

Kræsjkurs i prenatalgenetikk for ikke-genetikere

Del I

NIPT

‘non invasive prenatal test’
- undersøkelse av fritt føtalt DNA

Øivind Braaten,
Overlege,
Seksjon for klinisk genetikk

Oversikt

Hva er en trisomi?

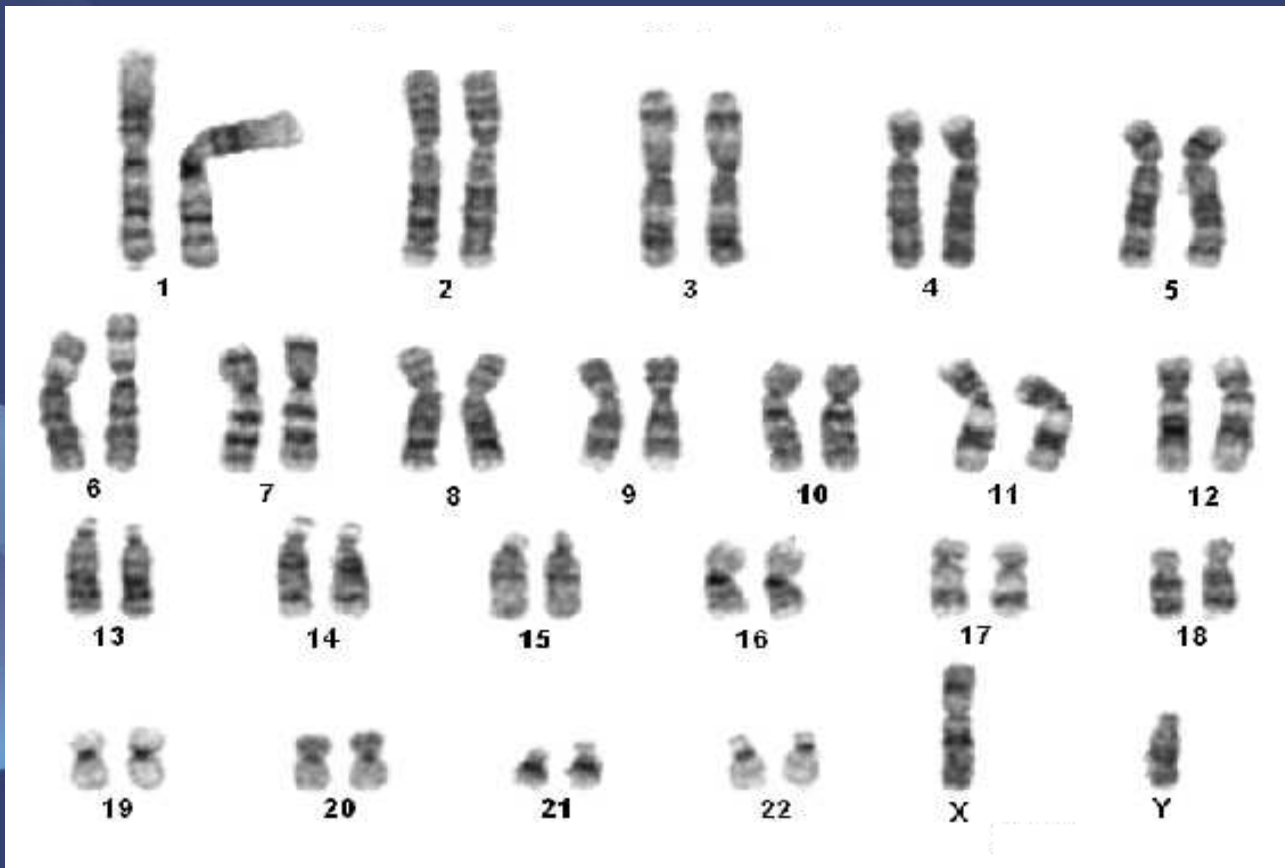
Hvordan undersøker vi DNA fra morkaken i en blodprøve fra den gravide - NIPT 'Non Invasive Prenatal Test'

Hvor sikre er vi på et prøvesvar?

- positivt prediktiv verdi/ utsagnskraften til en test



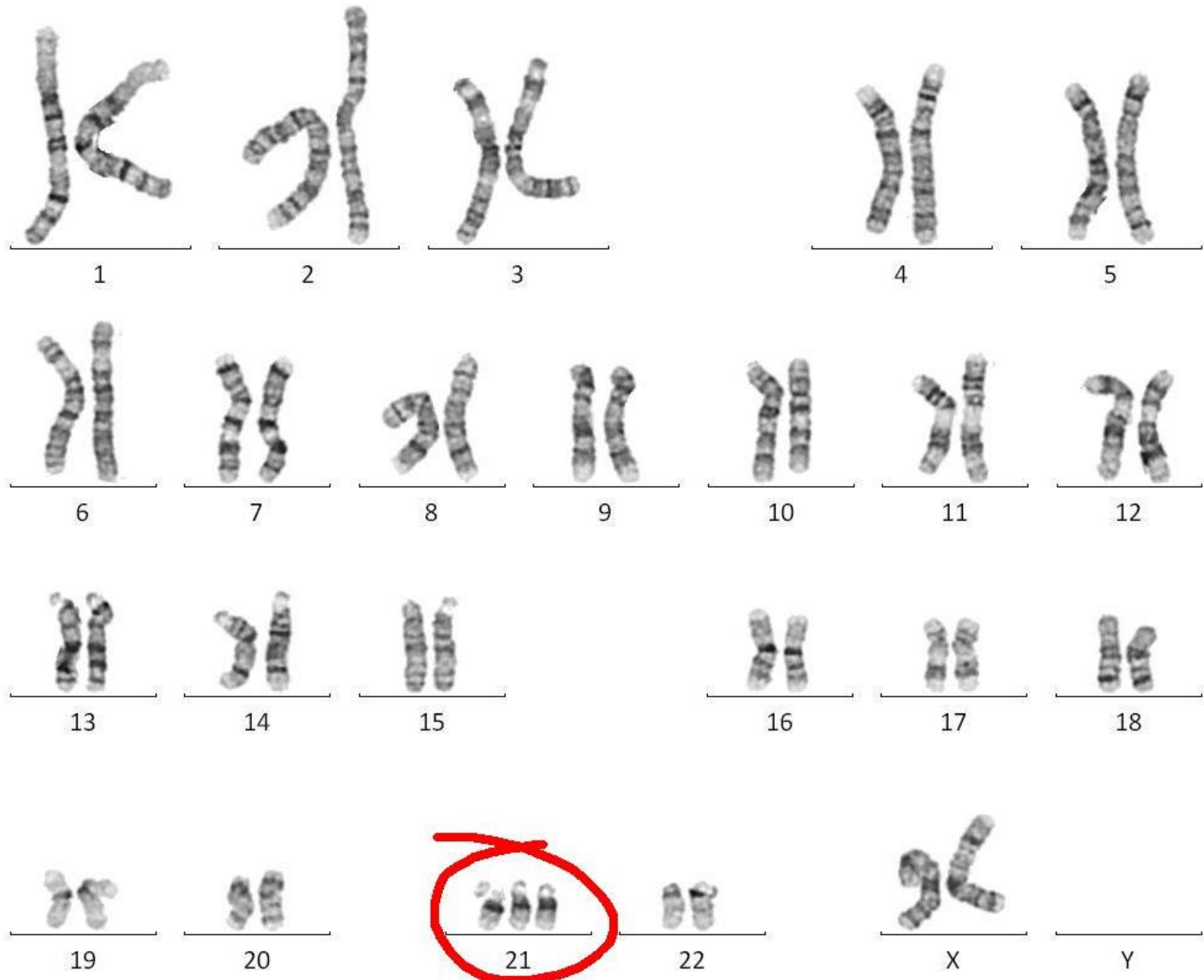
Kromosomene



Hvordan blir det tre kromosomer

Tre kromosomer istedenfor et par kalles en trisomi. Trisomi 21 – tre av kromosom 21 – er Down syndrom.

Down syndrome karyotype



Trisomier

Tre av kromosom 21 er trisomi 21, Down syndrom.

Tre av kromosom 13 er trisomi 13, Patau syndrom.

Tre av kromosom 18 er trisomi 18, Edwards syndrom.

Sannsynligheten for trisomier øker med den gravides alder.

Patau's syndrome. (Trisomy 13)



Copyright the Lucina Foundation, all rights reserved.

Copyright the Lucina Foundation, all rights reserved.

Hvordan blir det tre kromosomer

Ved kjønnscelledelingen hos den gravide (eller hennes partner), sender cellen normalt det ene kromosomet i et kromosompar til én kjønnselle, og det andre kromosomet i paret til en annen kjønnselle.

Det kan skje at cellen sender begge kromosomene i paret til én kjønnselle. Når denne kjønnsellen kommer sammen med en kjønnselle fra partneren, blir det tre kromosomer istedenfor et nytt par.

Trisomier

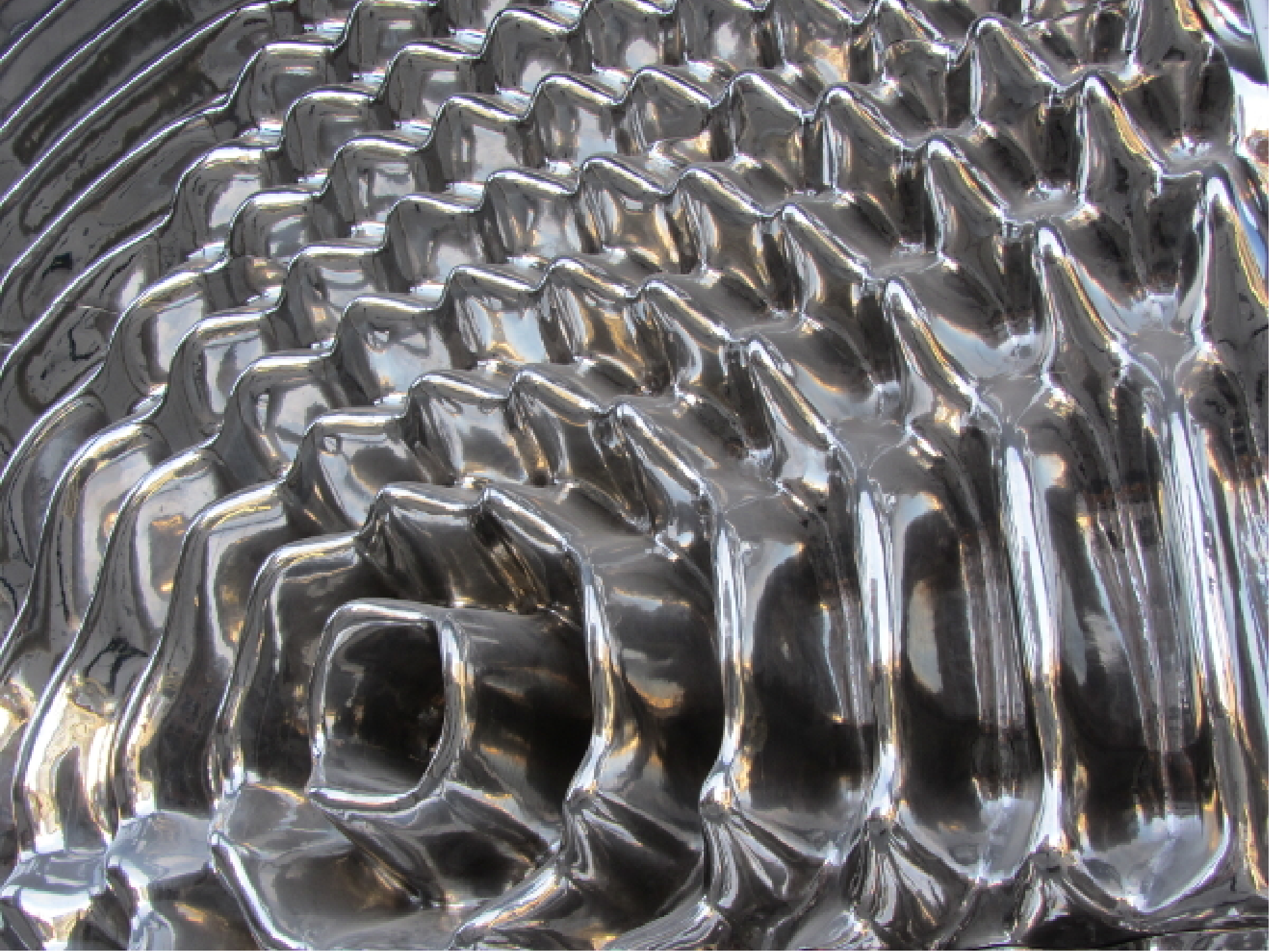
Sannsynligheten for at fosteret/ barnet skal få en trisomi (eks Down syndrom) øker med den gravides alder.

Ved 38 års alder er den ca $\frac{3}{4}$ %, ved 44 års alder drøyt 4 %.

‘Det var ikke din skyld’

En trisomi er oppstått i en kjønnselle før de er blitt gravide.

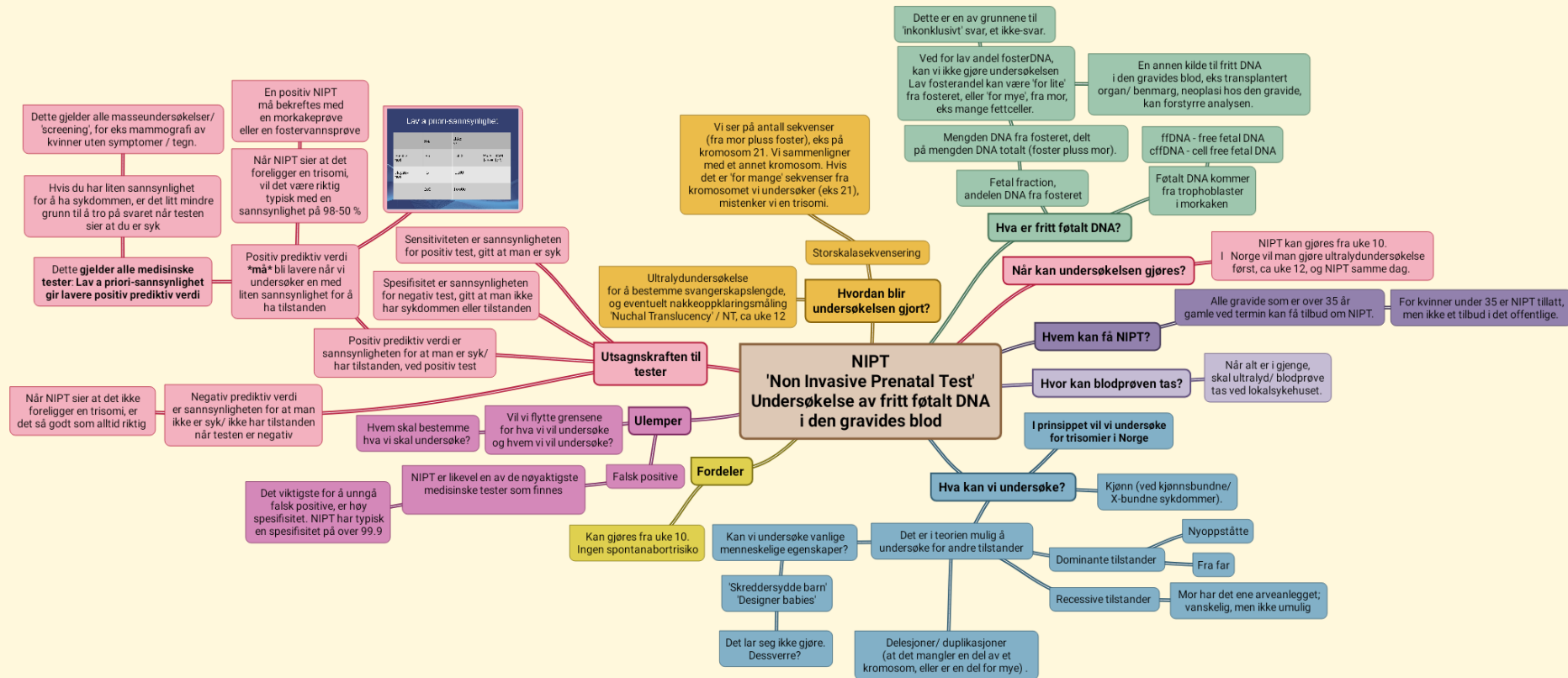
Ikke noe hun eller de har gjort i svangerskapet har ført til trisomien.



Undersøkelse av fritt føtalt DNA

NIPT

- 'non invasive prenatal test'



Hvem? Hvor? Hvordan?

HVOR og HVA og HVEM og HVORDAN
bodde i et hus ved Jordan

- SPØRREREGLE av André Bjerke

I KEEP six honest serving-men
(They taught me all I knew);

Their names are What and Why and When
And How and Where and Who.

- I Keep Six Honest Serving Men, Rudyard Kipling

Hvem kan få tilbud om NIPT?

Kvinner som er over 35 år* gamle ved termin, kan få tilbud om NIPT.

For kvinner som er yngre, er NIPT tillatt, men ikke et tilbud i det offentlige helsevesenet.

* Inntil videre vil aldersgrensen fortsatt være 38 år, pga for liten ultralydkapasitet.

Hvor kan man få gjort NIPT?

NIPT er planlagt gjort på lokalsykehus, som en pakke med ultralydundersøkelse i uke 12, og blodprøve for å undersøke fritt føtalt DNA (NIPT).

Når får hun svaret?

Vi regner med en svartid på 7-10 dager





NIPT

Non Invasive Prenatal Test

NIPT – ‘non invasive prenatal test’

I blodet til en gravid kvinne er det fragmenter av fritt DNA.

De fleste fragmentene er fra den gravide. Omtrent 5-15 % av DNAfragmentene er fra trofoblaster fra morkaken.

I prinsippet er dette det samme DNA'et som hos fosteret.

For lite fosterDNA?

Hvis det er for lite fosterDNA, vil vi ikke kunne gjøre undersøkelsen.

Det gir et ikke-svar, et inkonklusivt svar.

Det kan skyldes at svangerskapet er kommet kortere enn antatt, eller at det er forholdsmessig 'for mye' DNA fra den gravide. (En mulighet er at hun har mange fettceller som slipper ut DNA, høy kroppsmasseindeks).

NIPT – ‘non invasive prenatal test’

Vi kan påvise disse DNAfragmentene fra 4-5 ukers graviditet.

DNAfragmentene fra morkaken er borte fra den gravides blod noen timer etter fødsel.

Hva kan vi undersøke med fritt føtalt DNA?

Fritt føtalt DNA er akkurat det: DNA.

Vi kan undersøke det vi kan undersøke annet DNA for.

Vi kan ikke undersøke det vi ikke kan undersøke i annet DNA.

NIPT - aneuploidier

Ploid/ ploidi er et laget ord, som betyr antall sett kromosomer.

Mennesker er diploide, og har to/ et par av alle kromosomene.

Eu- betyr god, bra (som i eks eufori)

A- eller an- betyr ikke (som i an-emi, 'ikke-blod')

Aneuploidi betyr at man ikke har det vanlige antall kromosomer, eks trisomi.

NIPT for anueploidier

Vi gjør storskalasekvensering, hvor vi først kopierer DNA'et mange ganger.

Hvert kromosom har sekvenser spesifikke for det kromosomet.

Vi sammenligner antall sekvenser av fritt DNA (mor pluss foster) med antall for et annet kromosom.

Hvis det er 'for mange' sekvenser fra eks kromosom 18, mistenker vi en trisomi.

Vakre og intelligente barn

Kan man få 'designer babies'/ skreddersydde barn:

Kreative, intelligente, vakre, musikalske og omsorgsfulle?

Vakre og intelligente barn

Nei.

Vi kjenner ikke til hvilke gener som gjør oss vakre og intelligente.

Og hvis vi gjorde det, måtte vedkommende kvinne bli gravid noen hundre eller tusen ganger for at alt skulle klaffe.

(Hva med kunstig befruktning?

Typisk 10 – 20 egg. Som ikke er nok.)

NIPT gir oss ikke skreddersydde barn.

Jeg vil bare ha et friskt barn

Jeg vil bare ha et friskt barn.
Kan dere ikke teste for alt?

Jo flere tester, jo bedre
vs
Ulyssessyndromet



Fosteret har trisomi 18

Fosteret har trisomi 18

Men - er dere
helt, helt, helt
sikre på det?



Utsagnskraften til en test

Hvis testen sier at jeg er syk, da er jeg vel syk?

LETTERS

SIR KARL POPPER, SWANS, AND GPS

Think it possible you may be mistaken

L Sam Lewis *GP trainer*

Surgery, Newport SA42 0TJ, UK

Few experiences are worse than a missed cancer diagnosis, but being missed by doctors who persistently refused to consider it possible is one. Doctors do not diagnose what they have not thought of. Berghmans' cancer was diagnosed by "a thoughtful neurosurgery assistant . . . willing to look beyond the lower back."¹

Patients may forgive errors, but not when the doctor-patient relationship is poor. A doctor who is not listening, uncaring, or dismissive is liable to be sued.

Bayesian thinking is more appropriate than Popper's falsifiability paradigm. Common things commonly occur; unlikely events need extraordinary evidence. The bird outside your window is a sparrow not a canary. How do we recognise the canary?

Berghmans' case should not encourage more "inappropriate" referrals. Serious rare possibilities should be "ruled out" by sensitive tests or "ruled in" by specific tests. Careful re-taking of the history (plus blood tests and scans if red flags are present or the patient doesn't improve) is most likely to spot rarer causes.

This salutary story should inspire us to improve consulting diagnostic skills, particularly our feelings, attitudes, and expectations. I recommend reading *How Doctors Think*² and wonder if the *BMJ* sequel might be *How Patients Feel*.

Competing interests: None declared.

1 Berghmans R, Schouten HC. Sir Karl Popper, swans, and the general practitioner. *BMJ* 2011;343:d5469 (3 October.)





**CAUTION
ROUGH
ROAD**

We Can Only Please
One Person Per Day

Today Is Not Your Day

And Tomorrow Does
Not Look Good Either

Positive og negative

	Syk	Ikke syk	
Positiv test	Sant positiv	Falskt positiv	
Negativ test	Falskt negativ	Sant negativ	

Falsk positive

Alle medisinske undersøkelser gir falsk positive.

Masseundersøkelser/
screeningundersøkelser/ undersøkelser av
folk med liten sannsynlighet for å ha
tilstanden eller sykdommen, vil ha flere
falsk positive.

Falsk positive, mulige grunner

‘Vanishing twin’ – det var opprinnelig et tvillingsvangerskap

Mosaikk i morkaken, forskjellige cellelinjer, en cellelinje har trisomi, men fosteret har ikke

Veldig sjelden, en svulst hos mor, en svulst som har celler med trisomi

Men alle masseundersøkelser
har falsk positive svar...



Falsk positive

Liten a priori-sannsynlighet for tilstanden, gir flere falsk positive.

Dette gjelder kliniske undersøkelser,
billeddiagnostikk,
laboratorieundersøkelser...

Ingen medisinsk undersøkelse kan unngå det.

Høy a priori-sannsynlighet

	Syk	Ikke syk	
Positiv test	95	5	$95 / 95 + 5 = 0.95$
Negativ test	5	95	
	100	100	

Sensitivity

The probability of a positive test, given that you know you have the disease.

(A question almost nobody is interested in knowing the answer to).

Also: The proportion of positive tests among the diseased.

Specificity

The probability of a negative test given that you know you do not have the disease in question.

Or:

The proportion of the non-diseased with a negative test.

Predictive value

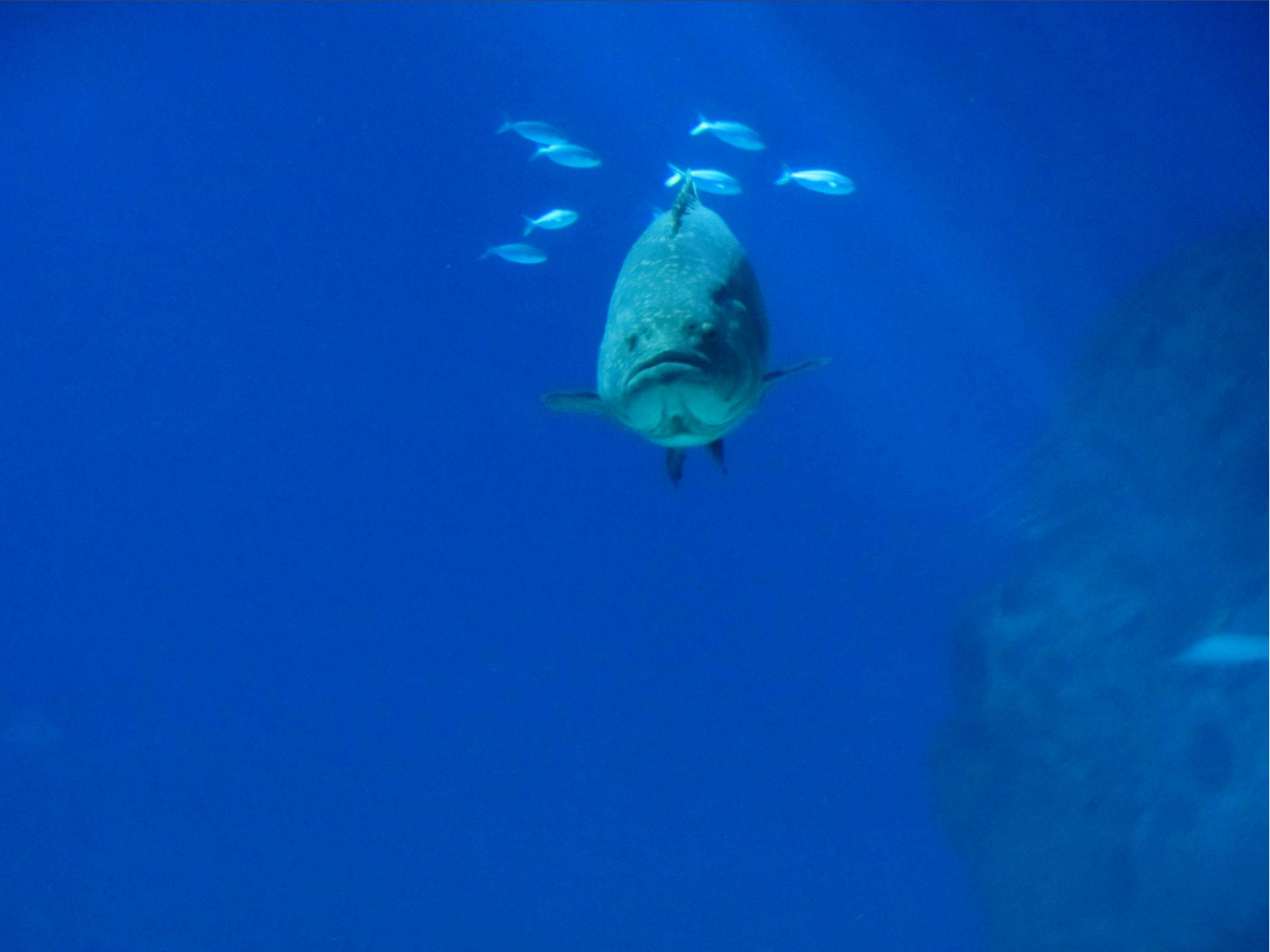
What we are usually interested in, is the predictive value of the test.

This figure is an answer to the question:
So the test is positive (says I am ill), but what is the probability that is really true?

Sensitivity vs predictive value

- ‘Then you should say what you mean,’ the March Hare went on.
- ‘I do,’ Alice hastily replied; ‘at least--at least I mean what I say--that's the same thing, you know.’
- ‘Not the same thing a bit!’ said the Hatter. ‘You might just as well say that “I see what I eat” is the same thing as “I eat what I see”!’
- ‘You might just as well say,’ added the March Hare, ‘that “I like what I get” is the same thing as “I get what I like”!’
- ‘You might just as well say,’ added the Dormouse, who seemed to be talking in his sleep, ‘that “I breathe when I sleep” is the same thing as “I sleep when I breathe”!’

— Lewis Carroll



Positive og negative

	Syk	Ikke syk	
Positiv test	Sant positiv	Falskt positiv	
Negativ test	Falskt negativ	Sant negativ	

Høy a priori-sannsynlighet

	Syk	Ikke syk	
Positiv test	95	5	$95 / 95 + 5 = 0.95$
Negativ test	5	95	
	100	100	

Lav a priori-sannsynlighet

	Syk	Ikke syk	
Positiv test	95	500	$95 / 95 + 500 = 1 / 6 = 17 \%$
Negativ test	5	9500	
	100	10 000	

Økt sannsynlighet for trisomi

Hvis en gravid/ et par får påvist en økt sannsynlighet for en trisomi, vil vi tilby en morkakeprøve eller en fostervannsprøve for å avklare.

En fostervannsprøve eller morkakeprøve
innebærer en spontanabortrisiko på
opptil 0.5 %.

Morkakeprøve

‘Chorionic villus sample’, CVS
Chorionic villous biopsy
Placentabiopsi

Morkakeprøve

CVS - 'chorionic villus biopsy'

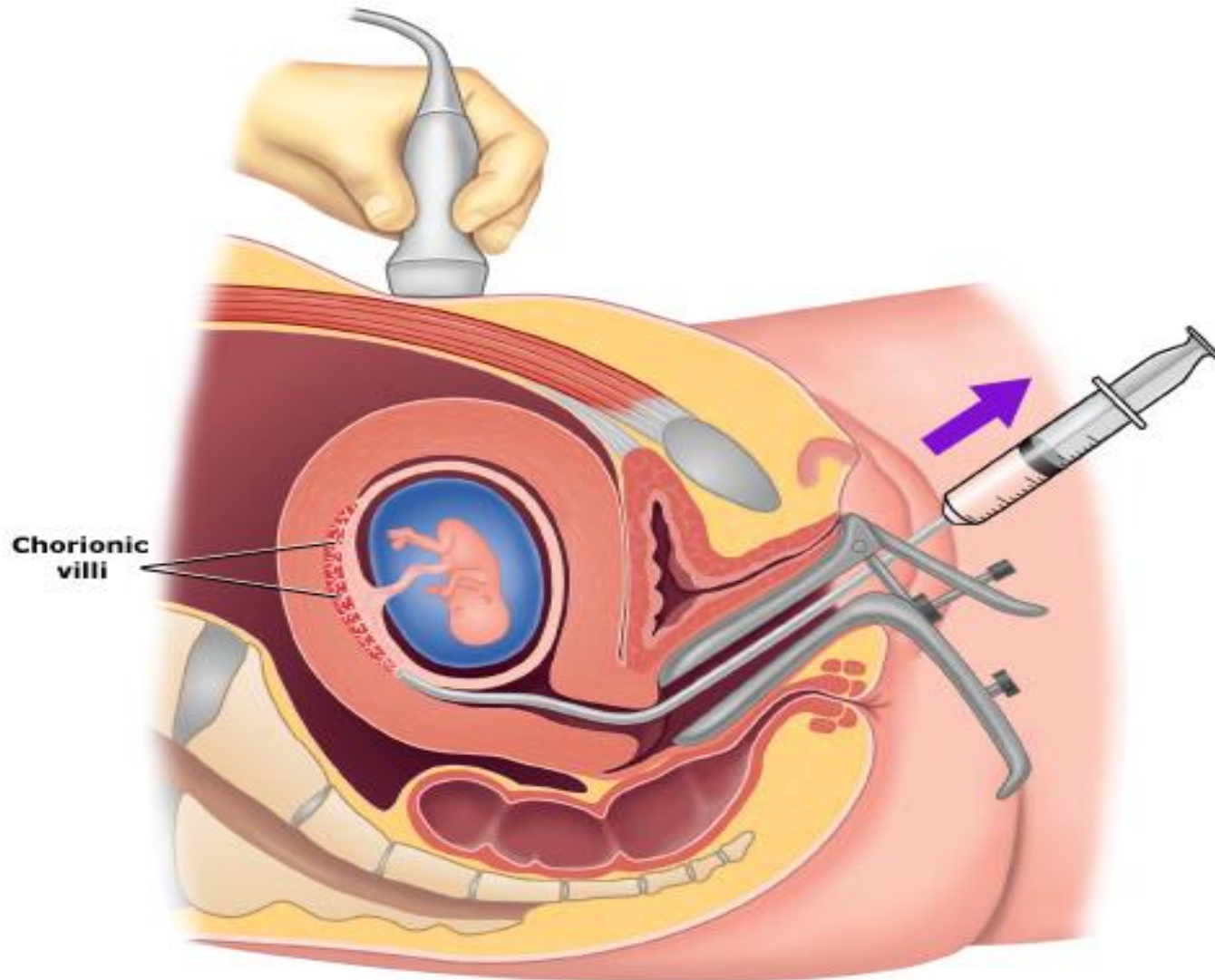
Blir gjort etter elleve fullgatte ukers svangerskap, regnet fra første dag i siste menstruasjon

Medfører en spontanabortrisiko på 0.5 %

Morkakeprøve

Morkakeprøve blir gjort enten
Transabdominalt – med en nål gjennom
maveskinnet (vanligst)
eller
Transvaginalt – med et plastkateter opp
gjennom skjeden og livmorhalskanalen

Morkakeprøve (CVS)



Fostervannsprøve

Amniocentese

Fostervannsprøve

Fostervannsprøve blir gjort etter femten fullgatte svangerskapsuker.

Fostervannsprøven medfører en spontanabortrisiko på 0.5 %.

Fostervannsprøve

Man stikker en nål gjennom huden på maven/
buken, inn gjennom amnion.

Man tapper 10-15 ml fostervann,
sentrifugerer, henter ut celler og ekstraherer
DNA.



Hva handlet dette om?

- En trisomi oppstår når det kommer med et ekstra kromosom ved kjønnscedeling
- NIPT - 'non invasive prenatal test' – er undersøkelse av DNA fra morkaken i den gravides blod
- Utsagnskraften til en test - positivt prediktiv verdi – er lavere hvis tilstanden er sjelden

End

