

Aino-Kaisa Husu, Hannele Laivuori, Ritva Karhu, Tanja Saarela ja Kati Tihtonen

Äidin verestä otettavan sikiötestin (NIPT) vaikutus jatkotutkimuksiin osallistumiseen ja löydöksiin seulontapositiivisissa raskauksissa

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

MENETELMÄT. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan positiivisen testituloksen saaneita 355 naista tutkittiin 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 seitsemän naista, jotka oli ohjattu jatkotutkimuksiin sikiön lisääntyneen niskaturvotuksen (vähintään 3,5 mm) perusteella.

TULOKSET. Jatkotutkimuksiin osallistumattomien määrä väheni NIPT:n käyttöönoton myötä. Jaksolla 1 jatkotutkimuksiin jätti osallistumatta 21 % ja jaksolla 2 vain 3 % ($p < 0,001$). Kajoavien jatkotutkimustenkin määrät pienenivät, sillä jaksolla 1 niitä tehtiin 79 %:lle ja jaksolla 2 enää 37 %:lle ($p < 0,001$). Jaksolla 2 tutkituista 60 % valitsi NIPT:n. Yhdistelmäseulonnan herkkyys 21-, 18- ja 13-trisomioiden osalta oli tutkimusjaksoilla samankaltainen, 85 % jaksolla 1 ja 81 % jaksolla 2.

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

Seulonta-asetuksen (339/2011) mukaan Suomessa tarjotaan kaikille raskaana oleville kromosomipoikkeavuuksien selvittämiseksi vapaaehtoista varhaisraskauden yhdistelmäseulontaa. Siihen sisältyy seerumiseulonta raskausviikkojen 9 + 0 ja 11 + 6 välillä sekä sikiön niskaturvotuksen mittaus yleisen kaiku-kuvauksen yhteydessä raskausviikkojen 11 + 0 ja 13 + 6 välillä (1). Tuloksista saadaan 21-trisomian (Downin oireyhtymä) ja 18-trisomian laskennallinen riski. Riskisuhteen laskeminen perustuu äidin ikään, raskauden kestoon, sikiön niskaturvotukseen sekä istukan erittämien proteiinien – raskauteen liittyvän plasman proteiini A:n (PAPP-A) ja istukagonadotropiinin vapaan beeta-alayksikön (hCG-βv) – pitoisuuksiin seerumissa. Lisäksi riskilaskennassa otetaan huomioon synnyttäjän paino sekä mahdollinen tupakointi tai diabetes (2).

Jatkotutkimuksia tarjotaan, mikäli 21-trisomian riski on suurempi kuin 1:250 (positiivinen seulontatulokset). Yhdistelmäseulonnan avulla 21-trisomioista löydetään 80–90 %, kun jatkotutkimuksiin ohjautuu 3–5 % seulontaan osallistuneista naisista. Yhdistelmäseulonnan osuvuus on kuitenkin heikko. Positiivisen seulontatuloksen saaneista yli 90 %:n jatkotutkimustulos on normaali (3). Aikaisemmin seulonnan jatkotutkimukseksi sikiön kromosomien määrittämiseksi oli tarjolla ainoastaan kajoava istukanäyte- tai lapsivesitutkimus, joihin liittyy 0,5–1 %:n keskenmenoriski (3).

Vuonna 2015 Suomessa otettiin seulontojen jatkotutkimuksena käyttöön myös NIPT (non invasive prenatal testing), jossa sikiön kromosomipoikkeavuuksia voidaan tutkia äidin verinäytteestä mitatun sikiöperäisen solunulkoisen DNA:n (cell-free fetal DNA, cfDNA)

avulla (4). Tutkimukseen ei liity keskenmenoriskiä. Aiempien tutkimusten mukaan NIPT on osoittautunut erittäin herkäksi ja tarkaksi tunnistamaan yleisimpiä sikiön trisomioita niillä naisilla, joiden raskauksissa lapsen kromosomipoikkeavuuksien riski on suuri (muun muassa ikäriski, positiivinen seulontatulostus tai trisomia aiemmassa raskaudessa) (5–7).

Downin oireyhtymän tunnistamisessa NIPT:n herkkyys on lähes 100 %, kun sitä käytetään yhdistelmäseulonnan jatkotutkimuksena (5–7). NIPT:n positiivinen tulos on aina varmennettava kajoavalla tutkimuksella, koska tutkimukseen liittyy pieni väärän positiivisen tuloksen riski (0,02 %). Syynä tähän voi olla esimerkiksi istukkamosaikismi tai äidin syövä vuoksi lisääntyneen vapaan DNA:n määrä (3,8). NIPT:istä 3–5 %:ssa ei saada tulosta 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 äidin verenkierrossa lisääntyy.

Aiemmissä tutkimuksissa sikiöseulonnan jatkotutkimuksiin osallistuvien määrä on NIPT:n käyttöönoton jälkeen lisääntynyt ja tehtyjen kajoavien jatkotutkimusten määrä vähentynyt useita kymmeniä prosenttiyksiköitä (7,11–13). NIPT:tä on tarjottu varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan jatkotutkimuksena TAYS:n äitiyspoliklinikassa huhtikuusta 2015 alkaen. Selvitimme tässä tutkimuksessa NIPT:n käyttöönoton vaikutusta sikiöseulonnan jatkotutkimuksiin osallistumiseen sekä kajoavien jatkotutkimusten ja trisomialöydösten määrään TAYS:n alueella.

Menetelmät

Tutkimusaineistoon kuuluivat 355 raskaana olevaa, jotka olivat saaneet seulontapositiivisen tuloksen (riskisuhde $\geq 1:250$) ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonnessa 1.4.2013–31.3.2017 välisenä aikana ja jotka ohjattiin jatkotutkimuksiin TAYS:n äitiyspoliklinikkaan Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueelta

(Tampereelta ja 22 ympäryskunnasta). Lisäksi mukaan otettiin sikiön lisääntyneen niskaturvotuksen (vähintään 3,5 mm) perusteella jatkotutkimuksiin ohjatut seitsemän naista.

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 kaikuvaavuksessa tai kromosomipoikkeavuus aiemmassa raskaudessa). Aineisto on alun perin kerätty sikiöseulontojen laaduntarkkailua varten, ja sitä on täydennetty sairauskertomuksista sekä THL:n syntyneiden lasten rekisterin tiedoista. Analyyskejä varten aineisto jaettiin kahteen yhtä pitkään ajanjaksoon eli NIPT:n käyttöä edeltäneeseen 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, $n = 209$). Näitä kahta jaksoa vertailtiin.

Ennen NIPT:n käyttöönottoa (1.4.2015) sikiöseulonnan jatkotutkimuksiksi tarjottiin joko istukkanäytettä (raskausviikolta 11 alkaen) tai lapsivesinäytettä (raskausviikolta 15 alkaen), joista tutkittiin joko trisomia-PCR (21-, 18-, ja 13-trisomiat sekä sukupuolikromosomit) tai tehtiin kromosomitutkimus. NIPT:n käyttöönoton jälkeen kajoavia tutkimuksia tarjottiin ensisijaisina, jos riskisuhde oli vähintään 1:10 tai sikiön niskaturvotus vähintään 3,5 mm, koska näissä ryhmissä trisomioiden esiintyvyys on suuri ja kajoavat tutkimukset nopeuttavat diagnosoitua. Näissä ryhmissä myös muiden perimän kopiolumuutosten riski on suuri. Kajoavissa tutkimuksissa on mahdollista valita laajempia diagnostisia tutkimuksia, kuten molekyylikaryotyypitys. NIPT:n vastauksen saamiseen kuluu noin viikko, ja positiivinen tulos on varmennettava kajoavalla tutkimuksella. NIPT:llä ei voida tunnistaa triploidista kromosomistoa.

Kummannkin jakson aikana kättilö kertoi raskaana olevalle seulontapositiivisen tuloksen merkityksestä, jatkotutkimuksista sekä niihin liittyvistä riskeistä. Sen jälkeen neuvottava päätti itsenäisesti jatkotutkimukseen osallistumisesta tai osallistumatta jättämisestä.

TAULUKKO 1. Synnytysten, varhaisraskauden yhdistelmäseulontojen ja seulontapositiivisten tulosten määrät sekä seulonnan herkkyys kaksi vuotta ennen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönottoa ja sen jälkeen.

	Ennen NIPT:tä (1.4.2013–31.3.2015)	NIPT:n käytön aikana (1.4.2015–31.3.2017)
Synnytysten määrä	10 333	9 825
Varhaisraskauden yhdistelmäseulontaan osallistuneet	9 177 (89 % synnyttäneistä)	8 573 (87 % synnyttäneistä)
Seulontapositiiviset	153 (1,7 % seulotuista)	209 (2,4 % seulotuista)
Seulan herkkyys 21-trisomian tunnistamisessa (95 %:n luottamusväli)	84,0 % (63,9–95,5 %)	75,0 % (50,9–91,3 %)
Seulan herkkyys 21-, 18- ja 13-trisomioiden tunnistamisessa (95 %:n luottamusväli)	84,8 % (68,1–94,9 %)	80,6 % (62,5–92,6 %)

NIPT-näytteet lähetettiin TAYS:sta analysoitaviksi ulkomaisiin laboratorioihin. Aikavälillä 1.4.2015–31.3.2017 käytettiin kahta eri laboratoriota ja testiä: vuoden 2016 loppuun asti belgialaisen GENDIA Labin Harmony-testiä ja vuoden 2017 alusta brittiläisen Genesis Genetics -laboratorion Serenity-testiä (Illuminan lisenssillä). Valmistaja on ilmoittanut Harmony-testin herkkyudeksi 21-trisomian osalta vähintään 99 %, 18-trisomian osalta vähintään 97 % ja 13-trisomian osalta 93,8 %. Kaikkien kolmen trisomian tunnistamistarkkuudeksi on ilmoitettu yli 99,9 %.

Harmony-testillä verinäytteestä raportoitiin ainoastaan 21-, 18- ja 13-trisomiat. Serenity-testillä saatiin selville lisäksi sukupuolikromosomien poikkeavuudet. Sen valmistaja on ilmoittanut Turnerin oireyhtymän (X0-oireyhtymä) tunnistamisherkkyudeksi 95 %. Myös XXX-, XXY- ja XYY-kromosomipoikkeavuuksia on testattu, mutta niiden osalta herkkyys ei 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 pieneksi eikä tulosta saatu, synnyttäjälle tarjottiin neuvonnan jälkeen joko uutta NIPT:tä tai kajoavaa tutkimusta. Positiivisen tuloksen virhelähteitä ovat testin valmistajan mukaan muun muassa istukamosaikismi, äidin kromosomiosaikismi, verensiirto tai syöpä.

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelman versiolla 25. Numeeriset muuttujat eivät jakautuneet aineistossa normaalisti. Jatkuvien muuttujien vertailuun käytettiin Mann–Whitneyn

U-testiä ja binominaalisten vertailuun khiin nelii -testiä. Merkitseväksi tulkittiin p-arvo, joka oli korkeintaan 0,05.

Tulokset

Synnytysten, varhaisraskauden yhdistelmäseulontaan osallistuneiden ja seulontapositiivisten määrä sekä yhdistelmäseulonnan herkkyys löytää trisomiat esitetään **TAULUKOSSA 1**. Seulontapositiivisilla tarkoitetaan niitä raskaana olevia, jotka ovat tulleet neuvontaan TAYS:n äitiyspoliklinikkaan. Yhdistelmäseulonnan herkkyudet 21-trisomian osalta sekä 21-, 18- ja 13-trisomioiden osalta yhteensä eivät eronneet merkitsevästi tutkimusjaksojen välillä.

TAULUKOSSA 2 luetellaan tekijöitä, jotka vaikuttavat yhdistelmäseulonnan riskilukuun. Nämä tekijät eivät merkitsevästi eronneet tarkasteltavien jaksojen välillä. Myöskään niiden tutkittavien määrä, joiden riskiluku oli suuri (vähintään 1:10) tai joiden sikiön niskaturvotus oli lisääntynyt (vähintään 3,5 mm), ei ollut jaksoilla merkitsevästi erilainen.

NIPT:n käyttöönoton jälkeen jatkotutkimuksista luopuvien määrä väheni merkitsevästi (21 % jaksolla 1 vs 3 % jaksolla 2, $p < 0,001$), samoin istukka- ja lapsivesitutkimusten määrät (**KUVA 1**). Jälkimmäisellä jaksolla 60 % neuvotuista valitsi NIPT:n. Raskaana olevasta 134 potilaasta neljän (3 %) NIPT-näytteestä ei ensimmäisellä näytteenotokerralla saatu vastausta. Heistä yksi valitsi seuraavaksi lapsivesipiston. Yhden NIPT onnistui seuraavalla kerralla ja kahden NIPT epäonnistui myös toisella kerralla, ja heille tehtiin lapsivesitutkimukset.

TAULUKKO 2. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan riskilukuun vaikuttavia tekijöitä ennen äidin verestä tehtävää sikiötestin käyttöönottoa (NIPT) ja sen jälkeen.

	Ennen NIPT:tä 1.4.2013–31.3.2015 (n = 153)	NIPT:n käytön aikana 1.4.2015–31.3.2017 (n = 209)	p-arvo
Äidin iän mediaani (vaihteluväli)	34 (21–46)	35 (19–46)	0,68
Äidin painon mediaani (vaihteluväli), kg	67 (48–132)	67 (45–133)	0,81
Äidin painoindeksin mediaani (vaihteluväli), kg/m ²	24,1 (18,1–50,3)	24,2 (16,3–45,0)	0,30
Tupakointi raskauden aikana, %	11,1	12,4	0,64
Insuliinihoito raskauden aikana, %	2	1,9	0,69
Hedelmöityshoito, %	11,1	10	0,66
Niskaturvotus ≥ 3,5 mm tai riskiluku ≥ 1:10, %	35,9	29,2	0,17

Kaikkien potilaiden, joiden NIPT ei onnistunut, painoindeksi oli yli 30 kg/m².

Positiiviset NIPT-löydökset varmennettiin lapsivesitutkimuksella. NIPT:llä löydettiin ja kajoavalla tutkimuksella varmistettiin neljä 21-trisomiaa ja yksi 18-trisomia. NIPT:llä ei tutkimusjakson aikana löydetty yhtään sukupuolikromosomien poikkeavuutta. Aineistossamme ei ollut yhtään väärää positiivista tai väärää negatiivista NIPT-löydöstä. Jaksolla 1 löydettiin kajoavilla tutkimuksilla kaksikymmentäyksi 21-trisomiaa, kuusi 18-trisomiaa, yksi 13-trisomia ja neljä Turnerin oireyhtymää. Vastaavasti jaksolla 2 kajoavilla tutkimuksilla löydettiin yksitoista 21-trisomiaa, seitsemän 18-trisomiaa, kaksi 13-trisomiaa, viisi Turnerin oireyhtymää ja yksi Klinefelterin oireyhtymä (XXY-oireyhtymä).

KUVASSA 2 esitetään sikiöseulonnan jatko-tutkimusten trisomialöydösten määrät. Jälkimmäisellä jaksolla diagnosoitiin vähemmän 21-trisomioita. Sen sijaan 18- ja 13-trisomia-diagnoosien määrä ei eronnut tutkimusjaksoilla. Ensimmäisellä jaksolla tehdyistä kajoavista tutkimuksista 23 %:ssa (28/121) löydöksenä oli 21-, 18- tai 13-trisomia ja jälkimmäisellä jaksolla 31 %:ssa (24/77) ($p = 0,2$).

Koko aineistossa oli yksi keskenmeno kajoavan tutkimuksen jälkeen (jaksolla 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

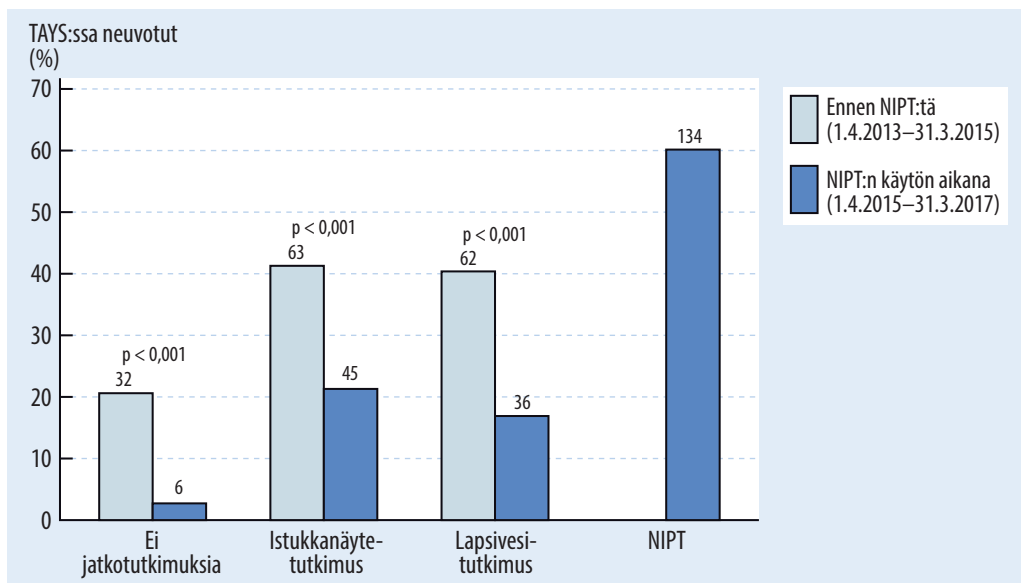
21-trisomia ja yksi lapsi (0,01 %), jolla todettiin 18-trisomia. Näissä raskauksissa riskiluvut olivat 1:330–1:100 000 ja sikiön niskaturvotuksen määrä 0,8–2,5 mm. Rakennekaikukuvauslöydös oli 18-trisomian osalta poikkeava (huulihalkio), 21-trisomioiden osalta löydökset olivat normaalit.

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 1:610–1:2 600 ja sikiön niskaturvotuksen määrä 0,5–2,1 mm. Tälläkin jaksolla 21-trisomioiden rakennekaikukuvauslöydökset olivat normaaleja ja 18-trisomian löydös poikkeava (plexus chorioideus-kystat ja lyhyt reisilu, perhe ei halunnut jatkotutkimuksia).

Pohdinta

NIPT:n käyttöönotto lisäsi merkittävästi jatko-tutkimuksen valinneiden määrää, ja yli puolet jatkotutkimuksista tehtiin NIPT:n avulla. Vastaavasti kajoavien tutkimusten määrä puolittui, mutta löydösten määrä kajoavaa tutkimusta kohden lisääntyi. Kajoavat tutkimukset siis kohdentuivat paremmin. Tehdyistä NIPT:istä ei saatu yhtään väärää negatiivista tulosta.

Tulokset kajoavien tutkimusten merkittävästä vähenemisestä sekä seulonnan jatkotutkimuksiin osallistumisen lisääntymisestä NIPT:n käyttöönoton jälkeen ovat yhteneviä kansainvälisten julkaisujen kanssa (7,11–15). Tosin riskiryhmään kuulumisen kriteerit ovat vaihdelleet eri maissa tehdyissä tutkimuksissa. Joissakin



KUVA 1. Varhaisraskauden aikana saadun positiivisen yhdistelmäseulontatuloksen tai sikiön lisääntyneen nisaturvotuksen (yli 3,5 mm) vuoksi tehdyt jatkotutkimukset TAYS:n äitiyspoliklinikassa ennen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönottoa ja sen jälkeen. Molemmilla tutkimusjaksoilla neljälle raskaana olevalle tehtiin myös lapsivesitutkimus istukkanäytteessä todetun kromosomimosaikismen vuoksi. NIPT:ssä ilmenneet positiiviset löydökset varmennettiin lapsivesitutkimuksella. Kolme NIPT:tä epäonnistui, minkä vuoksi tehtiin lapsivesitutkimus. Tutkimusten lukumäärät kunkin palkin yläpuolella.

tutkimuksissa riskiryhmään on sisällytetty myös aiemman kromosomipoikkeavuuden, tiedetyn geenivirheen kantajuuden tai toisen raskauskolmanneksen seulonnan perusteella jatkotutkimuksiin ohjatut (7,15).

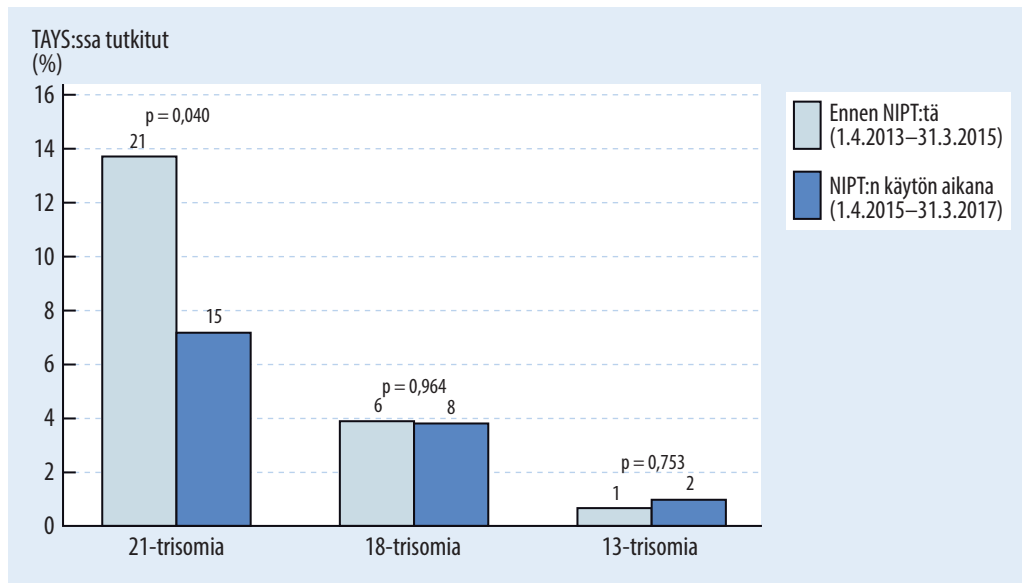
Tanskalaistutkimuksen sisäänottokriteerit vastasivat omiamme, joskin raskaana oleva ohjattiin jatkotutkimuksiin, kun riskiluku oli vähintään 1:300 (Suomessa 1:250) (11). Mielienkiintoinen ero eri maiden välillä ilmeni jatkotutkimuksiin osallistumattomien määrässä NIPT:n käyttöönoton jälkeen. Omassa tutkimuksessa 3 % ei osallistunut mihinkään jatkotutkimukseen, mikä vertautuu hyvin tanskalaisten vastaavaan lukuun (11). Sen sijaan kiinalais- ja yhdysvaltalaisutkimuksissa yli 15 % ei osallistunut jatkotutkimuksiin, kun NIPT oli käytössä (7,15). Syynä voivat olla kulttuurierot, sillä näissä tutkimuksissa jatkotutkimuksiin osallistumattomien määrä oli myös ennen NIPT:tä selvästi meidän lukuumme suurempi.

NIPT:n vaikutuksia sikiöseulonnan jatkotutkimuksiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) on sivuttu aiemmin Aikakaus-

kirjassa julkaistussa katsauksessa (3). Myös HUS:n alueella suurin osa valitsi NIPT:n, ja kajoavien tutkimusten määrät vähenivät sen käyttöönoton myötä.

Trisomiadiagnoosien määrä on aiemmissa tutkimuksissa pysynyt ennallaan tai suurentunut NIPT:n käyttöönoton jälkeen, mikä liittyy jatkotutkimuksiin osallistumisen lisääntymiseen. NIPT jatkotutkimuksena ei siis ole heikentänyt trisomioiden havaitsemista (7,12). Sen käyttöönotto ei TAYS:ssakaan vaikuttanut merkittävästi ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulonnan herkkyyteen. Tutkimuksesamme 21-trisomiaa havaittiin NIPT:n käyttöönoton jälkeen vähemmän, mikä liittyy esiintyvyyden vuosittaiseen vaihteluun.

Epäonnistuneiden NIPT:ien osuus (3 %) oli samansuuruisen kuin aikaisemmissa tutkimuksissa (0–13 %) (16). TAYS:ssa NIPT:n epäonnistuminen johtui todennäköisesti ylipainosta, jonka tiedetään vähentävän sikiöperäisen vapaan DNA:n määrää äidin verenkierrossa (17). Kahden vuoden aikana ei saatu yhtään väärää positiivista tai väärää negatiivista NIPT-tulosta.



KUVA 2. Varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan jatkotutkimusten löydökset TAYS:ssa ennen äidin verestä tehtävän sikiötestin (NIPT) käyttöönottoa ja sen jälkeen. Diagnoosimäärät kunkin palkin yläpuolella. NIPT:n käytön aikana 21-trisomioista neljä löydettiin NIPT:llä ja yksitoista kajoavalla tutkimuksella, 18-trisomioista yksi NIPT:llä ja seitsemän kajoavalla tutkimuksella. Molemmat 13-trisomiat löydettiin kajoavalla tutkimuksella.

Myös aiemmissa julkaisuissa NIPT:n herkkyys ja tarkkuus ovat olleet lähes 100 % varsinkin 21-trisomian osalta ja suuret myös 18- ja 13-trisomioiden osalta, kun NIPT:tä käytettiin riskiraskauksien jatkotutkimuksena (5,18,19).

Toistaiseksi NIPT:tä suositellaan käytettäväksi vain riskiraskauksien yhteydessä, sillä sen herkkyys on riskiryhmässä parempi kuin ensilinjan seulontamenetelmänä (16,20,21). Laajassa yhdysvaltalaisaineistossa NIPT:n todettiin ensilinjan seulontatutkimuksenakin olevan tavanomaista yhdistelmäseulontaa herkempi ja tarkempi 21-, 18- ja 13-trisomioiden löytämisessä (22). Myös positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat NIPT:tä käytettäessä trisomioiden osalta paremmat.

NIPT ei kuitenkaan korvaa varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan yhteydessä seulontasetuksen mukaisesti tarjottavaa yleistä varhaisraskauden kaikukuvasta, jolla diagnosoidaan huomattava osa raskauden ennusteeseen vaikuttavista tiloista. On arvioitu, että jopa puolet vaikeista sikiöpoikkeavuuksista pystytään diagnosoimaan tällä kaikukuvauksella (23). NIPT on myös huomattavan kallis ensilinjan seulontatutkimuksena (24,25). Kustannustehokkuu-

teen vaikuttavat toki paikalliset seulontakäytännöt ja terveydenhuoltojärjestelmät. Ulkomaisen tutkimusten tuloksia ei voi suoraan yleistää Suomeen.

NIPT:n käyttöönotto ei merkitsevästi vaikuttanut raskaudenkeskeytyksien määrään, mikä vastaa vuonna 2017 julkaistun katsausartikkelin päätelmiä (26). On arveltu, että raskaudenkeskeytysten määrä voisi lisääntyä, jos 21-trisomia löydetään NIPT:n avulla tehokkaammin. Tätä vaikutusta ei kuitenkaan havaittu katsaukseen sisällytetyissä 14 artikkelissa Pohjois-Amerikasta, Aasiasta ja Euroopasta (26).

Vuoden 2015 aikana NIPT otettiin Suomessa laajasti käyttöön. Suomessa ei ole kansallista seulontarekisteriä, joten sikiöseulontojen laadun seuranta on jäänyt seulontoja ja jatkotutkimuksia järjestävien yksiköiden vastuulle. Valta-kunnallista tietoa sikiöseulontojen osuvuudesta tai jatkotutkimuksista ei ole saatavilla. Tutkimuksemme vahvuutena onkin, että se tuottaa tietoa NIPT:n vaikutuksesta sikiöseulontojen jatkotutkimuksiin suomalaisessa seulontajärjestelmässä.

Tutkimuksemme heikkouksia ovat lyhyt tutkimusjakso ja pienehkö otoskoko arvioitaessa

harvinaisia päätapahtumia, esimerkiksi kajoaviin tutkimuksiin liittyvien komplikaatioiden ilmaantumista. Lisäksi seulontapositiivisten määrä erosi vertailuilla ajanjaksoilla. Seulontapositiivisuuden vaikuttavat riskitekijät eivät kahden jakson välillä eronneet (**TAULUKKO 2**). Onkin todennäköistä, että seulontapositiivisten määrän lisääntyminen on osin sattumaa.

Tutkimuksemme seulontapositiivisten ryhmän muodostivat kirjauskäytäntöjen vuoksi TAYS:n äitiyspoliklinikkaan neuvontaan ja mahdollisiin jatkotutkimuksiin seulontayksiköistä lähetetyt, eivät kaikki seulontapositiivisen tuloksen saaneet raskaana olevat. Seulontayksiköistä saadun 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 määrään eikä raskauksien määrään.

Neuvonnan merkitys sikiöseulontojen jatkotutkimuksissa on suuri. Sillä pyritään varmistamaan, että raskaana oleva ymmärtää, mitä tutkimuksessa voidaan saada selville. NIPT:llä tutkitaan vain 21-, 18- ja 13-trisomioita sekä sukupuolikromosomien lukumääräpoikkeavuuksia, joten negatiivinen tulos ei sulje pois muita kromosomipoikkeavuuksia. Yhdysvaltalais 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.

Lopuksi

NIPT:tä käytetään nykyään kaikissa sairaanhoitopiireissä sikiöseulontojen jatkotutkimuksena. Voidaan olettaa, että sen vaikutukset ovat

Ydinasiat

- ▶ NIPT:n käyttöönotto lisäsi varhaisraskauden yhdistelmäseulonnassa positiivisen vastauksen saaneiden osallistumista jatkotutkimuksiin.
- ▶ Tutkittavista 60 % valitsi NIPT:n jatkotutkimukseksi.
- ▶ NIPT:n käyttöönoton jälkeen kajoavien sikiötutkimusten määrät vähenivät merkittävästi ja löydökset tehtyä tutkimusta kohden lisääntyivät aiemmasta.
- ▶ NIPT:n käyttöönotto ei merkittävästi vaikuttanut varhaisraskauden yhdistelmäseulonnan herkyyteen 21-, 18- tai 13-trisomiaraskauden tunnistamisessa.

muualla Suomessa olleet samankaltaiset kuin Pirkanmaalla. Kajoamaton menetelmä on selvästi lisännyt seulontapositiivisten raskaana olevien halukkuutta osallistua jatkotutkimuksiin. 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 kansallisesti. ■

AINO-KAISA HUSU, LK

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

HANNELE LAIVUORI, apulaisprofessori, naistentautien ja synnytysopin sekä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Naistenklinikka, TAYS

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM), Helsingin Institute of Life Science (HILIFE), Helsingin yliopisto

RITVA KARHU, FT, dosentti, sairaalagenetiikka

Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

TANJA SAARELA, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Perinnöllisyyspoliklinikka, TAYS

KATI TIHTONEN, LT, naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri, perinatologian lisäkoulutus

Naistenklinikka, TAYS

KIRJALLISUUTTA

1. Valtioneuvoston asetus seulonnoista 339/2011. www.fnlex.fi.
2. Kajomaa 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;15:139–51.
5. Flöck A, Tu NC, Rüländ A, 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 non-invasive 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;37:626–33.
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;35:972–9.
14. Friel L, Czerwinski J, Singletary C. The impact of noninvasive prenatal testing on the practice of maternal-fetal medicine. *Am J Perinatol* 2014;31:759–64.
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;31:1865–72.
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. Non-invasive 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.
21. Nicolaides 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.
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. Garcia-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;19:979–91.
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;37:1281–90.
27. Wittman A, Hashmi S, Mendez-Figueroa H, ym. Patient perception of negative noninvasive prenatal testing results. *Am J Perinatol Rep* 2016;6:e391–406.

SIDONNAISUDET

Aino-Kaisa Husu ja Ritva Karhu: Ei sidonnaisuuksia

Hannele Laivuori: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter Nordics), muut sidonnaisuudet (Tutkimuskoordinaattorin palkka FinnGen-hankkeesta, jota rahoittavat Business Finland ja yhdeksän lääkeyritystä: Abbvie, AstraZeneca, Biogen, Celgene, Genentech, GSK, Merck/MSD, Pfizer ja Sanofi)

Tanja Saarela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie Oy, Terveystalo Oy)

Kati Tihtonen: Apuraha (Ferring, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ferring, LEO Pharma)

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

SUMMARY

The clinical impact of NIPT (non-invasive prenatal testing) on diagnostic testing after positive first trimester screening

BACKGROUND. NIPT (non-invasive prenatal testing) was implemented into clinical practice May 2015 at Tampere University Hospital. Our aim was to evaluate the impact of NIPT on diagnostic testing and findings after screen-positive results for the first trimester trisomy screening.

PATIENTS AND METHODS. The study population consisted of women referred to Tampere University Hospital after positive first trimester screening. We compared two periods of time April 1, 2013 – March 31, 2015 (period 1: NIPT not available) and April 1, 2015 – March 31, 2017 (period 2: NIPT available).

RESULTS. The number of women who did not choose further diagnostic procedures after a screen positive result was significantly lower in period 2 compared with period 1 (3% vs 21%, respectively). The percentage of invasive diagnostic tests (chorion villus biopsy and amniocentesis) in screen-positive women declined significantly (period 1: 79 % vs period 2: 37%). When NIPT was available, 60 % of women chose it as a test for trisomy 21.

CONCLUSIONS. Women with high risk for trisomy 21 pregnancy chose more often to attend further testing when a non-invasive option was available. Introducing NIPT into clinical practice decreased significantly the number of invasive procedures, but it did not affect the sensitivity of first trimester screening.