

Prenatal diagnostikk

Hovedforfatter:

Karin Deibele karin.u.deibele@ntnu.no

Medforfattere:

Ashi Ahmad aahs@ous-hf.no

Cecilie Nordklev cnordk@ous-hf.no

Ragnhild Glad ragnhild.glad@unn.no

Bodil Hvingel bhvingel@gmail.com

Maria Ulriksen mulriks@online.com

Ragnar Kvie Sande ragnar.sande@gmail.com

Anbefalinger:

- Vi anbefaler at alle gravide får tilbud om tidlig ultralyd,
- Vi anbefaler at NIPT tilbys gravide som blir 35 år eller eldre til termin. I tillegg vil spesielle andre risikogrupper og få tilbud om NIPT, se under.
- Gravide har rett til tilbud om relevant genetisk fosterdiagnostikk eller ultralydundersøkelse ved et fostermedisinsk senter hvis:
 - En ultralydundersøkelse viser at fosteret kan ha et utviklingsavvik, eller NIPT viser at fosteret kan ha trisomi.
 - Det er økt risiko for at fosteret eller det kommende barnet har alvorlig utviklingsavvik eller alvorlig arvelig sykdom. Kvinnens vurdering av alvorlighet skal tillegges vekt.
 - Den gravide eller biologisk far tidligere har fått et foster eller barn med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik.
- I forbindelse med fosterdiagnostikk har den gravide/paret krav på informasjon og skal samtykke til undersøkelsen. Vi anbefaler
 - Muntlig og skriftlig informasjon i forkant av alle former for fosterdiagnostikk.
 - Skriftlig informert samtykke i forkant av alle former for fosterdiagnostikk.

Forkortelser

NIPT	Non Invasiv Prenatal Test
AC	Amniocentesis
CVS	Chorionic Villus Sampling
CRL	Crown Rump Length
BPD	Biparietal Diameter
HC	Head Circumference

PGT Preimplantationsgenetisk testing

Søkestrategi

- Litteratursøk: Ikke systematiske søk i PubMed, Up to date og Cochrane Database og oppdatering av forrige veileder
- Andre kilder: Retningslinjer fra Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guidelines fra Dansk føtalmedisinisk selskab, bioteknologiloven, hels norge, felles nettl

Innhold

1. Definisjon
2. Regulering
3. Informasjon og samtykke
4. Ultralyd i uke 11+0 til 13+6 (tidlig ultralyd)
5. NIPT
6. Genetisk veiledning
7. Invasive tester
8. Analyser ved invasive tester
9. PGT
10. Referanser

1. Definisjon

Prenatal diagnostikk viser til diagnostikk før fødsel. Begrepet brukes synonymt med fosterdiagnostikk for undersøkelse av føtale celler, foster eller en gravid kvinne med det formål å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper eller for å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret(1).

2. Regulering

Fosterdiagnostikk er regulert i kapittel 4 i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) og i stortingsvedtak 617-620 av 26.05.2020. Her fremgår det blant annet at alle foretak som ønsker å tilby slik diagnostikk må godkjennes av helsedepartementet, at undersøkelsen er frivillig og at det må foreligge informert skriftlig samtykke til undersøkelsen(1).

Unntatt er ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen (rutineultralyd i andre trimester og ultralydundersøkelser på medisinsk indikasjon i andre og tredje trimester) som ikke anses som fosterdiagnostikk(1), se eget kapittel ([Ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen](#)).

3. Informasjon og samtykke

Anbefalinger:

- Muntlig og skriftlig informasjon i forkant av alle former for fosterdiagnostikk.
- Skriftlig informert samtykke i forkant av alle former for fosterdiagnostikk.

Før enhver fosterdiagnostisk undersøkelse må den gravide eller paret informeres grundig om prosedyrens muligheter, begrensninger og risiko. Informasjonen i forkant av undersøkelsen skal inneholde:

- Informasjon om at undersøkelsen er frivillig.
- Hvilken risiko som er forbundet med gjennomføringen av undersøkelsen.
- Hva undersøkelsen kan avdekke.
- Undersøkelsens begrensninger, altså hva undersøkelsen ikke gir informasjon om. Her bør man være varsom for ikke å skape unødig uro.
- Hvilke konsekvenser et unormalt undersøkelsesresultat kan få for fosteret, det blivende barnet, kvinnen, paret og familien.
- Forventet svartid ved aktuelle undersøkelser.
- Hvordan svaret formidles.

Kvalitetssikret informasjon om fosterdiagnostikk for gravide og blivende foreldre er tilgjengelig på forskjellige plattformer. OUS har produsert en [informasjonsvideo](#) som gir grundig informasjon om fosterdiagnostiske undersøkelser, felles nettløsning for spesialisthelsetjenesten ([FNSP](#)) gir tilgang til informasjon fra avdelingene i de forskjellige helseregionene og på [helsenorge.no](https://www.helsenorge.no) er informasjonen tilgjengelig på mange ulike språk.

De fleste gravide og par forventer ikke at fosterdiagnostikk vil avdekke unormale funn. Bevissthet omkring kommunikasjon og valg av ord er viktig. Informasjon som gis skal være ikke-direktiv og muligheter bør framlegges på en åpen, nyansert og verdinøytral måte.

Hvis undersøkelsen viser at fosteret kan ha en sykdom eller et utviklingsavvik, anbefaler vi at kvinnen eller paret henvises til fostermedisinsk senter for videre undersøkelser og veiledning.

Kvinnen eller paret skal informeres om

- Den aktuelle sykdommen eller funksjonshemmingen.
- Gjeldende rettigheter, aktuelle hjelpetiltak og støtteordninger.
- Diagnostiske muligheter, hva tilleggsundersøkelser kan avdekke og ikke avdekke, mulig risiko forbundet med undersøkelsene.
- Muligheten til å søke om å avbryte svangerskapet ([provosert abort](#)) eller fortsette svangerskapet med oppfølging og hvis aktuelt palliativ behandling etter fødsel.

Hvis det er mistanke om genetisk betinget utviklingsavvik eller sykdom skal den gravide eller paret tilbys genetisk veiledning (se under).

4. Ultralyd i uke 11+0 til 13+6 (tidlig ultralyd)

Anbefalinger:

- Alle kvinner skal tilbys første trimester ultralyd, og NIPT for å påvise risiko for trisomi 13, 18 og 21 skal tilbys alle gravide som er 35 år eller eldre ved termin(2).
- Undersøkelsen bør dokumenteres med bilder som lagres i journalsystemet.
- Gestasjonslengde og termin bestemmes ut fra CRL eller hodemål ved første trimester prenataldiagnostisk ultralyd før uke 13+6
- Ved tidlig ultralydundersøkelse kartlegges og vurderes individuell risiko basert på den gravidens historie og familieanamnese. Gravide med høy risiko henvises til fostermedisinsk avdeling. Dette gjelder gravide med:
 - Tidligere strukturelt avvik
 - Tidligere genetisk avvik eller disposisjon for genetisk avvik hos fosteret
 - Økt risiko for strukturelt avvik:
 - Dårlig regulert diabetes, HbA1c > 64 mmol/l
 - Dårlig regulert hypotyreose
 - Bruk av fosterskadelig medikament
- Gravide med kjent økt risiko for å få barn med genetisk sykdom henvises til genetisk veiledning, genetiker stiller indikasjon for eventuell fosterdiagnostikk
- Ved unormalt funn i aktuelle svangerskap konfereres den gravide med fostermedisinsk avdeling, uavhengig gestasjonsalder. Dette gjelder gravide med
 - Mistanke om strukturelt avvik ([Ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen](#)).
 - Alvorlig veksthemming ([Intrauterin veksthemming](#)).
- Ved NT > 99% bør den gravide henvises til fostermedisinsk avdeling for tilbud om genetisk undersøkelse, føtal ekko og organgjennomgang (3).

Innholdet i undersøkelsen

Innholdet i ultralydundersøkelsen er gitt av helsedirektoratet(4), basert på ISOUGs sine retningslinjer(5):

- Antall fostre, chorionisitets/amniositetsbestemmelse hvis flerlinger
- Vitalitet
- Biometri: CRL, HC og/eller BPD, ev. FL
- Hodet: skalleben, midtlinje, neseben
- Hjertet: beliggenhet og hjerterefrekvens
- Magesekkens beliggenhet,
- Urinblære (henvises ved sagittalsnitt over 7 mm),
- Bukvegg intakt (vurderes ved navlesnorsfeste)
- Columna (rygggrad): henviser ved mistanke om nevrallrørsdefekt eller kyfoskoliose
- Vurdere ekstremiteter: antall

- Navlesnor: beskrive festet til morkaken hvis synlig
- Nakke: vurdere nakkeoppklaring
- Terminbestemmelse

Terminbestemmelse

Første trimester biometri er mer presist enn andre trimester biometri for å bestemme gestasjonslengde(6-18). En norsk populasjonsstudie viste at CRL datering i første trimester med Robinson referansekurve sammenlignet med 2. trimester datering var forbundet med redusert nyfødt morbiditet etter et kjønns spesifikt mønster(19).

Vi anbefaler at gestasjonslengde og termin bestemmes ut fra CRL eller hodemål (BPD eller HC) ved første trimester prenataldiagnostisk ultralyd før uke 13+6. Valg av metode kan avhenge av lokal metode, gestasjonslengde og tilgjengelig insonasjonsvinkel. Vi foreslår å bruke Robinsons kurver for CRL(11), eSnurra eller FøtoCalc for HC/BPD. Korrekt første trimester datering vil lette oppfølging av eventuell tidlig alvorlig veksthemming, og gi best mulig grunnlag for håndtering av svangerskapsavbrudd og kliniske avgjørelser rundt grensen for overlevelse.

Det er ikke vist at IVF-termin er mer eller mindre presis enn termin basert på første trimester ultralyd biometri(14) **Gruppen ultralyd i allminnelig svangerskapsomsorg har kome fram til to ulike alternativ for datering av svangerskap etter IVF, som vi tenker kan stemmast over på Losby. Fleirtalet av medforfatarane ønsker alternativ a:**

- a. Vi foreslår at man står fast ved alders- og termin bestemmelse i henhold til assistert befruktning i de tilfeller hvor dette oppgis fra IVF-klinikken og metoden er kjent, slik at kvinner unngår å få endret sin IVF-termin. Ved ukjent IVF-metode eller usikkerhet rundt termin foreslår vi å fastsette termin ut fra første trimester ultralyd biometri.
- b. Vi foreslår at man bestemmer termin og svangerskapslengde etter første trimester ultralyd biometri i alle svangerskap, også svangerskap etter IVF, slik at det er lik praksis for datering.

Ytterligere informasjon om terminbestemmelse, se kapittel om ultralyd i den alminnelige svangerskapsomsorgen ([Ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen](#)).

Økt NT

Økt NT er assosiert med kromosomavvik og svært mange andre genomiske og strukturelle avvik, inkludert hjertefeil. Risikoen øker eksponensielt med økende tykkelse på NT(20). De fleste fostre med økt NT er hjertefriske. Fostre med normal NT har lavere forekomst av alvorlig hjertefeil (4-9/1000) enn foster med økt NT over 99% (23-40/1000). NT måling er derfor en screeningsmetode for å oppdage alvorlige hjertefeil hos fostret i første trimester. Ved NT > 99 percentilen er deteksjonraten 31% for hjertefeil (spesifisitet 98,7%, dvs få falsk positive). Legges grensen på > 95% forekomst øker deteksjonraten til 37% (spesifisitet 96,6%) men på bekostning av flere falsk positive(21).

Sikkerhetsaspekter

Diagnostisk ultralyd i svangerskapet har vært i bruk i mer enn 40 år uten at det har vært påvist skadelige effekter hos fosteret(22, 23). Innsendt effekt og eksponeringstid bør likevel begrenses til det som er nødvendig for å innhente klinisk informasjon(24). Den som utfører ultralydundersøkelser er ansvarlig for sikker bruk av diagnostisk ultralyd, må følge med på mekanisk indeks (MI) og temperaturindeks (TI) som vises på skjermen, og eventuelt skru ned på maskinens utgangseffekt. Pulset Doppler skal ikke brukes rutinemessig i første trimester ultralydundersøkelse(25).

5. Non Invasiv Prenatal Test – NIPT

Anbefalinger:

- NIPT tas i forbindelse med fosterdiagnostisk ultralyd i uke 11+0 - 13+6, da sonografiske funn ved slik undersøkelse påvirker vurderingen av hvorvidt NIPT er det rette analysetilbudet.
- Pre-test informasjon før NIPT:
 - NIPT er en screeningtest, ikke en diagnostisk test
 - Unormalt resultat anbefales bekreftet ved invasiv undersøkelse
 - Muligheten for at tilfeldige funn angående mors helse kan forekomme
- NIPT for å påvise risiko for trisomi 13, 18 og 21 tilbys alle gravide som er 35 år eller eldre ved termin
- NIPT for å påvise risiko for trisomi 13, 18 og 21 tilbys alle gravide som er < 35 år ved termin hvis:
 - Nakkeoppklaring er mellom 95- og 99-percentilen for gestasjonsalder (Fetal Medicine Foundation tilbyr en nettbasert kalkulator(26) for å beregne percentil for nakkeoppklaring(27))
 - Fosterhertefrekvens ≥ 175 slag per minutt
 - Man ikke kan visualisere normalt neseben
 - Kvinnen eller paret er i en livssituasjon som tilsier at det vil innebære en urimelig belastning å skulle ta ansvar for et barn med kromosomavvik
- Ved øvrige unormale funn ved fosterdiagnostisk ultralyd i uke 11+0 - 13+6, herunder nakkeoppklaring over 99-percentilen, anbefaler vi at man primært tilbyr invasiv diagnostikk ved fostermedisinsk avdeling.
- Gravide med positiv NIPT eller inkonklusiv NIPT x 2 henvises til fostermedisinsk avdeling
- Ved flerlingesvangerskap eller «vanishing twin» informeres den gravide om økt risiko for feilsvar ved NIPT.

NIPT er en samlebetegnelse på ulike analysemetoder som benyttes for å påvise cellefritt DNA i maternell sirkulasjon. Cellefritt DNA er fragmentert og stammer fra den gravides egne celler og fra placenta (føtal fraksjon). Føtal fraksjon representerer fosterets arvestoff (genom). Cellefritt føtalt DNA kan oppdages allerede i uke 5, øker i løpet av graviditeten og forsvinner fra mors blod kort tid etter forløsning. Hos gravide kvinner utgjør føtal fraksjon ca. 10 % av DNA-mengden i mors blod rundt uke 10 av svangerskapet(28).

NIPT er i Norge godkjent for føtal rhesustyping, for vurdering av risiko for trisomi 13, 18 og 21, samt for kjønnsbestemmelse når mor er bærer av alvorlig arvelig X-bundet sykdom(1).

En metaanalyse oppgir en samlet falsk positiv rate på 0,13% med hensyn på trisomi 13, 18 og 21. Selv med så god spesifisitet, vil falsk positive prøvesvar bli et problem når man appliserer testen som en screeningtest i en lavrisikopopulasjon. En årsak til falsk positiv NIPT er placentamosaikk, det vil si at enkelte cellelinjer i placenta har trisomi, mens fosteret ikke har det. En slik placentamosaikk vil også kunne føre til at man påviser trisomi ved morkakebiopsi. Vi anbefaler derfor at man bruker amniocentese til å bekrefte trisomi ved positiv NIPT hos fostre med normal anatomi bedømt ved ultralyd(29).

6. Genetisk veiledning

- I tilfeller hvor anamnese eller undersøkelser gir mistanke om at fosteret kan ha en sykdom eller utviklingsavvik skal den gravide eller paret tilbys genetisk veiledning (bioteknologiloven paragraf 4-4)

Genetisk veiledning er en kommunikasjonsprosess som omhandler problemstillinger forbundet med forekomst og risiko for arvelig sykdom i en familie. Formålet med slik veiledning er å hjelpe individet /familien å forstå medisinske fakta, hvordan arvelige faktorer bidrar til forekomst av sykdommen, hvilke utredningsmuligheter og valgmuligheter som finnes og synes adekvate i lys av individets ståsted samt hvordan best tilpasse seg sykdommen som er påvist. Målsetningen er å sette kvinnen/paret i stand til å forstå sin og fosterets nåværende og fremtidige helsesituasjon slik at den gravide/paret kan fatte egne beslutninger på et best mulig grunnlag. Genetisk veiledning krever kunnskap om genetikk, arvegang, penetrans, variasjon i sykdomsuttrykk og ekspresjon, psykologi, familiedynamikk samt innsikt i juridiske rammeverk. Tilpasset informasjon om arvemønster, sykdomsrisiko, årsaksforhold, diagnose, prognose, oppfølging og behandlingsmuligheter knyttet til sykdomstilstand er en sentral del av den genetiske veiledningen. Informasjonen skal være balansert, verdinøytral og formidles på en tilpasset og forståelig måte. Siktemålet er å øke forståelse og trygghet snarere enn å påføre ytterligere bekymringer. Hensikten med veiledningen er å utstyre den gravide med tilstrekkelig kunnskap slik at hun kan foreta et informert valg. Ved prenatal genetisk veiledning før uke 21+6 står kvinnens autonomi sentralt.

7. Invasive tester

Invasive tester er diagnostiske tester som utføres hvis det er en kjent risiko for en spesifikk genetisk tilstand, ved positiv NIPT eller fosteravvik diagnostisert ved ultralyd. Chorionic villus sampling (CVS) og AC er de mest vanlige invasive fosterdiagnostiske

undersøkelser i svangerskapet og gjennomføres ved de regionale fostermedisinske enheter (Bergen, Oslo, Tromsø, Trondheim, Stavanger).

CVS: Metode for å framskaffe placentavev, hvorfra det isoleres celler og DNA som representerer fosteret og som kan analyseres ved ulike lab.metoder. Placentamosaikk kan påvirke analyseresultater av CVS i 1-2%(29). Transabdominal eller transvaginal tilgang benyttes, avhengig av operatørens erfaring.

Amniocentese: Metode for å framskaffe amnionvæske, som inneholder føtale celler (amnioncytter) /føtalt DNA for ulike analyser. Cellene i amnionvæsken stammer fra fosterets hud, gastrointestinalkanal, luftveier, urogenitalsystem, amnionhinnene og navlesnor. Amnionvæsken kan i tillegg benyttes til PCR undersøkelse for virus eller dyrkning. DNA ekstrahert fra amnion kan analyseres direkte men i noen tilfeller må amniocytt dyrkes/kultiveres for å framskaffe tilstrekkelig DNA-materiale for analyser. Slik dyrkning kan forlenge analysetiden.

Anbefalinger(30, 31)

- CVS og AC utføres ultralydveiledet med utstyret og teknikken operatøren er opplært i og komfortabel med
- CVS tas etter uke 11+0
- AC tas etter uke 15+0
- Rhesusprofylakse gis til ikke immuniserte rhesusnegative gravide etter invasive tester
- Den gravide informeres om prosedyrerelateret abortrisiko på <0,5% ved singletongraviditet
- Den gravide informeres om prosedyrerelateret abortrisiko på 1-2% ved tvillinggraviditet
- CVS og AC hos gravide med HIV, hepatitt B og C har lav risiko for transmisjon fra mor til foster sålenge den gravide står på retroviral behandling og virustall er lave

Informasjon om resultat/oppfølging

- Den aktuelle regionale enheten for fostermedisin eller medisinsk genetisk avd. har ansvar for å formidle svaret til pasienten eller henvisende lege/avdeling. Hvordan dette gjøres avtales med pasienten.
- Avdeling for medisinsk genetikk, og den fostermedisinske enheten som har tatt prøven, bør få tilbakemelding om utfallet av svangerskapet.

Analyser ved invasive tester

Genetiske lab.analyser avhenger av indikasjon for undersøkelsen.

- 1) Ved kjent familiær arveforandring foretas målrettet analyse for aktuelle arveforandring med dertil egnet lab. metode. Det er viktig at det er en sikker

årsakssammenheng mellom arveforandringen og sykdommen og at korrekt nomenklatur på arveforandringen framgår på lab. rekvisisjon. Så fremt det er mulig skal positiv kontroll fra et sikkert affisert familiemedlem foreligge. Det bør kommuniseres med genetisk lab. i forkant av prøvetaking slik at lab. kan forberede analyse (f.eks. designe primere for kjent sekvensvariant). Maternell kontroll i form av EDTA blodprøve fra den gravide skal alltid vedlegges morkakebiopsi og rutinemessig foretas undersøkelse for trisomi 21, 18, 13 og kjønnskromosomer ved slik kontroll. Dersom føtalt kjønn skal oppgis i svarrapport må dette anføres på rekvisisjon. Før uke 12 må det foreligge medisinsk indikasjon for kjønnsbestemmelse (kjønnsbundet sykdom).

- 2) Ved unormalt resultat av trisomiscreeening ved NIPT foretas diagnostisk DNA-basert trisomitest (PCR, fragmentanalyse) i føtalt DNA. Ved normalt PCR resultat og unormalt NIPT resultat anbefales genomisk kopitallsanalyse (kromosomal mikroarray) da diskordante resultater kan forårsakes av partiell trisomi, eller mosaisme.
- 3) Der det påvises strukturelt avvik ved fosteret rekvireres DNA-basert PCR test som kan påvise utvalgte trisomier, triploidi og kjønnskromosomavvik. Der slik analyse viser normale funn foretas helgenomisk kopitallsanalyse (kromosomal mikroarray). Analysene foretas sekvensielt med mindre svangerskapslengde tilsier annen arbeidsgang. Laboratoriene benytter ulike metoder for kromosomal mikroarray (OUS; array-CGH, UNN/HUS; SNP-array). Metodene har ulik deteksjonsgrense for kopitallsvariasjon, a-CGH 10 kb, SNP-a 400/500 kb ved prenatale undersøkelser. Dersom svangerskapslengde er >19 uker må EDTA blodprøve fra begge foreldre vedlegges prøven for å avklare evtl nedarving (som kan ha betydning for tolkning). Det må anføres på rekvisisjonen hvorvidt foreldrene har medfødt sykdom eller utviklingsavvik. Det er viktig at foreldrene informeres om muligheter for utilsiktet funn og non-paternitet ved helgenomiske analyser.
- 4) I tilfeller hvor svangerskapslengde tillater utvidet genetisk testing utover kromosomundersøkelser kan genetiker eller fostermedisiner rekvirere genpanelundersøkelser med utgangspunkt i prenatal fenotype. Ved uklar eller overlappende fenotype kan hel-eksom (WES/hel-genom (WGS)-analyse vurderes i samråd med genetiker. Slike undersøkelser har ulik funnrate incremental yield, avhengig av hvilket sonografiske avviket som er påvist(32-35). Foreldreprøver skal vedlegges der store genpaneler/WES/WGS rekvireres da slike analyser må gjøres som trioanalyse for å sikre fortolkning av resultatene. Det må framgå på rekvisisjon om foreldrene har medfødt sykdom eller utviklingsavvik da man risikerer at sykdomsgivende varianter filtreres ut ved trioanalyser dersom varianten er nedarvet fra mor eller far. Genpanelene har svartid 3-4 uker (fra analysen settes opp i lab.) og genetiker/lab. må kontaktes telefonisk der svangerskapslengden ikke tillater at lab.analysene foretas suksessivt (ved tidspress grunnet framskredent svangerskap). Informasjon om de ulike genpanelene finnes på genetikkportalen.no.

Ved multiple/kombinerte strukturelle avvik, stort eller tidlig innsettende vekstavvik (<5 percentil), føtal akinesi, hydrops, strukturelt avvik i CNS, skjelett eller diafragma samt tilstrekkelig tid til å utrede anbefaler vi at det, i samråd med genetiker, vurderes bred analyse som omfatter monogene tilstander, da slike avvik ofte har annen årsak enn kromosomavvik. Slike analyser forutsetter at svar kan ha betydning for den gravides reproduktive autonomi og valgmuligheter (svar innen svangerskapsuke 21+6). Dersom genetisk diagnostikk i svangerskapet anses å ha stor betydning for maternell helse, valg av forløsningsmetode, forløsningstidspunkt eller håndtering av det kommende barnet (pre-, peri- eller postnatal oppfølging) kan diagnostikk også etter svangerskapsuke 21+6 vurderes i samråd med prenatal genetiker. Generelt er krav til DNA-mengde og konsentrasjon høyere ved genomsekvensering, dette har betydning for prøvemengde ved amniocentese).

9. Preimplantasjonsgenetisk testing (PGT)

Anbefalinger

- Par med høy risiko for å overføre alvorlig arvelig sykdom bør informeres og veiledes om muligheter for utredning av behandling med preimplantasjonsgenetisk testing.
- Par som er gravide etter behandling med PGT skal informeres om tilbud om invasiv diagnostikk i svangerskapet

Assistert befruktning kombinert med genetisk undersøkelse av befruktete egg kan forebygge overføring av monogen eller kromosomal arvelig sykdom. PGT kan tilbys som reproduktiv behandlingsmetode der en eller begge foreldre er bærere av alvorlig arvelig sykdom og det er stor fare for at sykdommen kan overføres til fosteret eller kommende barnet (tilfellene er likestilte og uavhengig av risiko for spontanabort).

Preimplantasjonsdiagnostikk kan i tillegg utføres for å undersøke vevstype i embryo med sikte på å få et vevstypelikt barn som kan være stamcelledonor for et søsken med alvorlig, arvelig sykdom, forutsatt at insentiv for behandlingen er barneønske.

Preimplantasjonsgenetisk diagnostikk er regulert i bioteknologilovens kapittel 2A og spesialisthelsetjenesten avgjør hvilke par eller kvinner som kan tilbys PGT utfra om vilkårene i bioteknologiloven er oppfylt(36). Behandlingen tilbys i Norge ved St. Olavs Hospital og Oslo Universitetssykehus som er godkjente virksomheter for slik behandling. Forbehandling og genetisk veiledning gjennomføres i samarbeid med regionalt universitetssykehus, den genetiske diagnostikken utføres ved utenlandsk laboratorium. Behandling med PGT øker sannsynligheten for graviditet eller fødsel av barn uten sykdomsanlegget det er testet for. Suksessraten avhenger av flere faktorer, både fertilitet, arveforandringens karakter og nedarvingsmønster. PGT innebærer en

liten mulighet for feildiagnostikk og kvinner som har hatt PGT behandling skal ha tilbud om invasiv fosterdiagnostikk i svangerskapet(37).

Referanser

1. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi (bioteknologiloven), (2020).
2. Prop. 34 L (2019-2020), Innst. 296 L (2019-2020), Lovvedtak 104 (2019-2020), Lovanmerking 1 (2019-2020), Vedtak 617-620, (2020).
3. Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, et al. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):239-42.
4. Helsedirektoratet. Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester. 2020.
5. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468-76.
6. CM P. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e150-e4.
7. Selskap DF. Terminfastsettelse 2016 [Available from: <https://www.dfms.dk/guidelines>].
8. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):504-11.
9. Tunón K, Eik-Nes SH, Grøttum P, Von Düring V, Kahn JA. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(1):41-6.
10. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology.* 1992;182(2):501-5.
11. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702-10.
12. Pexsters A, Daemen A, Bottomley C, Van Schoubroeck D, De Catte L, De Moor B, et al. New crown-rump length curve based on over 3500 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):650-5.
13. MacGregor SN, Tamura RK, Sabbagha RE, Minogue JP, Gibson ME, Hoffman DI. Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstet Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):344-8.
14. Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(6):457-62.
15. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):903-8.
16. Rossavik IK, Fishburne JI. Conceptional age, menstrual age, and ultrasound age: a second-trimester comparison of pregnancies of known conception date with pregnancies dated from the last menstrual period. *Obstet Gynecol.* 1989;73(2):243-9.

17. Benson CB, Doubilet PM. Sonographic prediction of gestational age: accuracy of second- and third-trimester fetal measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(6):1275-7.
18. Sabbagha RE, Hughey M. Standardization of sonar cephalometry and gestational age. *Obstet Gynecol.* 1978;52(4):402-6.
19. Einum A, Sørbye LM, Nilsen RM, Ebbing C, Morken NH. Unveiling sex bias and adverse neonatal outcomes in ultrasound estimation of gestational age: A population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2024;38(1):34-42.
20. Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):739-48.
21. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1330-5.
22. Kollmann C, Jenderka KV, Moran CM, Draghi F, Jimenez Diaz JF, Sande R. EFSUMB Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound - (2019 revision). *Ultraschall Med.* 2020;41(4):387-9.
23. Salvesen KA. EFSUMB: safety tutorial: epidemiology of diagnostic ultrasound exposure during pregnancy-European committee for medical ultrasound safety (ECMUS). *Eur J Ultrasound.* 2002;15(3):165-71.
24. Sande RK, Matre K, Eide GE, Kiserud T. The effect of ultrasound output level on obstetric biometric measurements. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(1):37-43.
25. Salvesen K, Abramowicz J, Ter Haar G, Miloro P, Sinkovskaya E, Dall'Asta A, et al. ISUOG statement on the safe use of Doppler for fetal ultrasound examination in the first 13 + 6 weeks of pregnancy (updated). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(6):1020.
26. Foundation FM. Nuchal translucency assessment [Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/nt>].
27. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):376-83.
28. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(42):16266-71.
29. al RKe. Pitfalls of prenatal diagnosis associated with mosaicism. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2022;25(1):28-37.
30. Navaratnam K, Alfirevic Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling: Green-top Guideline No. 8 July 2021: Green-top Guideline No. 8. *BJOG.* 2022;129(1):e1-e15.
31. Selskap DF. CVS og AC guideline [Available from: <https://www.dfms.dk/guidelines>].
32. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022;42(6):662-85.
33. Scott TM, Campbell IM, Hernandez-Garcia A, Lalani SR, Liu P, Shaw CA, et al. Clinical exome sequencing data reveal high diagnostic yields for congenital diaphragmatic hernia plus (CDH+) and new phenotypic expansions involving CDH. *J Med Genet.* 2022;59(3):270-8.

34. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of next-generation sequencing in fetuses with isolated increased nuchal translucency: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):26-32.
35. Lei TY, She Q, Fu F, Zhen L, Li R, Yu QX, et al. Prenatal exome sequencing in fetuses with callosal anomalies. *Prenat Diagn.* 2022;42(6):744-52.
36. Helsedirektoratet. Preimplantasjonsdiagnostikk [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/bioteknologi/preimplantasjonsdiagnostikk-pgd#vilkaarforpgd>].
37. Giuliano R, Maione A, Vallefucio A, Sorrentino U, Zuccarello D. Preimplantation Genetic Testing for Genetic Diseases: Limits and Review of Current Literature. *Genes (Basel).* 2023;14(11).