



**SUNDHEDSSTYRELSEN**

Høringsudkast:

## Retningslinjer for fosterdiagnostik 2016

– prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik

---

2. juni 2016

# Indhold

---

1.	Indledning.....	4
2.	Formålet med fosterdiagnostik .....	7
3.	Det generelle tilbud om fosterdiagnostiske undersøgelser .....	8
3.1.	Første trimester skanning.....	8
3.2.	Risikovurdering for kromosomafvigelse .....	9
3.3.	Anden trimester skanning (gennemskanning).....	9
4.	Genetisk rådgivning.....	11
5.	Tilbud om undersøgelser ved forhøjet risiko eller abnorm fund ved ultralydsskanning .....	13
5.1.	Afgrænsning af højrisikogruppen .....	13
5.2.	Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT) .....	13
5.2.1.	Tilbud om NIPT til gravide i højrisikogruppen.....	15
5.2.2.	Tilbud om NIPT til kvinder, der tidligere har været gravide med et foster/født et barn med trisomi 13, 18 eller 21 .....	15
5.2.3.	NIPT ved fund af misdannelser/markører ved gennemskanningen i 2. trimester og senere i graviditeten.....	15
5.3.	Invasiv diagnostik (moderkage- og fostervandsprøver).....	16
5.3.1.	Invasiv diagnostik på grundlag af undersøgelse for biofysiske/biokemiske risikomarkører .....	16
5.3.2.	Invasiv diagnostik på grundlag af klinisk-genetisk undersøgelse og rådgivning.....	16
5.3.3.	Invasiv diagnostik af andre grunde.....	17
5.4.	Kromosom mikroarray.....	17
5.4.1.	Indikation for anvendelse .....	18
6.	Basal og uddybende information til kommende forældre .....	19
6.1.	Tilrettelæggelse af informationsindsatsen .....	19
6.1.1.	Elektronisk booking.....	19
6.2.	Basal information om fosterdiagnostik i almen praksis.....	20
6.3.	Uddybende information på fødestedet .....	21
6.3.1.	Inden 1.trimester skanning .....	21
6.3.2.	Inden 2. trimester skanning .....	21
7.	Information om forhøjet risiko .....	23
7.1.	Information om risiko ud fra familiehistorien.....	23
7.2.	Information om risiko ud fra biologisk markørundersøgelse.....	23
7.2.1.	Information om høj risiko.....	23
7.3.	Information uden for sundhedsvæsenets regi.....	24
8.	Information om videre undersøgelser ved påvist høj risiko .....	25
8.1.	Non-invasiv prænatal test .....	25

8.2. Invasiv diagnostik (genetiske undersøgelser på moderkage- og fostervandsprøver) .....	25
8.3. Kromosom mikroarray.....	26
9. Information vedrørende diagnostiske fund.....	27
9.1. Information ved påvist kromosomafvigelse eller arvelig sygdom hos fostret .....	27
9.2. Information ved påvist misdannelse/somatisk udviklingsdefekt hos fostret.....	27
10. Rettigheder og pligter i forbindelse med information og .....	28
journalføring.....	28
10.1. Informeret samtykke .....	28
10.2. Sundhedspersoners pligt til at informere og journalføre.....	28
10.2.1. Skriftlig information .....	28
10.3. Gravides ret til ikke at vide .....	28
10.3. 1.trimester skanning og 2. trimester skanning .....	29
10.4. Genetiske undersøgelser og genetisk rådgivning.....	29
11. Organisering og kvalitetssikring .....	30
11.1. Organisering og kvalitetssikring af NIPT .....	30
11.1.1. Placering af laboratorieanalysen.....	30
11.1.2. Kvalitetssikring af laboratorieanalysen .....	30
11.2. Krav til invasive undersøgelser og kvalitetssikring .....	31
11.3. Organisering og kvalitetssikring af kromosom mikroarray .....	31
11.4. Evaluering og kvalitetssikring af informationsydelsen.....	31
11.3.1. Kvalitetssikring af informationen om NIPT .....	32
11.3.2. Placering af informationsydelsen ved abnorme prænatale fund.....	32
12. Forkortelser .....	33
Bilag 1 – Arbejdsgrupper og referencegruppe .....	34
Bilag 2 - Effekten af udvidelse af høj-risikogruppen med enkelt kriterier.....	36
Bilag 3 - Non-Invasiv Prænatal Test .....	38
Bilag 4 – Kromosom mikroarray.....	40

## 1. Indledning

Sundhedsstyrelsen har i efteråret 2015 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 af retningslinjerne.

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 kromosomafvigelse, 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”. ”Nakkefoldsskanning” ændrer navn til ”1. trimester skanning” og ”misdannelsesskanning” til ”2. Trimester skanning”.

Første 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 graviditetens længde, 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 hvilende på 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 (NIPT<sup>1</sup> og kromosom mikroarray<sup>2</sup>). De generelle overvejelser vedrører den gravides adgang til viden og ret til selvbestemmelse (og herunder retten til ikke at vide)<sup>3</sup>, viden om fosterets tilstand, risiko for bekymringskabelse 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 undersøgelsestilbud<sup>4</sup>, 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.

---

<sup>1</sup> Non Invasiv Prænatal test, se afsnit 5.2

<sup>2</sup> Kromosom mikroarray er en detaljeret kromosomundersøgelse, se afsnit 5.4

<sup>3</sup> Læs mere i kapitel 10.

<sup>4</sup> 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 kromosomfejl, vælger at få foretaget en abort.

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 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 exomsekventering<sup>5</sup>, hvor sidstnævnte endnu ikke anvendes prænatalt. Jo mere detaljerede data, undersøgelsen genererer, jo større risiko er der for at detektere fund, som ikke er relaterede til den prænatale problemstilling (tilfældighedsfund) og/eller, som 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 udviklede og implementeret i praksis. Væsentlige ændringer i det fosterdiagnostiske program vil kræve inddragelse af en bredere kreds end den snæver sundhedsfaglige og bør forudgås af en grundig etisk, politisk og samfundsmæssig debat og vurdering.

---

<sup>5</sup> Exomsekventering er en screeningsmetode til at undersøge for mutationer i samtlige kendte gener. Exomsekventering anvendes endnu ikke i fosterdiagnostikken.

## 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 mulighed for at træffe de valg, der er rigtige for hende – 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 første trimester skanning, en risikovurdering for kromosomafvigelser og en anden trimester skanning.

For gravide uden familiære eller andre risikofaktorer er indgangen i det fosterdiagnostiske tilbud 1. trimester skanningen. 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.

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 ultralydsskanning<sup>6</sup> var 97,7 %. Der blev udført 51.093 første trimester skanninger og 51.544 anden trimester skanninger. Andelen af gravide, der får foretaget henholdsvis første trimester skanning og anden trimester skanning er således 94,5 % og 95,4 %. Antallet af anden trimester skanninger er marginalt større end første trimester skanninger og skyldes blandt andet, at nogle kvinder kommer for sent til tidspunktet for første trimester skanningen.

#### 3.1. Første trimester skanning

Alle gravide tilbydes en ultralydsskanning i graviditetsuge 11 - 13<sup>7</sup>, uanset om hun ønsker risikovurdering eller ej. De obstetriske formål ved 1. trimester skanningen 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. trimester skanningen 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. trimester skanningen, med mindre der er en klar medicinsk indikation herfor.

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

---

<sup>6</sup> Data fra FØTOdatabasen

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



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

### 3.2. Risikovurdering for kromosomafvigelser

Den gravide kan tilvælge en vurdering baseret på bl.a. måling af nakkefoldens tykkelse og en blodprøve (doubletest), som belyser risikoen for at fosteret fødes med kromosomafvigelser.

Hvis kvinden/parret ønsker det, kan de tilvælge en risikovurdering for de mest almindelige kromosomafvigelser (trisomi 13, 18 og 21). Risikovurderingen beregnes ud fra en sammenfatning af den gravides alder, en blodprøve (doubletest) samt måling af nakkefolden ved 1. trimester skanningen. Den samlede risikovurdering giver en vurdering af sandsynligheden for, at fosteret har en kromosomafvigelse. Blodprøven til doubletesten tages helst i graviditetsuge 8 eller 9<sup>8</sup>, men kan tages op til 14 fulde uger.

Hvis den gravide har en risiko på  $\geq 1:300$ , eller hun har enkeltfund, der indikerer øget risiko for kromosomafvigelser<sup>9</sup>, 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 fostrets udvikling tættere og lægerne kan være forberedte 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.

#### *Triplettest*

En blodprøve (tripletest) kan tilbydes gravide, der kommer for sent til at få lavet en risikoberegning ved hjælp af nakkefoldsskanning og doubletest. Tripletesten kan tidligst tages uge 15 + 0<sup>10</sup>. Den har lavere detektionsrate og højere falsk positiv rate end risikovurderingen foretaget ud fra nakkefoldsmåling og doubletest. Tripletesten tages på fødestedet.

### 3.3. Anden trimester skanning (gennemskanning)

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

- at undersøge fostrets vækst

---

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Alder  $\geq 45$  år, og/eller NF  $\geq 3.5$  mm, og/eller f $\beta$ -hCG  $\geq 5$  MoM, og/eller f $\beta$ -hCG eller PAPP-A  $< 0.2$  MoM.

<sup>10</sup> 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.

- 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 handicaps. Sådanne misdannelser forekommer med en hyppighed på godt 1 %.

Anden trimester skanning 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 indskrives i svangrejournalen.

Indhentelse/anvendelse af genetisk relevante familiære oplysninger forudsætter den gravides informerede samtykke hertil. 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. Kromosomsygdomme er sjældent arvelige, men kan dog være det. 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 landsdelsafdeling*:

1. Påvist kromosomafvigelse hos fostret i en tidligere graviditet
2. Det kommende barn har levende eller afdøde søskende eller halvsøskende med *kendt* kromosomafvigelse, *kendt* misdannelsessyndrom eller kendt arvelig sygdom
3. Det kommende barn har søskende eller halvsøskende med udviklingshæmning/mental retardering/autisme af *ukendt* årsag
4. Den ene eller begge forældre har fået påvist genetisk sygdom og/eller fået påvist anlægsbærertilstand
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 fødestedet*:

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

Ved oplysning om habituel abort, som ikke tidligere er udredt, forudsættes, at fødestedet 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 belys-*

ses, evt. efter omstændighederne til at drøfte henvisning til klinisk-genetisk landsdelsafdeling eller anden relevant rådgivningsinstans (fx hæmoglobino-paticenter):

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 fostret. Den testspecifikke risikoberegning afgør om den gravide har en høj eller lav risiko 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. trimester skanningen.

eller et eller flere af følgende enkeltkriterier:

- Alder  $\geq 45$  år
- NF  $\geq 3.5$  mm
- $f\beta$ -hCG  $\geq 5$  MoM
- $f\beta$ -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.

Det forventes, at udvidelsen af højrisikogruppen med gravide, der opfylder disse enkeltkriterier vil medføre, at omkring ekstra 300 gravide årligt tilbydes invasiv kromosomundersøgelse.

### 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.

### *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 væsentlig 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).

### *Begrænsninger ved NIPT*

Med NIPT finder man kun op til 80 % af de kromosomafvigelser, som påvises ved en invasiv prøve<sup>11,12</sup>. 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 være overvægt hos moderen (se nedenfor) eller at prøven er taget tidligt i graviditeten.

Testen har en forholdsvis høj forekomst af falsk positive, når det drejer sig om kønskromosomabnormiteter 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 platform.

NIPT kan på nuværende tidspunkt kun anvendes ved singleton graviditet, og *ikke* ved flerfoldsgraviditeter.

Testen er forbundet med større usikkerhed hos gravide med høj vægt (>90 kg) fordi jo højere morens BMI, jo lavere andel af fostrets DNA i moderens blod. Men langt størstedelen af de gravide uanset vægt har tilstrækkelig føtal fraktion, såfremt NIPT tages i gestationsuge 11 eller senere.

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.

---

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Heneman 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.

### 5.2.1. 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.

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

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. En stor andel af disse gravide forventes at tage imod tilbud om NIPT. Samtidig forventes også, at yderligere en vis andel gravide vil fravælge invasiv undersøgelse *til fordel for* NIPT. Det forventes, at de gravide tættest på nedre ende af skalaen (1:300) i større grad vil vælge NIPT end de gravide med et højere samlet risikotal eller udslag på enkeltkriterier. Set i sammenhæng med, at NIPT har en meget høj detektionsrate for trisomi 21, og at enkeltkriterierne er stærke markører for trisomi 13 og 18, forventes at et tilbud om NIPT til højrisikogruppen ikke vil medføre ændrede detektionsrater.

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

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 ved fødestedet.

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

### 5.2.3. NIPT ved fund af misdannelser/markører ved gennemskanningen i 2. trimester og senere i graviditeten

Ved patologiske fund ved gennemskanningen i 2. trimester bør det primære tilbud være en fostervandsprøve (AC) analyseret med kromosom mikroarray, jf. afsnit 5.4.1. NIPT kan være et alternativ ved typiske markører for Downs syndrom og ønske om at undgå invasiv undersøgelse, eller hvis den gravide ønsker at fortsætte graviditeten uanset prøveresultat. Det vil dog være helt afgørende, at rådgivningen i forbindelse med fx fund af misdannelser i 2. og 3. trimester gives af kompetente personer, da der specielt i denne gruppe er risiko for kromosomafvigelse, som ikke kan detekteres med (nuværende) NIPT.

### 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. trimester skanning. I 2014 blev der i Danmark foretaget 2461 CVS og 928 AC, sv.t. cirka 5,8% af alle graviditeter.

#### *Invasive undersøgelser og abort risiko*

Der foreligger to nyligt publicerede studier, et dansk<sup>13</sup> og et udenlandsk<sup>14</sup>, der konkluderer, at den procedurerelaterede risiko for abort efter CVS og AC er lavere end tidligere antaget, nemlig < 0,5 % ved singleton graviditet og 1-2 % ved tvillingegraviditet. Det skyldes formentligt, at risikoen for at abortere utilsigtet efter en invasiv prøve er højere, hvis fostret har en kromosomafvigelse, end hvis fostret ikke har en kromosomafvigelse.

Risikoen for spontan abort er stærkt afhængig af de markører, der indgår i 1. trimester risikovurderingen. Gravide i højrisikogruppen 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.

#### 5.3.1. Invasiv diagnostik på grundlag af undersøgelse for biofysiske/biokemiske risikomarkører

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

Gravide med forhøjet risiko i henhold til enkelt kriterierne tilbydes primært invasiv diagnostik, fordi de har en forhøjet risiko for atypisk 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.

#### 5.3.2. Invasiv diagnostik på grundlag af klinisk-genetisk undersøgelse og rådgivning

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.

<sup>13</sup> "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

<sup>14</sup> 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.



### 5.3.3. Invasiv diagnostik af andre grunde

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

### *Fordele ved kromosom mikroarray*

Kromosom mikroarrays er meget følsomme DNA-baserede undersøgelser 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, placentavæv 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.

### *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/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.

#### **5.4.1. Indikation for anvendelse**

Kromosom mikroarray kan med fordel tilbydes som primær cytogenetisk undersøgelse ved prænatalt fund af følgende føtale anomalier<sup>15</sup>:

- 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 indikationen 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 tilfældighedsfund.

---

<sup>15</sup> Jf. Dansk Føtalmedicinsk Selskabs (DFMS) guideline 'Prænatal array-CGH' (2013)

## 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.

Ved fosterdiagnostik undersøger man specifikt for arvelige sygdomme i familien, og man undersøger generelt for at identificere syndromer eller misdannelser hos fostret, der gør, at barnet dør tidligt, udvikler svær kronisk/uhelbredelig sygdom eller fødes med svære, varige mentale eller fysiske handicaps. Med et meget restriktivt kriterium ses dette hos omkring 1 ud af 100 børn. Hvis alle de fosterdiagnostiske undersøgelser er normale – hvilket vil være tilfældet hos det store flertal af de undersøgte – er risikoen halvt så stor. 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 abort risiko 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 efter de lokale forhold - kan tilgodeses, 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 sig 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 fødestedet* (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 fødestedet 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. trimester skanning og risikovurdering. Der skal være nem adgang til samlet information om fosterdiagnostikken og de enkelte undersøgelser på bookingsiden. Der skal kunne afsættes separate krydser/flueben ved henholdsvis 1. trimester skanning og risikovurdering i svangrejournalen og ved booking på fødestedets hjemmeside, jf. nedenstående. Det er vigtigt, at de elektroniske løsninger un-

derstøtter 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.

Undersøgelseernes 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 risikovurderingen for hyppige 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. trimester skanning uden at få en risikovurdering
- at langt de fleste får et normalt svar - men ikke alle, hvilket man bør forberede sig på
- at hvis risikoen er øget, tilbydes yderligere undersøgelser til afklaring
- At man kan komme ud for svære dilemmaer og vanskelige valg i forbindelse med afvigende/patologiske fund hos fostret
- at normale undersøgelsesresultater giver større sandsynlighed men ingen garanti for et barn uden sygdom eller handicap

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. trimester skanning, informeres den gravide om, at hun selv skal ind på fødestedets hjemmeside og booke

tid til skanning. Den gravide informeres også om, hvor hun kan få foretaget en blodprøve til double-test. 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* tilstede i familien (familiehistorien, slægtskab mellem forældrene (fætter-kusine mv.), habituel abort, eksposition), samt hvor 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 fødestedet

Det overordnede perspektiv er at foretage en forventningsafstemning og ved behov uddybe undersøgelsernes formål, begrænsninger samt 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 formentligt vil forløbe planmæssigt, højst sandsynligt (> 97 %) med bekræftelse af, at fostret vurderes sund og rask.

#### 6.3.1. Inden 1.trimester skanning

Inden skanningen påbegyndes informeres den gravide kort om skanningens formål af sonografen. Sonografen spørger, om den gravide ønsker 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 risikovurdering afklares det, om hun ønsker information om evt. andre afvigende fund (fx misdannelser).

Vigtige informationer i kommunikationen med den gravide forud for risikoberegningen:

- Lav risiko – ingen grund til at foretage sig yderligere i relation til selve risikoberegningen
- Forhøjet risiko – tilbud om yderligere undersøgelser

#### 6.3.2. Inden 2. trimester skanning

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

Vigtige informationer i kommunikationen med den gravide:

- 2. trimester skanning, 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 fødestedet af bestemte problemstillinger. Formålet er at afklare den genetiske risiko og informere om den tilstand, som risikoen angår, som grundlag for kvindens/parrets stillingtagen til evt. yderligere undersøgelser, herunder evt. invasiv diagnostik.

### 7.2. Information om risiko ud fra biologisk markørundersøgelse

Hvis der er foretaget en risikovurdering, informeres kvinden/parret om den samlede beregnede risiko på fødestedet. Den testspecifikke risikoberegning afgør om den gravide har en høj, mellem eller lav risiko for at føde et barn med kromosomafvigelser, 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-korrelerede markører i to eller flere adskilte undersøgelser i et samlet risikoestimat (fx doubletest efterfulgt af 1. trimester-skanning (kombinationstest)). Dog skal gravide, som opfylder en eller flere af enkeltkriterierne, informeres om disse resultater.

Der informeres om risikovurderingen i dialog med den gravide/parret. Samtalen i forbindelse med skanningen varetages primært af sonografen i forlængelse af undersøgelsen.

Vigtige informationer i kommunikationen med den gravide efter skanningen/risikoberegningen:

- Ved lav risiko: ingen yderligere undersøgelser tilbydes i forhold til risikoberegningen. Den gravide informeres om *tilbud* om 2. trimester skanning, og hvis den gravide ønsker skanningen, bookes der tid til denne.
- Ved høj risiko: 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 uden for 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 uden for 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 sociale hjælpemuligheder og støtteforanstaltninger om at leve med et bestemt syndrom eller handicap, eller 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 forældrene kan det være relevant, allerede inden de træffer valget.

Information uden for 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.

### 8.1. Non-invasiv prænatal test

Basal information om NIPT gives i almen praksis, mens uddybende information gives på fødestedet. Den uddybende information gives af en sonograf i forlængelse af risikoberegningen ved 1. trimester skanningen.

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
- Svar efter 4-5 arbejdsdage

Fordele:

- Ingen abortrisiko, den er helt ufarlig for fostret
- Der er tale om en mere præcis risikovurdering (screening) 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
- NIPT er ikke en endelig diagnostisk test. Det indebærer, at afvigende fund skal verificeres ved invasiv prøve, hvis kvinden ønsker at afbryde graviditeten
- I de tilfælde, hvor der er tilbud om moderkagebiopsi/fostervandsprøve, er det vigtigt at understrege, at NIPT ikke kan bidrage med viden i samme detaljeringsgrad som en invasiv prøve og derfor ikke kan erstatte denne kromosomanalyse.

Det understreges, at muligheden for NIPT er et tilbud.

### 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 positiv 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 fostertab 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 fund, som ikke er relateret til den prænatale problemstilling, såkaldt tilfældighedsfund. En ulempe ved undersøgelsen er endvidere, at der er en risiko for at finde ændringer, man ikke kender betydningen af, det vil sige, at man ikke med sikkerhed kan afklare, om det ventede barn vil have en sygdom/handicap eller ej.

Inden prøven tages, skal sundhedspersonalet spørge den gravide om, hvorvidt hun ønsker information om tilfældige fund. Såfremt den gravide ikke ønsker information om tilfældige fund, skal hun frabede sig dette, inden prøven analyseres.

## 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 multidisciplinærteam bestående af læger fra andre specialer, som er relevante i den pågældende situation. Det kan fx være børnekirurg, kardiolog, neurolog samt evt. også genetiker.

Tilbud om støttesamtale skal i påkommende fald gives efter abortlovens bestemmelser herom, ligesom der altid forinden kvinden/parret træffer sin/deres beslutning skal informeres om muligheden for at opnå information uden for det sundhedsfaglige regi, som ovenfor beskrevet.

### 9.1. Information ved påvist kromosomafvigelse eller arvelig sygdom hos fostret

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 fødestedet (gynækologisk-obstetrisk specialregi). 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.

### 9.2. Information ved påvist misdannelse/somatisk udviklingsdefekt hos fostret

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.

## **10. Rettigheder og pligter i forbindelse med information og journalføring**

### **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 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 tilvejebringes 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 tilfældighedsfund, 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, som 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.trimester skanning og 2. trimester skanning**

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 partneren 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 partneren 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 fostret, den gravide, partneren og eventuelt den gravides/partnerens nærmeste familie. Hvis der gives samtykke til undersøgelsen, skal ønsket om information, herunder om tilfældighedsfund, afklares forud for, at prøven tages og analyseres.

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 partneren, hvorfor de også bør informeres om undersøgelsesresultatet.

Man må imidlertid være opmærksom på, at sundhedspersoner som udgangspunkt ikke uopfordret kan påtvinge nogen en information, som de ikke selv har anmodet om, medmindre videregivelsen er nødvendig og berettiget af væsentlige hensyn til andre, jf. sundhedsloven § 43, stk. 2, nr. 2.

Der bør derfor som udgangspunkt kun rettes henvendelse til andre slægtninge uden disses forudgående samtykke, hvis der er nærliggende risiko for, at de udvikler livstruende eller alvorlig sygdom, der vil kunne forebygges eller behandles. Sygdommen skal således have en meget høj grad af forudsigelighed og have væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv og helbred.

Det er Styrelsen for Patientsikkerheds opfattelse, at 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 u hensigtsmæssigt 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 fødestedet. Analysen foretages på enten en klinisk genetisk eller en klinisk biokemisk afdeling. Den gravide modtager som udgangspunkt svaret fra fødestedet (den føtalmedicinske 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. trimester skanningen. Højrisikogruppen udgør ca. 2200 gravide<sup>16</sup> om året og det skønnes at mellem 40 % (ca. 1000 gravide) og 25 % (ca. 625 gravide) vil vælge NIPT. Prøvegrundlaget på omkring 1000 analyser per analysested årligt vil således kun kunne efterleveres 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 per sted.

#### 11.1.2. Kvalitetssikring af laboratorieanalysen

NIPT er 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.

<sup>16</sup> Tallene er baseret på et gennemsnit af data fra Dansk Føtalmedicinsk Database (FØTOdata-basen) for perioden 2012-2013.

Derudover kræver NIPT kostbart apparatur og back up-udstyr, kvalitetssikring og omfattende oplæring af forskellige personalegrupper i laboratoriet. Derudover er det 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.

### **11.2. Krav til invasive undersøgelser og kvalitetssikring**

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 tilstede. 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 med 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, robusthed i bemanning samt af hensyn til kort svartid og lavt omkostningsniveau. Endelig er det vigtigt at laboratoriet behersker eller er bekendt med relevante opfølgende analyser mhp. 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, fokusgruppesamtaler, audit, forløbsundersøgelser eller lign.

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.

#### **11.3.1. 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 (fetalmedicin). På højt specialiseret niveau skal det være muligt at få assistance fra en speciallæge i klinisk genetik næste hverdag.

#### **11.3.2. 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 højt specialiseret funktion 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

## 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 Høseth, *Region Nordjylland*  
Overlæge Finn Stener Jørgensen, *Region Hovedstaden*  
Sonograf Gitte Størup, *Dansk Sygepleje Selskab*  
Grete Fält Hansen, *Danske Handicaporganisationer*  
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, tidssvarende 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 Handicaporganisationer*  
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*  
Senior-konsulent 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 Handicaporganisationer*  
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 høj-risikogruppen med enkelt kriterier

Ved at ændre kriterierne for invasiv diagnostik til at omfatte gravide med enkeltkriterier, forventes detektionsraten for betydende kromosomafvigelser at stige<sup>17</sup><sup>18</sup>. 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. trimester skanningen, alligevel detekteres ved sen gennemskanning grundet synlige misdannelser. For denne gruppe af gravide er der således hovedsagelig 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. trimester skanning. 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)<sup>19</sup> 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.

En stor del af disse 300 ekstra antal kromosomanalyser foretages allerede, blot på et senere tidspunkt. Kromosomafvigelserne detekteres som hovedregel i forbindelse ved 1. trimester skanningen eller ved 2. trimester skanningen, 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 mentale

---

<sup>17</sup> Baer RJ, Flessel MC, 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.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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.

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.

## Bilag 3 - Non-Invasiv Prænatal Test

Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT) er blevet introduceret i Danmark inden for de seneste 2-3 år og blev tilgængelig fra udenlandske kommercielle firmaer i 2012.

### *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 (Patau 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 metaanalyse<sup>20</sup> publiceret februar 2015 har vist følgende DR og FPR i singleton graviditeter:

Tabel 2

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

Høj vægt (>90 kg) mindsker andelen af fostrets 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)<sup>21</sup>  
<sup>22</sup>

<sup>20</sup> 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

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> 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

NIPT's performance er endnu kun valideret for singleton graviditeter. De rapporterede resultater for NIPT ved diskordante gemelli viser lavere detektionsrate: 95,3 % (41/43) for trisomi 21, 88,9 % (8/9) for trisomi 18 og 100 % (2/2) for trisomi 13<sup>23</sup>. Hvert enkelt laboratorium som udbyder NIPT, bør have retningslinjer for evt. anvendelse af NIPT ved gemelli-graviditet.

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, anbefales det, at NIPT bekræftes med en diagnostisk invasiv prøve (CVS/AC) eftersom falsk positivt resultat kan forekomme<sup>24</sup>.

Der anslås, at mellem 1-4 % af NIPT-analyserne er ikke-konklusive (test failures)<sup>25,26,27</sup>.

### ***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 T21.

De fleste fostre med kønskromosomabnormiteter har ingen abnorme fund prænatalt. En undtagelse er en dødelig subtype af Turners syndrom (monosom 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 NIPTs 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 aldersbetinget fænomen.

European Society of Human Genetics og American Society of Human Genetics anbefaling er, at NIPT ikke inkluderer analyse for kønskromosomabnormiteter<sup>28</sup>.

---

<sup>23</sup> Cuckle H et al. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy as a clinical service. Clin Chem 2015. Epub ahead of print

<sup>24</sup> 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

<sup>25</sup> 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

<sup>26</sup> Bianchi et al, NEJM 2014; 370, 9: DOI: 10.1056/NEJMoa1311037

<sup>27</sup> Samt Futch et al, Prenatal Diagnosis 2013; 33, DOI: 10.1002/pd.4123

## 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 som<sup>29</sup>:

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

---

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> 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.