

Hvordan inkorporeres undersøgelse af fosterets DNA i prænatal screening og diagnostik?

I løbet af ganske få år er en ny screeningsundersøgelse for kromosomanomali hos et foster, nemlig undersøgelse af cellefrit føtalt DNA (cf-DNA) i maternelt blod, blevet markedsført i stor stil. Udbredelsen af denne test har været drevet af kommercielle interesser, blandt andet har den været markedsført via medierne direkte til forbrugerne. Undersøgelsen har en detektionsrate for trisomi 21 på 99,8% ved en falsk positiv-rate på 0,1% [1]. Indføres cf-DNA som sekundær screening, vil antallet af gravide, der henvises til moderkage- eller fostervandsprøve, således blive reduceret betydeligt. I dette nummer af Ugeskrift for Læger beskrives udviklingen af denne test og perspektiverne for, hvordan den kan implementeres i den prænatale screening [2].

Med retningslinjerne fra 2004 blev Danmark det første land, hvor man indførte et tilbud om risikovurdering i første trimester for trisomi 21 med dobbelttest og nakkefoldskanning af fosteret til alle gravide. Andelen af gravide, der tager imod tilbudet, er vedvarende over 90%, og undersøgelsen har en detektionsrate for trisomi 21 på ca. 90% ved en falsk positiv-rate på ca. 5% [3]. Alle med en høj risiko (skæringsværdi: 1:300) tilbydes moderkage- eller fostervandsprøve, der er behæftet med en procedurerelateret abortrate på ca. 0,5%.

Cf-DNA-undersøgelsen er således en bedre screeningstest for trisomi 21 og uden risiko for fosteret per se. Det er imidlertid ikke alle kromosomanomalier, der påvises, hvis screening foretages ved en cf-DNA-undersøgelse. Et dansk registerstudie viste således, at ca. 23% af de betydende kromosomanomalier ikke ville blive påvist, hvis cf-DNA-undersøgelsen blev anvendt i stedet for moderkage- eller fostervandsprøve efter det nuværende screeningsprogram [4]. Udviklingen i cf-DNA-undersøgelsen har dog været rivende, antallet af kromosomanomalier og sygdomme, der kan undersøges for, stiger, og det er endda muligt at foretage fuld fostergenomundersøgelse på en maternel blodprøve, så perspektiverne er vidtrækkende. Som cf-DNA-undersøgelsen anvendes i dag, screener man for trisomi 21, trisomi 18 og trisomi 13 med meget høj sensitivitet og lav falsk positiv-rate (samlet ca. 0,4%). De fleste firmaer tilbyder også undersøgelse for kønskromosomanomalier, for hvilke sensitiviteten er lidt lavere og falsk positiv-raten lidt højere (samlet 0,5-1,0%). For hver ny sygdom, der skal undersøges for, skal falsk positiv-raten dog adderes, hvorfor

det nøje bør vurderes, hvilke sygdomme man ønsker at screene for, for at bevare fordelene ved den lave falske positiv-rate. De etiske aspekter ved en blodprøve, der således gør det muligt at undersøge både det føtale og det maternelle genom, bør også inddrages i overvejelserne, herunder ikke mindst hvordan informationen formidles til den gravide og hendes partner.

Det er glædeligt, at man på flere danske hospitalsafdelinger har sat cf-DNA-analysen op, så den er tilgængelig inden for det offentlige sundhedsvæsen. Vi bør sikre de gravide og deres partnere information om fordele og ulemper ved de forskellige muligheder, herunder cf-DNA, før beslutning om valg af test og hjælp til fortolkning af abnorme resultater. Rådgivning på basis af genetiske test er og bliver en specialopgave.

Danmark har internationalt udmærket sig ved at give alle gravide et ensartet tilbud om prænatal screening. cf-DNA er en lovende ny analyse, som bør inddrages som supplement til den nuværende screening, og Sundhedsstyrelsen har nedsat en arbejdsgruppe til undersøgelse heraf. Opgaven bliver primært at se, hvordan vi bedst kombinerer det eksisterende screeningsprogram med cf-DNA. Resultatet af cf-DNA-undersøgelsen kan ikke fortolkes uden en ultralydskanning til bestemmelse af gestationsalder og antal fostre samt af, om de er levende. Det vil være oplagt, at gravide med højrisiko (> 1:300), der ikke ønsker moderkage- eller fostervandsprøve, kan vælge cf-DNA-undersøgelse, og det er muligt, at cf-DNA kan tilbydes til gravide med en middelhøj risiko (f.eks. 1:300-1:1.000). Det er meget vigtigt, at vi udvikler nationale retningslinjer for cf-DNA, ligesom da det nuværende screeningsprogram blev implementeret, til sikring af kvalitet, kritisk monitorering og udjævning af regionale forskelle på tilbuddet til de gravide.

LITTERATUR

1. Gil MM, Quezada MS, Revello R et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66.
2. Hornstrup LS, Ambye L, Sørensen S et al. Noninvasiv prænatal test er et gennembrud inden for prænatal screening. *Ugeskr Læger* 2015;177:V091.40465.
3. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C et al; 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;43:265-71.
4. FØTODatabasen. National årsrapport 2013. www.kliniskedatabaser.dk (1. jul 2015).

LEDER

Ann Tabor

Ugeskr Læger
2016;178:V67697

KORRESPONDANCE:

Ann Tabor,
Obstetriske Klinik,
Rigshospitalet. E-mail:
ann.tabor@regionh.dk
INTERESSEKONFLIKT:
Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk