

Aino-Kaisa Husu

**ÄIDIN VERESTÄ OTETTAVAN SIKIÖTESTIN
(NIPT) VAIKUTUS JATKOTUTKIMUKSIIN
OSALLISTUMISEEN JA LÖYDÖKSIIN
SEULONTAPOSITIIVISISSA RASKAUKSISSA**

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Syventävä opinnäytetyö
Lokakuu 2019

TIIVISTELMÄ

Aino-Kaisa Husu, Hannele Laivuori, Ritva Karhu, Tanja Saarela, Kati Tihtonen: Äidin verestä otettavan sikiötestin (NIPT) vaikutus jatkotutkimuksiin osallistumiseen ja löydöksiin seulontapositiivisissa raskauksissa

Syventävä opinnäytetyö

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Lokakuu 2019

Johdanto. Huhtikuussa 2015 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa otettiin käyttöön NIPT (non-invasive prenatal testing) eli sikiötести äidin verestä kajoavien tutkimusten rinnalle sikiöseulontojen jatkotutkimuksena. Selvitimme NIPT:n käyttöönoton vaikutusta jatkotutkimuksiin osallistumiseen ja sikiön kromosomipoikkeavuuksien tunnistamiseen.

Menetelmät. Tutkittavat olivat varhaisraskauden yhdistelmäseulonnassa positiivisen testituloksen saaneita (n=355) kahtena ajanjaksona: 1.4.2013 – 31.3.2015 (jakso 1: NIPT ei käytössä) ja 1.4.2015 – 31.3.2017 (jakso 2: NIPT käytössä). Lisäksi mukaan otettiin lisääntyneen sikiön niskaturvotuksen (≥ 3.5 mm) perusteella jatkotutkimuksiin ohjatut (n = 7).

Tulokset. Jatkotutkimuksiin osallistumattomien määrä väheni NIPT:n käyttöönoton myötä (jakso 1: 21 %, jakso 2: 3 %, $p < 0,001$). Kajoavien jatkotutkimusten määrät laskivat (jakso 1: 79 %, jakso 2: 37 %, $p < 0,001$). Jaksolla 2 60 % tutkittavista valitsi NIPT:n. Yhdistelmäseulonnan herkkyys 21-, 18- ja 13-trisomialle oli samankaltainen tutkimusjaksoilla (jakso 1: 85%, jakso 2: 81%).

Päätelmät. NIPT:n käyttöönotto lisäsi merkittävästi jatkotutkimusten valinneiden määrää ja vähensi kajoavia jatkotutkimuksia vaikuttamatta merkittävästi varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan herkkyYTEEN.

Avainsanat: NIPT, raskaus, seulonta, trisomia

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Artikkeli on julkaistu alun perin Duodecimin numerossa 3/2020:

Husu A-K, Laivuori H, Karhu R ym. Äidin verestä otettavan sikiötestin (NIPT) vaikutus jatkotutkimuksiin osallistumiseen ja löydöksiin seulontapositiivisissa raskauksissa. Duodecim 2020;136(3):315-22.

SISÄLLYS

1. TEKIJÄT.....	4
2. JOHDANTO.....	4
3. MENETELMÄT.....	6
4. TULOKSET.....	7
5. POHDINTA.....	12
6. LOPUKSI.....	15
7. YDINASIAT.....	15
8. LÄHTEET.....	16

1 TEKIJÄT

*AINO-KAISA HUSU, lääketieteen kandidaatti
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto*

*HANNELE LAIVUORI, apulaisprofessori
Naistentautien ja synnytysopin sekä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Naistenklinikka, Tampereen yliopistollinen sairaala
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Suomen molekyyliäketieteen instituutti, Helsinki Institute of Life Science, Helsingin yliopisto*

*RITVA KARHU, FT, dosentti
Sairaalageneetikko
Fimlab Laboratoriot OY, Tampere*

*TANJA SAARELA, LT
Perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Perinnöllisyyspoliklinikka
Tampereen yliopistollinen sairaala*

*KATI TIHTONEN, LT
Naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri
Lisäkoulutus perinatologiasta
Naistenklinikka, Tampereen yliopistollinen sairaala*

2 JOHDANTO

Seulonta-asetuksen (339/2011) mukaan Suomessa tarjotaan kaikille raskaana oleville kromosomipoikkeavuuksien selvittämiseksi vapaaehtoista varhaisraskauden yhdistelmäseulontaa, johon sisältyy seerumiseulonta raskausviikolla 9+0 – 11+6 sekä sikiön niskaturvotuksen mittaus yleisen ultraäänitutkimuksen yhteydessä raskausviikolla 11+0 – 13+6 (1). Tuloksista saadaan 21-trisomian (Downin oireyhtymä) ja 18-trisomian laskennallinen riski. Riskisuhde lasketaan äidin iän, istukan erittämien proteiinien - raskauteen liittyvän plasman proteiini A:n (PAPP-A) ja istukkagonadotropiinin vapaan beeta-alayksikön (hCG- β) - seerumipitoisuuksien, raskauden keston ja sikiön

niskaturvotuksen perusteella. Lisäksi riskilaskennassa otetaan huomioon synnyttäjän paino, tupakoiko hän ja sairastaako hän diabetesta (2). Jatkotutkimuksia tarjotaan, mikäli 21-trisomian riski on suurempi kuin 1:250 (positiivinen seulontatulokset).

Yhdistelmäseulonnan avulla löydetään 80–90% 21-trisomioista, kun jatkotutkimuksiin ohjautuu 3–5% seulontaan osallistuneista naisista. Yhdistelmäseulonnan osuvuus on kuitenkin heikko. Positiivisen seulontatuloksen saaneista yli 90 %:lla on jatkotutkimustulos normaali (3). Aikaisemmin seulonnan jatkotutkimuksena sikiön kromosomien määrittämiseksi oli tarjolla ainoastaan kajoava istukkanäyte- tai lapsivesitutkimus, joihin liittyy 0,5 – 1 %:n keskenmenoriski (3).

Vuonna 2015 Suomessa otettiin seulontojen jatkotutkimuksena käyttöön myös NIPT (non-invasive prenatal testing) eli sikiötesti äidin verestä, jossa sikiön kromosomipoikkeavuuksia voidaan tutkia äidin verinäytteestä mitatun sikiöperäisen solunulkoisen DNA:n (cell-free fetal DNA, cffDNA) avulla (4). Tutkimukseen ei liity keskenmenoriskiä. Aiempien tutkimusten mukaan kromosomipoikkeavuuksien suhteen korkeaan riskiin kuuluvilla naisilla (mm. ikäriski, positiivinen seulontatulokset tai trisomia aiemmassa raskaudessa) NIPT on osoittautunut erittäin herkäksi ja tarkaksi tunnistamaan yleisimpiä sikiön trisomioita (5–7). Downin oireyhtymän suhteen NIPT:n herkkyys on lähes 100 %, kun sitä käytetään yhdistelmäseulonnan jatkotutkimuksena (5–7). NIPT:n positiivinen tulos tulee aina varmentaa kajoavalla tutkimuksella, koska tutkimukseen liittyy pieni väärän positiivisen tuloksen riski (0,02 %), johon syynä voi olla esimerkiksi istukkamosaikismi tai lisääntyneen vapaan DNA:n määrä äidin maligniteetin takia (3, 8). NIPT-tutkimuksessa ei aina saada tulosta (3–5 % tutkimuksista) liian vähäisen sikiöperäisen vapaan DNA:n määrän vuoksi. Syynä tähän voi olla äidin ylipaino tai sikiön kromosomipoikkeavuus (9,10). Näissäkin tilanteissa tulos saadaan yleensä uudesta verinäytteestä, koska raskauden edetessä sikiöperäisen DNA:n määrä lisääntyy äidin verenkierrossa.

Aiemmissä tutkimuksissa sikiöseulonnan jatkotutkimuksiin osallistuvien määrä on lisääntynyt ja tehtyjen kajoavien jatkotutkimusten määrä on vähentynyt useita kymmeniä prosenttiyksiköitä NIPT:n käyttöönoton jälkeen (7, 11–13). NIPT:ä on tarjottu varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan jatkotutkimuksena Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) äitiyspoliklinikalla huhtikuusta 2015 alkaen. Selvitimme tässä tutkimuksessa NIPT:n käyttöönoton vaikutusta sikiöseulonnan jatkotutkimuksiin

osallistumiseen, kajoavien jatkotutkimusten määrään ja trisomialöydösten määrään TAYS:n alueella.

3 MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistoon kuuluivat raskaana olevat, jotka olivat saaneet seulontapositiivisen tuloksen (riskisuhde $\geq 1:250$) ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonnassa 1.4.2013 – 31.3.2017 välisenä aikana (n = 355), ja ohjattu jatkotutkimuksiin TAYS:n äitiyspoliklinikalle Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueelta (Tampereelta ja 22:sta ympäryskunnasta). Lisäksi mukaan otettiin lisääntyneen sikiön niskaturvotuksen (≥ 3.5 mm) perusteella jatkotutkimuksiin ohjatut (n = 7). Aineistosta rajattiin pois yhdistelmäseulontaan osallistumattomat, toisen raskauskolmanneksen seulontaan osallistuneet, kaksosraskaudet sekä muun kuin yhdistelmäseulonnan tai sikiön lisääntyneen niskaturvotuksen perusteella jatkotutkimuksiin ohjatut (todettu rakennepoikkeavuus varhaisraskauden yleisessä ultraäänitutkimuksessa tai kromosomipoikkeavuus aiemmassa raskaudessa). Aineisto on alun perin kerätty sikiöseulontojen laaduntarkkailua varten ja sitä on täydennetty sairaskertomuksista sekä THL:n syntyneiden lasten rekisterin tiedoista. Analyyseja varten aineisto jaettiin kahteen yhtä pitkään ajanjaksoon eli NIPT:ä edeltävään aikaan (jakso 1: 1.4.2013 – 31.3.2015, n = 153) ja NIPT:n käyttöönoton jälkeiseen aikaan (jakso 2: 1.4.2015 – 31.3.2017, n = 209). Vertailut tehtiin näiden kahden jakson välillä.

Ennen NIPT:n käyttöönottoa (1.4.2015) sikiöseulonnan jatkotutkimuksina tarjottiin joko istukkanäytettä (raskausviikolta 11 alkaen) tai lapsivesinäytettä (raskausviikolta 15 alkaen), joista tutkittiin joko trisomia-PCR (21-, 18-, 13-trisomiat sekä sukupuolikromosomit) tai tehtiin kromosomitutkimus. NIPT:n käyttöönoton jälkeen kajoavia tutkimuksia tarjottiin ensisijaisena, jos riskisuhde oli $\geq 1:10$ tai sikiön niskaturvotus ≥ 3.5 mm, koska näissä ryhmissä trisomioiden esiintyvyys on suuri ja kajoavilla tutkimuksilla diagnostiikka nopeutuu. Näissä ryhmissä myös muiden perimän kopiolumuutosten riski on suuri ja kajoavissa tutkimuksissa on mahdollista valita laajempia diagnostisia tutkimuksia, kuten molekyylikaryotyypitys. NIPT:n vastauksen saamiseen kuluu noin viikko

ja positiivinen tulos tulee varmentaa kajoavalla tutkimuksella. NIPT:llä ei myöskään voida tunnista triploidista kromosomistoa.

Kummankin jakson aikana annettiin kättilön neuvonta seulontapositiivisen tuloksen merkityksestä, jatkotutkimuksista sekä niihin liittyvistä riskeistä. Sen jälkeen neuvottava päätti itsenäisesti jatkotutkimukseen osallistumisesta tai osallistumatta jättämisestä.

NIPT-näytteet on lähetetty TAYS:sta analysoitaviksi ulkomaisiin laboratorioihin. Aikavälillä 1.4.2015 – 31.3.2017 on ollut käytössä kaksi eri laboratoriota ja testiä: 1.4.2015 – 31.12.2016 GENDIA Lab, Belgia, Harmony-testi (Ariosa Diagnostics, San Jose, California, USA) ja 1.1. – 31.3.2017 Genesis Genetics -laboratorio, UK, Serenity-testi Illuminan lisenssillä (Illumina Inc, USA). Valmistaja on ilmoittanut Harmony-testin herkkyudeksi 21-trisomialle $\geq 99\%$, 18-trisomialle $\geq 97\%$ ja 13-trisomialle 93,8% ja tarkkuudeksi kaikille kolmelle trisomialle on ilmoitettu $> 99,9\%$. Harmony-testillä verinäytteestä raportoitiin ainoastaan 21-, 18- ja 13-trisomiat. Serenity-testillä saatiin selville lisäksi sukupuolikromosomien poikkeavuudet. Valmistaja on ilmoittanut herkkyudeksi Turnerin oireyhtymälle (X) 95 %, myös XXX, XXY ja XYY raportoitiin, mutta niille ei herkkyksiä ole ilmoitettu. Sukupuolikromosomien poikkeavuuksien analyysi oli valinnainen. Näytteen cffDNA:n osuus kaikesta äidin veren solunulkoisesta DNA:sta ilmoitettiin myös. Jos cffDNA:n määrä jäi liian alhaiseksi eikä tulosta saatu, synnyttäjälle tarjottiin neuvonnan jälkeen joko uutta NIPT-tutkimusta tai kajoavaa tutkimusta. Positiivisen tuloksen virhelähteitä ovat testin valmistajan mukaan mm. istukkamosaikismi, äidin kromosomaalinen mosaikismi, verensiirto tai maligniteetti.

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS ohjelman versiolla 25. Numeeriset muuttujat eivät olleet aineistossa normaalisti jakautuneita. Jatkuvien muuttujien vertailuun käytettiin Mann-Whitneyn testiä ja binominaalisten vertailuun χ^2 -testiä. P-arvo $\leq 0,05$ tulkittiin merkitseväksi.

4 TULOKSET

Synnytysten, varhaisraskauden yhdistelmäseulontaan osallistuneiden ja seulontapositiivisten määrä sekä yhdistelmäseulonnan herkkyys trisomioille on ilmoitettu taulukossa 1. Seulontapositiivisilla tarkoitetaan niitä raskaana olevia, jotka ovat tulleet neuvontaan TAYS:n äitiyspoliklinikalle. Yhdistelmäseulonnan herkkyydet 21-trisomialle ja 21-, 18- sekä 13-trisomioille yhteensä eivät eronneet merkitsevästi tutkittavien jaksojen välillä.

Taulukossa 2 on lueteltu tekijöitä, jotka vaikuttavat yhdistelmäseulonnan riskilukuun. Näissä tekijöissä ei ollut merkitseviä eroja tarkasteltavien jaksojen välillä. Myöskään niiden tutkittavien määrä, joilla oli korkea riskiluku ($\geq 1:10$) tai lisääntynyt sikiön niskaturvotus ($\geq 3,5$ mm), ei ollut merkitsevästi erilainen jaksojen välillä.

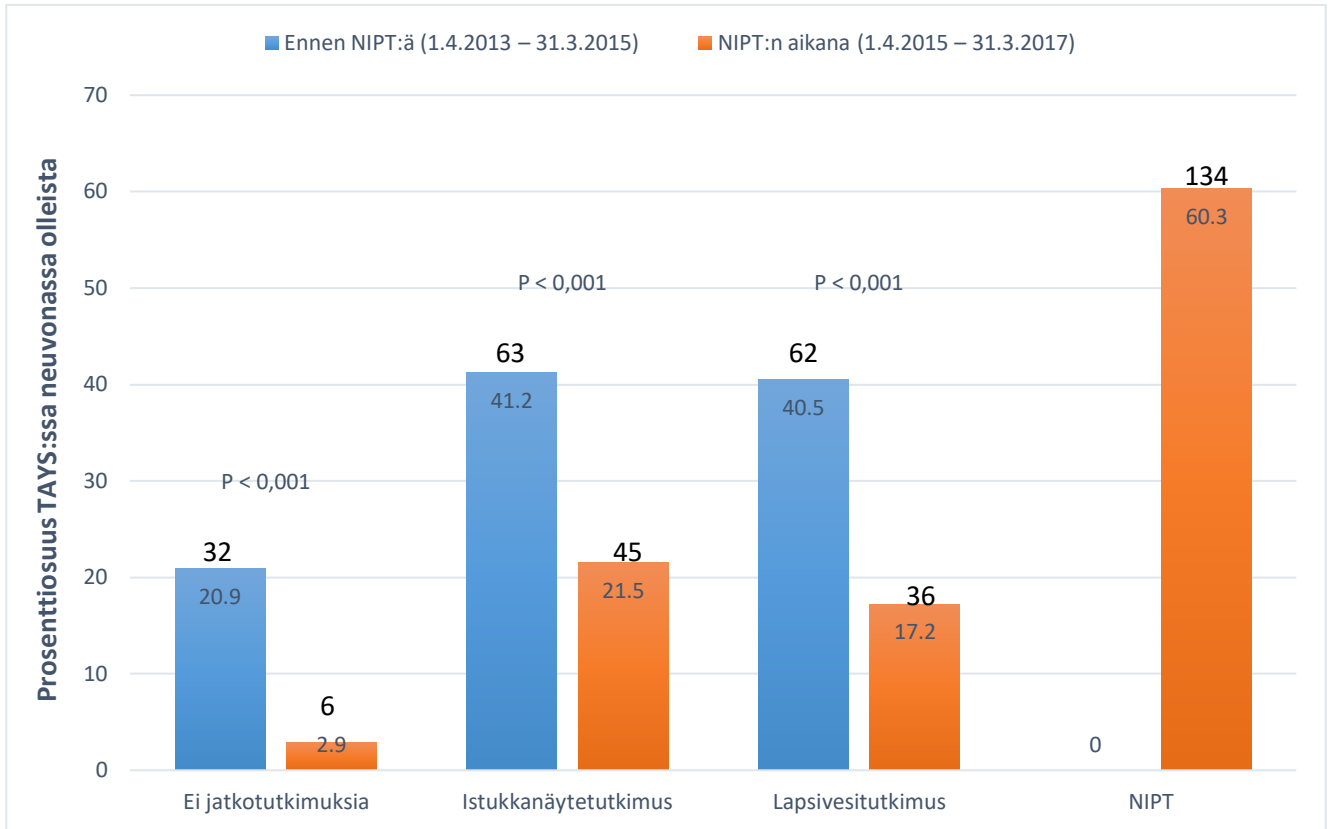
Taulukko 1. Synnytysten, varhaisraskauden yhdistelmäseulontojen ja seulontapositiivisten määrät sekä seulonnan herkkyys tutkimusjaksoilla kaksi vuotta ennen ja jälkeen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönoton.

	<i>Ennen NIPT:ä (1.4.2013 – 31.3.2015)</i>	<i>NIPT:n aikana (1.4.2015 – 31.3.2017)</i>
<i>Synnytysten määrä</i>	10 333	9825
<i>Varhaisraskauden yhdistelmäseulontaan osallistuneet</i>	9177 (89 % synnyttäneistä)	8573 (87 % synnyttäneistä)
<i>Seulontapositiiviset</i>	153 (1,7 % seulotuista)	209 (2,4 % seulotuista)
<i>Seulan herkkyys 21- trisomialle (95 % luottamusväli)</i>	84,0 % (63,9 % – 95,5 %)	75,0 % (50,9 % – 91,3 %)
<i>Seulan herkkyys 21-, 18- ja 13-trisomialle yhteensä (95 % luottamusväli)</i>	84,8 % (68,1 % – 94,9 %)	80,6 % (62,5 % – 92,6 %)

Taulukko 2. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan riskilukuun vaikuttavia tekijöitä tutkimusjaksolla ennen ja jälkeen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönoton.

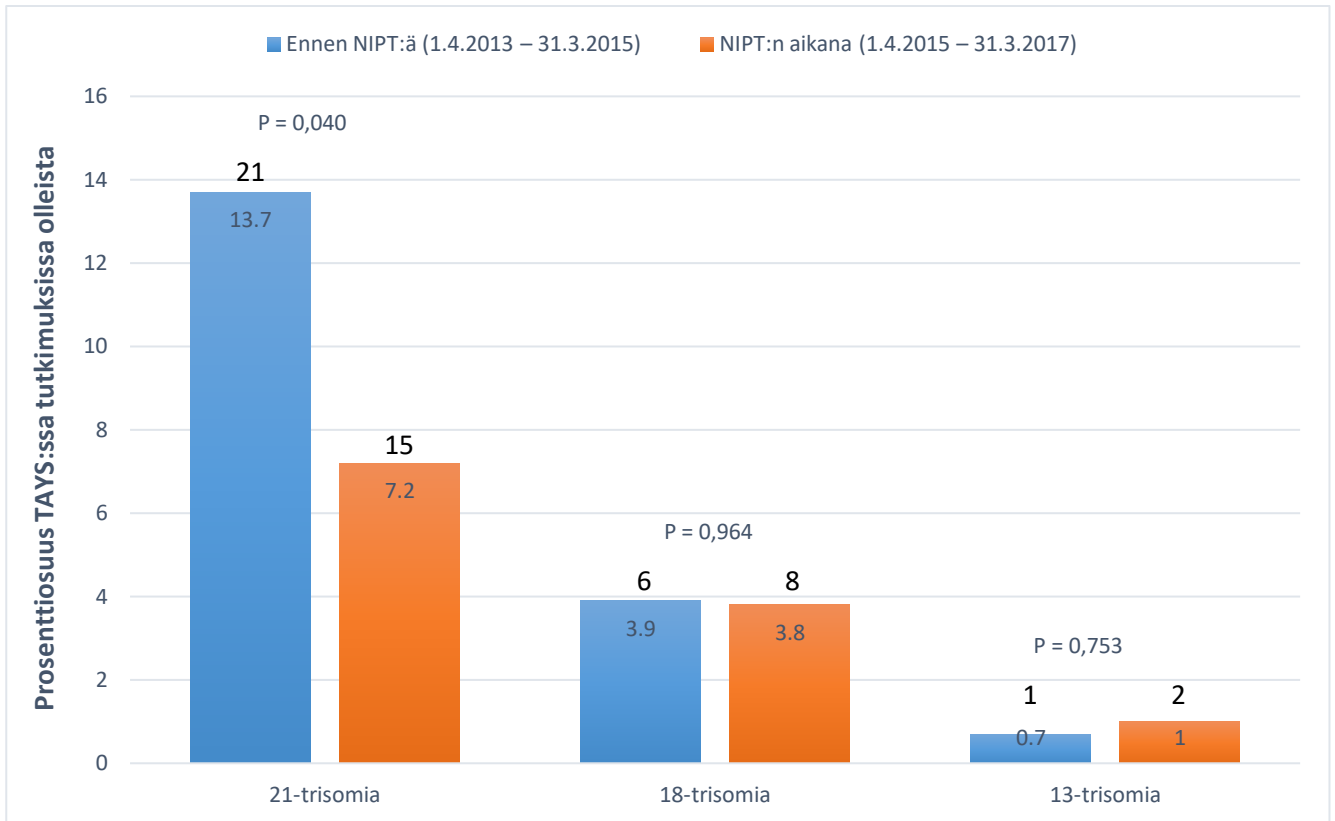
	<i>Ennen NIPT:ä</i> 1.4.2013 – 31.3.2015 (N = 153)	<i>NIPT:n aikana</i> 1.4.2015 – 31.3.2017 (N = 209)	<i>P</i>
<i>Äidin ikä mediaani(minimi-maksimi)</i>	34 (21–46)	35 (19–46)	0,676
<i>Äidin painon mediaani, (minimi-maksimi), kg</i>	67 (48–132)	67 (45-133)	0,806
<i>Äidin BMI mediaani (minimi-maksimi), kg/m²</i>	24,1 (18,1–50,3)	24,2 (16,3–45,0)	0,303
<i>Tupakointi raskauden aikana, %</i>	11,1	12,4	0,639
<i>Insuliinihoito raskauden aikana, %</i>	2,0	1,9	0,693
<i>Hedelmöityshoito, %</i>	11,1	10,0	0,660
<i>Niskaturvotus ≥ 3,5 mm tai riskiluku ≥ 1:10, %</i>	35,9	29,2	0,173

NIPT:n käyttöönoton jälkeen jatkotutkimuksista luopuvien määrä väheni merkitsevästi (jakso 1: 21 % vs. jakso 2: 3 %, $P < 0,001$), samoin istukatutkimusten ja lapsivesitutkimusten määrät (kuva 1). Jälkimmäisellä jaksolla 60 % neuvonnassa olleista valitsi NIPT:n. NIPT-tutkimuksesta ei ensimmäisellä näytteenotokerralla saatu vastausta neljältä potilaalta 134:sta (3 %). Heistä yksi valitsi seuraavaksi lapsivesipiston, yhdellä NIPT onnistui seuraavalla kerralla ja kahdelle NIPT epäonnistui myös toisella kerralla, ja heille tehtiin lapsivesitutkimukset. Kaikilla, joilla NIPT ei onnistunut, painoindeksi oli > 30 kg/m². NIPT-tutkimuksen positiiviset löydökset varmennettiin lapsivesitutkimuksella. NIPT:llä löydettiin ja kajoavalla tutkimuksella varmistettiin neljä 21-trisomiaa ja yksi 18-trisomia. NIPT:llä ei tutkimusjakson aikana tullut esiin yhtään sukupuolikromosomien poikkeavuutta. Aineistossamme ei ollut yhtään väärää positiivista tai väärää negatiivista NIPT-löydöstä. Jaksolla 1 kajoavilla tutkimuksilla löydettiin 21 21-trisomiaa, 6 18-trisomiaa, 1 13-trisomia ja 4 Turnerin oireyhtymää (X). Vastaavasti jaksolla 2 kajoavilla tutkimuksilla löydettiin 11 21-trisomiaa, 7 18-trisomiaa, 2 13-trisomiaa, 5 Turnerin oireyhtymää ja 1 Klinefelterin oireyhtymä (XXY).



Kuva 1. Positiivisen varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan ja/tai lisääntyneen sikiön niskaturvotuksen (>3,5mm) vuoksi tehdyt jatkotutkimukset Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) äitiyspoliklinikalla ennen ja jälkeen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönoton. Molemmilla tutkimusjaksoilla neljälle raskaana olevalle tehtiin myös lapsivesitutkimus istukkanäytteessä todetun kromosomimosaikismin vuoksi. NIPT:ssä esiin tulleet positiiviset löydökset varmennettiin lapsivesitutkimuksella. Kolme epäonnistunutta NIPT:ä tutkittiin lapsivesitutkimuksella. Tutkimusten lukumäärät ovat kunkin palkin yläpuolella.

Kuvassa 2 on esitetty sikiöseulonnan jatkotutkimusten trisomialöydösten määrät. 21-trisomiaa diagnosoitiin vähemmän jälkimmäisellä jaksolla. Sen sijaan 18- ja 13-trisomiadiagnoosien määrä ei eronnut tutkimusjaksojen välillä. Ensimmäisellä jaksolla tehdyissä kajoavissa tutkimuksissa 23 %:ssa (28/121) oli löydöksenä 21-, 18- tai 13-trisomia ja jälkimmäisellä jaksolla 31 %:ssa (24/77), ($P = 0,2$).



Kuva 2. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan jatkotutkimusten löydökset Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) ennen ja jälkeen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönoton. Diagnoosimäärät ovat kunkin palkin yläpuolella. NIPT:n aikana 21-trisomioista neljä löydettiin NIPT:llä ja 11 kajoavalla tutkimuksella, 18-trisomioista yksi NIPT:llä ja seitsemän kajoavalla tutkimuksella ja molemmat 13-trisomiat kajoavalla tutkimuksella.

Koko aineistossa oli yksi keskenmeno kajoavan tutkimuksen jälkeen (jakso 2).

Raskauksista, joissa löytyi 21-, 18- tai 13-trisomia, keskeytettiin ensimmäisellä jaksolla 96 % (27/28) ja jälkimmäisellä jaksolla 88 % (22/25), $P = 0,25$.

Jaksolla 1 negatiivisen seulontatuloksen saaneille syntyi neljä lasta (0,04 % negatiivisen seulontatuloksen saaneista), joilla todettiin 21-trisomia ja yksi lapsi (0,01 %), jolla todettiin 18-trisomia. Näissä raskauksissa riskiluvut olivat 1:330 – 1:100000 ja sikiön niskaturvotuksen määrä 0,8 – 2,5 mm. 21-trisomioiden rakenneultraäänitutkimukset olivat normaalit ja 18-trisomian poikkeava (huulihalkio). Vastaavasti jaksolla 2 syntyi viisi lasta (0,06 %), joilla todettiin 21-trisomia ja yksi lapsi (0,01 %), jolla todettiin 18-trisomia. Näissä raskauksissa riskiluvut olivat 1:610 – 1:2600 ja sikiön niskaturvotuksen määrä 0,5 – 2,1

mm. Tälläkin jaksolla 21-trisomioiden rakenneultraäänitutkimukset olivat normaaleja ja 18-trisomian poikkeava (plexus choroideus –kystat ja lyhyt reisiluu, perhe ei halunnut jatkotutkimuksia).

5 POHDINTA

NIPT:n käyttöönotto lisäsi merkittävästi jatkotutkimuksen valinneiden määrää ja yli puolet jatkotutkimuksista tehtiin NIPT:n avulla. Vastaavasti tehtyjen kajoavien tutkimusten määrä puolittui, mutta löydösten määrä tehtyä kajoavaa tutkimusta kohden lisääntyi, eli kajoavat tutkimukset kohdentuivat paremmin. Tehdyissä NIPT-tutkimuksissa ei ollut yhtään väärää negatiivista tulosta.

Tulokset kajoavien tutkimusten merkittävästä vähenemisestä sekä lisääntyneestä osallistumisesta seulonnan jatkotutkimuksiin NIPT:n käyttöönoton jälkeen ovat yhteneväisiä kansainvälisten julkaisujen kanssa (7, 11 – 15). Tosin riskiryhmään kuuluvien kriteereissä on vaihtelua eri maissa tehdyissä tutkimuksissa. Joissain tutkimuksissa riskiryhmään on sisällytetty myös aiemman kromosomipoikkeavuuden, tiedetyn geenivirheen kantajuuden tai toisen raskauskolmanneksen seulonnan perusteella jatkotutkimuksiin ohjatut (7, 15). Tanskalaisen tutkimuksen (11) sisäänottokriteerit olivat omiamme vastaavat, joskin jatkotutkimuksiin ohjattiin riskiluvun ollessa $\geq 1:300$ eikä 1:250, kuten Suomessa. Mielenkiintoinen ero eri maiden välillä on nähtävissä jatkotutkimuksiin osallistumattomien määrässä NIPT:n käyttöönoton jälkeen. Omassa tutkimuksessamme 2,9 % ei osallistunut mihinkään jatkotutkimukseen, joka vertautuu hyvin tanskalaisten vastaavaan lukuun 3 % (11). Sen sijaan kiinalaisessa ja amerikkalaisessa tutkimuksessa yli 15 % ei osallistunut jatkotutkimuksiin NIPT:n ollessa käytössä (7, 15). Syynä voivat olla kulttuurilliset erot, sillä näissä artikkeleissa myös ennen NIPT:ä jatkotutkimuksiin osallistumattomien määrä oli selvästi meidän lukuamme suurempi. NIPT:n vaikutuksia sikiöseulonnan jatkotutkimuksiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) on sivuttu aiemmin tässä lehdessä julkaistussa katsauksessa (3). Myös HUS:n alueella suurin osa valitsi NIPT:n ja kajoavien tutkimusten määrät vähenivät NIPT:n käyttöönoton myötä.

Trisomiadiagnoosien määrä on aiemmissa tutkimuksissa pysynyt ennallaan tai suurentunut NIPT:n käyttöönoton jälkeen liittyen lisääntyneeseen osallistumiseen jatkotutkimuksiin, eli NIPT jatkotutkimuksena ei ole heikentänyt trisomioiden havaitsemista (7, 12). NIPT:n käyttöönotto ei myöskään TAYS:ssa merkitsevästi vaikuttanut ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulonnan herkkyyteen. Tutkimuksessamme 21-trisomiaa havaittiin NIPT:n käyttöönoton jälkeen vähemmän, mikä liittyy esiintyvyyden vuosittaiseen vaihteluun.

Epäonnistuneiden NIPT:ien osuus (3%) oli samaa luokkaa kuin aikaisemmissa tutkimuksissa (0 % – 12,7 %) (16). TAYS:ssa NIPT:n epäonnistuminen johtui todennäköisesti ylipainosta, jonka tiedetään vähentävän sikiöperäisen vapaan DNA:n määrää äidin verenkierrossa (17). Kahden vuoden aikana ei tullut yhtään väärää positiivista tai väärää negatiivista NIPT-tulosta. Myös aiemmissa julkaisuissa NIPT:n herkkyys ja tarkkuus ovat olleet lähes 100 % varsinkin 21-trisomialle ja korkeat myös 18- ja 13-trisomialle (5, 18, 19), kun sitä käytettiin riskiraskauksien jatkotutkimuksena.

Toistaiseksi NIPT:ä suositellaan käytettäväksi vain riskiraskauksissa, sillä sen herkkyys on riskiryhmässä parempi kuin ensilinjan seulontamenetelmänä (16, 20, 21). Laajassa amerikkalaisessa aineistossa NIPT:n todettiin kuitenkin olevan myös ensilinjan seulontatutkimuksena herkempi ja tarkempi 21-, 18- ja 13-trisomialle kuin perinteinen yhdistelmäseulonta (22). Myös positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat NIPT:illä trisomioiden suhteen paremmat. NIPT ei kuitenkaan korvaa varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan yhteydessä seulonta-asetuksen mukaisesti tarjottavaa yleistä varhaisraskauden ultraäänitutkimusta, jolla diagnosoidaan huomattava osa raskauden ennusteeseen vaikuttavista tiloista. On arvioitu, että jopa puolet vaikeista sikiöpoikkeavuuksista pystytään diagnosoimaan tällä ultraäänitutkimuksella (23). NIPT on myös huomattavan kallis ensilinjan seulontatutkimuksena (24, 25). Kustannustehokkuuteen vaikuttavat toki paikalliset seulontakäytännöt ja terveydenhuollon järjestelmä. Ulkomaisten tutkimusten tuloksia ei voi suoraan yleistää Suomeen.

NIPT:n käyttöönotto ei merkitsevästi vaikuttanut raskaudenkeskeytyksien määrään. Tämä on linjassa Hillin ym. vuonna 2017 julkaiseman katsausartikkelin johtopäätösten kanssa. On arveltu, että raskaudenkeskeytysten määrä voisi nousta, jos 21-trisomiaa löydetään

NIPT:n avulla tehokkaammin. Tätä vaikutusta ei kuitenkaan ollut havaittavissa 14 katsaukseen sisällytetyssä artikkelissa Pohjois-Amerikasta, Aasiasta ja Euroopasta. (26)

Vuoden 2015 aikana NIPT otettiin Suomessa laajasti käyttöön. Kansallista seulontarekisteriä ei Suomessa ole, joten sikiöseulontojen laadun seuranta on jäänyt seulontoja ja jatkotutkimuksia järjestävien yksiköiden vastuulle, eikä valtakunnallista tietoa sikiöseulontojen osuvuudesta tai jatkotutkimuksista ole saatavilla. Tutkimuksemme vahvuutena onkin, että se tuottaa tietoa NIPT:n vaikutuksesta sikiöseulontojen jatkotutkimuksiin suomalaisessa seulontajärjestelmässä. Tutkimuksemme heikkoutena on lyhyt tutkimusjakso ja pienehkö otoskoko arvioitaessa harvinaisia päätetapahtumia - esimerkiksi kajoaviin tutkimuksiin liittyvien komplikaatioiden ilmaantumista. Lisäksi seulontapositiivisten määrä erosi vertailtavissa ajanjaksoissa. Koska seulontapositiivisuuden vaikuttavissa riskitekijöissä ei kahden jakson välillä ollut eroja (taulukko 2), on todennäköistä, että seulontapositiivisten määrän lisääntyminen on osin sattumaa. Tutkimuksessamme seulontapositiivisten ryhmän muodostavat kirjauskäytännöistä johtuen TAYS:n äitiyspoliklinikalle neuvontaan ja mahdollisiin jatkotutkimuksiin seulontayksiköistä lähetetyt, eivätkä kaikki seulontapositiivisen tuloksen saaneet raskaana olevat. Seulontayksiköistä saadun suullisen tiedon perusteella vain yksittäiset seulontapositiivisen tuloksen saaneet eivät halunneet lähetettä neuvontaan ja jatkotutkimuksiin. Mikäli seulontapositiivisten kokonaismäärä olisi ollut tiedossa, olisimme voineet analysoida NIPT:n käyttöönoton vaikutusta myös halukkuuteen osallistua neuvontaan. Lisäksi seulontaan osallistuvien ja seulontapositiivisten määrä on suhteutettu tutkimuksessamme vastaavien jaksojen synnytysten eikä raskauksien määrään.

Sikiöseulontojen jatkotutkimuksissa neuvonnalla on suuri merkitys. Sillä pyritään varmistamaan, että raskaana oleva ymmärtää mitä tutkimuksessa voidaan saada selville. NIPT:llä tutkitaan vain 21-, 18- ja 13-trisomiaa sekä sukupuolikromosomien lukumääräpoikkeavuuksia, joten negatiivinen tulos ei sulje pois muita kromosomipoikkeavuuksia. Amerikkalaisen tutkimuksen mukaan enemmistö raskaana olevista ymmärtää, ettei negatiivinen NIPT-tulos sulje pois kaikkia kromosomipoikkeavuuksia (27). Seulontalöydöksen perusteella saatetaan tarjota mahdollisuutta laajempiin kajoavaa näytteenottoa vaativiin tutkimuksiin kuten molekyylikaryotyypitykseen. Tulevaisuudessa NIPT:n käytettävyys myös muiden perimän kopiolumuutosten, jopa yksittäisten geenivirheiden, seulonnassa voi lisääntyä.

6 LOPUKSI

NIPT on tällä hetkellä käytössä kaikissa sairaanhoitopiireissä sikiöseulontojen jatkotutkimuksena, ja voidaan olettaa, että sen vaikutukset ovat muualla Suomessa olleet samankaltaiset kuin Pirkanmaalla. Kajoamaton menetelmä on selvästi lisännyt seulontapositiivisten raskaana olevien halukkuutta osallistua jatkotutkimuksiin ja samanaikaisesti kajoavat tutkimukset ovat kohdentuneet tarkemmin niihin raskauksiin, joissa poikkeava löydös on todennäköisempi. On erityisen tärkeää huolehtia, että sikiöseulontoihin ja niiden jatkotutkimuksiin liittyvä neuvonta on laadukasta, jotta raskaana oleva voi tehdä itsenäisen päätöksensä. Valtakunnallinen seulontarekisteri auttaisi arvioimaan seulonta-asetuksen periaatteiden toteutumista ja seulonnan laadukkuutta valtakunnallisesti.

7 YDINASIAT

NIPT:n käyttöönotto lisäsi jatkotutkimuksiin osallistuvien määrää varhaisraskauden yhdistelmäseulonnassa positiivisen vastauksen saaneilla.

Yli puolet (60 %) tutkittavista valitsi NIPT:n jatkotutkimukseksi.

Kajoavien sikiötutkimusten määrät vähenivät merkitsevästi ja löydökset tehtyä tutkimusta kohden lisääntyivät aiemmasta NIPT:n käyttöönoton jälkeen.

NIPT:n käyttöönotto ei merkitsevästi vaikuttanut varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan herkyyteen 21-, 18- tai 13-trisomiaraskauden tunnistamisessa.

8 LÄHTEET

1. Valtioneuvoston asetus seulonnoista 339/2011.
<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110339>
2. Kaijomaa M, Äyräs O. Sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonta Suomessa. *Duodecim* 2018;134:375-82.
3. Anttonen A, Stefanovic V, Aittomäki K. Sikiön diagnoosi äidin verestä – kajoamaton kromosomipoikkeavuuksien seulonta. *Duodecim* 2015;131:2083-8.
4. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:139-151.
5. Flöck A, Tu NC, Rüland A, Holzgreve W ym. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet* 2017. DOI 10.1007/s00404-017-4517-3.
6. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P ym. Performance and indications of noninvasive testing using cell free circulating fetal DNA (cffDNA) for detection of fetal trisomy 21, 18 and 13 in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45:633-40.
7. Qi G, Yi J, Han B ym. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: Experience from a center. *Medicine* 2016;95:e5126.
8. Cai YH, Yao GY, Chen LJ ym. The Combining Effects of Cell-Free Circulating Tumor DNA of Breast Tumor to the Noninvasive Prenatal Testing Results: A Simulating Investigation. *DNA Cell Biol* 2018;37:626-633.
9. Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenatal Diagnosis* 2016;36:391–6.
10. Zozarro-Smith P, Gray LM, Bacak SJ ym. Limitations of Aneuploidy and Anomaly Detection in the Obese Patient. *J Clin Med* 2014;3:795–808.
11. Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS ym. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Dan Med J* 2017;64:A5359.
12. Martínez-Payo C, Bada-Bosch I, Martínez-Moya M ym. Clinical results after the implementation of cell-free fetal DNA detection in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:1369-76.
13. Warsof S, Larion S, Abuhamad A. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenatal Diagnosis* 2015;35:972–979.
14. Friel L, Czerwinski J, Singletary C. The Impact of Noninvasive Prenatal Testing on the Practice of Maternal–Fetal Medicine. *Am J Perinatol* 2014;31:759–764.
15. Chetty S, Garabedian M, Norton M. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn* 2013;33:542-6.
16. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J ym. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010002.

17. Scott F, Menezes M, Palma-Dias R ym. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1865-1872.
18. Zhang H, Gao Y, Jiang F ym. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530-8.
19. Mackle F, Hemming K, Allen S ym. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017;124:32-46.
20. Porreco R, Garite T, Maurel K ym. 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.e1-12.
21. Nicolaidis K, Syngelaki A, Ashoor G ym. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374.e1-6.
22. Norton M, Jacobsson B, Swamy G ym. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589–97.
23. Rossi A, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013;122:1160-7.
24. García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-de-la-Rosa M ym. Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2018;19:979-991.
25. Ayres A, Whitty J, Ellwood D. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54:412-7.
26. Hill M, Barrett A, Choolani M ym. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn* 2017;37:1281–1290.
27. Wittman A, Hashmi S, Mendez-Figueroa H ym. Patient Perception of Negative Noninvasive Prenatal Testing Results. *Am J Perinatol Rep* 2016;6:e391–e406.