 3 konsekutive spontane aborter)

Ved oplysning om habituel abort, som ikke tidligere er udredt, forudsættes, at fødeafdelingen i samarbejde med klinisk genetisk afdeling iværksætter relevante undersøgelser, hvilket kan omfatte kromosomanalyse af parret og på baggrund heraf stillingtagen til evt. moderkageprøve.

Følgende oplysninger bør føre til, at *familiehistorien særligt indgående belyses*, evt. efter omstændighederne til at drøfte henvisning til klinisk genetisk afdeling eller anden relevant rådgivningsinstans (fx afdeling med ekspertise i hæmoglobinopatier):

8. Slægtskab mellem forældrene (fx fætter-kusine).

5 Tilbud om undersøgelser ved forhøjet risiko eller abnorm fund ved ultralydsskanning

En risikovurdering er ikke diagnostisk, dvs. kan ikke med sikkerhed afgøre, om der er noget galt med fosteret. Den testspecifikke risikoberegning afgør, om den gravide har en høj eller lav sandsynlighed for at føde et barn med kromosomafvigelser, samt om den gravide/parret skal tilbydes yderligere undersøgelser, enten i form af non-invasiv prænatal test NIPT, som er en blodprøvetest, eller i form af invasive prøver (CVS/moderkagebiopsi eller AC/fostervandsprøve), som giver sikrere svar, men er forbundet med en lille abortrisiko (<0,5 %).

5.1 Afgrænsning af højrisikogruppen

Gravide med forhøjet risiko for at føde et barn med kromosomafvigelse er defineret ved

- en samlet risiko $\geq 1:300$ beregnet ud fra en sammenfatning af den gravides alder, en blodprøve (doubletest) samt måling af nakkefolden ved 1. trimesterskanningen.

eller et eller flere af følgende enkeltkriterier:

- Alder ≥ 45 år
- NF ≥ 3.5 mm
- f β -hCG ≥ 5 MoM
- f β -hCG eller PAPP-A < 0.2 MoM.

Den samlede risikoberegning baseres på flere kriterier: nakkefoldens tykkelse, kvindens alder og biokemiske markører. Baggrunden for at inkludere enkeltkriterier i højrisikogruppen er, at flere af kriterierne er selvstændige risikofaktorer for både trisomier og atypiske kromosomafvigelser.

For trisomierne drejer det sig især om trisomi 18 (Edwards syndrom) og i nogen grad for trisomi 13 (Patau syndrom), der ofte medfører betydende mental retardering og udviklingsforstyrrelser samt misdannelser, herunder tilstande der er uforenelige med liv.

Atypiske kromosomafvigelser omfatter strukturelle kromosomafvigelser, fx ubalancerede translokationer, deletioner og duplikationer, som kan resultere i bl.a. syndromerne Prader-Willis, Angelman eller Cri du Chat. Hos fostre med strukturelle kromosomafvigelser er der ofte betydende misdannelser. Mental retardering/udviklingsforstyrrelse er også ofte til stede.

5.2 Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT)

I den gravides blod findes ganske små mængder arvemateriale fra fosteret (moderkagen) kaldet frit føtalt DNA. Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT) er en test, hvor man på en blodprøve fra den gravide med en avanceret analyse af frit føtalt DNA kan bestemme sandsynligheden for, at fosteret har trisomi 21 (Downs syndrom), 13 (Patau syndrom) eller 18 (Edwards syndrom). Frit føtalt DNA i mors blod kan måles fra 4-5 ugers graviditet, og mængden stiger i løbet af graviditeten. Først fra ca. 10. graviditetsuge er der tilstrækkelige mængder til at foretage NIPT.

NIPT er ikke en endelig diagnostisk test. Hvis prøvesvaret viser tilstedeværelse af en kromosomafvigelse, og den gravide ønsker at afbryde graviditeten, skal diagnosen bekræftes ved en CVS/moderkagebiopsi eller AC/fostervandsprøve.

5.2.1 Fordele ved NIPT

I modsætning til moderkage- eller fostervandsprøve, som er forbundet med en risiko på ca. <0,5 % for at abortere, er der ingen risiko for hverken den gravide eller fosteret ved selve proceduren (blodprøvetagning) ifm. NIPT.

NIPT har en høj detektionsrate for trisomierne. Testen kan påvise 99 % af alle fostre med Downs syndrom, 96 % af fostre med Edwards syndrom og 91 % af fostre med Patau syndrom. Falske positive svar forekommer i omkring 0,3 % af tilfældene (sv.t. 1 ud af 300).

5.2.2 Begrænsninger ved NIPT

Med NIPT finder man kun op til 80 % af de kromosomafvigelser, som påvises ved en invasiv prøve^{12 13}. Særligt atypiske kromosomafvigelser detekteres ikke ved NIPT. NIPT kan derfor ikke erstatte risikovurderingen baseret på måling af nakkefolden og doubletesten.

Inkonklusive svar eller usikkert resultat forekommer hos ca. 4 %. Det skyldes oftest, at andelen af frit føtalt DNA i prøven ikke er højt nok til at give et præcist resultat. Årsagen kan fx være overvægt hos moderen (se nedenfor), eller at prøven er taget tidligt i graviditeten.

Testen er forbundet med større usikkerhed hos gravide med høj vægt (>90 kg), eftersom der er lavere andel af fosterets DNA i moderens blod, jo højere moderens BMI er. Men langt størstedelen af de gravide uanset vægt har tilstrækkelig føtal fraktion, såfremt NIPT tages i gestationsuge 11 eller senere^{14 15}.

¹² Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A, Danish Fetal Medicine Study Group, Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 265-271.

¹³ Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1438-50.

¹⁴ Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan;41(1):26-32.

Testen har en forholdsvis høj forekomst af falsk positive, når det drejer sig om kønskromosom-abnormiteter på grund af biologisk varians, se bilag 3. Det anbefales derfor, at der ikke rutinemæssigt analyseres for kønskromosomabnormiteter ved NIPT hos gravide. Hvorvidt NIPT af gravide i højrisikogruppen kan inkludere analyse for kønskromosomabnormiteter, afhænger af den konkrete kliniske problemstilling og af den anvendte NIPT-plattform.

NIPT ved flerfoldsgraviditeter giver en højere forekomst af inkonklusive svar. Såfremt det drejer sig om monozygote (enæggede) tvillinger, dvs. at de er genetisk identiske, er NIPT lige så pålidelig som ved singletongraviditet. Når tvillingerne er dizygote (tveæggede), og altså genetisk forskellige, bidrager de hver især til den meget lille mængde foster-DNA i maternelt plasma, men ikke nødvendigvis med 50 % hver, og det er ikke altid muligt at bestemme den føtale DNA-fraktion for hvert foster. Et nyligt stort studie af NIPT til tvillinger viste, at den samlede føtale DNA-fraktion var signifikant lavere ved tvillingegraviditet, og at inkonklusive svar eller usikkert resultat forekom hos 9,4 %¹⁶.

Anvendelse af NIPT til tvillingegraviditet forudsætter, at det pågældende laboratorium har valideret analysen på diskordante tvillinger, samt at den føtale fraktion for hvert af de to fostre kan bestemmes. Hvert laboratorium, som udbyder NIPT, bør have retningslinjer for eventuel anvendelse af NIPT ved gemelli-graviditet.

Såfremt NIPT tilbydes tvillingegravide, skal der gives grundig information om den større risiko for usikkert/inkonklusivt svar på testen ved tvillingegraviditet.

5.2.3 Tilbud om NIPT til gravide i højrisikogruppen

NIPT bør tilbydes til gravide med høj risiko (risiko $\geq 1:300$) som et alternativ til de invasive prøver (CVS-moderkagebiopsi eller AC-fostervandsprøve). Kvinden vil som regel være 12-14 uger inde i graviditeten.

På landsplan takker ca. 15 % af de gravide med høj risiko ($>1:300$) nej til invasive undersøgelser med nogle regionale forskelle. Det er især gravide med risiko tæt mod 1:300 og/eller som har haft svært ved at blive gravide, som fravælger invasiv undersøgelse. NIPT er et risikofrit alternativ til disse kvinder.

Gravide med forhøjet risiko som følge af enkeltkriterierne tilbydes primært invasiv prøve, som beskrevet i afsnit 5.3.1.

5.2.4 Tilbud om NIPT til kvinder, der tidligere har været gravide med et foster/født et barn med trisomi 13, 18 eller 21

Kvinder, der i en tidligere graviditet har haft et foster med/født et barn med trisomi 13, 18 eller 21, har en øget risiko for at bære på et foster med trisomi ved næste graviditet. Gravide med tidligere foster/barn med *fri* trisomi 13, 18 og 21 (modsat trisomi som følge af translokation) kan

¹⁵ 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 Jul;33(7):662-6

¹⁶ Samo L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):705-11. doi: 10.1002/uog.15913. Epub 2016 Apr 27.

tilbydes NIPT, gerne tidligt i graviditeten inden 1. trimester-risikovurdering, dog tidligst fra uge 10. Det anbefales imidlertid, at denne gruppe af gravide *også* tilbydes 1. trimester-risikovurdering, da NIPT ikke detekterer atypiske kromosomafvigelser.

Gravide med tidligere foster/barn med trisomi 13, 18 og 21, som følge af translokation bør primært tilbydes invasiv prøve, da der oftest er behov for mere omfattende analyse, end NIPT kan tilbyde.

Det påhviler den praktiserende læge at anføre dette i svangerskabsjournalen, således at den gravide hurtigt kan blive indkaldt til vurdering/samtale på den obstetriske afdeling.

Det vurderes, at det drejer sig om ca. 100 gravide/år.

5.2.5 NIPT ved patologiske fund ved gennemskanningen i 2. trimester og senere i graviditeten

Ved fund af misdannelser eller markører ved gennemskanningen i 2. trimester bør det primære tilbud være en fostervandsprøve (AC) analyseret med kromosom mikroarray, jf. afsnit 5.4.1, fordi der specielt i denne gruppe er risiko for kromosomafvigelser, som ikke kan detekteres med (nuværende) NIPT.

NIPT kan dog være et alternativ ved typiske markører for Downs syndrom og ønske om at undgå invasiv undersøgelse¹⁷, eller hvis den gravide ønsker at fortsætte graviditeten uanset prøveresultat.

5.3 Invasiv diagnostik (moderkage- og fostervandsprøver)

Invasive undersøgelser inkluderer chorion villus sampling (CVS), på dansk kaldet moderkageprøve, og amniocentese (AC), også kaldet fostervandsprøve. For at en undersøgelse kan karakteriseres som diagnostisk, må undersøgelsesresultatet (diagnosen) være så sikkert, at det kan danne grundlag for en beslutning om intervention (fx behandlingsbeslutning eller beslutning om provokeret abort). Diagnostiske undersøgelser af fosterrepræsentativt væv (CVS og AC) er – uanset om det drejer sig om undersøgelse for kromosomafvigelse eller for monogen arvelig sygdom – undersøgelser med meget høj diagnostisk sikkerhed i et kvalitetssikret regi.

CVS kan foretages fra graviditetsuge 10+0 og frem til fødslen.

AC kan foretages fra graviditetsuge 16+0 og frem til fødslen.

De fleste CVS foretages som opfølgning på 1. trimester-risikovurdering, mens de fleste AC foretages som opfølgning på abnorme fund ved 2. trimesterskanning. I 2014 blev der i Danmark foretaget 2461 CVS og 928 AC, sv.t. cirka 5,8 % af alle graviditeter.

¹⁷ Hvis NIPT viser trisomi, og kvinden ønsker at afbryde graviditeten, skal diagnosen bekræftes ved en invasiv prøve.

5.3.1 Invasive undersøgelser og abortrisiko

Der foreligger to nyere publicerede studier, et dansk¹⁸ og et udenlandsk¹⁹, der konkluderer, at den procedurerelaterede risiko for abort efter CVS og AC er lavere end tidligere antaget, nemlig <0,5 % ved singletongraviditet og 1-2 % ved tvillingegraviditet. Det skyldes formentlig, at risikoen for at abortere utilsigtet efter en invasiv prøve er højere, hvis fosteret har en kromosomafvigelse, end hvis fosteret ikke har en kromosomafvigelse.

Risikoen for spontan abort er stærkt afhængig af de markører, der indgår i 1. trimester-risikovurderingen. Gravide i højriskogruppen har den største risiko for spontan abort. Det er derfor svært statistisk at opgøre, i hvor høj grad proceduren i sig selv fører til abort.

5.3.2 Invasiv diagnostik på grundlag af risikovurderingen

Gravide med en samlet risiko for at føde et barn med en kromosomafvigelse $\geq 1:300$ tilbydes valget mellem NIPT og fostervandsprøve eller moderkagebiopsi.

Gravide med forhøjet risiko i henhold til enkeltkriterierne tilbydes primært invasiv diagnostik, fordi de har en forhøjet risiko for atypiske kromosomafvigelser, som NIPT ikke detekterer.

Hvis NIPT viser, at fosteret har en trisomi, og den gravide ønsker at afbryde graviditeten, skal diagnosen bekræftes ved en invasiv undersøgelse.

5.3.3 Invasiv diagnostik på grundlag af klinisk genetisk rådgivning og undersøgelse

Invasiv diagnostik kan endvidere tilbydes, hvor der ved klinisk genetisk rådgivning og undersøgelse findes indikation herfor, og hvor andre undersøgelser ikke yderligere kan afklare indikationsstillingen.

5.3.4 Invasiv diagnostik af andre grunde

Endvidere kan invasiv diagnostik komme på tale af andre grunde, eksempelvis hvor fund ved en ultralydsskanning indicerer dette.

5.4 Kromosom mikroarray

Kromosom mikroarray kan betragtes som en meget detaljeret kromosomundersøgelse og er en samlet betegnelse for forskellige teknikker. Sammenlignet med den traditionelle kromosomundersøgelse har arraybaserede teknikker en langt højere opløsning, dvs. kan påvise både store og meget små kromosomafvigelser og kan beskrive dem med stor nøjagtighed med hensyn til lokalisation og involverede gener.

¹⁸ "The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down Syndrome – a national cohort of 147987 singleton pregnancies", Camilla Bernt Wulff, Thomas Alexander Gerds, Line Rode, Charlotte Kvist Ekelund, Olav Bjørn Petersen, Ann Tabor and the Danish Fetal Medicine Study Group, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015

¹⁹ Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Jan;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636.

5.4.1 Fordele ved kromosom mikroarray

Kromosom mikroarray er en meget følsom DNA-baseret undersøgelse af hele genomet, som udover trisomier og monosomier kan påvise ubalancerede kromosomafvigelser i form af deletioner (tab af genmateriale) og duplikationer (ekstra kopier af genmateriale), læs mere i bilag 3.

Kromosom mikroarray kan udføres på DNA fra vidt forskellige humane prøver som blod, placentaæv eller amnionvæske og dyrkede celler fra fostervand, placentabiopsi eller fostervæv. Til forskel fra en almindelig kromosomundersøgelse kan kromosom mikroarray udføres på udyrkede celler, og det giver mulighed for en kort svartid på analysen, gennemsnitligt 5-7 arbejdsdage, og i særlige tilfælde ned til 3-4 arbejdsdage.

5.4.2 Ulemper ved kromosom mikroarray

Jo mere detaljerede data undersøgelsen genererer, jo større risiko er der for uventede fund, fx fund som er forbundet med øget risiko for sygdom og/eller fund af kromosomafvigelser af ukendt betydning. Det kan være:

- en kromosomafvigelse, som er sikkert patogen og giver anledning til sygdom tidligt eller sent i livet, men ikke forklarer det patologiske fund hos fosteret, som var indikationen for analysen – såkaldt tilfældighedsfund. Det kan eksempelvis være visse former for kræft eller Parkinsons sygdom. Hyppigheden er 0,5-1 %.
- en kromosomafvigelse, som øger risikoen for at få en bestemt sygdom. Oftest drejer det sig om forsinket udvikling, udviklingshæmning eller psykisk sygdom inkl. autisme. Men ikke alle, der har kromosomafvigelsen, udvikler sygdommen. Sygdommen kan desuden variere i sværhedsgrad, også inden for den samme familie. I nogle tilfælde kan man angive størrelsen på risikoen for at udvikle sygdommen (fx 50 %), men man kan ikke forudsige, om det enkelte foster vil udvikle sygdommen/tilstanden eller ej og i hvilken sværhedsgrad. Hyppigheden af den type fund er 1,4-3,6 % hos fostre med misdannelser.
- en kromosomafvigelse af ukendt betydning, det vil sige at man med den foreliggende viden ikke kan afgøre, om den er sygdomsfremkaldende eller ej. Man kan altså ikke afklare overfor de kommende forældre, om det ventede barn vil have en sygdom/et handicap eller ej som følge af kromosomafvigelsen. Hyppigheden er ca. 2 %.

Den viden, der opnås ved detaljerede kromosomundersøgelser, kan have betydning ikke bare for det ventede barn, men også andre familiemedlemmer.

Nogle af disse fund rejser etiske dilemmaer og kan sætte de kommende forældre overfor endog meget vanskelige valg. Indikationen for at anvende arraybaserede kromosomundersøgelser skal derfor nøje overvejes.

5.4.3 Indikation for anvendelse

Kromosom mikroarray kan med fordel tilbydes som primær cytogenetisk undersøgelse ved prænatale fund af følgende føtale anomalier^{20 21}.

²⁰ Jf. Dansk Føtalmedicinsk Selskabs (DFMS) guideline 'Prænatal array-CGH' (2013)

1. Misdannelse, uanset gestationsalder
2. Nakkefold $\geq 3,5$ mm
3. Små biometrier i 2. og 3. trimester
4. Uforklarlig intrauterin fosterdød eller uforklarlig intrapartum/neonatal død.

I lyset af ovenstående skal en udvidelse af disse indikationer for mikroarray som rutinetilbud være velovervejet, velvalideret og give klinisk anvendelig viden. Det er essentielt, at der foreligger tilstrækkelig viden om fordele og ulemper, herunder om forekomsten af uventede fund.

5.5 Anmodning til abortsamrådene

Muligheden for sen abort er reguleret i sundhedsloven kapitel 25 § 94. Såfremt forældrene på baggrund af ovenstående fosterdiagnostiske undersøgelser ønsker at afbryde graviditeten efter udgangen af 12. graviditetsuge, skal der indsendes anmodning herom til det regionale abortsamråd, som træffer en afgørelse efter en konkret individuel vurdering på basis af oplysningerne indsendt af den obstetriske afdeling. Fosterdiagnostikken og oplysningerne herom i journalmaterialet udgør den primære del af grundlaget for abortsamrådets/Abortankenævnets afgørelser. Disse oplysninger skal være så fyldestgørende som muligt. Det drejer sig særligt om oplysninger om den konstaterede lidelse eller risiko herfor, behandlingsmuligheder, prognosen for fosteret/barnet samt fosterets tilstand i øvrigt. Jo flere oplysninger herom i journalmaterialet, jo bedre grundlag er der for at vurdere, om en given tilstand hos fosteret kan begrunde en tilladelse til abort.

En tilladelse til en abort forudsætter, at lidelsen, som kan være af fysisk eller psykisk karakter, er alvorlig. Jo mere fremskreden graviditeten er, jo mere alvorlig skal tilstanden være. Ved vurderingen af lidelsens alvor inddrages oplysninger om fosterets/barnets tilstand og prognose, herunder behandlingsmuligheder, operationsrisiko, antal forventede operationer, risiko for komplikationer og mulighed for at opnå en normal funktion.

Tilladelse til abort gives ikke kun ved verificeret sygdom, men kan også gives, hvis der er fare for, at fosteret/barnet udvikler en alvorlig lidelse. Jo mere detaljerede genetiske teknikker der anvendes, jo flere forskellige kromosomafvigelser af mere eller mindre kendt betydning kan påvises. Dette kan øge antallet af ansøgninger om abort, hvor abortsamrådet skal tage stilling til *en risiko* for at udvikle en sygdom, hvilket altid er vanskeligt. I disse tilfælde er det afgørende vigtigt, at der angives en så præcis vurdering som muligt af det ufødte barns risiko for sygdom samt alle relevante informationer om den pågældende sygdom eller tilstand, inkl. prognose og behandlingsmuligheder.

²¹ Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy. The Royal College of Pathologists, the British Society for Genetic Medicine and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2015)

6 Basal og uddybende information til kommende forældre

Informationen skal være af en neutral karakter, som tager udgangspunkt i at respektere parrets egne værdier og forudsætninger (sociale, uddannelsesmæssige, kulturelle), samt i at langt de fleste graviditeter ender med fødsel af et barn uden sygdom eller handicap. Informationen skal bidrage til, at den gravides/parrets tilvalg eller fravalg af fosterdiagnostik ikke hviler på urealistiske antagelser om fosterdiagnostikkens muligheder. Man kan ikke undersøge for alt, og man finder ikke alt, man undersøger for.

Ved fosterdiagnostik undersøger man specifikt for arvelige sygdomme i familien, og man undersøger generelt for at identificere syndromer eller misdannelser hos fosteret, der gør, at barnet dør tidligt, udvikler svær kronisk/uhelbredelig sygdom eller fødes med svære, varige mentale eller fysiske handicap. Med et meget restriktivt kriterium ses dette hos omkring 1 ud af 100 børn. Undersøgelserne kan ikke give en "garanti". Der er endvidere mulighed for uklare fund og gentagne undersøgelser på grund af inkonklusive svar. Invasive undersøgelser er i sig selv forbundet med en procedurerelateret abortrisiko på $<0,5\%$, hvorfor sådanne undersøgelser kun udføres efter forudgående risikovurdering, som også kan omfatte klinisk genetisk rådgivning.

6.1 Tilrettelæggelse af informationsindsatsen

Ved tilrettelæggelse af informationsydelsen bør der lægges vægt på en helhedsbetragtning, dvs. en samlet vurdering af informations- og rådgivningsressourcerne hos praktiserende læger og det team af jordemødre, læger og specialuddannede sygeplejersker, som findes på fødestederne og i de klinisk-genetiske afdelinger. Dette vurderes som en forudsætning for at tilvejebringe en differentieret ydelse i et effektivt system, som – tilpasset de lokale forhold – kan tilgodese, at gravide har forskellige behov for information.

Informationen bør gives trinvis i forbindelse med de på graviditetens tidspunkt aktuelle prænatale tilbud, således at den gravide nemmere kan nyttiggøre informationen relateret til graviditetens aktuelle varighed på det tidspunkt, informationen gives.

Der skelnes mellem *basal information om fosterdiagnostik i almen praksis* (til alle gravide/par), og *uddybende information om fosterdiagnostik på obstetrisk afdeling* (til gravide, der ønsker fosterdiagnostiske undersøgelser). De to former for information overlapper emnemæssigt, men adskiller sig i detaljeringsgrad, individualisering og informationsdybde samt i faglige kompetencekrav til informationsgiveren. Den basale information i almen praksis skal sætte den gravide i stand til at træffe et informeret valg om, hvorvidt hun ønsker at tage imod tilbuddet om fosterdiagnostiske undersøgelser eller ej. Den uddybende information på obstetrisk afdeling (den føtalmedicinske afdeling) skal gives trinvis inden hver enkelt undersøgelse og er en forudsætning for den gravides aktuelle samtykke.

6.1.1 Elektronisk booking

Ved enkelte fødesteder i landet kan gravide benytte muligheden for internetbaseret bestilling af 1. trimesterskanning og risikovurdering. Der skal være nem adgang til samlet information om fosterdiagnostikken og de enkelte undersøgelser på bookingsiden. Der skal kunne afsættes sepa-

rate krydser/flueben ved henholdsvis 1. trimesterskanning og risikovurdering i svangrejournalen og ved booking på fødeafdelingens hjemmeside, jf. nedenstående. Det er vigtigt, at de elektroniske løsninger understøtter et informeret valg.

Ved en elektronisk rekvireret undersøgelse vil undersøgeren/prøvetageren endvidere altid gennem udspørgen skulle sikre sig, at den gravide har forstået undersøgelsens formål og evt. hermed forbundne ulemper/risici, før undersøgelsen foretages.

6.2 Basal information om fosterdiagnostik i almen praksis

Der tages udgangspunkt i, at den praktiserende læge fortsat som hovedregel vil være den første, der ser den gravide i konsultation.

Ved den første graviditetskonsultation i uge 6-10 skal lægen/praksispersonalet oplyse om mulighederne for fosterdiagnostiske undersøgelser og besvare den gravides/parrets spørgsmål, således at hun/de kan tage stilling til, hvilke undersøgelser hun/de ønsker. Konsultationen skal således tilrettelægges på en sådan måde, at samtalen om fosterdiagnostik finder sted, inden der evt. tages blodprøve til doubletest.

Undersøgelsesernes formål og de vigtigste fordele og ulemper (risici) bør belyses under hensyntagen til, hvor meget information den gravide/parret ønsker, hvilket kan være meget forskelligt. Den, som informerer, skal tilpasse informationen til parrets sociale, kulturelle og uddannelsesmæssige forudsætninger samt være særligt opmærksom på egne holdninger.

Information i almen praksis

Det er vigtigt at understrege overfor den gravide/parret:

- at beregningen af sandsynligheden for kromosomafvigelser samt skanning for misdannelser er et tilbud, og at man kan vælge til og fra undervejs
- at man kan vælge at få foretaget en 1. trimesterskanning uden at få undersøgt sandsynligheden for kromosomafvigelse
- at langt de fleste får et normalt svar – men ikke alle, hvilket man bør forberede sig på
- at hvis sandsynligheden er øget, tilbydes yderligere undersøgelser til afklaring
- At man kan komme ud for svære dilemmaer og vanskelige valg i forbindelse med afvigende/pathologiske fund hos fosteret
- at hvis alle undersøgelser er normale, er der grund til at føle sig mere tryk, men det er ikke nogen garanti for et barn uden sygdom eller handicap. Man kan ikke undersøge for alt – og man finder ikke alt det, man undersøger for.

Den basale information omfatter en beskrivelse af de generelle tilbud, se kapitel 3.

Den gravide skal have både mundtlig og skriftlig information som en forudsætning for samtykke til undersøgelsen.

Den praktiserende læge iværksætter/henviser til bestemte undersøgelser, hvis den gravide på baggrund af den givne information ønsker disse. Hvis det aktuelle fødested har elektronisk bookning af 1. trimesterskanning, informeres den gravide om, at hun selv skal ind på fødeafdelingens hjemmeside og booke tid til skanning, såfremt hun/parret ønsker undersøgelse. Den gravide informeres også om, hvor hun kan få foretaget en blodprøve til doubletest. Såfremt den gravide ikke ønsker nogle eller alle fosterdiagnostiske undersøgelser, noteres det i hendes journal (svangerskabsjournalen).

Lægen bør derudover afklare, om der er særlige risikofaktorer til stede i familien (familiehistorien, slægtskab mellem forældrene (fætter-kusine mv.), habituel abort, eksposition) samt, hvis sådanne risikofaktorer er til stede, informere den gravide om mulighed for nærmere vurdering og rådgivning, og med den gravides samtykke foretage visitation til relevant rådgivningsinstans (jf. kapitel 4).

6.3 Uddybende information på obstetrisk afdeling

Det overordnede perspektiv er at foretage en forventningsafstemning og ved behov uddybe undersøgelsesformål, begrænsninger og praktiske forløb samt at forberede den gravide/parret på muligheden for atypiske/problematiske undersøgelsesforløb, herunder give information om frekvensen og konsekvenser af ikke-konklusive undersøgelsesvar.

Den information forudsættes vidtgående individualiseret efter den gravides behov i situationen. Den bør være i form af en dialog med kvinden og hendes partner for at identificere og besvare spørgsmål eller tvivlspunkter, som de rejser. Den bør fastholde det realistisk forventelige perspektiv, som er, at undersøgelserne formentlig vil forløbe planmæssigt, højst sandsynligt (>97 %) med bekræftelse af, at fosteret vurderes sundt og rask.

6.3.1 Inden 1.trimesterskanning

Inden skanningen påbegyndes, informeres den gravide kort om skanningens formål af sonografen. Sonografen spørger, om den gravide ønsker at kende sandsynligheden for at fosteret har en kromosomafvigelse (risikovurdering). Hvis den gravide samtykker, informeres der kort om denne med udgangspunkt i, at den gravide har modtaget information hos egen læge. Hvis den gravide ikke ønsker risikovurderingen, afklares det, om hun ønsker information om evt. andre afvigende fund (fx misdannelser).

Vigtige informationer i kommunikationen med den gravide forud for beregningen af sandsynligheden:

- Lav sandsynlighed – ingen grund til at foretage sig yderligere i relation til selve risikoberegningen
- Øget sandsynlighed – tilbud om yderligere undersøgelser.

6.3.2 Inden 2. trimesterskanning

Den gravide informeres kort om skanningens formål af sonografen med udgangspunkt i, at den gravide har modtaget information hos egen læge og ved 1. trimesterskanningen. Inden skanningen påbegyndes, aftaler sonografen med den gravide, hvad hun ønsker, der undersøges for (forventningsafstemning).

Vigtige informationer i kommunikationen med den gravide:

- 2. trimesterskanning, og herunder gennemskanning af barnets organer, er et *tilbud*
- Der er overvejende sandsynlighed for, at alt er helt normalt
- En normal sen gennemskanning er ikke en garanti for et barn uden sygdom eller handicap.
- Når man vælger at få foretaget en 2. trimester-gennemskanning, kan man få information om fosteret, der kan medføre usikkerhed i forhold til fosterets helbred og stille den gravide/parret i potentielt vanskelige, etiske dilemmaer
- I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at komme igen og blive skannet flere gange for at afgøre, om et fund er normalt eller afvigende
- I enkelte tilfælde kan fosteret have en misdannelse, som man ikke ved, hvad betyder for fosteret før efter fødslen.

7 Information om forhøjet risiko

7.1 Information om risiko ud fra familiehistorien

Information i tilfælde, hvor der foreligger oplysning om familiære risikofaktorer, er som hovedregel en klinisk genetisk specialopgave, men der kan evt. efter lokal aftale være delegation til obstetrisk afdeling (den føtalmedicinske afdeling) af bestemte problemstillinger. Formålet er at afklare den genetiske risiko og informere om den tilstand, som sandsynligheden angår, som grundlag for kvindens/parrets stillingtagen til evt. yderligere undersøgelser, herunder evt. invasiv diagnostik.

7.2 Information om resultatet af risikovurderingen

Hvis der er foretaget en risikovurdering, informeres kvinden/parret om den samlede beregnede sandsynlighed på den føtalmedicinske afdeling. Resultatet gives i dialog med den gravide/parret. Samtalen varetages primært af sonografen i forlængelse af 1. trimesterskanningen.

Den testspecifikke risikoberegning afgør, om den gravide har en lav eller forhøjet sandsynlighed for at føde et barn med kromosomafvigelse, samt om den gravide/parret skal tilbydes yderligere undersøgelser og i så fald hvilke. Det bør generelt undgås at kommunikere delresultater af tests, hvis formål er at kombinere ikke-korreleerede markører i to eller flere adskilte undersøgelser i et samlet risikoestimat (fx doubletest efterfulgt af 1. trimesterskanning (kombinationstest)). Dog skal gravide, som opfylder en eller flere af enkeltkriterierne, informeres om disse resultater.

Vigtige informationer i kommunikationen med den gravide efter skanningen og beregningen af sandsynligheden for kromosomafvigelse:

- Ved lav sandsynlighed: ingen yderligere undersøgelser tilbydes i forhold til sandsynlighedsberegningen. Den gravide informeres om tilbud om 2. trimesterskanning, og hvis den gravide ønsker skanningen, bookes der tid til denne.
- Ved øget sandsynlighed: den gravide informeres om tilbud om yderligere undersøgelser. Desuden informeres om de almindeligste kromosomafvigelser, og hvor man kan finde mere information herom.

7.2.1 Information om høj risiko

Såfremt risikoen er større end eller lig med 1:300 tilbydes invasiv diagnostik (genetisk undersøgelse på moderkage- eller fostervandsprøve) eller en blodprøve i form af NIPT. Såfremt den gravide har forhøjet risiko på baggrund af enkeltkriterierne, tilbydes hun primært invasiv diagnostik. Den gravide informeres om de relevante metoders fordele, ulemper og begrænsninger.

Selv hvor der foreligger en høj beregnet risiko, eksempelvis odds 1:20, er det mest sandsynligt, at der ikke er noget galt med fosteret, hvilket den gravide/parret i denne situation altid skal informeres om.

Der er gode erfaringer med, at den gravide/parret har mulighed for betænkningstid (fx 1-2 dage) og mulighed for at søge information andre steder, inden de tager stilling til yderligere undersøgelser. Det understreges, at undersøgelserne er et tilbud

7.3 Information udenfor sundhedsvæsenets regi

Det påhviler en sundhedsperson, som informerer en gravid/et par, hvor der er fundet noget afvigende, at gøre opmærksom på muligheden for, at den gravide/parret – på eget initiativ og ansvar – kan opnå *rådgivning og information udenfor sundhedsvæsenets regi*. Endvidere bør man efter den gravides/parrets ønske være behjælpelig med at etablere en sådan kontakt via henvisning til et relevant videnscenter, patientorganisation mv.

En gravid/et par kan for eksempel have et ønske om at få kontakt til:

- en familie eller forældre til et barn med et bestemt syndrom eller handicap
- en patientforening, som repræsenterer mennesker med sådanne syndromer eller handicap
- kommunens familie- eller børn/ungeafdeling
- en socialrådgiver på sygehuset.

Det kan fx være for at få supplerende information om at leve med et bestemt syndrom eller handicap, om sociale hjælpemuligheder og støtteforanstaltninger, eller for at få selve spørgsmålet om fosterdiagnostik belyst fra anden side end den rent sundhedsfaglige.

I forbindelse med afbrydelse af graviditeten, især ved sene aborter, bør der orienteres om mulighed for psykologisk støtte og evt. opfølgende sorgbearbejdelse. Eksempelvis tilbyder Landsforeningen Spædbarnsdød gratis samtaleforløb med terapeutisk uddannet personale og udgiver forskelligt informationsmateriale til forældre, der har mistet, uanset om det er induceret eller ej. For nogle forældre kan det være relevant, allerede inden de træffer valget.

Information udenfor sundhedsvæsenets regi vil ikke være omfattet af Sundhedsstyrelsens lovbestemte tilsyn eller sundhedsvæsenets klagemuligheder, og sundhedspersonen pådrager sig ikke ansvar ved at oplyse om disse muligheder.

8 Information om videre undersøgelser ved påvist høj risiko

Gravide i højrisikogruppen, der får tilbud om at vælge mellem invasiv undersøgelse og NIPT, skal så vidt muligt gives 1-2 dages betænkningstid under hensyntagen til, hvor fremskreden graviditeten er, eller den gravides ønske om hurtigere afklaring. Når kvinden/parret har truffet sit valg endeligt, skal dette valg respekteres og støttes. Det skal understreges, at videre undersøgelse i form af NIPT eller moderkage-/fostervandsprøve er et tilbud, som den gravide frit kan sige ja eller nej til.

8.1 Non-invasiv prænatal test

Basal information om NIPT gives i almen praksis, mens uddybende information gives på den obstetriske afdeling. Den uddybende information gives af sonografen i forlængelse af risikoberegningen ved 1. trimesterskanningen.

NIPT-prøveresultat og information herom til patienten gives som udgangspunkt af den føtalmedicinske afdeling. Hvis informationen og rådgivningen er af særlig kompleks karakter, varetages dette dog af den klinisk genetiske afdeling.

Vigtig information om NIPT:

- Undersøger som hovedregel kun for trisomi 13, 18 og 21
- Svartid er i gennemsnit 4-5 arbejdsdage, men kan være op til 10 dage

Fordele:

- Ingen abortrisiko, den er helt ufarlig for fosteret
- Der er tale om en mere præcis risikovurdering i forhold til trisomi 13, 18 og 21 end 1. trimester-risikovurdering (men NIPT kan ikke erstatte 1. trimester-risikovurdering)

Begrænsninger:

- I ca. 4 % af tilfældene er prøven inkonklusiv
- Falske positive og falske negative svar kan forekomme
- NIPT kan ikke give viden i samme detaljeringsgrad som en genetisk undersøgelse foretaget på fostervandsprøve eller moderkagebiopsi
- NIPT er ikke en endelig diagnostisk test. Det indebærer, at afvigende fund skal verificeres ved fostervandsprøve eller moderkagebiopsi, hvis kvinden ønsker at afbryde graviditeten
- Såfremt NIPT tilbydes tvillingegravide, skal der gives grundig information om den større risiko for usikkert/inkonklusivt svar på testen ved tvillingegraviditet.

8.2 Invasiv diagnostik (genetiske undersøgelser på moderkage- og fostervandsprøver)

Moderkagebiopsi eller fostervandsprøve tilbydes:

- når risikovurderingen er højere end eller lig med 1:300
- ved forhøjet risiko i henhold til enkeltkriterierne
- ved positivt fund ved NIPT med henblik på verificering
- hvor der ved *klinisk genetisk rådgivning og undersøgelse* findes indikation herfor, og hvor andre undersøgelser ikke yderligere kan afklare indikationsstillingen
- hvis fund ved ultralydsskanning indicerer det.

Den gravide skal være forberedt på muligheden af, at prøven evt. skal tages om (<2 %), samt være informeret om den med undersøgelsen forbundne øgede risiko for utilsigtet abort, som forekommer hos <0,5 %. Det er desuden vigtigt at informere om, hvornår svar kan forventes.

8.3 Kromosom mikroarray

Såfremt der tilbydes kromosom mikroarray, som beskrevet i kapitel 5, skal den gravide/parret, inden stillingtagen til, om de ønsker undersøgelsen, informeres om, hvad der undersøges for, og at der er mulighed for at gøre uventede fund. Det kan være fund, som ikke er relateret til den prænatale problemstilling, såkaldt tilfældighedsfund. Der kan også gøres fund vedrørende faderskabet. En ulempe ved undersøgelsen er endvidere, at der er en risiko for at finde ændringer, man ikke kender betydningen af. Det kan være, at man ikke kan afklare med sikkerhed, om det ventede barn vil have en sygdom/handikap eller ej, eller at man finder ændringer, som blot øger risikoen for udvikling af sygdom senere i livet. Fund kan også have betydning for andre familiemedlemmer.

Inden prøven tages, skal sundhedspersonalet drøfte ovenstående med den gravide, så hun har mulighed for at give et informeret samtykke og eventuelt frabede sig information, jf. retten til ikke at vide, afsnit 10.3. Såfremt den gravide ønsker begrænset information fra undersøgelsen, skal dette afklares, inden prøven analyseres, og dette noteres i journalen.

9 Information vedrørende diagnostiske fund

Det skal tilstræbes, at informationen er så neutral og fyldestgørende som muligt, idet kvindens/parrets selvbestemmelse konsekvent skal respekteres. Den bør afpasses kvindens/parrets situation og forudsætninger, idet de forskellige muligheder fremlægges åbent, herunder prognose, betydningen af sygdommen/tilstanden, evt. behandlingsmuligheder og samfundsmæssige hjælpe- og støtteforanstaltninger. For at belyse disse spørgsmål bedst muligt, skal forældrene have mulighed i den akutte situation for at tale med et multidisciplinært team bestående af læger fra andre specialer, som er relevante i den pågældende situation. Det kan fx være børnekirurg, kardiolog, neurolog samt evt. også genetiker.

En åben, nuanceret og støttende dialog med hvert enkelt gravide/par om de fundne forhold forudsætter, at sundhedspersonen er bevidst og afklaret om egne følelser og holdninger og er i stand til at lægge dem til side. Det skal være et ligeværdigt og fuldt ud accepteret valg at få et barn, der med en eller anden grad af sandsynlighed har et handicap.

9.1 Information ved påvist kromosomafvigelse eller arvelig sygdom hos fosteret

Informationen ved fund af kromosomafvigelse eller monogen arvelig sygdom finder sted i klinisk-genetisk regi. Dog kan der lokalt efter konkret aftale ske delegation af visse problemstillinger til den obstetriske afdeling (føtalmedicinsk afsnit). Informationen omfatter medicinske, psykologiske, økonomiske og sociale aspekter herunder samfundsmæssige støtteforanstaltninger. Der lægges vægt på at nuancere og uddybe informationen for at belyse det prognostiske spektrum.

Såfremt den påviste kromosomafvigelse eller arvelig sygdom også er af betydning for den gravides og/eller den biologiske fars slægtninge, skal dette drøftes med den gravide, der som udgangspunkt skal give samtykke til videregivelse af information til slægtningene. Læs mere i kapitel 10.4.

9.2 Information ved påvist misdannelse hos fosteret

Ved fund af misdannelse mv. vil den opfølgende information til den gravide/parret som oftest finde sted i gynækologisk-obstetrisk specialregi. Det forudsættes, at der efter en konkret vurdering inddrages relevant anden faglig ekspertise, eksempelvis hvor det drejer sig om at vurdere behandlingsmuligheder eller belyse hjælpemuligheder/støtteforanstaltninger. Nutidens muligheder for neonatal intensivbehandling og -kirurgi, og kirurgiske behandlingsmuligheder i opvæksten, har radikalt ændret udsigterne ved mange af disse tilstande. Det kan i nogle tilfælde dreje sig om store og gentagne indgreb og komplicerede behandlingsforløb med en vis mortalitet, som stiller store krav til parrets og familiens ressourcer. Dog varetages den genetiske udredning, tolkning og rådgivning til forældrene ved abnorme prænatale ultralyd-/MR-fund, føtale misdannelser og fosterdød på klinisk genetisk afdeling med højt specialiseret funktion i tæt samarbejde med den obstetriske afdeling, jf. afsnit 9.1.

9.3 Hvis abort kommer på tale

Fosterets tilstand kan være så alvorlig, at den gravide/forældrene ønsker at få svangerskabet afbrudt. Hvis denne beslutning træffes inden for de første 12 graviditetsuger, er der stadig adgang til fri abort.

Hvis det drejer sig om en alvorlig tilstand, der først opdages efter 12 uger, skal der anmodes om tilladelse fra det regionale abortsamråd, jf. afsnit 5.5. Jo senere i graviditeten, jo alvorligere må tilstanden være for at få tilladelse til afbrydelse af svangerskabet.

Tilbud om støttesamtale skal i påkommende fald gives efter lovens bestemmelser herom²², ligesom der altid, inden kvinden/parret træffer sin/deres beslutning, skal informeres om muligheden for at opnå information uden for det sundhedsfaglige regi, som beskrevet i afsnit 7.3.

²² Sundhedsloven §100, samt vejledning nr. 25 af 04/04/2006 og bekendtgørelse nr. 1483 af 19/12/2005 om svangerskabsafbrydelse og fosterreduktion

10 Rettigheder og pligter i forbindelse med information og journalføring

Kapitlet beskriver lovgrundlaget for information og journalføring i forbindelse med fosterdiagnostiske undersøgelser. Det er her en præmis, at undersøgelser af et foster anses retligt som undersøgelser af den gravide. Som følge heraf har hun ret til information og skal give samtykke. Det indebærer også, at det som udgangspunkt er den gravide, der skal informeres om undersøgelsesresultaterne, og at videregivelse af disse oplysninger vil blive anset som videregivelse af oplysninger om den gravide. Information af partneren om resultater af undersøgelser på fosteret forudsætter derfor som udgangspunkt den gravides samtykke, som beskrevet nedenfor. Når der i det følgende står ”den gravide”, uden at partneren er nævnt, er det således udelukkende på baggrund af disse juridiske forhold.

For langt de fleste kommende forældre er graviditeten ikke desto mindre et fælles anliggende, hvor de ønsker fælles information, har fælles overvejelser og træffer beslutninger i fællesskab. Det vil derfor være naturligt og hensigtsmæssigt, at sundhedspersonalet understøtter det fælles forældreskab ved at inddrage partneren i videst muligt omfang indenfor lovens rammer.

10.1 Informeret samtykke

I følge § 15 i sundhedslovens kapitel 5 om patienters medinddragelse i beslutninger må ingen behandling indledes eller fortsættes uden patientens informerede samtykke. Ved informeret samtykke forstås et samtykke, der er givet på grundlag af fyldestgørende information fra sundhedspersonens side, jf. § 16. Det er som anført den gravide, der har samtykkekompetence til undersøgelser af fosteret.

Det følger af sundhedslovens § 16, stk. 1, at patienten har ret til at få information om sin helbredstilstand og om behandlingsmuligheder, og det fremgår af § 16, stk. 2, at patienten også har ret til at frabede sig denne information.

Informationen skal blandt andet indeholde oplysninger om risiko for komplikationer og bivirkninger, jf. § 16, stk. 4, ligesom patienten i øvrigt informeres om forhold, som patienten i øvrigt skønnes uvidende om, jf. § 16, stk. 5.

10.2 Sundhedspersoners pligt til at informere og journalføre

Sundhedspersoner er forpligtet til at informere den gravide, så både tilvalg og fravalg af fosterdiagnostiske undersøgelser samt evt. fravalg af information om visse eventuelle fund sker på et informeret grundlag. Der skal i den forbindelse informeres om, hvilke oplysninger der kan tilvebringes umiddelbart ved skanning og ved de eventuelle efterfølgende fosterdiagnostiske undersøgelser, der tilbydes, hvis der gøres fund ved skanningen, eller risikovurderingen tilsiger det. Der skal endvidere oplyses om mulige konsekvenser ved ikke at udføre skanning og øvrige fosterdiagnostiske undersøgelser.

Sundhedspersonen er forpligtet til at journalføre alle fund, herunder uventede fund, jf. autorisationsloven § 21 og § 22. Patientjournalen er primært et arbejdsredskab, der blandt andet skal

understøtte, at information om behandling mv. dokumenteres og med patientens samtykke videregives til andre sundhedspersoner, der tager del i behandlingen af patienten. Journalføringen er først og fremmest vigtig af hensyn til en god og sikker behandling af den gravide, men udgør også en vigtig informationskilde for den gravide selv.

10.2.1 Skriftlig information

Skriftlig information kan benyttes som supplement til den mundtlige information af den gravide. Materialet kan indeholde information om skanning, risikovurdering og øvrige fosterdiagnostiske undersøgelser, herunder om konsekvenser forbundet med at tilvælge/fravælge disse. Skriftligt materiale kan dog ikke erstatte den mundtlige information, og i de tilfælde hvor den gravide fravælger information om undersøgelser eller om eventuelle fund, der er foranlediget af en undersøgelse, kan sundhedspersoner være pålagt et skærpet informationskrav.

10.3 Gravides ret til ikke at vide

Retten til at frabede sig information om sin helbredstilstand gælder også gravide i forhold til deres foster. Hvis den gravide fravælger at blive informeret om fund under en fosterdiagnostisk undersøgelse, bør der informeres om forpligtelsen til at journalføre eventuelle fund, og at informationen derfor vil være tilgængelig for den gravide i hendes patientjournal, hvis hun beder om aktindsigt, ligesom den også vil være tilgængelig for hende på sundhed.dk, uagtet hendes beslutning om, hvilken type af information hun ønsker/ikke ønsker at modtage.

10.3.1 1. trimesterskanning og 2. trimesterskanning

For at opfylde både den gravides ret til ikke at vide og sundhedspersonens pligt til at informere og journalføre, er det helt centralt, at relevant information gives forud for, at skanningen påbegyndes. Her oplyser sundhedspersonen den gravide om, hvilke oplysninger der kan erhverves ved skanningen, og hvilke mulige konsekvenser der kan følge af henholdsvis tilvalg og fravalg af skanning og risikovurdering. Den gravide kan så på den baggrund tage stilling til, om hun ønsker skanningen alene, både skanning og risikovurdering eller ingen af delene, samt hvilken information hun ønsker.

10.4 Genetiske undersøgelser og genetisk rådgivning

Genetisk undersøgelse og rådgivning kan eksempelvis finde sted, når den gravide eller den kommende far²³ tilhører en risikogruppe pga. familiære risikofaktorer eller som følge af afvigende biologisk markør eller fund ved skanningen hos den gravide eller ved den efterfølgende genetiske undersøgelse af moderkagebiopsi eller fostervandsprøve.

Den gravide og faderen skal informeres forud for eventuel genetisk undersøgelse. Informationen skal omfatte undersøgelsens formål og eventuel risiko ved undersøgelsen, samt hvilke oplysninger der kan erhverves ved den genetiske undersøgelse, herunder tilfældighedsfund i form af tilstande/risiko for fremtidig sygdom hos fosteret, den gravide, faderen og eventuelt den gravides/faderens nærmeste familie. Hvis der gives samtykke til undersøgelsen, skal ønsket om information, herunder om tilfældighedsfund, afklares forud for, at prøven tages og analyseres.

²³ Når det drejer sig om genetiske undersøgelser menes den biologiske far.

Der bør som udgangspunkt kun undersøges for forhold, som er nødvendige og relevante ud fra en sundhedsfaglig betragtning. Det forudsættes, at der ikke udtrækkes og analyseres flere data end nødvendigt og berettiget.

I nogle tilfælde kan resultaterne af en genetisk undersøgelse også være af betydning for slægtninge til den gravide eller faderen, hvorfor de også bør informeres om undersøgelsesresultatet. Som udgangspunkt skal den gravide give sit samtykke til at videregive oplysninger til hendes slægtninge eller faderens slægtninge, jf. sundhedslovens § 43, stk. 1.

Uden den gravides samtykke må man kun rette henvendelse til slægtninge, faderen eller faderens slægtninge, hvis der er nærliggende risiko for, at de udvikler livstruende eller alvorlig sygdom, der vil kunne forebygges eller behandles, jf. sundhedslovens § 43, stk. 2, nr. 2 (værdispringsregel). Sygdommen skal have en meget høj grad af forudsigelighed og have væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv og helbred. Sundhedspersonen må således foretage en afvejning, hvor nødvendigheden af at videregive oplysninger til de pårørende klart skal overstige hensynet til patientens ret til fortrolighed, jf. sundhedslovens § 43, stk. 3. Såfremt der videregives oplysninger uden den gravides samtykke i henhold til værdispringsreglen, skal den gravide orienteres om videregivelsen og formålet hermed snarest muligt, jf. sundhedsloven § 43, stk. 4.

Man må imidlertid være opmærksom på, at også den gravides slægtninge, faderen og hans slægtninge har ret til at frabede sig information, jf. sundhedslovens § 16, stk. 1 og 2. Når man henvender sig til disse, må det derfor ske i respekt for denne rettighed.

Kun materiale, der er relevant i forhold til den aktuelle behandling, skal opbevares. Patientjournalen skal således kun anvendes til opbevaring af data, som har en relevant og behandlingsmæssig betydning for den behandling, som patienten modtager eller forventes at skulle modtage i fremtiden.

11 Organisering og kvalitetssikring

Et ensartet offentligt tilbud er en hjørnesteen i kvaliteten af det danske fosterdiagnostiske program. Regionerne bør derfor ensrette tilbuddet om fosterdiagnostiske undersøgelser, herunder NIPT og kromosom mikroarray.

11.1 Organisering og kvalitetssikring af NIPT

11.1.1 Placering af laboratorieanalysen

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at NIPT analyseres i Danmark af hensyn til faglig kvalitet, monitorering, læring og erfaringsopsamling samt opbevaring af rådata. En stor styrke i det danske fosterdiagnostiske program er, at det fra starten har været et ensartet offentligt tilbud, som har været nøje monitoreret. Resultaterne af undersøgelserne registreres i Dansk Føtalmedicinsk Database, hvilket muliggør en løbende opfølgning på effekterne af tilbuddet. Dette har været og er afgørende for kvalitetssikringen af fosterdiagnostikken. Det er derfor af ganske stor betydning, at nye undersøgelsesmetoder fortsat finder sted i et ensartet offentligt tilbud, hvor effekten monitoreres. Samtidig finder Sundhedsstyrelsen det uhensigtsmæssigt at sende et fosters genom til analyse i udlandet hos private firmaer, hvor der ikke kan sikres kontrol med råmaterialet, data og eventuel videregivelse heraf.

Prøvetagningen foretages på fødeafdelingen. Analysen foretages på enten en klinisk genetisk eller en klinisk biokemisk afdeling. Den gravide modtager som udgangspunkt svaret fra gynækologisk-obstetrisk afdeling.

Organiseringen af laboratorieanalysen skal tilrettelægges under hensyntagen til at opnå et sufficent kvantitativt prøveunderlag og rationel ressourceudnyttelse. Tilstrækkelig volumen er en forudsætning for faglig kvalitet og hensigtsmæssig ressourceudnyttelse – både i forhold til investeringer i forbindelse med etablering af analysen og i forhold til effektiv drift. For at sikre en effektiv drift, herunder optimal udnyttelse af apparatur, korte svartider, opretholdelse af faglig ekspertise samt robusthed i bemanningen året rundt og rationel økonomi, bør et analysested optimalt foretage mindst 1000 analyser årligt. Dette svarer til 2 kørsler á 10 prøver ugentligt og giver en svartid på 4-5 arbejdsdage og ved omkørsel 6-8 arbejdsdage.

NIPT tilbydes som alternativ til invasiv prøve til gravide med påvist forhøjet risiko (risiko $\geq 1:300$) ved risikovurderingen i forbindelse med 1. trimesterskanningen. Højrisikogruppen udgør ca. 2200 gravide²⁴ om året, og det skønnes, at mellem 40 % (ca. 1000 gravide) og 25 % (ca. 625 gravide) vil vælge NIPT. Prøvegrundlaget på omkring 1000 analyser pr. analysested årligt vil således kun kunne efterleves, såfremt 40 % af de gravide i højrisikogruppen tilvælger NIPT, samt at analysen kun foretages ét sted i landet. Det kan imidlertid anses for hensigtsmæssigt, både af geografiske årsager samt for at sikre robusthed i tilbuddet, at analysen sættes op to steder i landet – såfremt kvaliteten stadig kan sikres trods lavere volumen end 1000 prøver pr. sted.

²⁴ Tallene er baseret på et gennemsnit af data fra Dansk Føtalmedicinsk Database (FØTOdatabase) for perioden 2012-2013.

11.1.2 Kvalitetssikring af laboratorieanalysen

Stillingtagen til indikation for NIPT er en del af en højt specialiseret funktion i klinisk genetik, som varetages i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplan. Varetagelsen forudsætter kompetencer i prænatal genetisk diagnostik, fortolkning af kromosomafvigelser, kromosomsygdomme, ny sekventeringsteknologi, bioinformatik og statistik.

Derudover kræver NIPT kostbart apparatur og back up-udstyr, kvalitetssikring og omfattende oplæring af forskellige personalegrupper i laboratoriet. Det er en forudsætning for høj kvalitet, at der er bemanning året rundt.

For at sikre en høj kvalitet i tilbuddet bør relevant intern og ekstern kvalitetssikring af NIPT understøttes. Det indebærer eksempelvis mulighed for sammenligninger med invasive prøver og prøveresultater fra kromosomanalyser, som er foretaget på fødte børn. Opdaterede data er en forudsætning for intern validering og bør være tilgængelige på sygehusafdelingen.

Fosterdiagnostiske undersøgelsesresultater inkl. NIPT skal som hidtil indrapporteres til Dansk Cytogenetisk Centralregister (DCCR).

11.2 Kvalitetssikring af invasive undersøgelser

Det forventes, at antallet af invasive prøver vil falde i højrisikogruppen. Det anbefales, at fødestederne er opmærksomme på, hvorvidt det faldende volumen af invasive prøver påvirker kvaliteten af proceduren.

11.3 Organisering og kvalitetssikring af kromosom mikroarray

Arraybaserede teknikker er inde i en hurtig udvikling, hvad angår anvendelse, og forventes i stigende grad de kommende år at erstatte de nuværende teknikker til kromosomundersøgelser. Implementering af nye prænatale genetiske analyser eller udvidelse af eksisterende som rutinetilbud bør være velovervejet og velvalideret.

Prænatale genetiske undersøgelser udgør en særlig udfordring, fordi man kun i begrænset omfang har mulighed for at relatere abnorme fund til fænotypen. Hvis ultralydsundersøgelsen er normal, er muligheden ikke til stede. Det betyder, at fortolkningen af analyseresultaterne til klinisk brugbar viden i relation til fosteret er særlig vanskelig og kræver stor ekspertise.

De klinisk-genetiske afdelinger stiller indikationen for analysen og varetager fortolkning og rådgivning i forbindelse med prøvesvar.

De laboratorier, som varetager prænatal kromosom mikroarray, bør have ekspertise i postnatal kromosom mikroarray, konventionel cytogenetik og prænatal diagnostik. Det er desuden essentielt, at laboratoriet har tilstrækkeligt prøvevolumen til at opretholde høj teknisk kvalitet, ekspertise i fortolkning af fund og robusthed i bemanning. Et tilstrækkeligt prøvevolumen er også afgørende for en kort svartid og et lavt omkostningsniveau. Endelig er det vigtigt, at laboratoriet behersker eller er bekendt med relevante opfølgende analyser med henblik på endelig afklaring af betydningen af et afvigende fund for fosteret og familien.

11.4 Evaluering og kvalitetssikring af informationsydelsen

Informationsydelserne kan ikke kvalitetssikres/-kontrolleres ved hjælp af simple direkte kvalitetsmål. Der skal som minimum i den enkelte region etableres en ordning, som kan monitorere brugertilfredshed på udvalgte målepunkter i graviditetsforløbet, eksempelvis som led i evalueringer hvert andet år. Da det kan forventes, at man i forskellige regioner vil gribe opgaven forskelligt an, bør en samlet evalueringsmodel muliggøre at sammenligne erfaringerne. Som supplement hertil, og særligt med henblik på at styrke kvaliteten af informationsydelsen, anbefaler Sundhedsstyrelsen, at man i sygehusejernes regi fremmer gennemførelse af projekter med kvalitetsudviklende og -evaluerende formål, herunder stikprøve, spørgeskemaundersøgelser, fokusgruppeinterviews, audit, forløbsundersøgelser eller lignende.

Undersøgelser til monitorering af kvalitet bør inkludere og målrettes de forskellige kategorier af patienter: dem, der fik et raskt barn, dem, der fik et barn med sygdom eller handicap, og dem, der valgte at afbryde graviditeten, samt inddrage de forskellige instanser/aktører, der er ansvarlige for informationsydelsen.

Informationsindsatsen og formidling af diagnostiske fund bør være led i afdelingernes uddannelsesaktiviteter, ligesom afdelingens normer og kultur på området bør gøres til genstand for drøftelser med henblik på at understøtte, at personalets rådgivning til forældre er åben og neutral.

Et formaliseret samarbejde mellem de gynækologisk-obstetriske afdelinger og (lokalafdelingerne af) de relevante patientforeninger og handicap-organisationer bør fortsættes eller etableres med henblik på at udveksle erfaringer, give gensidig feedback og drøfte, hvordan ikke-medicinsk viden om et handicap eller en sygdom formidles på en systematisk og neutral måde.

11.4.1 Kvalitetssikring af informationen om NIPT

Indførelse af NIPT forudsætter efteruddannelse af det personale, som skal informere de gravide om NIPT. Undervisning af personale og udarbejdelse af skriftlig vejledning om anvendelsen af NIPT bør varetages i et samarbejde mellem specialerne klinisk genetik og gynækologi-obstetrik (føtalmedicin).

På højt specialiseret niveau skal det være muligt at få assistance fra en speciallæge i klinisk genetik næste hverdag.

11.4.2 Placering af informationsydelsen ved abnorme prænatale fund

Genetisk udredning, tolkning af prøvesvar og information til patienter ved abnorme prænatale fund, herunder stillingtagen til relevante undersøgelser, er jf. Sundhedsstyrelsens specialeplan en specialfunktion i klinisk genetik og varetages i tæt samarbejde med gynækologi og obstetrik. Det drejer sig eksempelvis om information efter abnorme prænatale fund efter ultralyds- og MR-skanning, ved føtale misdannelser, ved fosterdød samt ved risiko for aneuploidi mv.

12 Forkortelser

CVS = Chorion Villus Sampling (moderkagebiopsi)

AC = Amniocentese (fostervandsprøve)

NIPT = Non-invasiv prænatal test

DR = Detektionsrate

FPR = Falsk positiv rate

FNR = Falsk negativ rate

13 Bilagsfortegnelse

Bilag 1: **Arbejdsgrupper og referencegruppe**

Bilag 2: **Effekten af udvidelse af højrisikogruppen med enkelte kriterier**

Bilag 3: **Non-invasiv prænatal test (NIPT)**

Bilag 4: **Kromosom mikroarray**

Bilag 1: Arbejdsgrupper og referencegruppe

Arbejdsgruppe 1

Arbejdsgruppe 1 har fokuseret på nye fosterdiagnostiske undersøgelsesmetoder, herunder i forhold til anvendelse af NIPT samt eventuelle biomarkører, der med fordel kan anvendes rutinemæssigt til at identificere risikosvangskab. I den forbindelse er det blevet drøftet, hvilke undersøgelser forskellige mål- og risikogrupper skal tilbydes.

Medlemmer, *udpeget af*

Overlæge Anette Hessellund, *Region Sjælland*

Overlæge Christina Fagerberg, *Region Syddanmark*

Overlæge Eva Gerd Hoseth, *Region Nordjylland*

Overlæge Finn Stener Jørgensen, *Region Hovedstaden*

Sonograf Gitte Størup, *Dansk Sygepleje Selskab*

Grete Fält Hansen, *Danske Handikaporganisationer*

Chefkonsulent Hanne Rasmussen, *Region Hovedstaden*

Overlæge Helle Zingenberg, *Dansk Føtalmedicinsk Selskab*

Overlæge Ida Vogel, *Dansk Selskab for Medicinsk Genetik*

Overlæge Lene Søndergaard Sperling, *Region Syddanmark*

Overlæge Lillian Skibsted, *Region Sjælland*

Overlæge Olav Bjørn Petersen, *Dansk Føtalmedicinsk Selskab*

Chefjordemoder Rikke Nue Møller, *Jordemoderforeningen*

Overlæge Steen Sørensen, *Dansk Selskab for Klinisk Biokemi*

Overlæge Steffen Sommer, *Region Midtjylland*

Overlæge Susanne Kjærgaard, *Dansk Selskab for Medicinsk Genetik*

Fra Sundhedsstyrelsen:

Sektionsleder Steen Dalsgård Jespersen (formand)

Afdelingslæge Synne S. Øhrberg

Overlæge Christine Brot

Fuldmægtig Rune Eeg Nordvig

Sagkyndig jordemoder Heidi Fischer

Sagkyndig i obstetrik og gynækologi Kresten R. Petersen

Sagkyndig i almen medicin John Sahl Andersen

Arbejdsgruppe 2

Arbejdsgruppe 2 har vurderet informationsydelsen, hvad angår tilrettelæggelse, omfang, tidsvarende informationsplatforme, evaluering og kvalitetssikring mv. Dertil har arbejdsgruppen drøftet, hvilke krav fremkomsten af nye undersøgelsesmetoder stiller til informationsydelsen

Medlemmer, *udpeget af*

Overlæge Christina Fagerberg, *Region Syddanmark*

Adjunkt, jordemoder Grit Niklasson, *Jordemoderforeningen*

Karina Rhiger, *Danske Handikaporganisationer*

Næstformand Kristina Øgendahl Beeck, *Forældre og Fødsel*

Overlæge Lene Søndergaard Sperling, *Region Syddanmark*

Sonograf Lene Brendstrup, *Dansk Sygepleje Selskab*

Læge Lotte Hvas, *Dansk Selskab for Almen Medicin*

Overlæge Pernille Nørgaard, *Dansk Føtalmedicinsk Selskab*

Projektkoordinator Stina Lou, *Region Midtjylland*

Fra Sundhedsstyrelsen:

Overlæge Christine Brot (formand)

Afdelingslæge Synne S. Øhrberg

Fuldmægtig Rune Eeg Nordvig

Sagkyndig jordemoder Heidi Fischer

Sagkyndig i obstetrik og gynækologi Kresten R. Petersen

Sagkyndig i almen medicin John Sahl Andersen

Referencegruppen

Medlemmer, *udpeget af*

Professor Ann Tabor, *Dansk Føtalmedicinsk Selskab*

Klinikchef Anne-Marie Gerdes, *Region Hovedstaden*
Specialkonsulent Anne-Mette Lesche, *Region Sjælland*
Kontorchef Charlotte Toftgård Nielsen, *Region Midtjylland*
Planlægningschef Charlotte Bøll Larsen, *Region Sjælland*
Specialkonsulent Christine Lund Momme, *Region Syddanmark*
Afdelingslæge Elsebet Østergaard, *Dansk Selskab for Medicinsk Genetik*
Redaktør Iben Maria Behrmann Kristensen, *Forældre og Fødsel*
Seniorkonsulent Jane Brodthagen, *Danske Regioner*
Professor Jens Michael Hertz, *Region Syddanmark*
Overlæge Karen Reinhold Wøjdemann, *Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi*
Læge Kirsten Lykke Nielsen, *Dansk Selskab for Almen Medicin*
Formand Lillian Bondo, *Jordemoderforeningen*
Fuldmægtig Mathias Ørberg Dinesen, *Sundheds- og Ældreministeriet*
1. reservelæge Mette Lund Jespersen, *Region Hovedstaden*
Specialkonsulent Mette Gjerløv, *Region Nordjylland*
Oversygeplejerske Nina Dorthea Søndergaard, *Dansk Sygepleje Selskab*
Landsformand Thomas Hamann, *Danske Handikaporganisationer*
Ledende overlæge Thomas Larsen, *Region Nordjylland*

Fra Sundhedsstyrelsen:

Sektionsleder Steen Dalsgård Jespersen (formand)
Afdelingslæge Synne S. Øhrberg
Overlæge Christine Brot
Fuldmægtig Rune Eeg Nordvig
Sagkyndig jordemoder Heidi Fischer
Sagkyndig i obstetrik og gynækologi Kresten R. Petersen
Sagkyndig i almen medicin John Sahl Andersen

Bilag 2:

Effekten af udvidelse af højrisikogruppen med enkelt kriterier

Ved at ændre kriterierne for invasiv diagnostik til at omfatte gravide med enkeltkriterier, forventes detektionsraten for betydende kromosomafvigelse at stige^{25 26}. Stigningen forventes primært at være for atypiske kromosomafvigelser og trisomi 18 samt i nogen grad for trisomi 13. Når det gælder trisomi 13 og 18 viser klinisk erfaring, at de fleste fostre, der ikke detekteres i den nuværende risikoberegning ved 1. trimesterskanningen, alligevel detekteres ved sen gennemskanning grundet synlige misdannelser. For denne gruppe af gravide er der således hovedsageligt tale om, at fostrene detekteres på et tidligere tidspunkt i graviditeten. Ved de atypiske kromosomafvigelser vil cirka 1/3 af disse detekteres grundet abnorm 1. trimesterskanning. For de øvrige vil der heller ikke altid være synlige misdannelser ved den sene gennemskanning, og for disse fostre er der således tale om en reel stigning i detektionsgrad under graviditeten.

Jf. opgørelsen fra Dansk Føtalmedicinsk Database (2012-2013) vil dette medføre følgende stigning i detektionsrater for trisomi 13 og 18:

- Trisomi 13: Detektionsraten stiger fra 64 % til 71 %, og dette medfører, at man kan identificere 1 ekstra foster ved 1. trimester-risikoberegningen hvert andet år.
- Trisomi 18: Detektionsraten stiger fra 78 % til 94 %, og dette medfører, at man kan identificere 6 ekstra fostre ved 1. trimester-risikoberegningen årligt.

Jf. tal fra Dansk Føtalmedicinsk Database (2008-2011)²⁷ vil detektionsraten for de atypiske stige fra 32 % til 38 %, og dette medfører, at man ved almindelig kromosomanalyse kan identificere 4 ekstra fostre ved 1. trimester-risikoberegningen årligt. Detektionsraten kan forventes at være noget højere ved brug af kromosom mikroarray.

Detektionsraten for trisomi 21 vil være uændret.

Ændringen vil medføre, at 5,3 % (2504) af de gravide tilbydes moderkagebiopsi mod 4,7 % (2214) i dag, dvs. omkring 300 ekstra gravide vil årligt få tilbud om invasiv diagnostik.

²⁵ Baer RJ, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, Norton ME, Currier RJ. Detection Rates for Aneuploidy by First-Trimester and Sequential Screening. *Obstet Gynecol.* 2015 Oct;126 (4):753-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000001040.

²⁶ Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A, Danish Fetal Medicine Study Group, Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 265-271.

²⁷ Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A, Danish Fetal Medicine Study Group, Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 265-271.

En stor del af disse 300 ekstra antal kromosomanalyser foretages allerede, blot på et senere tidspunkt. Kromosomafvigelse detekteres som hovedregel i forbindelse ved 1. trimesterskanningen eller ved 2. trimesterskanningen, hvilket især gælder for trisomi 13 og 18, men også for 1/3 af de atypiske kromosomafvigelser. Disse gravide får således alligevel et tilbud om invasiv prøve – blot på et senere tidspunkt i graviditeten. Herudover tilbydes alle børn født med fysiske misdannelser og/eller mental retardering/udviklingsforstyrrelse en kromosomanalyse kort tid efter fødsel eller på det tidspunkt, udviklingsforstyrrelsen bliver synlig, hvis de ikke allerede er blevet undersøgt ved en invasiv prøve i graviditeten. Kromosom mikroarray er førstevalgsanalyse til denne patientgruppe.

Bilag 3: Non-invasiv prænatal test (NIPT)

Non-invasiv prænatal test (NIPT) blev tilgængelig fra udenlandske kommercielle firmaer i 2012 og er blevet introduceret i Danmark i privat og offentlig regi inden for de seneste 2-3 år.

Internationale udbydere og erfaringer

NIPT udbydes af kommercielle virksomheder i USA, Kina, Tyskland, Frankrig og England.

Holland tilbyder NIPT i offentligt regi, og Belgiens sundhedsmyndigheder overvejer aktuelt det samme. I begge lande bliver det med brugerbetaling/koblet op på forsikringsordninger, hvilket er normal praksis i landenes sundhedsvæsen. Det kan være svært at benytte data og erfaringer fra andre lande i en dansk sammenhæng, da der er store forskelle i måden, hvorpå sundhedsvæsenet er organiseret og finansieret landene imellem.

Teknologien

Ved undersøgelse af frit DNA i maternelt blod, som stammer fra både fosteret/moderkagen (ca. 10 %) og fra den gravide (ca. 90 %), er det vist, at det er muligt at detektere trisomi 21 (Downs syndrom), 13 (Pataus syndrom) og 18 (Edwards syndrom) med høj detektionsrate (DR). Samtidig er falsk positiv-raten (FPR) lav. Dette gælder særligt for trisomi 21, hvor DR ligger over 99 %, hvilket er højere end DR ved traditionel 1. trimester-risikovurdering (nakkefold, biokemi og kvindens alder). DR for trisomi 18 og 13 er noget lavere. NIPT kan også identificere kønskromosomabnormiteter, men tolkning af prøvesvaret er vanskelig grundet biologisk varians.

En metaanalyse²⁸ fra 2015 har vist følgende DR og FPR i singletongraviditeter:

Tabel 2

Kromosomafvigelse	DR %	FPR %
Trisomi 21 (Downs syndrom)	99,2	0,09
Trisomi 18 (Edwards syndrom)	96,3	0,13
Trisomi 13 (Pataus syndrom)	91,0	0,13
Monosom X (Turners syndrom)	90,3	0,23
Andre kønskromosomafvigelser	93,0	0,14

²⁸ Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis, M.M.Gil, M.S. Quezada, m.fl., Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45: 249-266

Høj vægt (>90 kg) mindsker andelen af fosterets DNA i moderens blod. Blodprøver med for lav føtal fraktion opfylder ikke kriterierne for afgivelse af svar. Imidlertid er dette ikke en særlig stor udfordring i den daglige praksis, eftersom langt størstedelen af de gravide uanset vægt har tilstrækkelig føtal fraktion, såfremt NIPT tages i gestationsuge 11 eller senere. Over 99 % af gravide med vægt på <90 kg har i graviditetsuge 11 en føtal DNA-fraktion på mere end 4 % (>98 % for gravide uanset vægt)^{29 30}.

Der anslås, at mellem 1-4 % af NIPT-analyserne er ikke-konklusive (test failures)^{31 32 33}.

NIPT har højere forekomst af inkonklusive svar ved flerefoldsgraviditeter³⁴. Der er rapporteret lavere detektionsrater for NIPT ved diskordante gemelli: 95,3 % (41/43) for trisomi 21, 88,9 % (8/9) for trisomi 18 og 100 % (2/2) for trisomi 13³⁵.

NIPT blev først undersøgt blandt gravide i højrisikogruppen, men har vist sig at have lige så høj detektionsrate blandt gravide med lavere risiko, dog med en lavere positiv prædiktiv værdi.

NIPT detekterer ikke atypiske kromosomanomalier. Cirka 1/3 af disse atypiske kromosomanomalier er karakteriseret ved abnorm 1. trimester-risikovurdering.

Ved abnormt resultat ved NIPT (screen-positiv NIPT) og overvejelser om at afbryde graviditeten, skal NIPT bekræftes med en diagnostisk invasiv prøve (CVS/AC), eftersom falsk positivt resultat kan forekomme³⁶.

²⁹ Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaidis KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan; 41(1):26-32.

³⁰ 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 Jul;33(7):662-6

³¹ Gil M. et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45: 249-266

³² Bianchi et al, *NEJM* 2014; 370, 9: DOI: 10.1056/NEJMoa1311037

³³ Samt Futch et al, *Prenatal Diagnosis* 2013; 33, DOI: 10.1002/pd.4123

³⁴ Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaidis KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):705-11. doi: 10.1002/uog.15913. Epub 2016 Apr 27.

³⁵ Cuckle H et al. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy as a clinical service. *Clin Biochem* 2015 Oct;48(15):932-41. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.011. Epub 2015 Feb 27

³⁶ Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening, the European Society of Human Genetics (ESHG) and the American Society of Human Genetics (ASHG), *European Journal of Human Genetics* (2015) 23, 1438–1450

NIPT og kønskromosomabnormiteter

Den etablerede 1. trimester-risikovurdering har ikke direkte haft som formål at afdække kønskromosomabnormiteter, og fund af sådanne har været tilfældige hos de gravide, der har fået udført invasiv prøve efter risikovurdering for trisomi 21.

De fleste fostre med kønskromosomabnormiteter har ingen abnorme fund prænatalt. En undtagelse er en dødelig subtype af Turners syndrom (monosomi X), som ofte præsenterer sig ved meget tyk nakkefold i 1. trimester eller cystisk hygroma/hydrops i 2. trimester. Hos gravide med fund af sådanne føtale misdannelser vil førstevalget under alle omstændigheder være invasiv prøve med mikroarray og ikke NIPT.

Mennesker med kønskromosomabnormiteter har ofte milde symptomer uden store fysiske eller mentale handicap, dog kan der hos en del være varierende grad af adfærds- og indlæringsvanskeligheder.

Nuværende data indikerer, at NIPT's performance vedrørende kønskromosomabnormiteter er usikker. Den relativt lave detektionsrate og høje falsk positiv-rate skyldes bl.a., at kønskromosomabnormiteter ofte forekommer i mosaiktilstand, og at den gravide selv kan have en asymptomisk kønskromosomafvigelse i ren form eller i mosaikform, eventuelt som normalt aldersbettinget fænomen.

European Society of Human Genetics og American Society of Human Genetics' anbefaling er, at NIPT ikke inkluderer analyse for kønskromosomabnormiteter³⁷.

³⁷ Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening, the European Society of Human Genetics (ESHG) and the American Society of Human Genetics (ASHG), *European Journal of Human Genetics* (2015) 23, 1438–1450.

Bilag 4 – Kromosom mikroarray

Kromosom mikroarray kan betragtes som en meget detaljeret kromosomundersøgelse og er en samlet betegnelse for forskellige teknikker, for eksempel array-CGH (comparativ genomisk hybridisering) og SNP-array (single nucleotide polymorphism). Kromosom mikroarray er inde i en hurtig udvikling, hvad angår anvendelse.

Kromosom mikroarrays er meget følsomme DNA-baserede undersøgelser, som screener hele det menneskelige genom (alle kromosomerne) for kopiantalsvariationer – CNV'er (copy number variations), herunder deletioner (tab af genmateriale) og duplikationer (ekstra kopier af genmateriale). Sammenlignet med den traditionelle kromosomundersøgelse, hvor man kan påvise lysmikroskopisk synlige forandringer ned til 5 millioner baser (megabaser, Mb), har kromosom mikroarray langt højere opløsning og kan beskrive kromosomafvigelser med stor nøjagtighed med hensyn til lokalisation og involverede gener. Det anbefales internationalt, at opløsningen som minimum er 200 kb (200.000 bp), når analysemetoden anvendes til kliniske formål.

Kromosom mikroarray kan påvise ubalancerede kromosomafvigelser som:

- trisomi og monosomi
- deletioner og duplikationer – både mikroskopisk synlige og submikroskopiske
- triploidi (afhængig af mikroarray platform)

Kromosom mikroarray kan ikke påvise:

- balancerede kromosomale reaarangementer (translokationer, inversioner, insertioner)
- triploidi (afhængig af mikroarray platform)
- lav grad af mosaicisme (ca. <20 %)
- uniparental disomi (afhængig af mikroarray platform)
- fragilt X-syndrom og andre trinukleotidsygdomme
- monogene sygdomme, fx cystisk fibrose, Noonan syndrom, skeletdysplasier

CNV'ere kan rubriceres som³⁸:

1. Normal variant uden klinisk betydning
2. Sikkert patogen, som forklarer fosterets patologi ...

³⁸ Malgorzata I Srebnik, Karin EM Diderich m.fl. Types of array findings detectable in cytogenetic diagnosis: a proposal for a generic classification. *European Journal of Human Genetics* (2014) 22, 856–858; doi:10.1038/ejhg.2013.254.

3. Sikkert patogen for anden sygdom, herunder sygdom med debut i voksenlivet (fx cancer)
4. CNV, som øger risiko for sygdom (f.eks. autisme, men det kan ikke forudsiges, om fosteret vil få autisme)
5. Sandsynligvis patogen
6. Sandsynligvis benign
7. Variant af ukendt betydning
8. Rask anlægsbærer for autosomal recessiv eller X-bunden sygdom.