



Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21

SBU ALERT-RAPPORT | UTVÄRDERING AV NYA OCH ENSKILDA METODER INOM HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

23 JUNI 2015 | WWW.SBU.SE/201503

Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Denna rapport redogör för icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT, non-invasive prenatal testing) för att upptäcka trisomi 13 (som leder till Patau syndrom), 18 (som leder till Edwards syndrom) och 21 (som leder till Downs syndrom). Trisomier är kromosomavvikelse som innebär att det finns tre kopior av en kromosom istället för två. NIPT för trisomidiagnostik kan utföras från graviditetsvecka 9–10. Metoden används redan i Sverige idag för blodgruppsbestämning av fostret.

Metoden, NIPT, bygger på att små delar av fostrets DNA (cellfritt fetalt DNA, cffDNA) förekommer i kvinnans blod under pågående graviditet. Analys av cffDNA i ett blodprov kan användas för olika typer av fosterdiagnostik. NIPT för att upptäcka trisomier har utvecklats mycket snabbt de senaste fyra åren och erbjuds på privata kliniker i Europa och i andra delar av världen [1].

Idag genomgår ungefär 3–5 procent av alla gravida kvinnor invasiv fosterdiagnostik, det vill säga ett moderkaks- eller fostervattenprov [2,3]. Behovet av invasiv fosterdiagnostik kan förväntas minska om NIPT införs men hur stor minskningen blir beror på hur många som väljer att genomgå NIPT. Alla positiva NIPT-resultat bör verifieras med invasiv provtagning på grund av att ett visst antal tester kommer visa att fostret har en trisomi trots att ingen sådan föreligger (falskt positiva resultat). Dessutom kommer ett fåtal resultat visa att fostret inte har en trisomi trots att fostret faktiskt har en trisomi (falskt negativa resultat). Storleken på en framtida målgrupp kommer att vara beroende av metodens användning i relation till befintliga metoder för fosterdiagnostik.

Metod och målgrupp

Med hög sannolikhet menas en grupp gravida kvinnor som enligt en medicinsk bedömning har ökad sannolikhet att bära ett foster med kromosomavvikelse. Med genomsnittlig sannolikhet menar vi en generell gravid population. I de inkluderade studierna finns en variation när det gäller vilka kriterier man tagit hänsyn till vid bedömningen av hög respektive genomsnittlig sannolikhet. Vi har i huvudsak valt att följa författarnas definitioner av de olika sannolikhetsgrupperna.

Frågor

Utvärderingen har syftat till att besvara följande frågor:

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet (accuracy) har NIPT för trisomi 13, 18 och 21?
- Vilka risker finns för den gravida kvinnan/barnet? Främst vid falskt positiva eller falskt negativa resultat.
- Vilka etiska/sociala aspekter bör beaktas?
- Vad blir kostnaden för att använda NIPT och är det kostnadseffektivt?

Slutsatser

- ▶ Bland kvinnor med ökad sannolikhet för kromosomavvikelse hos fostret gäller:
 - för *trisomi 21*: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT nästan alltid ger korrekt besked om att det finns en kromosomavvikelse hos fostret eller kan uteslutas. NIPT-test i den här populationen ger positivt utfall i cirka 175 fall av 10 000 prover. Av dessa är 5 falskt positiva.

I samma population blir knappt 1 provsvar av 9 825 falskt negativt.

- för *trisomi 18*: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT nästan alltid ger korrekt besked om att det finns en kromosomavvikelse hos fostret eller kan uteslutas. NIPT-test i den här populationen ger positivt utfall i cirka 43 fall av 10 000 prover. Av dessa är 5 falskt positiva. I samma population blir 1 provsvar av 9 957 falskt negativt.
 - för *trisomi 13*: Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att NIPT ofta ger korrekt besked om att avvikelser föreligger eller kan uteslutas. NIPT-test i den här populationen ger positivt utfall i cirka 13 fall av 10 000 prover. Av dessa är 4 falskt positiva. I samma population blir knappt 1 provsvar av 9 987 falskt negativt.
- ▶ Bland *övriga* kvinnor, det vill säga kvinnor som *inte har ökad sannolikhet* (normalpopulation) för kromosomavvikelse hos fostret gäller:
- för *trisomi 21*: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att NIPT kan ge korrekt besked om att avvikelser föreligger eller kan uteslutas. NIPT-test i den här populationen ger positivt utfall i cirka 30 fall av 10 000 prover. Av dessa är 6 falskt positiva. I samma population blir nästan inget provsvar (0,16 fall) av 9 979 falskt negativt.
 - metodens prestanda i fråga om *trisomi 18* och *trisomi 13* i den här gruppen kan inte bedömas eftersom det finns alltför få och små studier.
- ▶ Antal moderkaks- och fostervattenprov förväntas minska vid användning av NIPT istället för de metoder som är i bruk i Sverige idag (t ex KUB).
- ▶ För *trisomi 21* gäller också att NIPT förväntas vara kostnadsbesparande om det används som komplement till KUB för de kvinnor som har fått ett provsvar som identifierats positivt genom KUB (sannolikhet för *trisomi 21* >1:200). Däremot leder det till ökade kostnader om det används som alternativ till KUB.

- ▶ NIPT och andra metoder för fosterdiagnostik aktualiserar flera viktiga etiska frågor. Genom att NIPT kan utföras tidigare i graviditeten, är enklare och mer riskfritt än fostervattenprov eller moderkaksprov finns det samtidigt en risk för att provet felaktigt uppfattas som rutinmässigt. Om NIPT ska erbjudas, ställer detta höga krav på tydlig, neutral information till kvinnan och kontroll av att hon och hennes eventuella partner har insett innebörden av denna. Ur etisk synpunkt är det synnerligen viktigt att det finns ett bra samhälleligt stöd för personer med funktionsnedsättning. Det finns en risk för att erbjudande om diagnostik av *trisomierna 13, 18 och 21* hos fostret kan verka utpekande och diskriminerande för individer med dessa trisomier.

Patientnytta

SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE för att sammanfatta resultatet. En sammanställning av de studier som utgjorde underlaget för graderingen av evidensstyrka samt skälen för nedgradering framgår av Tabell 1. Evidensstyrkan för *trisomi 18* och *trisomi 13* hos gravida kvinnor med genomsnittlig sannolikhet för att bära ett foster med kromosomavvikelse har inte kunnat sammanfattas. För att kunna studera detta behövs fler studier med ett större antal kvinnor. Antalet invasiva provtagningar förväntas minska.

Ekonomiska aspekter

Det finns ännu inget fast pris för att genomföra NIPT i Sverige, men internationellt ligger priset på motsvarande 5 000 kronor och uppåt. Därmed är den direkta kostnaden för NIPT högre än för KUB.

SBU:s egna hälsoekonomiska beräkningar visar att NIPT är kostnadsbesparande om det används som komplement till KUB för de kvinnor som identifierats positivt genom KUB (sannolikhet för *trisomi 21* >1:200). Dessutom leder NIPT till minskat behov av invasiva ingrepp, med färre missfall som följd. Däremot leder NIPT till ökade kostnader om det används som alternativ till KUB. Dessa fynd gäller oavsett om de gravida kvinnornas sannolikhet att bära ett foster med *trisomi* är hög eller genomsnittlig. Det överensstämmer med de slutsatser som dragits i de flesta tidigare hälsoekonomiska studier.

Tabell/Table 1 Summary of findings table and quality of evidence (GRADE).

Trisomy	Population Probability (risk)	Sample size (no of studies)	Sensitivity Pooled estimates (95% CI)	Specificity Pooled estimates (95% CI)	Quality of evidence	Rating items	True positive* (TP) False positive** (FP) False negative*** (FN) True Negative**** (TN)
T21	High	107 474 (26)	0.998 (0.981; 0.999)	0.999 (0.999; 0.999)	(⊕⊕⊕○)	Study design/ quality -1	1 839 TP 52 FP 8 FN 105 575 TN
T21	Average	62 301 (6)	0.993 (0.955; 0.999)	0.999 (0.998; 0.999)	(⊕⊕⊕○)	Study design/ quality -1	156 TP 37 FP 1 FN 62 107 TN
T18	High	146 780 (22)	0.977 (0.958; 0.987)	0.999 (0.998; 0.999)	(⊕⊕⊕○)	Study design/ quality -1	566 TP 70 FP 15 FN 146 129 TN
T13	High	137 699 (18)	0.975 (0.819; 0.997)	0.999 (0.999; 0.999)	(⊕⊕○○)	Study design/ quality -1 Imprecision -1	134 TP 56 FP 10 FN 137 499 TN

*TP = Trisomy is classified as trisomy; **FP = Absence of trisomy is classified as trisomy ***FN = Trisomy is classified as absence of trisomy
****TN = Absence of trisomy is classified as absence of trisomy.

Etiska aspekter

NIPT och andra metoder för fosterdiagnostik aktualiserar flera viktiga etiska frågor. Att NIPT är en enkel metod som ger relativt tillförlitliga provsvar kan medföra att den uppfattas som en rutinmässig åtgärd och inte som något som kvinnan kan tacka ja eller nej till. Det är viktigt att varje gravid kvinna som gör provet har reflekterat över och insett innebörden av de beslut hon kan ställas inför, på samma sätt som med andra metoder för fosterdiagnostik. Detta ställer krav på att information och erbjudande om NIPT-undersökning som en del av diagnostiken av trisomi 13, 18 och 21 utformas på ett etiskt godtagbart sätt. På ett neutralt sätt bör informationen tydliggöra vad som kan upptäckas med provet, provets begränsningar samt beskriva vad en trisomidiagnos kan innebära.

Vid fastställande av en kromosomavvikelse är det av särskild vikt att erbjuda information om vilket stöd som finns för personer med diagnosen och deras närstående. NIPT aktualiserar även frågor kring jämlik vård, framtida utveckling av fosterdiagnostik samt sociala och samhällsliga konsekvenser. Det finns till exempel en risk för att erbjudande om diagnostik av trisomierna 13, 18 och 21 hos foster kan verka utpekande och diskriminerande för individer med dessa trisomier.

Av etiska skäl är det viktigt att NIPT används för analys av ett fåtal tydligt angivna avvikelser. Införandet av metoden får inte leda till att man utan förnyad medicinsk och etisk bedömning erbjuder provet för fler avvikelse och sjukdomstillstånd än dessa.

Faktaruta 1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsäggande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Projektgrupp

Sakkunniga

Erik Iwarsson, docent, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm
Bo Jacobsson, professor, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

SBU

Marianne Heibert Arnlind, projektledare
Agneta Brolund, informationsspecialist
Jessica Dagerhamn, biträdande projektledare
Thomas Davidson, hälsoekonom
Anneth Syversson, projektadministratör

Granskare

The-Hung Bui, överläkare, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm
Rurik Löfmark, docent, Karolinska Institutet, Stockholm
Lil Valentin, professor, Universitetssjukhuset i Malmö
samt Lunds Universitet

Läs mer

Hela rapporten (2015-03) finns på www.sbu.se/201503.
SBU:s metod beskrivs på www.sbu.se/metodbok.
Kontaktperson: Jessica Dagerhamn (registrator@sbu.se).

SBU Alert bedrivs av SBU i samverkan med
Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Sveriges
Kommuner och Landsting.

Innehåll

1. Problembeskrivning.....	5	12. Ordförklaringar och förkortningar.....	20
2. Frågor och avgränsningar.....	6	13. Personer som medverkat i rapporten.....	21
3. Inklusions- och exklusionskriterer.....	6	14. Bindningar och jäv.....	21
4. Målgrupp/population.....	7	15. Tabeller som ligger till grund för resultat och slutsatser.....	22
5. Beskrivning av metod.....	7	16. Referenser.....	65
6. Sjukvårdens struktur och organisation både nationellt och internationellt.....	8		
7. Resultat av den systematiska litteraturgenomgången.....	9	Bilagor på www.sbu.se/201503	
8. Ekonomiska aspekter.....	13	Bilaga 1. Metaanalyser och forest plot av de inkluderade studierna	
9. Etiska aspekter.....	17	Bilaga 2. Hälsoekonomiska aspekter	
10. Diskussion.....	18	Bilaga 3. Studier med låg kvalitet	
11. Metodik för den systematiska litteraturgenomgången.....	19	Bilaga 4. Exkluderade studier	
		Bilaga 5. Sökstrategier	

1. Problembeskrivning

Fosterdiagnostik syftar till att få medicinsk information om fostret redan under den pågående graviditeten. Under 1970-talet började man använda ultraljud för att tidigt kunna identifiera tvillinggraviditeter och senare också för att datera graviditeten och identifiera missbildningar hos fostret. Ungefär samtidigt började man göra fostervattenprov för att påvisa kromosomavvikelser. Fostervattenprov kan medföra en ökad risk för missfall.

Trisomi är en form av kromosomavvikelse som innebär att en individ har tre kopior av en kromosom istället för som normalt två. De tre vanligaste trisomierna som man kan födas med är trisomi 13 (Pataus syndrom), trisomi 18 (Edwards syndrom) och trisomi 21 (Downs syndrom). En graviditet där fostret har trisomi leder i många fall inte till förlossning utan resulterar i missfall [4]. Detta gör att under tidig graviditet är andelen foster med trisomi betydligt högre än de siffror som anges för födda barn. Det föds ungefär ett barn med Downs syndrom per 700–800 födda barn i Sverige [5]. Det är välkänt att sannolikheten att få ett barn med trisomi ökar med kvinnans ålder. Trisomi 13 och 18 är inte lika vanligt förekommande som trisomi 21 och det föds i Sverige färre än två barn per 10 000 med trisomi 18 och ett barn per 10 000 med trisomi 13 per år (se Figur 9 i referens [5]). Trisomi 13 och 18 är mycket allvarliga och i en nyligen publicerad studie från Storbritannien var medianöverlevnaden för de barn som föddes levande med dessa trisomier 10–14 dagar och endast cirka 10 procent överlever ett år [6]. Medelöverlevnaden år 2002 vid trisomi 21 var 60 år [7].

Metoden, Non-invasive prenatal testing (NIPT), bygger på att foster-DNA (cellfritt fetalt DNA, cffDNA) finns i den gravida kvinnans blod under den pågående graviditeten. Analys av cffDNA i ett blodprov kan användas för olika typer av fosterdiagnostik. I Sverige används metoden redan för analys av fostrets blodgrupp. NIPT för blodgruppsbestämning och könsbestämning vid diagnostik av X-kromosombundna sjukdomar behandlades i en SBU-rapport från år 2011 [8].

NIPT som metod för att upptäcka trisomier har utvecklats mycket snabbt de senaste åren och används i flera europeiska länder och i andra delar av världen [9]. NIPT för trisomidiagnostik kan utföras från graviditetsvecka 9–10. Ett positivt fynd på NIPT för trisomi måste verifieras med ett invasivt prov (moderkaks- eller fostervattenprov). Vid moderkaksprov sticker man en tunn nål genom bukväggen in i livmodern och tar en mindre mängd moderkaksvävnad för analys. Provet kan tas från vecka 10. Fostervattenprov går till på ungefär samma sätt som moderkaksprov, men analysen görs istället av celler i fostervattnet. Provet tas vanligen från graviditetsvecka 15. Moderkaksprov liksom fostervattenprov medför en ökad risk för missfall motsvarande 0,1–0,5 procent [10,11]. Idag genomgår ungefär 3–5 procent av alla gravida kvinnor invasiv fosterdiagnostik, det vill säga ett moderkaks- eller fostervattenprov [2,3]. Behovet av invasiv fosterdiagnostik kan förväntas minska vid införande av NIPT. Antalet invasiva prover är dock beroende av hur många som väljer att genomgå NIPT. Storleken på en framtida målgrupp för NIPT kommer att vara beroende av metodens användning i relation till redan befintliga metoder för fosterdiagnostik. NIPT är för närvarande inte etablerad på något laboratorium i Sverige.

2. Frågor och avgränsningar

Utvärderingen syftar till att besvara följande frågor:

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet (accuracy) har NIPT för trisomi 13, 18 och 21?
- Vilka risker finns för den gravida kvinnan/barnet? Främst vid falskt positiva eller falskt negativa resultat.
- Vilka etiska/sociala aspekter bör beaktas?
- Vad blir kostnaden för att använda NIPT och är det kostnadseffektivt?

Med NIPT menas i denna rapport analys av cffDNA för att undersöka förekomst av trisomi 13, 18 och 21.

För att identifiera viktiga frågeställningar träffade SBU inledningsvis Svenska Downföreningen och FUB (För barn, unga och vuxna med utvecklingsstörning). Dessutom fick föreningarna rekommendera en av de tre granskarna och de har även fått lämna synpunkter på rapporten.

För de etiska frågeställningarna har SBU samarbetat med Statens medicinsk-etiska råd (Smer).

3. Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier enligt PICO [12]:

P: Population 1 – Kvinnor med hög sannolikhet att bära ett foster med kromosomavvikelse, dvs en grupp gravida kvinnor som genomgått någon form av medicinsk värdering och bedöms ha ökad sannolikhet att bära ett foster med kromosomavvikelse.

P: Population 2 – Kvinnor med genomsnittlig sannolikhet att bära ett foster med kromosomavvikelse, dvs en generell gravid population.

I: Indextest – NIPT.

C: Referenstest – Kromosomanalys (karyotyp, QF-PCR, FISH, MLPA) efter invasiv provtagning (moderkaks- eller fostervattenprov), eller fenotyp hos födda barn. I den här rapporten utgör kromosomanalys efter invasiv provtagning gold standard, och vi har räknat med att sensitiviteten och specificiteten är 100 procent för trisomidiagnostik. I praktiken är de dock strax under 100 procent eftersom det alltid finns mindre felkällor i kliniskt bruk som kan ge felaktiga resultat [13–16].

O: Effektmått – Sensitivitet och specificitet.

Dessutom ingår nedan i inklusionskriterierna:

- Litteratur som innefattar trisomi 13, 18 och 21
- Originalstudier
- Publicerade 1998–2015
- Artikeln publicerad på engelska, svenska, norska eller danska
- Humanstudie
- Icke-invasiv detektion av foster-DNA i kvinnans blod
 - analys utförd på serum eller plasma
- Enkelbörd
- Diagnostik baserad på foster-DNA kan jämföras med resultat från en oberoende metod som:
 - kromosomanalys på moderkaksprov eller fostervattenprov
 - fenotyp hos det nyfödda barnet
- Angivande av sensitivitet och specificitet eller innehåller data som gör att detta kan beräknas.

Exklusionskriterier:

- Abstrakts, letters, reviews
- Andra språk än engelska, svenska, norska eller danska
- Studiepopulation <100 gravida kvinnor
- Analys av RNA.

4. Målgrupp/population

Med hög sannolikhet menas en grupp gravida kvinnor som genomgått någon form av medicinsk värdering och bedöms ha ökad sannolikhet att bära ett foster med kromosomavvikelse. Med genomsnittlig sannolikhet menar vi en generell gravid population. I de

inkluderade studierna finns en variation på vilka kriterier man tagit hänsyn till vid bedömningen av hög respektive genomsnittlig sannolikhet. Vi har i huvudsak valt att följa författarnas definitioner av de olika sannolikhetsgrupperna.

5. Beskrivning av metod

Blodplasma innehåller cellfritt DNA (cfDNA), det vill säga DNA som inte är bundet till cellkärnan. Hos gravida kvinnor härstammar en del av detta DNA från fostret (cffDNA) och denna del utgör också den så kallade fetala fraktionen av allt cellfritt DNA i blodbanan. CffDNA har sitt ursprung i celler från moderkakan och kan identifieras redan från graviditetsvecka fyra, det vill säga två veckor efter befruktningen [17]. Mängden cffDNA stiger med graviditetslängden och man räknar med att den fetala fraktionen i genomsnitt ligger kring 10–20 procent under graviditeten. Från graviditetsvecka 10 så räknar man med att den fetala fraktionen hos en stor andel av de gravida har nått cirka 10 procent. Även hos de med en lägre fetal fraktion så har den i de flesta fall nått en nivå av >4 procent som brukar räknas som den lägre gränsen för att lyckas med NIPT. Därför rekommenderas NIPT vanligen tidigast vid 9–10 fullgångna graviditetsveckor. Mängden cffDNA beror på flera faktorer och i många fall har 4 procent cffDNA nåtts betydligt tidigare i graviditeten. En av faktorerna som påverkar den fetala fraktionen är gravida kvinnans vikt och överviktiga kvinnor har ofta en lägre fetal fraktion än normalviktiga kvinnor. CffDNA består av relativt korta DNA-fragment men hela det fetala genomet finns representerat. Det har en kort halveringstid och är strax efter förlossningen inte spårbart, vilket ger en säkerhet att analysen gjorts på DNA från fostret i den aktuella graviditeten och inte på DNA från fostret i en tidigare graviditet [18].

Analysmetoden vid NIPT för trisomier baseras på en utveckling av DNA-sekvenseringsteknologin, så kallad massiv parallell (shotgun) sekvensering (MPSS). Det är i dagsläget tre olika tillvägagångssätt som används kliniskt. Genom att märka det enskilda DNA-fragmentet möjliggörs sekvensering av flera prover samtidigt vilket är nödvändigt för att metoden ska bli mer kostnadseffektiv. Skillnaden mellan de olika metoderna ligger i vilka DNA-fragment som sekvenseras, det vill säga om man utför en generell analys av hela genomet eller en riktad analys av specifika kromo-

somer. För de olika metoderna gäller att cffDNA måste finnas i tillräcklig mängd.

1. Massiv parallell (shotgun) sekvensering (MPSS). Miljontals DNA-fragment från hela genomet sekvenseras samtidigt och fragmenten matchas mot en etablerad referenssekvens för det humana genomet. Man kan därför knyta varje fragment till dess specifika kromosom. Antalet fragment från respektive kromosom jämförs sedan mot antal fragment för flera referensregioner i hela genomet för att få ett mått på överskottet. Om provet innehåller DNA från ett foster med trisomi 21 kommer det att finnas ett litet överskott av fragment från den kromosomen.
2. A. Riktad (targeted) massiv parallell sekvensering (t-MPS). Med hjälp av ett selektionssteg innan sekvenseringen kan man välja att endast sekvensbestämma fragment från de kromosomer som är av intresse, till exempel trisomi 13, 18 och 21. Man väljer då flera hundra regioner från varje kromosom som är extra lämpade för sekvensering. Liksom i exemplet ovan jämförs antalet fragment med referensregioner för att vid en trisomi detektera ett överskott av fragment från den kromosomen. Eftersom det totala antalet fragment som analyseras är lägre än vid MPSS blir metoden billigare både att sekvensera och analysera.

B. En annan form av riktad MPS använder förekomsten av enbaspolymorfismer i genomet, SNPs (eng. Single Nucleotide Polymorphisms). Vid SNP-baserad analys väljs fragment från dessa polymorfa regioner på de kromosomer som är av intresse. Flera tusen regioner per kromosom sekvenseras och jämförs med sekvenseringsresultatet från genomiskt DNA som istället isolerats från celler i kvinnans blod. Man kan då med större säkerhet få fram hur fostrets DNA-sekvens ser ut för dessa regioner och även se om det föreligger

en förändring i antalet kopior av de fetala kromosomerna jämfört med kvinnans.

De ovan nämnda tillvägagångssätten har olika fördelar och nackdelar, till exempel vid graviditeter med speciella förutsättningar såsom vid tvillingar och äggdonationer. I de allra flesta fall är dock metoderna i stort sett likvärdiga. Flest studier är gjorda med MPSS, följt av t-MPS och SNP-baserad analys. I denna utvärdering har vi inte gjort skillnad på tillvägagångssätt och därmed inte utvärderat dem separat. Det finns även andra metoder för analys av cffDNA som har utvärderats men ännu inte implementerats i klinisk diagnostik.

Relation till andra metoder

Sannolikhetsbedömning avseende trisomi 13, 18 och 21 utförs idag i första hand med det så kallade KUB-testet (kombinerat ultraljud och biokemiskt test i form av blodprov). Alla foster har i början av graviditeten en liten spalt av vätska i nackregionen. Denna vätskespalt mäts med ultraljud i graviditetsvecka 11–14 (nackuppklarning, NUPP). Ju bredare vätskespalten är desto större är sannolikheten för kromosomavvikelse. Under graviditetsvecka 9–14 kan man också se ett samband mellan trisomi och nivåer av graviditetshormonet beta-hCG samt nivåer av placenta-hormonet PAPP-A i blodet. Genom att väga samman kvinnans ålder och resultatet från KUB-testet kan man bedöma sannolikheten för att fostret har trisomi 13, 18 eller 21. Om sannolikheten

överstiger ett gränsvärde (exempelvis 1 på 200, 1 på 250, 1 på 300, detta varierar mellan olika vårdgivare) erbjuds kvinnan att göra ett moderkaksprov eller fostervattenprov. Ungefär var tjugonde test ger ett positivt resultat (test positive rate (1-specificiteten)) men endast ett fåtal av dessa visar sig efter det invasiva provet verkligen ha en trisomi [19]. De flesta rapporter visar att KUB-testet har en sensitivitet för trisomi 21 på cirka 90 procent [19–21]. Det har också nyligen visat sig att genom att utvidga KUB-testet med ytterligare ett par biomarkörer i kvinnans blod kan man öka sensitiviteten ytterligare [22,23]. Vid det tidiga ultraljudet som ingår i KUB påvisas även vissa missbildningar som man inte hittar med enbart NIPT.

Eftersom NIPT är icke-invasivt är risken för komplikationer liten, men i det avseendet skiljer det sig inte från KUB. Dock skiljer NIPT och KUB sig avseende sensitivitet, specificitet, positivt och negativt prediktivt värde och den direkta konsekvensen av det är både testets förmåga att upptäcka kromosomavvikelse och hur många som efter testen måste ges möjlighet att genomgå invasiv fosterdiagnostik för att kunna fastställa en trisomidiagnos. Från de delar av världen där NIPT redan används har man noterat att både gravida kvinnor och vårdgivare i vissa fall uppfattat NIPT som diagnostiskt och att man inte behöver göra ett invasivt prov för att bekräfta fyndet. Detta är inte korrekt och med tanke på att det i vårt material är upp till 30 procent av de positiva proverna som är falskt positiva, finns en risk att kvinnan fattar beslut om sin graviditet baserat på felaktig information.

6. Sjukvårdens struktur och organisation både nationellt och internationellt

Vilken typ av fosterdiagnostik som erbjuds för närvarande bestäms av landstingen eller regionerna. I praktiken innebär detta att det fosterdiagnostiska erbjudandet skiljer sig mycket mellan olika delar av landet. Alla landsting erbjuder ett ultraljud för datering samt diagnos av flerbörd och missbildningar. Några landsting erbjuder KUB till alla gravida, medan andra erbjuder det enbart till kvinnor över en viss ålder och andra erbjuder det inte alls [24]. Det finns andra delar av fosterdiagnostiska erbjudanden som skiljer sig mellan olika landsting. Om en kvinna vill ha ett invasivt diagnostiskt test får hon i vissa landsting endast göra det efter KUB som visat att kvinnans foster har ökad sannolikhet att ha en trisomi. I andra landsting får hon göra det utan

föregående KUB. Det innebär att indikationerna för att genomgå invasiv diagnostik varierar i landstingen.

Det fosterdiagnostiska erbjudandet skiljer sig också mycket åt mellan de olika nordiska länderna. I Danmark erbjuds alla kvinnor KUB och vid en sannolikhet på >1:300 för kromosomavvikelse erbjuds kvinnorna att göra ett invasivt test, till skillnad från i Sverige där motsvarande gräns går vid 1:200 eller 1:250. I Norge erbjuds bara kvinnor som vid förlossning är ≥ 38 år KUB eller invasiv provtagning. Hos yngre kvinnor är det inte tillåtet om de inte har en annan känd hög sannolikhet för att bära ett foster med kromosomavvikelse.

När det gäller NIPT för trisomier så finns det inget svenskt laboratorium som när denna rapport skrivs (våren 2015) erbjuder att utföra det i Sverige. Det finns ett flertal initiativ för att inom en snar framtid göra analyserna på licens i samarbete med något av de företag som är huvudaktörerna på marknaden. Få studier har redovisat transporttid och betydelsen av transporttid för testresultaten. En studie som analyserat färska prover visade att man inte får sämre resultat för trisomianalyser även om proverna har skickats från Europa till USA i jämförelse med de som tagits i USA [25].

Det är i huvudsak några stora företag belägna i USA och Kina som hittills utfört NIPT-analyserna. De flesta studier som den här rapporten bygger på har analyserats på något av dessa stora centrala laboratorier.

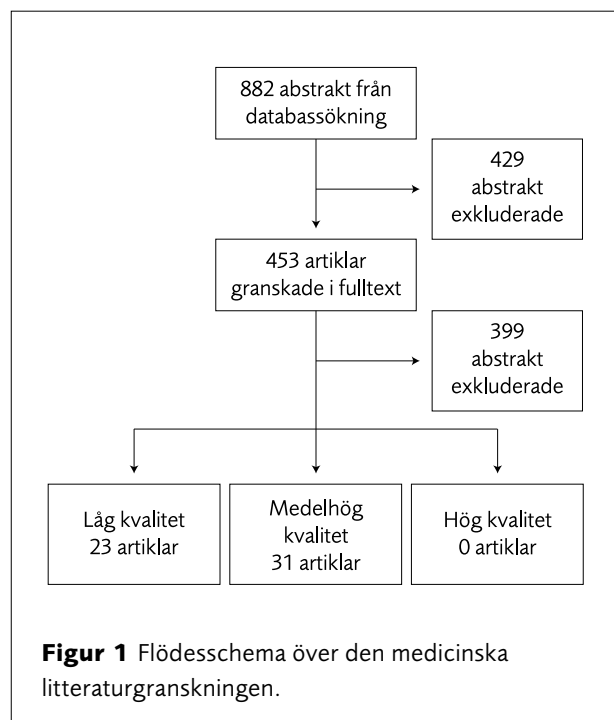
I till exempel Belgien har man bestämt sig för att införa tekniken och göra analyserna i landet utan samarbete med de etablerade företagen. Det åligger de som väljer denna strategi att visa att man kan leverera resultat med motsvarande eller bättre kvalitet än de etablerade företagen.

7. Resultat av den systematiska litteraturgenomgången

NIPT för trisomi 13, 18 och 21

Denna utvärdering omfattar en genomgång av sammanfattningar till 882 vetenskapliga artiklar, varav 453 artiklar granskades i sin helhet (Figur 1).

Trettio två studier (31 artiklar) har inkluderats i denna sammanställning och presenteras i Tabell 9–11 [1,25–54]. Se Tabell 1 för evidensgradering. Ytterligare 23 studier bedömdes vara relevanta, men exkluderades på grund av låg kvalitet utifrån våra frågeställningar (Bilaga 3, www.sbu.se/201503).



Samtliga inkluderade studier har bedömts ha medelhög kvalitet och är publicerade åren 2011 till april 2015. Ingen studie har bedömts vara av hög kvalitet. Ytterligare två studier av Palomaki och medarbetare [55,56] bedömdes vara av medelhög kvalitet men exkluderades på grund av att de hade delvis samma patientmaterial som studien av Jensen och medarbetare, vilken har inkluderats i denna sammanställning på grund av att de använt ny och förbättrad analysmetod [35]. Nio av studierna är sammanställningar av resultat från centra som erbjudit trisomitest med NIPT inom den kliniska verksamheten [32,36,42,43,46,50,52–54]. I de övriga studierna analyseras blodprover från gravida kvinnor som hade lämnat prov för NIPT i studiesyfte [1,25–31,33–35, 37–41,44,45,47–49,51]. Sexton studier studerade både trisomi 13, 18 och 21. I samtliga inkluderade studier har NIPT-resultatet jämförts mot ett referenstest (kontrollprov). De referenstester som använts är genetisk analys av celler från moderkaka eller från fostret i fostervattnet efter invasiv provtagning, alternativt undersökning av barnet efter förlossningen (fenotyp). Sex av de 32 inkluderade studierna är genomförda utan uppgift om kommersiell partner [36,39,46,47,50,51].

Nio av de 32 inkluderade studierna är fall-kontrollstudier med analys av prover från biobank [1,26,27, 29–31,34,35,47]. Nio studier har en prospektiv kohortstudiedesign där proverna dock förvarats i biobank i avvaktan på analys [25,28,33,37–39,41,44,45]. Ytterligare fyra studier har en prospektiv kohortstudiedesign men där proverna inte förvarats i bio-

bank i avvaktan på analys [40,48,49,51]. De resterande nio studierna är kliniska prospektiva kohortstudier från centra som erbjuder trisomitest med NIPT inom den kliniska verksamheten och där analysen resulterat i ett svar till läkaren som tog provet [32,36,42,43,46,50,52–54].

Fem studier innehåller en studiepopulation med genomsnittlig sannolikhet för trisomi [28,38,43,48,49]. Två studier innehåller både kvinnor med hög och genomsnittlig sannolikhet [42,53]. I övriga 25 studier är metoden studerad på en grupp med hög sannolikhet. Av de 32 ingående studierna så har 13 studier en studiepopulation på >1 000 gravida kvinnor [28,32,35,36,38,40,41,43,48,50,52–54].

I arbetet av Lau och medarbetare hade 46 procent av kvinnorna positivt resultat på tidigare sannolikhetsvärdering och medianåldern var 36 år, varför populationen har klassificerats som en med hög sannolikhet [36]. I arbetet av Dan och medarbetare redovisas klinisk analys av prov från 11 105 gravida kvinnor där författarnas egna kalkyler av sensitivitet och specificitet är beräknade endast på de 3 000 kvinnor som genomgått invasiv fosterdiagnostik [32]. Vi har i detta fall valt att göra egen beräkning och inkluderar även de kvinnor vars barn genomgått klinisk undersökning efter förlossningen vilket resulterat i att sammanlagt 7 524 kvinnor kunnat inkluderas.

Majoriteten av provtagningar för NIPT görs i graviditetens första tredjedel. I klinisk verksamhet kan dock provtagningsveckan variera och prov kan komma att tas senare i graviditeten, vilket framgår av de studier som redovisar klinisk användning av NIPT [28,38,42,46,50,52–54]. I de flesta av de ingående studierna har provet tagits från och med graviditetsvecka 10–11, men i vissa studier har man accepterat prover tagna tidigare i graviditeten. I fem studier har prover accepterats från vecka 8 [29,33,35,49,51].

Vid genomgång av studierna kan man konstatera att man har använt många olika typer av studiedesign. Huvudsakligen skiljer sig studierna avseende hur studien är planerad och genomförd, om proverna har varit frysta eller inte och om resultatet har rapporterats tillbaka till kvinnorna. I praktiken innebär detta att studierna har olika kvalitet och klinisk relevans.

Det finns i huvudsak tre typer av studier:

1. Fall-kontrollstudier där man valt ut vilka prover som ska analyseras utifrån deras fall-kontrollstatus och utifrån vilka prover man har haft i sin biobank. Många av de tidigaste studierna har haft

denna design och kallas också ofta ”proof of principle”.

2. Kohortstudier samlar in proverna löpande och har analyserat dem allt efter som de kommit in oavsett fall-kontrollstatus. I någon studie har dock proverna frysts först och senare har alla analyserats tillsammans.
3. En blandning av dessa två studiedesigner är så kallade ”nested” fall-kontrollstudier där man i en kohortstudie inte analyserar alla prover utan att man väljer ut vilka prover som ska analyseras utifrån deras fall-kontroll status. I detta sammanhang handlar det om att minska kostnaderna för att analysera kontrollerna eftersom de är så många per fall.

När man granskar artiklarna som ligger till grund för den här rapporten får man intrycket att vissa författargrupper huvudsakligen har en laboratorieinriktning. De artiklarna är oftast publicerade i metodinriktade tidskrifter och kliniska data är ofta summariskt beskrivna. Få av artiklarna har både tekniska och kliniska delar välbeskrivna.

Merparten av studierna är inte gjorda i en klinisk vardag utan bygger på frysta prover från en biobank där NIPT-resultatet inte rapporterats tillbaka till kvinnan, vilket kan ha kliniska konsekvenser när testet började användas i större omfattning. Till exempel skulle andelen analyser där man inte får ett resultat kunna underskattas. Under åren 2014–2015 har det dock kommit flera kliniska studier som gör att antalet inkluderade patienter i de kliniska studierna nu vida överstiger antalet i biobankstudierna [32,36,40,42,43,46,48–54]. Detta gör att risken för de ovan nämnda kliniska konsekvenserna får anses vara relativt begränsad.

Redovisningen av bortfall, omkörningar och omtagna prover är komplex och i många fall bristfälligt beskrivet i studierna. Bortfall sker på grund av att prover inte möter preanalytiska kvalitetsparametrar (t ex för lite blod/plasmavolymer, felmärkt/felaktigt provrör eller för lång tid från provtagning till ankomst till laboratoriet) eller analytiska kvalitetsparametrar (t ex för lågt DNA-innehåll, för låg fetal fraktion eller att analysen inte genererar ett konklusivt resultat). En viktig parameter vid klinisk användning är hur stor andel av proverna där analysen inte genererar ett konklusivt svar och måste tas om. Om man utgår från de lite större studierna som antingen är kliniska eller har ett upplägg som motsvarar en klinisk situation, så kan man utläsa att nytt prov fordras i 0,9–4,6 procent av analyserna [28,31,32,36,40,43,48,50,53,54].

Tabell/Table 2 Proportion false positive results.

	False positive (FP)	True positive (TP)	Total positive (FP+TP)	Percentage (FP/(FP+TP))
T21 High	52	1 839	1 891	2.7
T21 Average	37	156	193	20
T18 High	70	566	636	12
T13 High	56	134	190	30

Tabell/Table 3 Proportion false negative results.

	False negative (FN)	True negative (TN)	Total negative (FN+TN)	Percentage (FN/(FN+TN))
T21 High	8	105 575	105 583	0.008
T21 Average	1	62 107	62 108	0.002
T18 High	15	146 129	146 144	0.010
T13 High	10	137 499	137 509	0.007

De prover som inte uppfyller preanalytiska kvalitetsparametrar är exkluderade. I två relativt stora studier som redovisar klinisk användning av NIPT (5 974 respektive 1 005 gravida kvinnor), redovisas liknande utfall där 0,7 procent respektive 4 procent av proverna inte genererat ett provsvar trots uppfyllda preanalytiska kvalitetsparametrar [57,58]. Dessa studier har exkluderats från den aktuella SBU-rapporten på grund av avsaknad av referenstest. Vi bedömer att det är oklart hur många av de patienter som tar ett prov som inte kommer att få något svar. Även detta kan ha kliniska konsekvenser som vi inte känner till.

Man noterar också att i de flesta studier så beräknar författarna sensitivitet och specificitet på endast de prover som har genererat ett resultat istället för att inkludera även prover som inte gått att analysera. Den siffran är relevant för den gravida kvinnan, men för en beslutsfattare hade en analys enligt "intention-to-treat/diagnose" varit att föredra [59]. En sådan analys skulle ge både lägre sensitivitet och specificitet.

Det kan hända att både kvinnan och sjukvårdspersonalen uppfattar NIPT som ett diagnostiskt test, vilket det inte är i sin nuvarande form. Exempelvis kan ett falskt positivt resultat innebära att NIPT-svaret visar att fostret har trisomi fast det i själva verket inte har

det. Ett falskt positivt resultat som inte följs upp med ett invasivt prov kan komma att leda till att ett antal kvinnor fattar beslut om sin graviditet baserat på felaktig information. Ett falskt negativt resultat innebär att analysen visar att fostret inte har trisomi trots att det har det. Ett tests positiva prediktiva värde (PPV) uttrycker sannolikheten att ett test som är positivt är sant positivt. De flesta studier i den här rapporten är utförda på kvinnor som har en hög sannolikhet att bära på ett foster med en trisomi. Rent matematiskt kommer PPV sjunka när NIPT används på kvinnor med genomsnittlig sannolikhet för att bära på ett foster med kromosomavvikelse. Ett positivt NIPT-svar är alltså inte diagnostiskt utan det måste alltid följas upp med ett moderkaksprov eller ett fostervattenprov för att ge svaret på om fostret har en kromosomavvikelse eller inte. I vårt material är andelen falskt positiva mellan 2,7 och 30 procent (Tabell 2). När det gäller falskt negativa resultat (Tabell 3) kan de till exempel bero på misslyckad DNA-preparation, för mycket maternellt fritt DNA eller för lite cfDNA i provet. Vid genomgång av litteraturen har vi endast hittat ett fåtal falskt negativa NIPT-svar. Sammanfattningsvis är det mycket viktigt att en kvinna som genomgår NIPT är införstådd med att det inte är ett diagnostiskt test.

Tabell/Table 4 Summary of findings table and quality of evidence (GRADE).

Trisomy	Population Probability (risk)	Sample size (no of studies)	Sensitivity Pooled estimates (95% CI)	Specificity Pooled estimates (95% CI)	Quality of evidence	Rating items	True positive* (TP) False positive** (FP) False negative*** (FN) True Negative**** (TN)
T21	High	107 474 (26)	0.998 (0.981; 0.999)	0.999 (0.999; 0.999)	(⊕⊕⊕○)	Study design/ quality -1	1 839 TP 52 FP 8 FN 105 575 TN
T21	Average	62 301 (6)	0.993 (0.955; 0.999)	0.999 (0.998; 0.999)	(⊕⊕⊕○)	Study design/ quality -1	156 TP 37 FP 1 FN 62 107 TN
T18	High	146 780 (22)	0.977 (0.958; 0.987)	0.999 (0.998; 0.999)	(⊕⊕⊕○)	Study design/ quality -1	566 TP 70 FP 15 FN 146 129 TN
T13	High	137 699 (18)	0.975 (0.819; 0.997)	0.999 (0.999; 0.999)	(⊕⊕○○)	Study design/ quality -1 Imprecision -1	134 TP 56 FP 10 FN 137 499 TN

*TP = Trisomy is classified as trisomy; **FP = Absence of trisomy is classified as trisomy ***FN = Trisomy is classified as absence of trisomy
****TN = Absence of trisomy is classified as absence of trisomy.

Metaanalys och forest plot redovisas i Bilaga 1 på www.sbu.se/201503.

Se Tabell 9–11 för kvalitetsvärdering av de enskilda studierna.

SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE för att bedöma och uttrycka tillförlitligheten av de sammanvägda resultaten [60]. En sammanställning av de studier som utgjorde underlaget för graderingen av evidensstyrka samt skälen för nedgradering framgår av Tabell 4. Det finns en viss statistisk heterogenitet mellan studierna men eftersom flertalet studier är helt samstämmiga har bedömningen blivit att avdrag inte ska göras vid evidensgradering med hjälp av GRADE. Det har heller inte ansetts nödvändigt att dra av för publiceringsbias då mindre studier som avviker sannolikt inte påverkar resultatet.

Det har inte gått att göra någon sammanvägning av resultaten för NIPT för trisomi 13 eller 18 hos gravida kvinnor med genomsnittlig sannolikhet. Både trisomi 13 och 18 är ovanliga tillstånd. De inkluderade studierna på kvinnor med genomsnittlig sannolikhet ger sammantaget en för liten studiepopulation. För att

kunna göra en sammanvägning är det för få fall av trisomi 13 och 18.

Metaanalys

Studierna avseende gravida kvinnor med en hög sannolikhet för att bära på ett foster med trisomi 13 ger en poolad sensitivitet på 0,975 (konfidensintervall mellan 0,819 och 0,997). När det gäller studier av kvinnor med en hög sannolikhet för att bära på ett foster med trisomi 18 så visade resultaten en poolad sensitivitet på 0,977 (konfidensintervall mellan 0,958 och 0,987). Motsvarande siffror för trisomi 21 var en poolad sensitivitet på 0,998 (konfidensintervall mellan 0,981 och 0,999). För kvinnor med genomsnittlig sannolikhet att bära ett foster med trisomi 21 är den poolade sensitiviteten 0,993 (konfidensintervall 0,955 till 0,999). För alla analyser gäller att specificiteten har ett poolat resultat på 0,999 (konfidensintervall 0,998 till 0,999). Alla beräkningar är gjorda med ett 95-procentigt konfidensintervall. Dessa beräkningar är gjorda i STATA version 13, med kommandot Metandi. I programmet korrigeras celler med nollvärdet 0,5. De studier som varken har sant positiva, falskt positiva eller falskt negativa resultat har exkluderats från metaanalysen.

8. Ekonomiska aspekter

Inledning

Test med hjälp av NIPT har idag ett högre pris än för KUB. Då test med NIPT endast i begränsad omfattning utförs i Sverige är det svårt att veta exakt vad priset kommer att bli, men internationellt ligger priset på motsvarande 5 000 kronor och uppåt. Priset förväntas dock sjunka i framtiden i takt med att metoden utvecklas och blir vanligare. Utöver priset för själva testet tillkommer kostnader för administration och lokaler i samband med sjukvårdsbesöket.

I det här avsnittet görs först en genomgång av de studier avseende kostnadseffektivitet som identifierats på området. Därefter görs egna beräkningar utifrån svenska förhållanden för att kunna bedöma kostnader och kostnadseffektivitet mellan olika teststrategier (se Figur 2 och Tabell 8).

För en närmare presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i detta kapitel hänvisas dels till Faktaruta 1 nedan, dels till SBU:s handbok ”Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården”, www.sbu.se/metodbok, Kapitel 11 [60].

Publicerade studier

Utifrån den hälsoekonomiska sökningen identifierades 109 abstrakt till och med 2014-05-08. Efter granskning utifrån relevans för projektets frågeställningar, samt tillägg av några studier som identifierats på annat sätt i det här projektet, bedömdes nio artiklar som relevanta. Ingen av dessa studier besvarar emellertid frågeställningarna avseende kostnadseffektivitet utifrån svenska förhållanden. Istället är dessa studier relevanta som exempel på beräkningar av förväntade konsekvenser och för att identifiera de viktigaste sambanden vid hälsoekonomiska studier av fosterdiagnostik genom NIPT. Dessa studiers resultat presenteras kortfattat här.

De flesta av dessa studier är gjorda utifrån amerikanska förhållanden och beräkningar av kostnader och effekter har gjorts för att använda NIPT som komplement till tidigare test, för att på så sätt minska antalet invasiva ingrepp. Olika priser för NIPT och olika sannolikhetsnivåer för trisomi studeras. Flera studier visar på möjliga besparingar vid användning av NIPT som komplement till tidigare test för att bekräfta positiva fynd [61–63], men några studier visar på ökade kostnader [64–66]. Song och medarbetare [67] har beräknat kostnadseffektiviteten av NIPT som alter-

nativ till KUB, och kommit fram till att NIPT även då leder till besparingar. Den studien var dock den enda som även inkluderade livstidskostnaden (dock inte livskvaliteten) för individer med trisomi 21, vilket är den kostnadspost som dominerar i beräkningarna. Utan denna post leder NIPT till ökade kostnader.

En rapport från Belgien (Belgian Health Care Knowledge Center) [68] som publicerades år 2014 har gjort de mest omfattande beräkningarna av kostnadseffektiviteten. Även denna rapport visar att införande av NIPT som komplement till KUB för att minska antalet invasiva provtagningar leder till kostnadsreducingar, men om NIPT genomförs som alternativ till KUB leder det till ökade kostnader. Rapporten kan dock inte avgöra om detta är kostnadseffektivt eller inte. I känslighetsanalyser visas att priset på NIPT behöver sänkas till omkring 1 500 kronor (€152) för att kostnaden per identifierat fall av trisomi 21 ska motsvara den som uppnås genom test med KUB.

Faktaruta 1 Kostnadseffektivitet.

För att avgöra vilken av två metoder som är kostnadseffektiv behövs uppgifter om både kostnader och effekter. Det är möjligt att välja olika effektmått, men det är av vikt att effektmåttet är relevant för att besvara den aktuella beslutsfrågan. I den hälsoekonomiska beräkningen i den här rapporten används effektmåttet "sant identifierat fall av trisomi 21". Resultatet från en hälsoekonomisk analys presenteras ofta som en inkrementell kostnadseffektivitetskvot (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), vilken är kvoten mellan två alternativa metoders kostnadsskillnad och effektskillnad:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnad A} - \text{Kostnad B}}{\text{Effekt A} - \text{Effekt B}}$$

Kostnad A står för kostnaden som följer strategi A. Kostnad B står för kostnaden som följer strategi B. Effekt A står för effekten av strategi A och effekt B står för effekten av strategi B. Alltså anger ICER kostnaden för att uppnå ytterligare en effektenhet (t ex i form av extra identifierat fall av trisomi 21) när man byter från den ena strategin till den andra.

Tabell 5 De relevanta strategierna vars kostnader och kostnadseffektivitet analyseras.

Strategi	Beskrivning
A	Inget test
B	KUB → invasivt ingrepp om sannolikhet >1:200 genom KUB
C	KUB → NIPT om sannolikhet >1:200 genom KUB → invasivt ingrepp om förhöjd sannolikhet genom NIPT
D	KUB → NIPT om bedömningen av sannolikheten är 1:51–1:1 000 → invasivt ingrepp om förhöjd sannolikhet genom NIPT. KUB → invasivt ingrepp om bedömningen av sannolikheten är >1:50 (se Figur 2)
E	NIPT → invasivt ingrepp vid förhöjd sannolikhet genom NIPT
F	NIPT och ultraljud → invasivt ingrepp vid förhöjd sannolikhet

KUB = Kombinerat ultraljud och blodprov; **NIPT** = Non-invasiv prenatal testing.

Petrou [69] har identifierat några metodologiska problem vid ekonomiska utvärderingar av fosterdiagnostiska metoder. Han argumenterar för att om kostnaden för trisomi 21 inkluderas i beräkningarna (ofta i form av en besparing till följd av avbruten graviditet) så bortser analysen ifrån de effekter (livskvalitet) som detta hade fört med sig, och resultatet blir därmed kraftigt snedvridet. Petrou menar också att användning av effektmått såsom ”antal identifierade fall” förbiser viktiga faktorer som har att göra med falskt positiva, falskt negativa samt sant negativa identifieringar. Dessa utfall påverkar ofta livskvaliteten hos de inblandade.

Egna beräkningar anpassade för svenska förhållanden

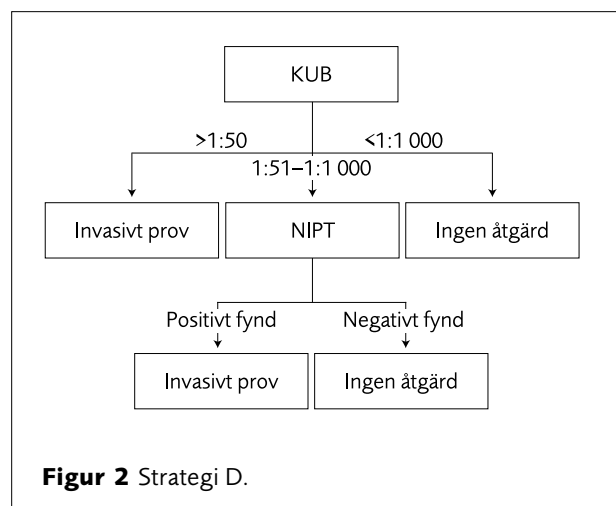
För att besvara frågeställningarna utifrån svenska förhållanden har egna beräkningar gjorts inom ramen för denna rapport. Nedan följer beräkningar avseende kostnader och kostnadseffektivitet utifrån de resultat som identifierats i den här rapporten.

För att bedöma hur hälso- och sjukvårdskostnaderna i Sverige skulle påverkas vid användning av NIPT är det viktigt att göra en bedömning av hur testet kommer att brukas i klinisk vardag. För att bedöma testets kostnadseffektivitet behöver det jämföras med relevanta alternativ. De test som kan kombineras på olika sätt är: inget test, ultraljud, KUB, NIPT eller invasivt prov. Vi antar att invasivt test genomförs vid positiva fynd genom de andra testen. De huvudsakliga strategierna visas i Tabell 5 nedan. I beräkningarna har enbart trisomi 21 tagits med, eftersom trisomi 13 och 18 inte gick att beräkna för en genomsnittspopulation. På grund av bland annat etiska aspekter har vare sig kostnader eller effekter till följd av trisomi 21 inkluderats.

Skälet till att även strategi A (inget test) inkluderas är för att detta är ett relevant beslutsalternativ i Sverige

då flera landsting inte genomför test i allmänhet. Om sannolikheten vid KUB överstiger ett gränsvärde (exempelvis 1 på 200, 1 på 250, 1 på 300, detta varierar mellan olika vårdgivare) erbjuds kvinnan att göra ett invasivt prov. Vi har här valt 1:200 som gränsvärde. Strategi D följer ett upplägg som föreslagits av Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) baserat på data från cirka 100 000 patienter (Figur 2). Eftersom missbildningar kan identifieras genom tidigt ultraljud men inte genom NIPT kan det vara relevant att kombinera NIPT med ultraljud (strategi F).

Beräkningarna utgår från 10 000 gravida kvinnor som testas för trisomi 21 (trisomi 18 och 13 exkluderas då underlaget för detta är mer begränsat). Kostnader och kostnadseffektivitet analyseras med provtagning till gravida kvinnor som har en genomsnittlig sannolikhet att bära ett foster med trisomi 21, vilket innebär omkring ett fall av trisomi 21 per 526 graviditeter [70]. Analyserna är gjorda utifrån en genomsnittsålder hos den gravida kvinnan på 30 år [71], och gäller i graviditetsvecka 12. Priset för NIPT



Figur 2 Strategi D.

Tabell 6 Data till beräkningarna.

	Värde
Antal graviditeter	10 000
Sannolikhet för trisomi 21	1:526 (genomsnittlig sannolikhet)
Kostnad ultraljud	625 kronor
Kostnad KUB	1 500 kronor
Kostnad NIPT	5 000 kronor
Kostnad invasivt ingrepp	6 000 kronor

KUB = Kombinerat ultraljud och blodprov; **NIPT** = Non-invasive prenatal testing.

antas i basfallet vara 5 000 kronor. Kostnaden för KUB bedöms till 1 500 kronor vilket räknas som självkostnadspris vid Akademiska sjukhuset i Uppsala [72]. Kostnaden för invasivt ingrepp bedöms till 6 000 kronor [73], se Tabell 6.

I Tabell 7 redovisas metodernas poolade sensitivitet och specificitet att identifiera trisomi 21, samt risken för missfall. Dessa data bygger på slutsatserna från den här rapporten och ligger till grund för beräkningarna. Vid förhöjd sannolikhet efter genomgången KUB används sensitivitet och specificitet för NIPT vid hög sannolikhet för trisomi, i övrigt används sensitivitet och specificitet vid genomsnittlig sannolikhet. För strategi D (som följer föreslagen strategi av SFOG) används även data från fosterdiagnostiksregistret 2006–2013 [71].

Ett grundantagande för analyserna är att alla med positiv KUB eller NIPT (sant och falskt positiva) går vidare med ett invasivt ingrepp.

Resultat av egna beräkningar – kostnader

När kostnaderna och konsekvenserna beräknas utifrån uppgifterna ovan blir den totala kostnaden något större för strategi B (KUB → invasivt) jämfört med strategi C (KUB → NIPT → invasivt) (Tabell 8), men kostnaderna är ändå relativt lika. För 10 000 graviditeter blir kostnaden för dessa strategier runt 18 miljoner kronor. Strategi D (som följer föreslagen strategi av SFOG) kostar drygt 19 miljoner kronor, dvs en dryg miljon kronor extra för 10 000 testade gravida kvinnor. Strategierna E och F (som inkluderar NIPT till alla testade) kostar betydligt mer; omkring 50 miljoner kronor för 10 000 gravida kvinnor. Dessa strategier är dock känsliga för priset på NIPT; vid ett pris på 1 000 kronor blir strategi F (NIPT och ultra-

Tabell 7 Sensitivitet och specificitet för identifiering av trisomi 21 samt risk för missfall som används i beräkningarna.

	Sannolikhet	KUB	NIPT	Invasivt ingrepp
Sensitivitet	Genomsnittlig	0,9	0,993	1
	Hög	–	0,998	1
Specificitet	Genomsnittlig	0,95	0,999	1
	Hög	–	0,999	1
Risk för missfall	Genomsnittlig/hög	0	0	0,5%

KUB = Kombinerat ultraljud och blodprov; **NIPT** = Non-invasive prenatal testing.

ljud → invasivt) lägre än kostnaden för strategierna B och C (som inkluderar KUB till alla). Eftersom vi endast inkluderat kostnader för testen i beräkningarna blir kostnaden för strategi A (inget test) noll kronor.

Resultat av egna beräkningar – kostnadseffektivitet

För att beräkna kostnadseffektiviteten av de olika strategierna behöver de dels jämföras med varandra, dels behöver kostnaderna ställas i relation till effekterna, vilket görs i Tabell A i Bilaga 2 på www.sbu.se/201503. Beräkningarna utgår ifrån strategiernas förmåga att identifiera fallen av trisomi 21, medan konsekvenserna av förhindrade missfall inte ingår. Här presenteras en kort sammanfattning av dessa resultat.

Strategierna B, C och D kostar ungefär 1 miljon kronor per identifierat fall av trisomi 21 i jämförelse med inget test. Strategierna E och F får betydligt högre kostnad per identifierat fall av trisomi 21 (både jämfört med inget test och i jämförelse med andra strategier), se Tabell 8.

Diskussion och sammanfattande resultat av den hälsoekonomiska analysen

Den direkta kostnaden för NIPT är i dagsläget högre än för KUB. Rapportens egna hälsoekonomiska beräkningar visar att NIPT är kostnadsbesparande om det används som komplement till KUB för de kvinnor som identifierats positivt genom KUB (>1:200). Dessutom leder NIPT till minskat behov av invasiva ingrepp, med färre missfall som följd. Däremot leder NIPT till ökade kostnader om det används som alternativ till KUB. Det överensstämmer med de slutsatser som dragits i majoriteten av tidigare hälsoekonomiska studier.

Tabell 8 Kostnader och konsekvenser vid provtagning av 10 000 gravida kvinnor i en grupp med genomsnittlig sannolikhet (sannolikhet 1:526) baserad på en kostnad för NIPT på 5 000 kronor.

Strategi	A	B	C	D	E	F
Kostnad test (KUB/NIPT/ultraljud)	0	15 000 000	17 580 798	18 750 000	50 000 000	56 250 000
Antal sant identifierade fall	0	17,11	17,07	17,19	18,88	18,88
Antal falskt identifierade fall (innan invasivt ingrepp)	0	499,05	0,50	89,65	9,98	9,98
Antal missade fall (falskt negativa)	19,01	1,90	1,94	1,82	0,13	0,13
Antal invasiva test på alla identifierade fall (sant och falskt positiva)	0	516,16	17,57	106,84	28,86	28,86
Kostnad invasivt ingrepp	0	3 096 960	105 462	641 040	173 160	173 160
Antal missfall vid invasivt ingrepp	0	2,58	0,09	0,53	0,14	0,14
Totala kostnader	0	18 096 960	17 686 260	19 391 040	50 173 160	56 423 160

A = Inget test

B = KUB → invasivt ingrepp om sannolikhet >1:200 genom KUB

C = KUB → NIPT om sannolikhet >1:200 genom KUB → invasivt ingrepp vid positivt fynd

D = KUB → NIPT om sannolikhet 1:51–1:1 000 genom KUB eller invasivt ingrepp om sannolikhet ≥ 1:50 genom KUB → invasivt ingrepp om positivt fynd genom NIPT

E = NIPT → invasivt ingrepp vid positivt fynd

F = NIPT och ultraljud → invasivt ingrepp vid positivt fynd.

De kostnader som används för de olika testen är av stor betydelse för resultaten i beräkningarna, och dessa kostnader kan variera. Vid alternativa priser för de olika testen förändras givetvis kostnadseffektiviteten för de olika testade strategierna, men rangordningen mellan de olika strategierna har i känslighetsanalyser ändå inte visat sig påverkas (så länge som priset för NIPT är åtminstone 500 kronor högre än för KUB).

Den statistiska osäkerheten avseende sensitivitet och specificitet för identifiering av trisomi 21 har dock visat sig ha mindre betydelse. Om det lägsta värdet inom konfidensintervallet avseende sensitivitet för NIPT hos kvinnor med förhöjd risk används (98,1 %), påverkas strategi C och D, men utan att det får betydande konsekvenser för beräkningarna. Om det lägsta värdet inom konfidensintervallet för sensitivitet för NIPT hos kvinnor med en genomsnittlig sannolikhet används (95,5 %), försämrar detta kostnadseffektiviteten för strategi E och F.

I denna rapport värderas vare sig betydelsen av ett identifierat fall eller livskvalitet. Därmed går det inte att avgöra vilken strategi som är kostnadseffektiv, vare sig för test med KUB eller NIPT. Om priset för NIPT sjunker är detta givetvis till fördel för dess kostnadseffektivitet. Den belgiska rapporten [68] visade att priset på NIPT behöver sänkas till omkring 1 500 kronor (€152) för att kostnaden per identifie-

rat fall av trisomi 21 ska motsvara den som uppnås genom test med KUB.

Beräkningarna ovan ska inte ses som absolut sanning, utan har som syfte att ge information om förväntade kostnader och konsekvenser i medeltal utifrån de data som har framkommit i det här projektet. Det finns i beräkningarna inte utrymme för variation mellan individer (bygger på medelvärden), och det finns även aspekter som inte har kunnat inkluderas. En sådan aspekt, som skulle vara till nackdel för test med NIPT, är det faktum att NIPT i några fall inte resulterar i ett provsvar, vilket leder till att nytt prov behöver tas. Dessutom har inte värdet av minskad risk för missfall som en konsekvens av att strategierna leder till färre invasiva ingrepp inkluderats i beräkningarna, något som skulle förbättras i strategi C (KUB → NIPT → invasivt) eftersom denna ledde till lägst risk för missfall med undantag för strategi A (inget test).

Samtliga identifierade hälsoekonomiska studier i litteraturen har jämfört NIPT med någon annan testmetod, men inte med alternativet ”inget test”. I Sverige är ”inget test” ett relevant alternativ, och därför ska detta vara med i beräkningarna. Detta får stor betydelse för beräkningen av kostnadseffektiviteten, då det inte är givet att någon aktiv teststrategi uppfattas som kostnadseffektiv.

9. Etiska aspekter

Fosterdiagnostik aktualiserar etiska frågor om självbestämmande, informerat samtycke, integritet, människovärde/människosyn, livskvalitet, rättvisa och resursanvändning.

Ur etisk synpunkt har NIPT flera fördelar jämfört med idag använda fosterdiagnostiska metoder. Provet kan utföras tidigare i graviditeten, är enkelt, riskfritt och kvinnan får ett tillförlitligare beslutsunderlag än vid KUB. Fostervattenprov kan undvikas i större utsträckning. Detta innebär färre missfall och minskat obehag för kvinnan.

Enkelheten och tillförlitligheten kan å andra sidan innebära nackdelar utifrån etisk synvinkel. Om provet uppfattas som rutinmässigt finns det dock en risk att den gravida kvinnan gör provet utan att reflektera över eller förstå vilka beslut hon kan ställas inför.

I tidigare arbeten om fosterdiagnostik har bland annat Smer påpekat att åldersindikation är en trubbig urvalsmetod för vilka som bör erbjudas KUB [74]. Detta ställningstagande gäller också för NIPT. Ålder är inget etiskt acceptabelt kriterium för att bestämma vilka kvinnor som ska erbjudas NIPT.

Om den nya metoden erbjuds samtliga gravida kvinnor är det möjligt att den kan komma att uppfattas som en form av rutinmässig åtgärd eller en rekommendation. För att undvika att provtagningen uppfattas på detta sätt bör höga krav ställas på hur erbjudandet utformas. Av informationen som ges i samband med provtagningen måste det framgå att NIPT inte är en rutinmässig undersökning utan en möjlighet för kvinnan att få mer information om fostret, något som kvinnan själv har att ta ställning till. Informationen bör bland annat tydliggöra vad som kan upptäckas genom provet, provets begränsningar samt vad en trisomidiagnos kan innebära för det blivande barnets hälsa. Men också vad det innebär att leva med ett barn med kromosomavvikelse. Det är angeläget att man genom samtal säkerställer att kvinnorna får den information de vill ha och att det säkerställs att de insett innebörden i informationen.

Frågan om vad man letar efter vid fosterdiagnostik, och varför, väcker svåra etiska frågor. Ett erbjudande om fosterdiagnostik av trisomierna 13, 18 och 21 kan i sig verka utpekande och diskriminerande för individer med dessa trisomier.

Att fler foster med kromosomavvikelse upptäcks tidigt i graviditeten skulle kunna leda till att fler kvinnor väljer att avbryta graviditeten om fostret har en kromosomavvikelse. De sammantagna effekterna av en ny effektivare fosterdiagnostisk metod kan därför innebära att det kommer att födas färre barn med kromosomavvikelse. I förlängningen finns här en fara att synen på den "perfekta människan" odlas. Det är av synnerligen stor etisk betydelse att det finns ett bra samhälleligt stöd för personer med funktionsnedsättning.

Framtida frågor

Redan idag kan det DNA från fostret som finns i den gravida kvinnans blod ge information om fostrets hela DNA-uppsättning. Detta kan i förlängningen leda till en tidig och kanske omfattande selektion av foster, inte enbart på grund av risk för allvarlig sjukdom, utan också för mindre allvarliga sjukdomar eller på grundval av mer eller mindre säker information om andra genetiska faktorer hos fostret. Dessutom väcker genetisk diagnostik av ett fosters hela DNA-uppsättning frågor om det blivande barnets genetiska integritet.

Ett införande av NIPT för analys av trisomierna 13, 18 och 21 inom hälso- och sjukvården får inte leda till att man utan förnyad medicinsk och etisk bedömning erbjuder provet för fler avvikelser och sjukdomstillstånd än dessa.

För en fördjupad diskussion om de etiska aspekterna se Smers (kommande) rapport *Etiska aspekter på NIPT, Icke invasiv genetisk fosterdiagnostik*.

10. Diskussion

Denna genomgång av litteraturen för NIPT avseende trisomier visar att det är ett tillförlitligt test för trisomi 13, 18 och 21 i en population med hög sannolikhet, men endast för trisomi 21 i en population med genomsnittlig sannolikhet. Beroende på NIPTs lägre antal falskt positiva fall så kommer antalet invasiva ingrepp minska. Samtidigt kommer det prediktiva värdet av ett positivt test variera och därför måste alltid ett positivt NIPT-test följas av ett invasivt diagnostiskt test. Om kvinnan inte genomgår ett invasivt test efter positivt NIPT-svar riskerar hon att fatta beslut om sin graviditet baserat på felaktig information.

Man kan ana att det finns starka kommersiella krafter bakom många av studierna då man valt att snabbt publicera sina resultat. Detta framkommer när man ser att studiedesignen är blandad eller att man inte väntar ut resultaten på alla graviditeter. Man kan heller inte utesluta att det kan finnas publikationsbias men resultaten av studierna är så entydiga att vi valt att inte dra av för det i GRADE-analysen.

Kvinnor som vill genomgå fosterdiagnostik behöver erbjudas möjlighet att få information, möjlighet att ställa frågor och diskutera vilken typ av undersökning som är mest relevant för henne. Detta gäller också hennes eventuella partner. Det innebär att hon behöver möta en välutbildad och kunnig läkare, barnmorska eller genetisk vägledare inom fosterdiagnostik, innan hon gör ett fosterdiagnostiskt test. Detta gäller också NIPT. Kvinnan ska erbjudas både information om fosterdiagnostik i allmänhet och NIPT i synnerhet innan hon genomgår NIPT samt en konsultation efter en positiv NIPT-analys.

För att kunna erbjuda NIPT på kvinnokliniker och mödravårdscentraler, behövs en stor utbildningsinsats så att alla har den basala kunskap som krävs för att möta kvinnor som efterfrågar fosterdiagnostik och NIPT. En sådan utbildningsinsats bör innehålla både kunskap om fosterdiagnostik och NIPT.

En av farhågorna med NIPT är att ett blodprov kan tas på vilken vårdinrättning som helst och att man gör det utan att kunna erbjuda kvinnan eller paret adekvat rådgivning. KUB innebär både blodprovstagning och en ultraljudsundersökning. Ultraljudsundersökningen innebär både en tidsmässigt längre undersökning samt att den utförs av en avseende undersökningen certifierad undersökare. Ultraljudsundersökningen innebär i sig att man kan hitta andra missbildningar men det innebär också ett möte med en person med grundläggande kunskaper om foster-

diagnostik. Man kan överväga att inför NIPT göra ett tidigt ultraljud. Vid ett sådant ultraljud kan man både bekräfta att fostret är livsdugligt, undersöka fostret avseende vissa mer påtagliga missbildningar samt få ett möte med en fosterdiagnostiskt kunnig person. Å andra sidan kan NIPT utföras tidigare än KUB vilket innebär att förutsättningarna för att med ultraljud hitta allvarliga missbildningar minskar. Å andra sidan kan en NIPT-undersökning i första trimestern avslöja en del av dessa trisomier långt tidigare i graviditeten.

Priset på NIPT är i dagsläget betydligt högre än de screeningmetoder som erbjuds idag, t ex KUB, och förväntas komma att ligga något lägre än vad ett invasivt prov med karyotyp kostar. Ett lägre pris kan förväntas med tiden, men storleken på prissänkningen och när en prissänkning kan förväntas är oklar. Andelen prov som inte genererar ett konklusivt svar är i denna utvärdering 1–5 procent. En stor andel av dessa kommer att få ett svar efter att ett nytt prov tagits, men detta försenar förstås provsvaret. Vid eventuell övergång från KUB till NIPT kan möjligheten till diagnostik av missbildningar som man har vid den tidiga ultraljudsundersökningen som ingår i KUB förloras.

Idag registreras de flesta KUB-undersökningar i en nationell fostermedicinsk databas. Det gör att man kan följa upp kvaliteten avseende KUB. När man väljer att använda NIPT i Sverige finns det ett stort värde av att alla NIPT-undersökningar följs upp på ett motsvarande sätt oavsett om NIPT tas på en offentlig eller privat mottagning.

Parallellt med utvecklingen av NIPT de senaste åren, har vi fått ny kunskap om riskerna med invasiv provtagning och att KUB kan identifiera andra fenotypiskt betydelsefulla kromosomavvikelser än trisomier. Det har kommit en artikel under 2015 som tyder på att risken med ett invasivt ingrepp kan snarare vara 0,1–0,2 procent [11] än de 0,1–0,5 procent som vi tidigare har angivit. Det har också kommit två publikationer som visar att om man på kvinnor med hög sannolikhet på KUB vid invasiv provtagning gör en kromosomanalys istället för QF-PCR så hittar man ytterligare 18–23 procent kromosomavvikelser av fenotypisk betydelse [75,76]. KUB har också utvecklats under tiden och genom att lägga till flera markörer så kan man öka sensitiviteten för att upptäcka ytterligare trisomier. Detta är aspekter som behöver studeras vidare och i framtiden ta in i den strategi som man väljer att använda sig av.

Redan idag finns företag som erbjuder olika typer av analyser för olika andra typer av specificerade kromosomavvikelser (t ex deletioner, duplikationer). Dessa analyser ingår inte i denna utvärdering och det är oklart vilken tillförlitligheten är. Man kan dock

rent generellt säga att ju fler kromosomavvikelser man letar efter och ju ovanligare de är så sjunker det positiva prediktiva värdet och antalet falskt positiva tester ökar. Detta gäller även om testet skulle visa sig vara mycket tillförlitligt.

11. Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase till och med den 7 april 2015. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 5 på www.sbu.se/201503. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten. Åttahundraåttiotvå abstrakt påträffades. De abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen granskades av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekvirerades i fulltext (453 artiklar). Studier som vid granskning i fulltext inte uppfyllde inklusionskriterierna eller bedömdes ha låg studiekvalitet enligt SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 3 på www.sbu.se/201503, exkluderades med angivande av huvudsakliga skäl för exklusion. Artiklarna exkluderades beroende på att de i något avseende inte motsvarade våra inklusionskriterier (Bilaga 4, www.sbu.se/201503). Enbart studier med minst medelhög studiekvalitet tabellerades. Metodologisk kvalitet och klinisk relevans graderades enligt SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 1, 4 och 6 i SBU:s handbok Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården, www.sbu.se/metodbok [60].

Analys och metaanalyser

Mått på klinisk effekt som används är sensitivitet och specificitet. Metaanalyser används när sammanvägning görs med hjälp av statistiska metoder. Metaanalys innebär normalt att man räknar fram ett slags genomsnitt avseende flera studieresultat för att skatta en enda "sann" effekt, så kallat poolat värde (combined). Ett vanligt sätt att gestalta metaanalysen är en så kallad forest plot. Denna innehåller bland annat skattade effektstorlekar för varje studie, en

sammanvägd effektstorlek samt konfidensintervall för såväl de enskilda effekterna som för den sammanvägda effekten (se vidare SBU:s metodbok på www.sbu.se/metodbok). Rapportens metaanalyser har genomförts i STATA version 13.

Evidensstyrka enligt GRADE

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE [77]. Vid GRADE utgår man från effektmått. Styrkan på det vetenskapliga underlaget (evidensen) grundas på hur mycket man bedömer att man kan lita på nuvarande skattningar av effekt (resultat), det vill säga sannolikheten för att nya studier kommer att förändra tilliten till nuvarande resultat. Man utgår från fyra nivåer, som är den starkaste evidensen (starkt vetenskapligt underlag, ⊕⊕⊕⊕). Fyra nivåer innebär att man bedömer att nya studier med all sannolikhet inte kommer att förändra vår tillit till nuvarande resultat. Tre nivåer (måttligt starkt vetenskapligt underlag, ⊕⊕⊕○) innebär att det är troligt att nya studier kommer att påverka och kan förändra vår tillit till nuvarande resultat. Två nivåer (begränsat vetenskapligt underlag, ⊕⊕○○) innebär att det är mycket troligt att ytterligare studier kommer att påverka och förändra vår tillit till nuvarande resultat, och en nivå (otillräckligt vetenskapligt underlag, ⊕○○○) innebär att resultaten är mycket osäkra. Avdrag görs för brister i studiekvalitet som risk för bias, direktet (engelska directness) som skillnader i patientpopulation, intervention, jämförelser eller utfall, precision (materialstorlek) och risk för publikationsbias.

Faktabruta 3 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsäggande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Kvalitetsgranskning

De abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen granskades av de båda två sakkunniga separat. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekvirerades i fulltext. I de tre studier där en av de sakkunniga deltagit har denne ersatts av SBU:s kansli avseende kvalitetsbedömningen. Studier som vid granskning i fulltext inte uppfyllde inklusionskriterierna

exkluderades med angivande av huvudsakliga skäl för exklusion (Bilaga 4 på www.sbu.se/201503). Som stöd för bedömningen användes en granskningsmall baserad på kriterier enligt QUADAS [78] och studierna graderades med måtten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer. Enbart studier med minst medelhög studiekvalitet tabellerades.

12. Ordförklaringar och förkortningar

NIPT – Non-invasiv prenatal test eller icke-invasiv fosterdiagnostik

FISH – Fluorescent in situ hybridisering

MLPA – Multiplex Ligation dependent Probe Amplification

MPS – Massiv parallell sekvensering

Blodplasma – Blodplasma, eller enbart plasma, är det som återstår av blodet när alla celler har avlägsnats. Blodplasma består till 90 procent av vatten och innehåller bl a speciella plasmaproteiner med olika funktioner

cf-DNA – Cellfri DNA. Hos den gravida kvinnan finns cellfritt DNA i blodplasman, en del av detta är DNA från fostret

cff-DNA – Förkortning av engelskans cell-free fetal DNA, cellfritt foster-DNA

DNA – Förkortning av engelskans deoxyribonucleic acid, deoxiribonukleinsyra är det kemiska ämne som arvsmassan består av

Falskt negativ – Felaktigt utfall av ett diagnostiskt test för en viss sjukdom eller egenskap. Falskt negativ betyder att testet utföll normalt/negativt, trots att individen hade sjukdomen/ egenskapen

Falskt positiv – Felaktigt utfall av ett diagnostiskt test för en viss sjukdom eller egenskap. Falskt positiv betyder att testet utföll onormalt/positivt trots att individen inte hade sjukdomen/egenskapen

Fenotyp – Egenskap hos en individ, t ex en sjukdom

Genom – Arvsmassa

Karyotyp – Kromosomuppsättning

KUB – Kombinerat ultraljud och biokemi

Negativt prediktivt värde – Är ett begrepp inom statistiken som definieras som andelen av de som testas negativa för en sjukdom som verkligen är negativa

Polymorfi – Mångformighet. Polymorfi används bl a för att beteckna normal variation i DNA-sekvensen

Positivt prediktivt värde – Är ett begrepp inom statistiken som definieras som andelen av dem som testas positiva för en sjukdom som verkligen är positiva

QF-PCR – Kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion

Sensitivitet – Andelen sjuka/positiva som metoden identifierar korrekt

Specificitet – Andelen friska/negativa som metoden identifierar korrekt

SFOG – Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi

Trimester – Trimester, en tidsperiod om cirka tre månader. En graviditet består av första, andra och tredje trimestern

Trisomi – Trisomi är en form av kromosomavvikelse som innebär att en individ har tre kopior av en kromosom istället för som normalt två X-kromosombunden sjukdom – När den gen som orsakar sjukdomen sitter på X-kromosomen. Drabbar vanligtvis endast pojkar

13. Personer som medverkat i rapporten

Projektgrupp

- Erik Iwarsson, docent, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
- Bo Jacobsson, professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
- Marianne Heibert Arnlin, projektledare, SBU
- Jessica Dagerhamn, biträdande projektledare, SBU
- Thomas Davidson, hälsoekonom, SBU
- Anneth Syversson, projektadministratör, SBU

Granskare

- The-Hung Bui, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
- Rurik Löfmark, docent, Karolinska Institutet, Stockholm
- Lil Valentin, professor, Universitetssjukhuset i Malmö samt Lunds Universitet

14. Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s

kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

15. Tabeller som ligger till grund för resultat och slutsatser

Table 9 Trisomy 21. Accuracy of NIPT for T21.

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Alberti et al 2015 [47] France	Nested casecontrol Time of study March 2010 to April 2013 Population High risk Gestational age at sampling Mean 14 weeks Inclusion criteria Pregnant women, singleton pregnancy, with medical coverage by the National Health System, and a risk of fetal trisomy 21 >1/250, based on the combination of maternal age with ultrasound and maternal serum markers during the first or second trimester and prior to invasive test Number of patients n=976 (total) n=183 (analysed) Median maternal age Mean 35.2 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 47/47 (100%) Specificity 136/136 (100%) Drop-outs 11 (4.8%)	Moderate Commercial partner None reported
Ashoor et al 2012 [26] United Kingdom	Case control design Biobanked samples Results not reported back to patient Time of study March 2006 to August 2011 Population High risk Gestational age at sampling 11–13 weeks Inclusion criteria Risk from first trimester combined test >1 at 300 Number of patients n=350 Median maternal age 35.4/38.9 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 50/50 (100%) Specificity 297/297 (100%) Drop-outs 3/300 (1%)	Moderate Commercial partner Aria (later Ariosa)

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Bianchi et al 2012 [29] USA	<p>Nested case control study within a prospective multicenter observational cohort</p> <p>Biobanked samples. Results not reported back to patient</p> <p>Time of study June 2010 to August 2011</p> <p>Population High risk</p> <p>Gestational age at sampling 8–22 weeks</p> <p>Inclusion criteria At least one of the following. Maternal age >18 years. Prior aneuploid pregnancy. Presence of ultrasound markers/soft markers. Positive screening test (Serum analytes and/or nuchal translucency measurement)</p> <p>Number of patients n=2 882 (cohort) n=534 (selected) n=493 (analysed)</p> <p>Mean maternal age 35.2/34.4 years</p>	<p>NIPT</p> <p>Invasive genetic test</p>	<p>T21</p> <p>Sensitivity 89/89 (100%) (95% CI, 95.9; 100)</p> <p>Specificity 404/404 (100%) (95% CI, 99.1; 100)</p> <p>Drop-outs Not reported</p>	<p>Moderate</p> <p>Commercial partner Verinata</p>

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Bianchi et al 2014 [28] USA	Prospective multicenter observational study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study July 2012 to January 2013 Population Average risk Gestational age at sampling 9–39 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy ≥18 years of age Planned to undergo or had completed standard prenatal serum screening for fetal aneuploidy during first or second trimester. Also blood samples after (>2 weeks) invasive test Number of patients n=2 052 (total) n=1 909 (analysed) Mean maternal age 29.6 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Sensitivity 5/5 (100%) Specificity 1 898/1 904 (99.7%) False positive rate: 6/1 909 Positive predictive value: 5/11 (45.5%) Drop-outs No clinical outcome: 72/2 042 (3.5%) Lost to follow-up: 48/2 042 (2.4%) No live birth without karyotype: 24/2 042 (1.2%) No results on cffDNA testing: 17/2 042 (0.8%) No results on standard screening: 39/2 042 (1.9%)	Moderate Commercial partner Illumina (former Verinata)
Chiu et al 2011 [31] Hong Kong United Kingdom The Netherlands	Cohort study + Case control design At least partly biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study October 2008 to May 2009 Population High risk Gestational age at sampling Median 13+1 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy + indication for invasive sampling at each recruitment center Number of patients n=824 (total) n=232 (analysed) Median maternal age 35.4 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 86/86 (100%) Specificity 143/146 (97.9%) Drop-outs Not reported for subgroup	Moderate Commercial partner Sequenom Comments Only results from 2-plex analyses included

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Comas et al 2014 [46] Spain	Observational prospective study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study January to December 2013 Population High risk Gestational age at sampling 9–23 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancies that underwent prenatal screening for fetal trisomy Number of patients n=333 (total) n=315 (analysed) Median maternal age 37 years (range 21–46)	NIPT Invasive genetic test Phenotype at birth	T21 Sensitivity 4/4 (100%) Specificity 311/311 (100%) Drop-outs No result: 2.7% Repeat blood sample: 1.8% Loss to follow-up: 5.5% no reference test	Moderate Commercial partner None reported
Dan et al 2012 [32] China	Multicenter prospective cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study 2010 to 2012 Population High risk Gestational age at sampling 9–28 weeks Inclusion criteria Inclusion: >18 years Single alive fetus Number of patients n=11 105 (total) n=7 523 (analysed) Median maternal age 31 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 139/139 (100%) Specificity 7 384/7 384 (100%)	Moderate Commercial partner BGI Comments We include both samples with invasive genetic tests and where the authors report normal phenotype at birth Sensitivity and specificity calculated by SBU

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Ehrich et al 2011 [33] USA	Prospective cohort multicenter study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study May 2009 to March 2010 Population High risk Gestational age at sampling 8–36 weeks Inclusion criteria Increased risk and invasive test Number of patients n=480 Median maternal age 37 years (range 18–47)	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 39/39 (100%) Specificity 409/410 (99.8%) Drop-outs 31 (6.5%) Technical failure + low fetal fraction	Moderate Commercial partner Sequenom
Gueix et al 2013 [34] Switzerland United Kingdom	Case control design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–33 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancies Number of patients n=276 (analysed) Median maternal age 35.4 years (range 16.9–47.1)	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 39/39 (100%) Specificity 237/237 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Genesupport

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Jensen et al 2013 [35] USA	Multicenter nested casecontrol design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study April 2009 to February 2011 Population High risk Gestational age at sampling 8.1–21.5 weeks Inclusion criteria At least 18 years at high risk for Down syndrome Number of patients n=1 988 (total) n=1 269 (analysed) Median maternal age 36.6/37.0 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 134/134 (100%) Specificity 1 134/1 135 (99.91%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Sequenom These biological samples have been used in three different studies [35,55,56]
Jiang et al 2012 [1] China	Multicenter prospective cohort study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study June 2009 to August 2010 Population High risk Gestational age at sampling 10–34 weeks Inclusion criteria Pregnant women undergoing invasive test Number of patients n=903 (analysed) Maternal age Range 20–45 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 16/16 (100%) Specificity 887/887 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Lau et al 2014 [36] Hong Kong	Prospective cohort single center study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study August 2011 to March 2013 Population High risk Gestational age at sampling ≥12 weeks Inclusion criteria Physician request of NIPT, exact definition unclear Number of patients n=1 959 (total) n=1 695 (analysed) Median maternal age 36 years	NIPT Phenotype at birth	T21 Sensitivity 23/23 (100%) Specificity 1 672/1 672 (100%) Drop-outs Failed analysis: 1 sample Repeat blood sample: 1.2% Loss to follow-up: 14.4%	Moderate Commercial partner BGI
Liang et al 2013 [37] China	Multicenter prospective cohort study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2009 to June 2011 Population High risk Gestational age at sampling 11–39 weeks Inclusion criteria Pregnant women at high risk for Down syndrome Number of patients n=435 (total) n=412 (analysed) Median maternal age Not reported	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 40/40 (100%) Specificity 372/372 (100%) Drop-outs 23 samples failed to pass the quality control criteria	Moderate Commercial partner Berry Genomics

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Nicolaides et al 2012 [38] United Kingdom	Prospective cohort study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study October 2010 to January 2011 Population Average risk Gestational age at sampling 11–13 weeks Inclusion criteria Recruited before invasive test or at the time for combined screening Number of patients n=2 049 (total) n=1 949 (analysed) Median maternal age 31.8 years	NIPT Invasive genetic test or birth records	T21 Sensitivity 8/8 (100%) Specificity 1 941/1 941 (100%) Drop-outs 100/2 049 (4.9%)	Moderate Commercial partner Ariosa
Nicolaides et al 2013 [39] United Kingdom	Prospective cohort study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11.3–13.9 weeks Inclusion criteria Women undergoing invasive testing Number of patients n=242 (total) n=229 (analysis) Median maternal age 35.7 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 25/25 (100%) Specificity 100% Drop-outs 13 (5.4%)	Moderate Commercial partner None reported (personal communication)

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Norton et al 2012 [40] USA The Netherlands Sweden	Multicenter cohort study design Not biobanked samples. Result not reported back to patient Time of study August 2010 to November 2011 Population High risk Gestational age at sampling 10–38.7 weeks Inclusion criteria >18 years Invasive test >10 weeks Singleton pregnancy Number of patients n=4 002 (total) n=2 969 (analysed) Mean maternal age 34.3 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 81/81 (100%) Specificity 2 887/2 888 (99.97%) Drop-outs 148 samples could not be analysed (4.6%)	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Norton et al 2015 [48] USA and Europe	Prospective cohort multicenter study n=35 Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2012 to April 2013 Population Average risk Gestational age at sampling 10.0–14.3 weeks Inclusion criteria ≥18 years Had a gestational age of 10.0–14.3 weeks Had a combined test performed (KUB) Number of patients n=18 955 (total) n=15 841 (analysed) Mean maternal age 30.7 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Sensitivity 38/38 (100%) Specificity 15 794/15 803 (99.9%) Drop-outs 3 314/18 955 excluded (17.5%) 229 (1.2%) did not meet inclusion criteria or met exclusion criteria 31 (0.2%) had twins detected at NT 121 (0.6%) had unknown ovum donor status 64 (0.3%) with draw or was withdrawn by investigator 384 (2.0%) had sample handling errors 308 (1.6%) did not have combined screening results 488 (2.6%) did not have cfDNA results 1 489 (7.9%) lost to follow-up	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Pergament et al 2014 [49] USA	Prospective cohort multicenter study Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Average risk Gestational age at sampling 7.6–40.6 weeks Inclusion criteria >18 years Singleton pregnancy >7 weeks Number of patients High risk: n=492 (total) n=489 (analysed) Average risk: n=474 (analysed) Median maternal age 30.3 years	NIPT Invasive genetic test	T21 High risk: Sensitivity 57/57 (100%) Specificity 432/432 (100%) Low risk: Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 473/473 (100%)	Moderate Commercial partner Natera
Porreco et al 2014 [41] USA	Prospective multicenter observational study design Biobanked samples: Results not reported back to patient Time of study September 2009 to April 2011 Population High risk Gestational age at sampling 9–37 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy ≥18 years of age Decided to pursue invasive prenatal diagnosis Number of patients n=4 170 (total) n=3 267 (analysed)	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 137/137 (100%) Specificity 3 127/3 130 (99.9%) Drop-outs 19% did not meet laboratory guidelines	Moderate Commercial partner Sequenom

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Quezada et al 2015 [50] United Kingdom	Prospective cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study October 2012 to January 2014 Population High risk Gestational age at sampling 10–11 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Number of patients n=2 785 (total) n=2 784 (analysed) Median maternal age 36.9 years (20.4–51.9)	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Sensitivity 32/32 (100%) Specificity 2 751/2 752 (99.96%) Drop-outs Resampling: 4.2% No result after resampling: 1.9%	Moderate Commercial partner None reported Sensitivity and specificity calculated by SBU
Shaw et al 2014 [42] Taiwan	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study June to December 2012 Population High risk population (n=100) Average risk population (n=101) Gestational age at sampling >12 weeks Inclusion criteria High risk: DS risk of 1:30 NT >3.0 mm Low risk: DS risk of 1: 1.500 Number of patients High risk: n=101 (total) n= 100 (analysed) Low risk: n= 100 (analysed) Median maternal age High risk: 35.1±3.2 Low risk: 34.6±2.6	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 High risk: Sensitivity 11/11 (100%) Specificity 89/89 (100%) Average risk: Sensitivity 0/0 Specificity 100/100 Drop-outs Not reported	Moderate Small numbers. We interpret the paper as if they have clinical outcome data even if it is somewhat unclear presented Commercial partner Berry genomics Bionet Corp

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Song et al 2013 [43] China	Prospective cohort study design Not biobanked samples. Positive results reported back to patient Time of study April to December 2011 Population Average risk Gestational age at sampling 11 to 21 weeks Inclusion criteria Maternal age less than 35 years Pregnant women with positive serum screening results for T18 or T21, abnormal ultrasound results, or previous trisomy pregnancy history, consented to undergo an invasive procedure Number of patients n=1 916 (total) n=1 741 (analysed) Mean maternal age 29 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Sensitivity 8/8 (100%) Specificity 1 733/1 733 (100%) Drop-outs 73 samples (3.8%) failed the sequencing quality control Birth follow-up missed: 111 samples (5.8%)	Moderate Commercial partner None reported
Song et al 2015 [51] China	Cohort study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study May 2012 to August 2013 Population High risk Gestational age at sampling 8–12 weeks Inclusion criteria Maternal age >35 years Singleton pregnancy Number of patients n=212 (total) n=178 (analysed) Median maternal age 37.2 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 176/176 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Sparks et al 2012 [44] USA	Prospective cohort multicenter design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–36 weeks Inclusion criteria ≥18 years of age ≥10 weeks' gestational age Singleton pregnancies Number of patients n=167 (analysed) Median maternal age 33.5 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 36/36 (100.0%) Specificity 131/131 (100%) Drop-outs 0/167 (0.0%)	Moderate Commercial partner Ariosa
Stumm et al 2014 [45] Germany Switzerland	Prospective cohort multicenter study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–32 weeks Inclusion criteria High maternal age. Ultrasound findings. Positive maternal serummarkers. Positive family history. Parental chromosomal aberration Number of patients n=532 (total) n=472 (analysed) Mean maternal age 36 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 40/42 (95.2%) Specificity 430/430 (100%) Drop-outs Overall failure rate: 6.3%	Moderate Commercial partner LifeCodexx AG GATC Biotech AG Comment Sensitivity and specificity calculated by SBU

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Verweij et al 2013 [25] The Netherlands Sweden	Multicenter cohort study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study May 2011 to March 2012 Population High risk Gestational age at sampling 10–28years Inclusion criteria ≥18 years old Singleton pregnancy gestational age ≥10 weeks Number of patients n=520 (total) n=504 (analysed) Mean maternal age 36.4/36.7 years	NIPT Invasive genetic test	T21 Sensitivity 17/18 (94.4%) Specificity 486/486 (100%) Drop-outs Total: 67/571 (11.7%) Analytical failure: 16/520 (3.1%)	Moderate Commercial partner Ariosa
Yao et al 2014 [52] China	Cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study June 2011 to December 2012 Population High risk Gestational age at sampling Mean: 19+4 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Pre-test counseling Number of patients n=5 950 (total) n=5 508 (analysed) Mean maternal age 30 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Sensitivity 31/31 (100%) Specificity 5 506/5 506 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Zhang et al 2015 [53] China	Cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study January 2012 to August 2013 Population High risk (trisomies 21, 18 & 13) Average risk (trisomy 21) Gestational age at sampling 9–36 weeks (mean 18.7) Inclusion criteria >18 years Singleton or twin (n=802 (0.5%)) pregnancies 9 weeks or more Number of patients n=147 314 (total) n=112 669 (analysed) Mean maternal age 30.9 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 High risk: Sensitivity 624/629 (99.2%) Specificity 71 714/71 753 (99.9%) Low risk: Sensitivity 96/97 (98.97%) Specificity 40 168/40 190 (99.945%) Drop-outs 211 (0.14%) due to low sample volume, contamination, <9 weeks, improper labeling 3 213 (2.18%) required resampling because failing quality control, assay failure and low fetal fraction 145 (0.098%) failed to provide information, test failures 33 777 (22.9%) lost to follow-up	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 9 continued

First author Year Reference no Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Zhou et al 2014 [54] China	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results reported back to patient	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T21 Validation pilot: Sensitivity 4/4 (100%) Specificity 302/302 (100%) Clinical study: Sensitivity 36/36 (100%) Specificity 3 910/3 912 (99.9%) Drop-outs 141/7 705 (1.8% resampling 0.1% test failure)	Moderate Commercial partner BGI
	Time of study Validation pilot: September 2011 to October 2011 Clinical study: November 2011 to July 2013			
	Population Validation pilot: High risk Clinical study: High risk			
	Gestational age at sampling Validation pilot: 12 to 24 weeks Clinical study: Not reported			
	Inclusion criteria Validation pilot: Singleton pregnancy Clinical study: Not reported			
	Number of patients Validation pilot: n=306 (total) n=306 (analysed)			
	Clinical study: n=7 705 (total) n=3 948 (analysed)			
	Median maternal age Not reported			

cfDNA = Cellfritt DNA; cffDNA = Cellfritt fetal DNA; CI = Confidence interval; DNA = Deoxyribonucleic acid; DS = Down Syndrome; KUB = Combined Ultrasound and Biochemistry; NT = Nuchal translucency.

Table 10 Trisomy 18. Accuracy of NIPT for T18.

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Ashoor et al 2012 [26] United Kingdom	Case control design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2006 to August 2011 Population High risk Gestational age at sampling 11–13 weeks Inclusion criteria Risk from first trimester combined test >1 at 300 Number of patients n=350 Median maternal age 35.4/38.9 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 49/50 (98%) Specificity 297/297 (100%) Drop-outs 3/300 (1%)	Moderate Commercial partner Aria (later Ariosa)
Bianchi et al 2012 [29] USA	Nested case control study within a prospective multicenter observational cohort Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study June 2010 to August 2011 Population High risk Gestational age at sampling 8–22 weeks Inclusion criteria At least one of the following: Maternal age >38 years. Prior aneuploid pregnancy. Presence of ultrasound markers/soft markers. Positive screening test (Serum analytes and/or nuchal translucency measurement) Number of patients n=2 882 (cohort) n=534 (selected) n=496 (analysed) Median maternal age 35.2/34.4 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 35/36 (97.2%) (95% CI, 85.5; 99.9) Specificity 460/460 (100%) (95% CI, 99.2; 100) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Verinata

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Bianchi et al 2014 [28] USA	Prospective multicenter observational study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study July 2012 to January 2013 Population Average risk Gestational age at sampling 9–39 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy ≥18 years of age Planned to undergo or had completed standard prenatal serum screening for fetal aneuploidy during first or second trimester Number of patients n=1 914 (total) n=1 905 (analysed) Median maternal age 29.4 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 1 902/1 905 (99.8%) False positive rate 3/1 905 Drop-outs 72/2 042 (3.5%) no clinical outcome 48/2 042 (2.4%) lost to follow-up 24/2 042 (1.2%) no live birth without karyotype 17/2 042 (0.8%) no results on cfDNA testing 39/2 042 (1.9%) no results on standard screening	Moderate Commercial partner Illumina (former Verinata)
Chen et al 2011 [30] Hong Kong United Kingdom The Netherlands	Cohort study + Case control design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study October 2008 to May 2009 Population High risk Gestational age at sampling Median 13 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy + indication for invasive sampling at each recruitment center Number of patients n=392 (total) n=289 (analysed) Median maternal age 35.4 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 34/37 (91.9%) Specificity 247/252 (98%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Sequenom

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Comas et al 2014 [46] Spain	Observational prospective study Results reported back to patient Time of study January to December 2013 Population High risk Gestational age at sampling 9–23 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancies that underwent prenatal screening for fetal trisomy Number of patients n=333 (total) n=315 (analysed) Mean maternal age 37 years (range 21–46)	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 0/0 Specificity 315/315 (100%) Drop-outs No result: 2.7% Repeat blood sample: 1.8% Loss to follow-up: 5.5% no reference test	Moderate Commercial partner None reported
Dan et al 2012 [32] China	Multicenter prospective cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study 2010 to 2012 Population High risk Gestational age at sampling 9–28 weeks Inclusion criteria Inclusion: >18 years Single alive fetus Number of patients n=11 105 (total) n=7 523 (analysed) Median maternal age 31 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 41/41 (100%) Specificity 7 482/7 482 (100%)	Moderate Commercial partner BGI Comments We include both samples with invasive genetic tests and where the authors report normal phenotype at birth Sensitivity and specificity calculated by SBU

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Gux et al 2013 [34] Switzerland United Kingdom	Case control design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–33 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancies Number of patients n=276 (analysed) Median maternal age 35.4 years (range 16.9–47.1)	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 23/24 (95.8%) Specificity 252/252 (100%) 1 false positive Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Genesupport
Jensen et al 2013 [35] USA	Multicenter nested casecontrol design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study April 2009 to February 2011 Population High risk Gestational age at sampling 8–21 weeks Inclusion criteria At least 18 years at high risk for Down syndrome Number of patients n=1 988 (total) n=1 269 (analysed) Median maternal age Not reported	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 36/36 (100%) Specificity 1 233/1 233 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Sequenom Comments These biological samples have been used in three different studies [35,55,56]

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Jiang et al 2012 [1] China	Multicenter prospective cohort study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study June 2009 to August 2010 Population High risk Gestational age at sampling 10–34 weeks Inclusion criteria Pregnant women undergoing invasive test Number of patients n=903 (analysed) Median maternal age Range 20–45 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 12/12 (100%) Specificity 890/891 (99.7%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner BGI
Lau et al 2014 [36] Hong Kong	Prospective cohort single center study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study August 2011 to March 2013 Population High risk Gestational age at sampling ≥12 weeks Inclusion criteria Physician request of NIPT, exact definition unclear Number of patients n=1 982 (analysed) Median maternal age 36 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 4/4 (100%) Specificity 1 978/1 978 (100%) Drop-outs 1.16%	Moderate Commercial partner BGI Comment Not clear follow-up information Sensitivity and specificity calculated by SBU

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Liang et al 2013 [37] China	Multicenter prospective cohort study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2009 to June 2011 Population High risk Gestational age at sampling 11–39 weeks Inclusion criteria Pregnant women at high risk for Down syndrome (by conventional serum screening and ultrasound scanning) Number of patients n=435 (total) n=412 (analysed) Median maternal age Not reported	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 14/14 (100%) Specificity 398/398 (100%) Drop-outs 23 samples failed to pass the quality control criteria	Moderate Commercial partner Berry Genomics
Nicolaides et al 2012 [38] United Kingdom	Prospective cohort study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study October 2010 to January 2011 Population Average risk Gestational age at sampling 11–13 weeks Inclusion criteria Recruited before invasive test or at the time for combined screening Number of patients n=2 049 (total) n=1 949 (analysed) Median maternal age 27.7–35.4 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 1 945/1 947 (99.9%) Drop-outs 100/2 049 (4.9%)	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Nicolaides et al 2013 [39] United Kingdom	Prospective cohort study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–14 weeks Inclusion criteria Women undergoing invasive testing Number of patients n=242 (total) n=229 (analysed) Median maternal age 35.7 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 3/3 Specificity 226/226 (100%) Drop-outs 13 (5.4%)	Moderate Commercial partner None reported (personal communication) Comments Sensitivity and specificity calculated by SBU
Norton 2012 [40] USA Netherlands Sweden	Multicenter cohort study design Not biobanked samples. Result not reported back to patient Time of study August 2010 to November 2011 Population High risk Gestational age at sampling 10–38 weeks Inclusion criteria >18 years Invasive test >10 weeks Singleton pregnancy Number of patients n=4 002 (total) n=2 926 (analysed) Mean maternal age 34.3 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 37/38 (97.4%) Specificity 2 886/2 888 (99.93%) Drop-outs 148 samples could not be analysed (4.6%)	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Norton et al 2015 [48] USA and Europe	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2012 to April 2013 Population Average risk population Gestational age at sampling 10–14 weeks Inclusion criteria ≥18 years Had a gestational age of 10.0–14.3 weeks Had a combined test performed (KUB) Number of patients n=18 955 (total) n=15 841 (analysed) Mean maternal age 30.7 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 9/10 (90%) Specificity 15 830/15 831 (99.9%) Drop-outs 3 314/18 955 excluded (17.5%) 229 (1.2%) did not meet inclusion criteria or met exclusion criteria 31 (0.2%) had twins detected at NT 121 (0.6%) had unknown ovum donor status 64 (0.3%) with draw or was withdrawn by investigator 384 (2.0%) had sample handling errors 308 (1.6%) did not have combined screening results 488 (2.6%) did not have cfDNA results 1 489 (7.9%) lost to follow-up	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Pergament et al 2014 [49] USA	Prospective cohort multicenter study Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk: n=492 Average risk: n=474 Gestational age at sampling 7–40 weeks Inclusion criteria >18 years Singleton pregnancy >7 weeks Number of patients High risk: n=492 (total) n=461 (analysed) Average risk: n=474 (analysed) Median maternal age 30.3 years	NIPT Invasive genetic test	T18 High risk: Sensitivity 24/25 (96%) Specificity 459/460 (99.8%) Average risk: Sensitivity 0/0 Specificity 474/474 (100%)	Moderate Commercial partner Natera
Porreco et al 2014 [41] USA	Prospective multicenter observational study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study September 2009 to April 2011 Population High risk Gestational age at sampling 9–37 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy ≥18 years of age Decided to pursue invasive prenatal diagnosis Number of patients n=4 170 (total) n=3 168 (analysed)	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 36/39 (92.3%) Specificity 3 129/3 129 (100.0%) Drop-outs 19% did not meet laboratory guidelines	Moderate Commercial partner Sequenom

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Quezada et al 2015 [50] United Kingdom	Prospective cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study October 2012 to January 2014 Population High risk Gestational age at sampling 10–11 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Number of patients n=2 905 (total) n=2 781 (analysed) Median maternal age 36.9 years (20.4–51.9)	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 9/10 (90%) Specificity 2 766/2 771 (99.8%) No result: 1.9% Repeat blood sample: 4.2%	Moderate Commercial partner None reported Sensitivity and specificity calculated by SBU
Shaw et al 2014 [42] Taiwan	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study June 2012 to December 2012 Population High risk: n=100 Average risk: n=101 Gestational age at sampling >12 weeks Inclusion criteria High risk: DS risk of 1:30 NT >3.0 mm Average risk: DS risk of 1:1.500 Number of patients High risk: n=101 (total) n=100 (analysed) Average risk: n=100 Median maternal age High risk: 35.1 years Average risk: 34.6 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity High risk: 8/8 (100%) Average risk: 0 Specificity High risk: 192/192 (100%) Average risk: 100/100 Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Berry genomics

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Song et al 2013 [43] China	Prospective cohort (clinical) study design Not biobanked samples. Positive results reported back to patient Time of study April to December 2011 Population Average risk Gestational age at sampling 11 and 21 weeks Inclusion criteria Maternal age less than 35 years. Pregnant women with positive serum screening results for T18 or T21, abnormal ultrasound results, or previous trisomy pregnancy history, consented to undergo an invasive procedure Number of patients n=1 916 (total) n=1 741 (analysed) Median maternal age 29 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 1 738/1 739 (99.94%) Drop-outs 73 samples (3.8%) failed the sequencing quality control Birth follow-up missed 111 samples (5.8%)	Moderate Commercial partner None reported
Sparks et al 2012 [44] USA	Prospektive cohort multicenter design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–36 weeks Inclusion criteria ≥18 years of age ≥10 weeks' gestational age singleton pregnancies Number of patients n=167 (analysed) Median maternal age 33.5 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 8/8 (100.0%) Specificity 159/159 (100%) Drop-outs 0/167 (0.0%)	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Stumm et al 2014 [45] Germany Switzerland	Prospective cohort multicenter study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–32 weeks Inclusion criteria High maternal age. Ultrasound findings. Positive maternal serummarkers. Positive family history. Parental chromosomal abberation Number of patients n=532 (total) n=432 (analysed) Median maternal age 36 years	NIPT Invasive genetic test	T18 Sensitivity 8/8 (100%) Specificity 463/464 (99.8%) Drop-outs Overall failure rate 6.3%	Moderate Commercial partner GATC Biotech AG LifeCodexx AG
Song et al 2015 [51] China	Cohort study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study May 2012–August 2013 Population High risk Gestational age at sampling 8–12 weeks Inclusion criteria Maternal age >35 years Singleton pregnancy Number of patients n=212 (total) n=178 (analysed) Median maternal age 37.2 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 177/177 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Yao et al 2014 [52] China	Cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study June 2011 to December 2012 Population High risk Gestational age at sampling Mean: 19 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Pre-test counseling Number of patients n=5 950 (total) n=5 537 (analysed) Mean maternal age 30±5 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 6/6 (100%) Specificity 5 530/5 531 Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner BGI
Zhang et al 2015 [53] China	Cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study January 2012 to August 2013 Population High risk Gestational age at sampling 9–36 weeks Inclusion criteria >18 years Singleton or twin (n=802 (0.5%)) pregnancies 9 weeks or more Number of patients n=147 314 (total) n=112 669 (analysed) Mean maternal age 30.9 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Sensitivity 167/170 (98.2%) Specificity 112 398/112 449 (99.954%) Drop-outs 211 (0.14%) due to low sample volume, contamination, <9 weeks, improper labeling 3 213 (2.18%) required resampling because failing quality control, assay failure and low fetal fraction 145 (0.098%) failed to provide information, test failures 33 777 (22.9%) lost to follow-up	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 10 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Zhou et al 2014 [54] China	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results reported back to patient	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T18 Validation pilot: Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 305/305 (100%) Clinical study: Sensitivity 10/10 (100%) Specificity 3 936/3 938 (99.9%)	Moderate Commercial partner BGI
	Time of study Validation pilot: September to October 2011 Clinical study: November 2011 to July 2013			
	Population Validation pilot: High risk Clinical study: High risk			
	Gestational age at sampling Validation pilot: 12 to 24 weeks of gestation Clinical study: Not reported			
	Inclusion criteria Validation pilot: Singleton pregnancy Clinical study: Not reported			
	Number of patients Validation pilot: n=306 (total) n=306 (analysed) Clinical study: n=7 705 (total) n=3 948 (analysed)			
	Median maternal age Not reported			

cfDNA = Cellfritt DNA; **CI** = Confidence interval; **DNA** = Deoxyribonucleic acid; **DS** = Down Syndrome; **KUB** = Combined Ultrasound and Biochemistry; **NT** = Nuchal translucency

Table 11 Trisomy 13. Accuracy of NIPT for T13.

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Ashoor et al 2013 [27] United Kingdom	Case control design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study October 2010 to January 2011 Population High risk Gestational age at sampling 11–26 weeks Inclusion criteria Not consistently reported Number of patients n=2 002 (total) n=1 949 (analysed) Median maternal age 31.8–37.5 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 8/10 (80%) Specificity 1 938/1 939 (99.9%) Drop-outs Validation set: 53 (amplification/ sequencing failure)	Moderate Commercial partner Ariosa Comments Only results from second phase analyses included
Bianchi et al 2012 [29] USA	Nested case control study within a prospective multi- center observational cohort Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study June 2010 to August 2011 Population High risk Gestational age at sampling 8–22 weeks Inclusion criteria At least one of the following: Maternal age >38 years. Prior aneuploid pregnancy. Presence of ultrasound markers/ soft markers. Positive screening test (Serum analytes and/or nuchal translucency measurement) Number of patients n=2 882 (cohort) n=534 (selected) n=499 (analysed) Median maternal age 35.2/34.4 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 11/14 (78.6%) (95% CI, 49.2; 99.9) Specificity 485/485 (100%) (95% CI, 99.2; 100) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Verinata

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Bianchi et al 2014 [28] USA	Prospective multicenter observational study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Juli 2012 to Januari 2013 Population Average risk Gestational age at sampling 9–39 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy ≥18 years of age Planned to undergo or had completed standard prenatal serum screening for fetal aneuploidy during first or second trimester also blood samples after (>2 weeks) invasive test Number of patients n=1 914 (total) n= 893 (analysed) Median metarnal age 29.4 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 891/892 (99.9%) Drop-outs 72/2 042 (3.5%) no clinical outcome 48/2 042 (2.4%) lost to follow-up 24/2 042 (1.2%) no live birth without karyotype 17/2 042 (0.8%) no results on cfDNA testing 39/2 042 (1.9%) no results on standard screening	Moderate Commercial partner Illumina (former Verinata)
Chen et al 2011 [30] Hong Kong United Kingdom The Netherlands	Combined cohort and case control study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study October 2008 to May 2009 Population High risk Gestational age at sampling Median 13 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Indication for invasive sampling Number of patients n=392 (total) n=289 (analysed) Median maternal age 35.4 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 25/25 (100%) Specificity 261/264 (98.9%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Sequenom

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Comas et al 2014 [46] Spain	Observational prospective study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study January to December 2013 Population High risk Gestational age at sampling 9.5–23.5 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancies that underwent prenatal screening for fetal trisomy Number of patients n=333 (total) n=315 (analysed) Mean maternal age 37 years (range 21–46)	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 0/0 Specificity 315/315 (100%) Drop-outs No result: 2.7% Repeat blood sample: 1.8% Loss to follow-up: 5.5% no reference test	Moderate Commercial partner None reported
Guex et al 2013 [34] Switzerland United Kingdom	Case control design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–33 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancies Number of patients n=276 (analysed) Median maternal age 35.4 years (range 16.9–47.1)	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 15/15 (100%) Specificity 261/261 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Genesupport

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Jensen et al 2013 [35] USA	Multicenter nested casecontrol design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study April 2009 to February 2011 Population High risk Gestational age at sampling 8–21 weeks Inclusion criteria At least 18 years at high risk for Down syndrome Number of patients n=1 988 (total) n=1 269 (analysed) Median maternal age 36.6/37.0 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 6/6 (100%) Specificity 1 262/1 263 (99.92%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner Sequenom These biological samples have been used in three different studies [35,55,56]
Jiang et al 2012 [1] China	Multicenter prospective cohort study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study June 2009 to August 2010 Population High risk Gestational age at sampling 10–34 weeks Inclusion criteria Pregnant women undergoing invasive test Number of patients n=903 (analysed) Maternal age Range 20–45 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 901/901 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Lau et al 2014 [36] Hong Kong	Prospective cohort single center study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study August 2011 to March 2013 Population Mixed population 30% high risk Gestational age at sampling ≥12 weeks Inclusion criteria Physician request of NIPT, exact definition unclear Number of patients n=1 982 (analysed) Median maternal age 36 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 1 980/1 980 (100%) Drop-outs 1.16%	Moderate Commercial partner BGI Comment: Not clear follow-up information Sensitivity and specificity calculated by SBU
Liang et al 2013 [37] China	Prospective cohort multicenter study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2009 to June 2011 Population High risk Gestational age at sampling 11–39 weeks Inclusion criteria Pregnant women at high risk for Down syndrome (by conventional serum screening and ultrasound scanning) Number of patients n=435 (total) n=412 (analysed) Median maternal age Not reported	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 4/4 (100%) Specificity 407/408 (99.75%) Drop-outs 23 samples failed to pass the quality control criteria	Moderate Commercial partner Berry Genomics

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Nicolaides et al 2013 [39] United Kingdom	Prospective cohort study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–13 weeks Inclusion criteria Women undergoing invasive testing Number of patients n=242 (total) n=229 (analysed) Maternal age Range 18.5–46.5 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 228/228 (100%) Drop-outs 13 (5.4%)	Moderate Commercial partner None reported (personal communication) Comments Sensitivity and specificity calculated by SBU
Norton et al 2015 [48] USA and Europe	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study March 2012 to April 2013 Population Average risk Gestational age at sampling 10–14 weeks Inclusion criteria ≥18 years had a gestational age of 10.0–14.3 weeks had a combined test performed (KUB) Number of patients n=18 955 (total) n=11 185 (analysed) Mean maternal age 30.7 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 11 181/11 183 (99.9%) Drop-outs 3 314/18 955 (17.5%) 229 (1.2%) did not meet inclusion criteria or met exclusion criteria 31 (0.2%) had twins detected at NT 121 (0.6%) had unknown ovum donor status 64 (0.3%) with draw or was withdrawn by investigator 384 (2.0%) had sample handling errors 308 (1.6%) did not have combined screening results 488 (2.6%) did not have cfDNA results 1 489 (7.9%) lost to follow-up	Moderate Commercial partner Ariosa

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Pergament et al 2014 [49] USA	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk: n=492 Average risk: n=474 Gestational age at sampling 7–40 weeks Inclusion criteria >18 years Singleton pregnancy >7 weeks Number of patients High risk n=543 (total) n=483 (analysed) Average risk n=521 (total) n=474 (analysed) Median maternal age 30.3 years	NIPT Invasive genetic test	T13 High risk: Sensitivity 10/10 (100%) Specificity 473/473 (100%) Low risk: Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 472/472 (100%)	Moderate Commercial partner Natera
Porreco et al 2014 [41] USA	Prospective multicenter observational study design Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study September 2009 to April 2011 Population High risk Gestational age at sampling 9–37 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy ≥18 years of age Decided to pursue invasive prenatal diagnosis Number of patients n=4 170 (total) n=3 146 (analysed)	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 14/16 (87.5%) Specificity 3 130/3 130 (100%) Drop-outs 19% did not meet laboratory guidelines	Moderate Commercial partner Sequenom

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Quezada et al 2015 [50] United Kingdom	Prospective cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study October 2012 to January 2014 Population High risk Gestational age at sampling 10–11 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Number of patients n=2 905 (total) n=2 692 (analysed) Median maternal age 36.9 years (20.4–51.9)	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 2/5 (40%) Specificity 2 685/2 687 (99.9%)	Moderate Commercial partner None reported Comments Sensitivity and specificity calculated by SBU
Shaw et al 2014 [42] Taiwan	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples Results reported back to patient Time of study June to December 2012 Population High risk: (n=100) Average risk: (n=101) Gestational age at sampling >12 weeks Inclusion criteria High risk: DS risk of 1:30 NT >3.0mm Average risk: DS risk of 1:1.500 Number of patients High risk: n=101 (total) n=100 (analysed) Average risk: n=100 Median maternal age High risk: 35.1 years Average risk: 34.6 years	NIPT Invasive genetic testing	T13 High risk: Sensitivity 3/3 (100%) Specificity 97/97 (100%) Average risk: Sensitivity 0/0 Specificity 100/100 (100%) Drop-outs Not given	Moderate Commercial partner Berry genomics

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Song et al 2013 [43] China	Prospective cohort study design Not biobanked samples. Positive results reported back to patient Time of study April to December 2011 Population Average risk Gestational age at sampling 11–21 weeks Inclusion criteria Maternal age less than 35 years Pregnant women with positive serum screening results for T18 or T21, abnormal ultrasound results, or previous trisomy pregnancy history, consented to undergo an invasive procedure Number of patients n=1 916 (total) n=1 741 (analysed) Median maternal age 29.0 years	NIPT Invasive genetic test Phenotype at birth	T13 Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 1 740/1 740 (100%) Drop-outs Failed sequencing quality control: 3.8% Lost to follow-up: 5.8%	Moderate Commercial partner None reported
Song et al 2015 [51] China	Cohort study Not biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study May 2012–August 2013 Population High risk Gestational age at sampling 8–12 weeks Inclusion criteria Maternal age >35 years Singleton pregnancy Number of patients n=212 (total) n=178 (analysed) Median maternal age 37.2 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 177/177 (100%) Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner None reported

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Stumm et al 2014 [45] Germany Switzerland	Prospective cohort multicenter study Biobanked samples. Results not reported back to patient Time of study Not reported Population High risk Gestational age at sampling 11–32 weeks Inclusion criteria High maternal age. Ultrasound findings. Positive maternal serummarkers. Positive family history. Parental chromosomal abberation Number of patients n=522 (total) n=472 (analysed) Median maternal age 36 years	NIPT Invasive genetic test	T13 Sensitivity 5/5 (100%) Specificity 467/467 (100%) Drop-outs Overall failure rate 6.3%	Moderate Commercial partner LifeCodexx AG GATC Biotech AG
Yao et al 2014 [52] China	Cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study June 2011 to December 2012 Population High risk Gestational age at sampling Mean: 19+4 weeks Inclusion criteria Singleton pregnancy Pre-test counseling Number of patients n=5 950 (total) n=5 537 (analysed) Mean maternal age 30±5 years	NIPT Invasive genetic test Phenotype at birth	T13 Sensitivity 1/1 (100%) Specificity 5 535/5 536 Drop-outs Not reported	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Zhang et al 2015 [53] China	Cohort study Not biobanked samples. Results reported back to patient Time of study January 2012 to August 2013 Population High risk Gestational age at sampling 9–36 weeks Inclusion criteria >18 years Singleton or twin pregnancies 9 weeks or more Number of patients n=147 314 (total) n=112 669 (analysed) Mean maternal age 30.9 years	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T13 Sensitivity 22/22 (100%) Specificity 112 602/112 647 (99.96%) Drop-outs 211 (0.14%) due to low sample volume, contamination, <9 weeks, improper labeling 3 213 (2.18%) required resampling because failing quality control, assay failure and low fetal fraction 145 (0.098%) failed to provide information, test failures 33 777 (22.9%) lost to follow-up	Moderate Commercial partner BGI

The table continues on the next page

Table 11 continued

First author Year Reference noh Country	Study design	Index test Reference test	Results Drop-outs have varying definitions in different studies	Study quality Comments
Zhou et al 2014 [54] China	Prospective cohort multicenter study Not biobanked samples. Results reported back to patient	NIPT Invasive genetic test. Phenotype at birth	T 13 Validation pilot: Sensitivity 0/0 Specificity 306/306 (100%) Clinical study: Sensitivity 2/2 (100%) Specificity 3 944/3 946 (99.9%)	Moderate Commercial partner BGI
	Time of study Validation pilot: September to October 2011 Clinical study: November 2011 to July 2013			
	Population Validation pilot: High risk Clinical study: High risk			
	Gestational age at sampling Validation pilot: 12 to 24 weeks of gestation Clinical study: Not reported			
	Inclusion criteria Validation pilot: Singleton pregnancy Clinical study: Not reported			
	Number of patients Validation pilot: n=306 (total) n=306 (analysed) Clinical study: n=7 705 (total) n=3 948 (analysed)			
	Median maternal age Not reported			

cfDNA = Cellfritt DNA; **CI** = Confidence interval; **DNA** = Deoxyribonucleic acid; **DS** = Down Syndrome; **KUB** = Combined Ultrasound and Biochemistry; **NT** = Nuchal translucency.

16. Referenser

1. Jiang F, Ren J, Chen F, Zhou Y, Xie J, Dan S, et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics* 2012;5:57.
2. SFOG. Svensk förening för obstetrik & gynekologi. Summarisk rapport för verksamhetsåret 2013. Webblänk: https://www.sfog.se/media/193032/summarisk_rapport_sfog_2013.pdf.
3. SFOG. Svensk förening för obstetrik & gynekologi. Årsrapport 2013. Graviditetsregistret. Webblänk: <https://www.medscinet.com/GR/dokumentarkiv.aspx>
4. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008;146A:827-32.
5. Socialstyrelsen. Fosterskador och kromosomavvikelser 2013. Sveriges officiella statistik. Publicerad på www.socialstyrelsen.se, mars 2015 2015; Artikelnummer: 2015-3-3.
6. Wu J, Springett A, Morris JK. Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau Syndrome) in England and Wales: 2004-2011. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2512-8.
7. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A* 2013;161A:642-9.
8. SBU. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-07. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se> 2011.
9. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: A review of international implementation and challenges. *Int J Women's Health* 2015;7:113-126.
10. Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: Any future left? *Best Practice and Research: Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:625-638.
11. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16-26.
12. Boudin F, Nie JY, Bartlett JC, Grad R, Pluye P, Dawes M. Combining classifiers for robust PICO element detection. *BMC Med Inform Decis Mak* 2010;10:29.
13. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) – diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997;17:801-20.
14. Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, Golbus MS, Pergament E, Jackson L, et al. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. *Prenat Diagn* 1992;12:317-45.
15. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton JL. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenat Diagn* 1992;12:385-408.
16. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, de la Cruz FF, Desnick RJ, Golbus MS, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med* 1989;320:609-17.
17. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev* 2007;83:563-6.
18. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64:218-24.
19. Conner P, Westgren M, Marsk A, Gustafsson S, Kublickas M. Combined ultrasound and biochemistry for risk evaluation in the first trimester: the Stockholm experience of a new web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:34-8.
20. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:14-8.
21. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008;23:1968-75.
22. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Gil MM, Wright D, Author A, et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:185-192.
23. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:41-50.
24. Socialstyrelsen. Fosterskador och kromosomavvikelser 2012. 2013; Artikelnummer: 2013-11-25. ISBN: 978-91-7555-119-7.
25. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, de Boer MA, Hoffer MJ, Hollemon D, et al. European Non-Invasive Trisomy Evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn* 2013;33:996-1001.
26. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:322.e1-5.
27. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:21-5.
28. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370:799-808.

29. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119:890-901.
30. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011;6:e21791.
31. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *Bmj* 2011;342:c7401.
32. Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012;32:1225-32.
33. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:205.e1-11.
34. Guex N, Iseli C, Syngelaki A, Deluen C, Pescia G, Nicolaides KH, et al. A robust second-generation genome-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenat Diagn* 2013;33:707-710.
35. Jensen TJ, Zwiefelhofer T, Tim RC, Dzakula Z, Kim SK, Mazloom AR, et al. High-throughput massively parallel sequencing for fetal aneuploidy detection from maternal plasma. *PLoS One* 2013;8:e57381.
36. Lau TK, Cheung SW, Lo PS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:254-64.
37. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn* 2013;33:409-15.
38. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374.e1-6.
39. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013;33:575-9.
40. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:137.e1-8.
41. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:365.e1-365.e12.
42. Shaw SW, Hsiao CH, Chen CY, Ren Y, Tian F, Tsai C, et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:13-7.
43. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013;33:700-706.
44. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:319.e1-9.
45. Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wustemann M, Schulze B, et al. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. *Prenat Diagn* 2014;34:185-91.
46. Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA, Prats P, Rodriguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014:1-6.
47. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussieres L, Goupil S, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenat Diagn* 2015.
48. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med* 2015;Apr 23;372:1589-97.
49. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124:210-8.
50. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:36-41.
51. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:55-60.
52. Yao H, Jiang F, Hu H, Gao Y, Zhu Z, Zhang H, et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:17-24.
53. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomy 21, 18 and 13 – Clinical Experience from 146,958 Pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.
54. Zhou Q, Pan L, Chen S, Chen F, Hwang R, Yang X, et al. Clinical application of noninvasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13: a hospital experience. *Prenat Diagn* 2014;34:1061-5.
55. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy

- 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14:296-305.
56. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrlich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011;13:913-20.
 57. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:34-40.
 58. Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013;33:569-74.
 59. STARD Statement . STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies Webblänk: <http://www.stard-statement.org/>.
 60. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2014.
 61. Chitty L, Finning K, Wade A, Massey E, Soothill P, Martin W, et al. Routine fetal RHD typing using cfDNA in RhD negative women: Timing, costs and efficiency. *Prenat Diagn* 2012;32 SUPPL. 1:58-59.
 62. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome--a cost sensitivity analysis. *Prenat Diagn* 2013;33:636-42.
 63. Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *Journal of Managed Care Medicine* 2012;15:32-39.
 64. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn* 2014;34:350-6.
 65. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: Costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:425-433.
 66. Wald NJ, Bestwick JP. Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome. *PLoS One* 2013;8:e58732.
 67. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1180-5.
 68. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 222. D/2014/10.273/36. 2014.
 69. Petrou S. Methodological limitations of economic evaluations of antenatal screening. *Health Econ* 2001;10:775-8.
 70. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:356-67.
 71. Socialstyrelsen. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn. Medicinska födelseregistret 1973-2013. Assisterad befruktning, 1991-2012. Artikelnummer: 2014-12-19. ISBN: 978-91-7555-251-4 2014.
 72. Akademiska sjukhuset i Uppsala. Webblänk hämtad 2015-06-10: <http://www.akademiska.se/Global/KB/Klinisk%20genetik/Dokument/Fosterdiagnostik-foldern.pdf>.
 73. SBU. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-07. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
 74. Statens medicinsk-etiska råd. Etiska överväganden kring kombinerat test som bas för beslut om genetisk fosterdiagnostik. 2007.
 75. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. 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.
 76. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124:979-86.
 77. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
 78. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården – En handbok. Version 2013-05-16. Bilaga 4: Mall för kvalitetsgranskning av diagnostiska studier (QUADAS). Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från www.sbu.se/metodbok. 2013.

SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunliga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemiddelverket och Sveriges Kommuner och Lands-ting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2015. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport nr 2015-03 • ISSN 1652-7151 (webb)
SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta
08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)
Eva Lindström, Docent, Psykiatri
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik
Lars Sandman, Professor, Etik
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

SBU:s nämnds arbetsutskott

Nina Rehnqvist
Susanna Axelsson
Jan Liliemark
Sven Ohlman
Sofia Tranæus
Olivia Wigzell

Ansvarig utgivare: Olivia Wigzell, generaldirektör SBU
Programchef: Sofia Tranæus, SBU
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU