

Implementering av ikke-invasiv prenatal testing i europeiske land.

Luna Davanger.

Veiledere: Jorunn Drageset og Åshild Lunde, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, UiB.

Masteroppgave i genetisk veiledning.

Masterprogram i helse og samfunn.

Institutt for global helse og samfunnsmedisin, UiB.

Vårsemester, 2022.



Forord

For meg er dette prosjektet meget interessant, og det er motiverende å kunne bidra med kunnskap rundt implementering av ikke-invasiv prenatal testing i europeiske land. Som kvinne befinner jeg meg i en situasjon hvor dette tilbudet kan få direkte innvirkninger på mine valgmuligheter, og er et tilbud som jeg selv ønsker skal være tilgjengelig.

Jeg tror at behovet for veiledning og kompetanse innen fosterdiagnostikk vil øke, da etterspørselen trolig vil bli større. De gravide som ønsker fosterdiagnostikk, vil også kunne ha behov for genetisk veiledning, som ofte gis av genetiske veiledere. Som fremtidig genetisk veileder er det spennende å få være med på noe som er helt nytt.

Jeg vil takke mine veiledere Jorunn Drageset og Åshild Lunde, for et godt samarbeid, med bidrag til informasjon, interessante diskusjoner og konstruktive tilbakemeldinger underveis i dette masterprosjektet. Det samme gjelder for mine ressurspersoner fra Avdeling for medisinsk genetisk, Andrea Fotland Krohn-Hansen, Ida Wiig Sørensen og Elin Overaa Eriksen.

Innholdsfortegnelse

1.0 Introduksjon	1
1.1 Bakgrunn	3
1.2 Hensikt og problemstillinger	5
1.2.1 Hensikt	5
1.2.2 Problemstillinger	6
1.3 Begrepsavklaringer.....	6
1.4 Indikasjon for NIPT og invasive tester.....	7
1.4.1 Indikasjon for fosterdiagnostikk.....	8
1.4.2 Invasive tester	9
1.5 Oppgavens disposisjon og struktur	10
2.0 Metode.....	11
2.1 Valg av forskningsdesign og systematisk tilnærming.....	11
2.2 PICO-skjema og formulering av problemstilling	13
2.3 Datainnsamling	13
2.3.1 Elektroniske databaser.....	14
2.3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	14
2.3.3 Søkestrategi og søkeord.....	16
2.3.4 Tilleggssøk og supplement	20
2.4 Vurdering og protokollføring	20
2.4.1 Flytskjema, fjerning av dubletter og screening.....	21
2.4.2 Kritisk vurdering: lesing og kvalitetsvurdering av artikler.....	22
2.5 Etske hensyn.....	23
3.0 Presentasjon av resultater	24
3.1 Planlegging og implementering av NIPT	24
3.2 Organisering og finansiering av NIPT	26
3.3 Informasjon og veiledning.....	30
3.4 Endring av antall invasive undersøkelser	32
4.0 Diskusjon	34
4.1 Diskusjon av funnene	34
4.1.1 Planlegging og implementering av NIPT	34
4.1.2 Organisering og finansiering av NIPT	36
4.1.3 Informasjon og veiledning.....	39
4.1.4 Endring av antall invasive undersøkelser	40
4.2 Styrker og begrensninger ved metoden.....	41

4.2.1 Validitet og reliabilitet.....	42
5.0 Konklusjon og implikasjoner for praksis	44
5.1 Videre forskning	45
Referanser:.....	46

Vedlegg:

Vedlegg 1: PICO-skjema

Vedlegg 2: Dokumentasjon av søk i UpToDate

Vedlegg 3: Dokumentasjon av søk i BMJ Best Practice

Vedlegg 4: Dokumentasjon av søkestrategi i PubMed

Vedlegg 5: Dokumentasjon av søkestrategi i EMBASE

Vedlegg 6: Dokumentasjon av søkestrategi i Medline

Vedlegg 7: Dokumentasjon av søkestrategi i CINAHL

Vedlegg 8: PRISMA-flytskjema

Vedlegg 9: Tabell A: Oversikt og forklaring av CASP-score

Vedlegg 10: Tabell B1: Oppsummering av de inkluderte artiklene

Vedlegg 11: Tabell B2: Oppsummering av de inkluderte artiklene

Vedlegg 12: Tabell B3: Oppsummering av de inkluderte artiklene

Sammendrag

Innledning

Hensikten med studien er å danne en oversikt over hvordan andre europeiske land med tilsvarende helsevesen har implementert ikke-invasiv prenatal testing. Studien ønsker å besvare hvordan landene har planlagt, undersøkt og gjennomført implementasjon av ikke-invasiv prenatal testing som screeningmetode, samt hvilken informasjon og veiledning som er gitt de gravide, og hvilken påvirkning dette hadde på antall invasive undersøkelser.

Metode

Metoden tar utgangspunkt i kvantitativ forskning, og studiedesignet er en litteraturstudie med systematisk tilnærming. Litteraturen ble samlet inn fra PubMed, EMBASE, Medline og CINAHL, og sortert via Rayyan. Alle inkluderte artikler ble kritisk vurdert.

Resultater

Gjennom litteratursøket, ble 11 artikler inkludert i litteraturstudien. Disse omhandler seks land som har implementert ikke-invasiv prenatal testing i varierende grad.

Nederland og Storbritannia gjennomførte landsomfattende implementeringsstudier, mens andre land innførte tilbudet ved enkeltsentre eller sykehus. I alle landene ble gravide veiledet av en jordmor gjennom førstetrimester undersøkelsen, hvor det ble gitt informasjon rundt fordeler, ulemper og risiko. Tilbudet blir i de fleste tilfeller finansiert av staten, og tilbys gratis til gravide. I alle landene vises det til stor nedgang i invasive tester etter implementasjon av det ikke-invasive tilbudet, på mellom 50 % og 62 %.

Konklusjon

Ikke-invasiv prenatal testing har blitt implementert i flere europeiske land, hvor det tilbys gjennom det offentlige helsevesenet, som dekker de fleste kostnadene. Alle gravide får tilstrekkelig veiledning om screeningprogrammet av helsepersonell. Implementasjon av ikke-invasiv prenatal testing gir en tydelig nedgang i utførte invasive prøver.

Nøkkelord

Ikke-invasiv prenatal testing, Primær screeningmetode, Nasjonalt screeningprogram, Aneuploidiscreening, Implementeringsstudier, Genetisk veiledning.

Abstract

Introduction

The purpose of this study is to form an overview of how other European countries with similar health care have implemented non-invasive prenatal testing. The study wants to answer how other countries have planned, investigated, and implemented non-invasive prenatal testing as a screening method, as well as what information and counselling has been given to pregnant women, and what impact this had on the number of invasive tests.

Methods

Quantitative research methods, and literature review with a systematic approach as study design. Literature was collected from PubMed, EMBASE, Medline and CINAHL, and sorted using Rayyan. All included articles were critically reviewed.

Results

11 articles were included through the literature search. These cover six countries that have implemented non-invasive prenatal testing. The Netherlands and the United Kingdom conducted nationwide implementation studies, while other countries introduced it at individual centres or hospitals. Pregnant women were supervised by a midwife through the first trimester survey, which provided information on the benefits, disadvantages, and risks. It is in most cases financed by the state offered free of charge. All the countries show a large decrease in invasive tests after implementation of non-invasive prenatal testing, of between 50 % and 62 %.

Conclusion

Non-invasive prenatal testing has been implemented in several European countries, where it is offered through the public health service. All pregnant women receive adequate counselling on the screening program from healthcare professionals. Implementation of non-invasive prenatal testing provides a clear decrease in invasive tests performed.

Keywords

Non-invasive prenatal testing, Primary screening method, National screening program, Aneuploidy screening, Implementation studies, Genetic counselling.

1.0 Introduksjon

Fosterdiagnostikk er et fagfelt i stadig endring, og har som hensikt å utrede fostre som har økt risiko for genetiske avvik. Ifølge Regjeringen (2020), vedtok Stortinget endringer i *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m.* (vil heretter betegnes som bioteknologiloven) den 26. juni 2020, som har stor betydning for den fremtidige svangerskapsomsorgen i Norge. Disse lovendringene er gjeldende fra 1. juli 2020, og sier at alle gravide skal få tilbud om en ultralydundersøkelse i første trimester. I tillegg vil noninvasive prenatal testing [NIPT] for trisomi 21, trisomi 18 og trisomi 13, bli tillatt for alle. Det er imidlertid kun dem som er over 35 år ved termin eller som av andre grunner har rett på fosterdiagnostikk, som vil ha krav på NIPT gjennom den offentlige helsetjenesten (Regjeringen, 2020).

Ifølge bioteknologiloven (2003, § 4-4) har kvinner ved fosterdiagnostikk krav til informasjon og genetisk veiledning:

Ved fosterdiagnostikk skal kvinnen eller paret før undersøkelsen gis informasjon som blant annet skal omfatte at undersøkelsen er frivillig, hvilken risiko som er forbundet med gjennomføringen av undersøkelsen, hva undersøkelsen kan avdekke og hvilke konsekvenser dette kan få for barnet, kvinnen, paret og familien. Dersom det er mistanke om genetisk sykdom skal kvinnen eller paret også gis genetisk veiledning.

Hvis undersøkelsen viser at fosteret kan ha en sykdom eller et utviklingsavvik, skal kvinnen eller paret gis informasjon og genetisk veiledning om den aktuelle sykdommen eller funksjonshemmingen, samt om gjeldende rettigheter og aktuelle hjelpetiltak.

I tillegg er det krav om skriftlig samtykke i forkant: «Før fosterdiagnostikk, jf. § 4-1 foretas, må den som skal undersøkes, gi skriftlig samtykke» (Bioteknologiloven, 2003, § 4-3).

Fraser (1974) definerer genetisk veiledning følgende:

Genetic counseling is a communication process which deals with the human problems associated with the occurrence or risk of occurrence of a genetic

disorder in a family. This process involves an attempt by one or more appropriately trained persons to help the individual or family to: (1) comprehend the medical facts including the diagnosis, probable course of the disorder, and the available management, (2) appreciate the way heredity contributes to the disorder and the risk of recurrence in specified relatives, (3) understand the alternatives for dealing with the risk of recurrence, (4) choose a course of action which seems to them appropriate in view of their risk, their family goals, and their ethical and religious standards and act in accordance with that decision, and (5) to make the best possible adjustment to the disorder in an affected family member and/or to the risk of recurrence of that disorder (s. 637).

I senere tid er det kommet nyere definisjoner av genetisk veiledning, men denne er fremdeles ofte brukt.

Disse endringene i bioteknologiloven har konsekvenser for den nasjonale svangerskapsomsorgen i Norge, da tilbudet om fosterdiagnostikk utvides. Det vil si at alle gravide skal få tilbud om tidlig ultralyd, og at kvinner med krav på fosterdiagnostikk skal få tilbud om NIPT som primær screeningmetode. I tillegg kan alle gravide som ikke oppfyller kravene til fosterdiagnostikk, få tilgang på NIPT gjennom private klinikker med statlig godkjenning, jamfør bioteknologiloven (2003, § 7-1).

Det at NIPT blir tilgjengelig for alle gravide, vil medbringe store økonomiske konsekvenser som økte kostnader for det norske helsevesenet, og øke behov for utstyr i laboratoriene og opplæring av kvalifisert helsepersonell. Dersom NIPT blir tilbudt alle gravide, og en større andel får høy risiko for trisomi 21, 18 eller 13 hos fosteret, vil flere kvinner muligens velge invasive tester for å bekrefte kromosomforandringen. Dette kan være blant de utilsiktede samfunnsmessige og sosiale følgene som kan oppstå. Andre konsekvenser kan tenkes å være at flere velger å ta abort dersom det blir kjent at fosteret har en kromosomforandring.

1.1 Bakgrunn

Denne masteroppgaven fokuserer på implementering av NIPT i Norge, og temaet for denne oppgaven er fosterdiagnostikk. Ifølge Helsenorge (2022) inngår fosterdiagnostikk blant annet i tidlig ultralydundersøkelse eller invasive prøver som fostervannsprøve eller morkakeprøve. Det er også mulig å få informasjon om fosterets egenskaper ved å gjennomføre NIPT eller noninvasive prenatal diagnosis [NIPD], og begge testene analyserer fritt DNA fra foster i blodprøve fra den gravide. Dette kan også regnes som fosterdiagnostikk.

Ifølge Helsenorge (2022) kan man i Norge få tilbud om NIPD dersom det er en økt sannsynlighet for at paret vil få et barn med alvorlig, monogent arvelig sykdom. I de fleste tilfeller er det snakk om en genfeil som kan gi alvorlig sykdom, og genfeilen kan følge en autosomal dominant- eller autosomalt recessiv arvegang. NIPD skiller seg fra NIPT, ved at man med NIPD utreder fosteret for kjente alvorlige genfeil, mens NIPT brukes til å screene for kromosomforandringer hos fosteret. Downs syndrom (trisomi 21), Edwards syndrom (trisomi 18) og Pataus syndrom (trisomi 13) er en kromosomforandring, som betyr at fosteret har en ekstra kopi av kromosom 21, 18 eller 13 (Helsenorge, 2022).

NIPT er en screeningmetode som ble etablert for over 10 år siden (ven der Meij et al., 2019, s. 1091), hvor hensikten med testen er å avdekke fosterets risiko for trisomi 21, 18 eller 13. I tillegg vil dette kunne gi den gravide og eventuelle partner valg om reproduksjon. Etter hvert som teknologien har utviklet seg og blitt mer treffsikker, har også potensialet til genetisk utredning ved fosterdiagnostikk økt i takt med mulighetene innen det genetiske fagfeltet.

Ifølge Salvesen et al. (2022), var argumentet for å introdusere NIPT, at cellefritt DNA screening kunne erstatte invasive prosedyrer, og redusere risikoen for prosedyrerelaterte spontane aborter (s. 578).

Etter hvert som det blir vanligere å utføre helgenomsekvensering av NIPT, som betyr at fosterets fullstendige DNA analyseres, vil man få tilgang på store mengder med informasjon. Dette vil være utenfor det som er tillatt å teste for med dagens retningslinjer i Norge. Her kan det bli aktuelt å diskutere konsekvensene at dette på et samfunnsnivå, da helgenomsekvensering av NIPT kan reise flere etiske spørsmål som

strekker seg lengre enn å potensielt øke antall utførte invasive prøver, men kan også handle om blant annet å sortere bort fostre med kromosomforandringer og andre tilstander som kan føre til nedsatt funksjonsevne, eller velge å ta abort kun basert på fosterets kjønn.

I Norge er det etablert et restriktivt og strengt lovverk, som regulerer bruk av bioteknologi, herunder bioteknologiloven. I bioteknologilovens formålsparagraf, står det følgende:

Formålet med denne loven er å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle. Dette skal skje i samsvar med prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskelige rettigheter og personlig integritet og uten diskriminering på grunnlag av arveanlegg basert på de etiske normer nedfelt i vår vestlige kulturarv (Bioteknologiloven, 2003, § 1-1).

I en rapport utarbeidet av Helsedirektoratet fra november 2020, med tittelen «Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralyd i første trimester», som er forfattet av sentrale aktører i både de fostermedisinske og medisinsk-genetiske miljøene, er det klart at man ønsker forskning som kvalitetssikrer og evaluerer tilbudet (Helsedirektoratet, 2020).

På bakgrunn av dette, planlegger Helse Bergen et tredelt forskningsprosjekt som et bidrag til prosessen rundt innføring av tidlig ultralyd til alle gravide og utvidet bruk av NIPT. Helse Bergen sitt prosjekt er fremdeles tidlig i planleggingsfasen, og det er behov for ytterligere kunnskap om andre lands erfaringer med innføring av NIPT og tidlig ultralyd i regi av et offentlig helsevesen. Per dags dato finnes det ingen systematiske oversiktsartikler eller Meta-analyser som tar for seg og oppsummerer hvordan europeiske land har implementert NIPT og tidlig ultralyd. Det oppstår dermed et kunnskapshull innen dette temaet, og dette prosjektet kan bidra til ny kunnskap om noe som nylig er iverksatt i Norge.

1.2 Hensikt og problemstillinger

Her vil jeg kort presentere prosjektets hensikt og problemstillinger med tilhørende forskningsspørsmål for å utdype og avklare problemstillingen.

1.2.1 Hensikt

Dette prosjektet skal gi økt kunnskap om hvordan det kan være mest hensiktsmessig å implementere NIPT til alle gravide. Her vil det være sentralt å undersøke ulike aspekter ved implementeringen av NIPT som primær screeningmetode innen fosterdiagnostikk i andre europeiske land.

Det kan være interessant å utrede de utilsiktede konsekvensene, som for eksempel om det er en økt bruk av invasive prøver, dersom andel falske positive tester er høy.

Hensikten med litteraturstudien er å danne en kunnskapsoppsummering over screeningtilbudet, og hvordan andre europeiske land med sammenlignbare helsevesen har implementert NIPT i regi av den offentlige svangerskapsomsorgen. Målsettingen er at kunnskap som fremkommer gjennom denne litteraturstudien, vil kunne ha stor nytte for helsepersonell som møter de gravide i sin kliniske praksis, og som jobber i spesialisthelsetjenesten hvor NIPT blir utført.

På grunn av oppgavens omfang, ser jeg det nødt til å gjøre noen begrensninger for å gjøre oppgavens tema mer presist. Derfor skal litteraturstudien kun fokusere på implementeringen av NIPT-tilbudet, og ikke tidlig ultralyd. Forskningsartikler som ser på NIPT i tillegg til ultralyd vil kunne være aktuelle, da disse undersøkelsene ofte utføres sammenhengende som førstetrimester undersøkelser. Studier som omhandler NIPD eller noninvasive prenatal screening [NIPS] blir heller ikke utelukket, da denne teknologien inngår i NIPT generelt.

1.2.2 Problemstillinger

Studien har følgende problemstillinger:

1. Hvordan er implementering av NIPT planlagt, undersøkt eller gjennomført som screeningmetode i prenatal diagnostikk i ulike europeiske land?

Forskningsspørsmål:

- a) Er NIPT blitt implementert som offentlig tilbud om fosterdiagnostikk?
 - b) Hvordan er NIPT-tilbudet organisert og finansiert?
2. Hvilken informasjon og veiledning blir gitt i forbindelse med tilbud om NIPT?
 3. Er det blitt en endring i antall invasive undersøkelser i ulike europeiske land etter implementering av NIPT?

1.3 Begrepsavklaringer

Fosterdiagnostikk

Bioteknologiloven (2003, § 4-1) definerer fosterdiagnostikk følgende:

Med fosterdiagnostikk forstås i denne lov 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.

Ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen anses ikke som fosterdiagnostikk i henhold til første ledd, og omfattes derfor ikke av denne loven med unntak av § 4-5.

NIPT

Palomaki et al. (2022) beskriver følgende om NIPT:

Prenatal screening for trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 (Edwards syndrom), trisomi 13 (Pataus syndrom) og utvalgte kjønnskromosomavvik, kan utføres ved bruk av «next-generation sequencing» [NGS] av cellefritt DNA i mors sirkulasjon.

Sirkulerende cellefritt DNA er avledet fra både mors og fosterets morkake, og blir fjernet fra mors sirkulasjon like etter fødselen. Selv om denne tilnærmingen ofte kalles NIPT eller NIPS, er disse begrepene uspesifikke, som konvensjonelle serumscreeningstester, for eksempel KUB-testen (Palomaki et al., 2002).

I henhold til definisjonen gitt ovenfor, vil følgelig NIPT være fosterdiagnostikk.

Ifølge Helsenorger (2022) er NIPT risikofri for både fosteret og mor. Dersom NIPT viser økt sannsynlighet for trisomi, anbefales det å gjøre videre diagnostikk med invasive prøver før man kan være helt sikker.

Implementering

Med implementering menes det i denne sammenheng iverksetting, eller å innføre.

1.4 Indikasjon for NIPT og invasive tester

Her presenteres dagens praksis rundt fosterdiagnostikk knyttet til hvem som vil få tilbud om NIPT gjennom den offentlige svangerskapsomsorgen i Norge.

Deretter gis en kort beskrivelse av de invasive testene, herunder morkakeprøve og fostervannsprøve. Dette er fordi at dersom gravide ved NIPT har fått påvist høy sannsynlighet for å få et barn med trisomi eller en spesifikk alvorlig arvelig tilstand eller sykdom, må de gå videre med invasive prøver for å få bekreftet eller avkreftet et eventuelt kromosomavvik hos fosteret.

1.4.1 Indikasjon for fosterdiagnostikk

Ifølge Helsenorge (2022) er det tillatt for alle gravide å få utført NIPT for å undersøke om fosteret kan ha trisomi 21, 18 eller 13. NIPT tilbys gjennom den offentlige helsetjenesten for gravide som er 35 år eller eldre ved termin, eller som har særskilt medisinsk grunnlag for det.

Gravide har rett til utvidet tilbud om fosterdiagnostikk ved et fostermedisinsk senter dersom:

- en ultralydundersøkelse viser at fosteret kan ha et utviklingsavvik, eller NIPT viser at fosteret kan ha en trisomi.
- de har økt risiko for å få et foster eller barn med alvorlig utviklingsavvik eller alvorlig arvelig sykdom, som for eksempel cystisk fibrose og spinal muskelatrofi.
- de tidligere har fått et foster eller barn med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik (Helsenorge, 2022).

Gravide som er under 35 år ved termin kan be om NIPT ved en godkjent privat virksomhet, men de må selv betale for undersøkelsen. Vanligvis vil blodprøven til NIPT bli tatt i forbindelse med ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 11 til 14, og de fleste gravide får tilbudet ved lokalsykehus. Svartid er vanligvis på 10 til 16 arbeidsdager. Blodprøve tatt før uke 10+0 i svangerskapet, er ikke tillatt (Helsenorge, 2022). Dette er fordi at det vil være vanskelig å analysere prøvesvarene av NIPT før svangerskapsuke 10+0.

Ifølge Bioteknologirådet (2022), var kombinert ultralyd og blodprøver [KUB-test], eller trippeltest, den tidligere vanlige fosterdiagnostiske metoden for de gravide som hadde en økt risiko for enkelte typer kromosomavvik. Denne undersøkelsen består av en tidlig ultralydundersøkelse og analyse av et hormon kalt fritt beta-hCG og et protein kalt PAPP-A fra en blodprøve av den gravide.

Ifølge Helsenorge (2022) har alle gravide som er 35 år eller eldre ved termin, rett til gratis tilbud om ultralydundersøkelse i løpet av første trimester, mellom svangerskapsuke 11 til 14 (11+0 til 13+6). Dette betegnes som tidlig ultralyd. Her undersøker jordmor eller lege om fosteret er i live, vurderer fosterets alder, hele kroppen til fosteret, samt antall fostre. Ultralydundersøkelsen kan gi tidlig informasjon om en del alvorlige tilstander og utviklingsavvik hos fosteret, og gi informasjon om tilstander som

krever spesiell oppfølging. Nakkeoppklaringen undersøkes, og dersom den er større enn forventet, måles den. Økt nakkeoppklaring kan være et tegn på at fosteret kan ha en kromosomforandring. I løpet av 2022 skal alle etter hvert få tilbud om ultralydundersøkelse i uke 11-14 gjennom den offentlige helsetjenesten (Helsenorge, 2022).

1.4.2 Invasive tester

Ifølge Helsenorge (2022), er *morkakeprøve* en analyse av celler fra morkaken som utvikles fra det befruktete egget, og gjenspeiler derfor fosterets arvestoff.

Morkakeprøve kan gi svar på om fosteret har arvet en genfeil som har gitt alvorlig sykdom i den gravides eller farens familie, og gi et sikkert svar på om fosteret har trisomi 21, 18 eller 13. Morkakeprøve blir tilbudt dersom det er påvist høy sannsynlighet for trisomi hos fosteret, om det er kjent at fosteret kan ha en alvorlig, arvelig tilstand eller sykdom, eller det er påvist fosteravvik på ultralyd. Morkakeprøve kan tas etter svangerskapsuke 11, oftest mellom uke 11-14 i svangerskapet. Svartid er vanligvis innen 3-7 dager. Det er assosiert en lav risiko med morkakeprøven, hvor opptil 0,5 % kan få en komplikasjon som skyldes prøvetakingen, deriblant utilsiktet abort (Helsenorge, 2022).

Ifølge Helsenorge (2022) undersøkes fosterets celler fra fostervannet ved en *fostervannsprøve*, og den kan gi svar på det samme som ved en morkakeprøve vedrørende familiens genfeil eller trisomi. Prøven tas som regel på et senere tidspunkt enn morkakeprøve; tidligst fra svangerskapsuke 15+0-16. Svartid er vanligvis på 7-10 arbeidsdager. Kriteriene for tilbud om fostervannsprøve er de samme som ved morkakeprøve. Det er beregnet samme risiko for komplikasjoner ved fostervannsprøve som ved morkakeprøve, altså opptil 0,5 % (Helsenorge, 2022).

1.5 Oppgavens disposisjon og struktur

I kapittel 2 gir jeg en detaljert beskrivelse av anvendt metode (systematisk litteraturstudie) knyttet til søkestrategi, inklusjons- og eksklusjonskriterier. Jeg vil også presentere etiske betraktninger knyttet til gjennomføringen av studien. I kapittel 3 vil jeg presentere litteraturstudien sine resultater, og det vil gjøres rede for de artiklene som omhandler temaene som har relevans inn mot problemstillingene i studien. I kapittel 4 vil de ulike temaene som fremkommer i presentasjonen av resultater bli diskutert her. Videre vil styrker og begrensninger med den anvendte metoden bli diskutert. Avslutningsvis i kapittel 5 presenteres konklusjon og implikasjoner for praksis, samt å handle om videre forskning.

2.0 Metode

I forskning kan metode dreie seg om hvordan man samler inn informasjon, hvordan informasjonen analyseres og hvordan resultatene av analysen besvares for å finne svar på det man ønsker å finne noe ut om. Drageset & Engelsen (2009) oppsummerer at kvantitativ forskning bygger på naturvitenskap og vitenskapssyn inspirert av positivisme og kritisk rasjonalisme (s. 101). Kvantitativ metode tar i de fleste tilfeller utgangspunkt i en teori som bygger på tidligere forskningsstudier og forskerens egen erfaring på området (Drageset & Engelsen, 2009, s. 102). Metode er i denne oppgaven verktøyet som anvendes for å kunne komme frem til kunnskap som kan besvare problemstillingene. I denne oppgaven benyttes kvantitative studier for å besvare problemstillingene.

2.1 Valg av forskningsdesign og systematisk tilnærming

Aveyard (2014) definerer en litteraturstudie som en omfattende studie og tolkning av litteratur som relaterer seg til et bestemt tema. Når en foretar en litteraturstudie, identifiseres et forskningsspørsmål, og man søker deretter å besvare dette spørsmålet ved å søke etter og analysere relevant litteratur gjennom en systematisk tilnærming (s. 2).

Det valgte studiedesignet er en litteraturstudie med systematisk tilnærming, fordi jeg mener at problemstillingene med tilhørende forskningsspørsmål blir best besvart med en strukturert og metodisk datainnsamling, som er transparent slik at leseren kan etterprøve metoden. Siden målet med en litteraturstudie er å oppsummere forskningsbasert kunnskap på en systematisk og strukturert måte, brukes ofte litteratur som datagrunnlag, og baseres på et strukturert litteratursøk. Derfor passer denne metoden godt med prosjektets hensikt.

Aveyard (2014) beskriver at systematiske oversikter i sin mest detaljerte form forsøker uttømmende å identifisere og spore opp all tilgjengelig litteratur om et emne, samtidig som den beskriver en klar, omfattende metodikk. Den mest kjente metoden for å

gjennomføre en systematisk oversikt er produsert av Cochrane Collaboration. Et av hovedtrekkene, er at det følges en streng protokoll for å sikre at prosessen som utføres er systematisk, ved å bruke eksplisitte og strenge metoder for å identifisere, kritisk vurdere og syntetisere relevante studier for å besvare et forhåndsdefinert spørsmål. Deretter utvikles en omfattende søkestrategi, og utforsker enhver mulighet i søket etter relevant litteratur, og anser ikke prosessen for fullført før søket er uttømt (s. 10). Videre beskriver Aveyard (2014) at metodene for å gjennomføre en systematisk oversikt er strenge og tidkrevende, og produksjonen av en systematisk oversikt krever vanligvis dedikasjon og innsats fra et team av erfarne forskere over en periode. På grunn av den omfattende karakteren av søkestrategien, kritikken og analysen av litteraturen, blir en systematisk oversikt utført i detaljene som kreves av Cochrane eller Campbell Collaboration, vanligvis ansett for å være den mest detaljerte og robuste formen for oversikt som finnes (s. 11).

Aveyard (2014) anbefaler å konsentrere de første søkene etter den type evidens, som er identifisert i ens eget bevishierarki (s. 70).

Etter å ha formulert en klar problemstilling, identifiseres den type litteratur som vil være mest nyttig for å besvare problemstillingene. Her er presenteres mitt evidenshierarki:

1. Systematiske oversikter av implementeringsstudier om iverksetting av NIPT i Europa.
2. Implementeringsstudier om iverksetting av NIPT fra europeiske land.
3. Nasjonale retningslinjer fra europeiske land rundt implementering av NIPT.

Her vurderes systematiske oversikter av implementeringsstudier om iverksetting av NIPT i Europa, som mest relevant for å besvare problemstillingene. Som tidligere nevnt finnes det i dag et kunnskapshull av kunnskapsoppsummeringer rundt implementeringen av NIPT i Europa, så det forventes ikke å finne mange forskningsartikler som tar for seg dette. Det neste logiske steget i evidenshierarkiet, ble å se på implementeringsstudier om iverksetting av NIPT fra europeiske land. Her forventes det ikke nødvendigvis å finne mye litteratur. Videre kan nasjonale retningslinjer fra europeiske land rundt implementeringen av NIPT, være nyttige og sentrale for å besvare problemstillingene, siden det er dette grunnlaget enkelte europeiske landene baserer sine retningslinjer ved implementering av NIPT.

2.2 PICO-skjema og formulering av problemstilling

Helsebiblioteket (2016) sitt PICO-skjema ble brukt i starten av planleggingsfasen for å få hjelp til å utforme problemstillingene. Ifølge Nortvedt et al. (2012, s. 33) er PICO et hjelpemiddel for å formulere søkespørsmål (s. 33). PICO står for «population», «intervention», «control» og «outcome». Se vedlagt PICO-skjema (Vedlegg 1). Populasjonen i PICO-skjemaet var europeiske land, siden det er disse som er interessante å utforske. Intervensjonen var NIPT siden det er det aktuelle tiltaket. Fordi at problemstillingene ikke tok utgangspunkt i å sammenligne to eller flere behandlingstiltak, inkludertes ikke en kontrollgruppe i PICO-skjemaet. Utfallet dreide seg heller om implementeringen av NIPT.

Utformingen og formuleringen av problemstillingene, endret seg gjennom arbeidet med prosjektet. Jeg begynte med en mer åpen problemstilling og forsøkte å avgrense den etter hvert som jeg fikk ny innsikt. På bakgrunn av tilbakemeldinger fra mine veiledere og ressurspersoner, ble det besluttet å legge til forskningsspørsmål og flere problemstillinger for å belyse ulike aspekter ved implementeringen av NIPT, og avgrense dette til å gjelde europeiske land. Her var jeg interessert i å undersøke land som allerede hadde implementert NIPT i regi av et offentlig helsevesen, eller se på forskningsstudier som sammenlignet før og etter implementeringen.

2.3 Datainnsamling

Utvalgsprosessen kan ha innflytelse på funnene til en systematisk oversikt da den skal sikre at alle relevante data blir funnet. For å sikre at relevante studier ikke blir forkastet, er det anbefalt å være minst to uavhengige personer som utfører denne prosessen individuelt (Aveyard, 2014, s. 11). God dokumentasjon må utføres for å sikre at studien er transparent og reproduserbar.

2.3.1 Elektroniske databaser

Hovedfokuset for litteratursøket, var å bruke elektroniske fagspesifikke databaser som jeg fikk tilgang til gjennom Universitetsbiblioteket i Bergen, og den felles bibliotekskatalogen Oria. Dette ble valgt fordi at dagens databaser inneholder et stort utvalg av referanser til de fleste publiserte forskningsartikler. Disse er ofte utgitt fra anerkjente medisinske og helsefaglige tidsskrift (Aveyard, 2014, s. 81). Andre praktiske årsaker til å ta utgangspunkt i elektroniske databaser, var at det kunne være tidsbesparende.

Oria har en liste på 50 medisinske og helsefaglige databaser. Først ble de ulike relevante databasene undersøkt for å få en oversikt over den tilgjengelige litteraturen. Deretter utførte jeg systematiske litteratursøk i databasene PubMed (Medline), EMBASE: Excerpta Medica Database, MEDLINE og CINAHL, da jeg anså disse for å være de mest relevante og inneholde et tilstrekkelig antall forskningsartikler.

2.3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Aveyard (2014) hevder at dersom man identifiserer klare og veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier, vil det sikre at en ikke avsporer med litteratur, som ikke er strengt relevant for kunnskapsoppsummeringen. En holder studien fokusert ved å sette passende kriterier (s. 75). Derfor er det lagt vekt på å utforme passende og klare inklusjons- og eksklusjonskriterier for å holde litteraturstudien fokusert.

Ifølge Aveyard (2014) er hovedbegrunnelsen for å angi inklusjons- og eksklusjonskriterier, å gi klar informasjon om oppdraget til litteraturstudien og for å fokusere litteratursøket (s. 78). Inklusjons- og eksklusjonskriterier ses i sammenheng med problemstillingen, og forteller noe om hva artiklene bør omhandle for å inkludere dem i, og hvilke kriterier som vil ekskludere artikler.

Under presenteres litteraturstudiens inklusjons- og eksklusjonskriterier, på bakgrunn av problemstillingene og forskningsspørsmålene:

Inklusjonskriterier:

- Primærforskning knyttet til implementering av NIPT.
- Engelsk- og skandinaviskspråklig litteratur.
- Publisert litteratur.
- Litteratur utgitt fra 2015 og etter.
- Forskning utført i og om Europa.

Eksklusjonskriterier:

- Primærforskning knyttet til invasive tester.
- Primærforskning som kun vurderer faktorer rundt NIPT sin testytelse.
- Ikke engelsk- eller skandinaviskspråklige forskningsartikler.
- Upublisert materiale.
- Forskning publisert før 2015.
- Forskning som fokuserer på ikke-europeiske land.
- Kvalitative studier.

Ut fra problemstillingene og evidenshierarkiet, som er gjort rede for, mener jeg at det vil være mest nyttig med primærforskning knyttet til implementering av NIPT, og ikke litteratur som kun omhandler invasive tester, ultralyd eller faktorer som går ut på NIPT sin testytelse, da disse aspektene ikke anses for å være relevante for problemstillingen.

Litteraturen ble avgrenset til å ikke være publisert for over syv år, siden jeg ønsket artikler av nyere dato. Hadde kun forskningsartikler utgitt de siste tre til fem årene blitt inkludert, kunne dette ført til at relevante studier utgitt for over fem år siden blitt ekskludert, selv om dette kan ansees for å være mer oppdatert. Artiklenes språk ble avgrenset til å gjelde engelsk- og skandinaviskspråklig litteratur, for at jeg skal ha mulighet for å selv lese litteraturen. Siden jeg kun er interessert i implementering av NIPT i europeiske land, er det foretatt en geografisk avgrensning som ekskluderer forskning om land utenfor Europa for å gjøre datamengden mer håndterbar og treffsikker. I tillegg blir Norge sammenlignet med land som har lik struktur og likt tilbud når det gjelder offentlige helsetjenester.

I tillegg ble kvalitativ forskning ekskludert, da det ikke fokuseres på holdninger eller meninger i problemstillingene. Det ville også blitt mer krevende å vurdere og inkludere

både kvalitativ og kvantitativ litteratur, da disse forskningstradisjonene er nokså forskjellige. Det kunne vært interessant og relevant å undersøke kvinners holdninger til NIPT, for å belyse og berike deres synspunkter i en diskusjon, men dette faller utenfor rammene i min litteraturstudie.

2.3.3 Søkestrategi og søkeord

Ved gjennomføring av en litteraturstudie og ved utforming av en grundig søkestrategi, anbefales det å involvere en bibliotekar fra universitetsbiblioteket tidlig i prosessen. På grunn av den pågående pandemien, hadde bibliotekarene begrenset kapasitet til å hjelpe mastergradsstudenter med litteratursøk og utarbeidelse av søkestrategi. Det ble det gitt god hjelp og tilbakemeldinger fra veilederne mine ved utarbeidelse av søkestrategien.

Ved utarbeidelsen av søkestrategien ble det brukt mye tid på å identifisere relevante og egnede søkeord basert på nøkkelbegreper fra problemstillingen. Ifølge Aveyard (2014) betyr en systematisk søkestrategi at man identifiserer hvilken type litteratur en skal se etter for å hjelpe med å løse forskningsspørsmålet. En grundig og omfattende søkestrategi vil bidra til å sikre at man identifiserer nøkkellitteratur på emnet, og at en finner relevant forskning som er foretatt innen forskerens område. Dette er viktig for å sikre at man identifiserer så mye av litteraturen som er relevant for oversikten som mulig, innenfor tids- og økonomiske begrensninger (s. 74). På bakgrunn av dette, ble det lagt vekt på å utforme en systematisk og grundig søkestrategi.

For å finne oppdatert og kvalitetssikret informasjon om NIPT, startet jeg med et søk i Helsebiblioteket sitt Pyramidesøk. Ifølge Langengen (2019) presenterer søkemotoren Pyramidesøket søketreffene etter prinsippene bak kunnskapspyramiden (5S-pyramiden), og graden av kvalitetsvurdering og oppsummering i kunnskapspyramiden øker mot toppen. Derfor vil man finne de kliniske oppslagsverkene UpToDate og BMJ Best Practice øverst i søketreffene. «Lengre ned finner du kunnskapsoversikter fra blant annet Cochrane Library, mens kvalitetsvurderte enkeltstudier befinner seg nederst i pyramidesøket» (Langengen, 2019).

I Pyramidesøket ble søkeordet «Noninvasive Prenatal Testing» brukt, da dette ble ansett for å være det mest egnede søkeordet. Søkene ble dokumentert i Vedlegg 2 og Vedlegg 3, med dato for søk og inkluderte artikler. Det opprinnelige søket ble utført 03.12.21, men et nytt søk ble gjort den 18.04.22, for å sikre at funnene var oppdaterte. Det nyeste søket ga de samme treffene, og det ble beholdt, siden artiklene kunne ha blitt oppdatert i mellomtiden.

For å finne informasjon om NIPT, ble Helsenorger og Folkehelseinstituttet søkt i, som befinner seg på det nest øverste nivået i kunnskapspyramiden, sammen med oppslagsverk og retningslinjer. De kliniske oppslagsverkene UpToDate og BMJ Best Practice befinner seg nest øverst i kunnskapspyramiden, og inneholder oppdaterte systematiske oversikter. BMJ Best Practice og UpToDate ble brukt i søk etter informasjon for å etablere bakgrunnsinformasjon om NIPT. BMJ Best Practice inneholder stor grad av kvalitetssikret oppsummert forskning, og ble derfor ansett som aktuell for å kunne gi artikler som var relevante for problemstillingene. Det samme gjelder for oppslagsverket UpToDate, som blant annet inneholder oppdaterte retningslinjer og fremgangsmåter.

I forkant av de systematiske litteratursøkene i de elektroniske databasene PubMed (Medline), EMBASE: Excerpta Medica Database, MEDLINE og CINAHL (EBSCO), ble veiledningene fra Helsebiblioteket lest.

Ifølge Norsk bibliotekforening (2019) beskrives innholdet i hver artikkel i Ovid-databasene med emneord hentet fra den enkelte databasens emneordliste, hvor emneordene i en thesaurus er hierarkisk ordnet med overordnede og underordnede termer. I Medline brukes thesaurusen Medical Subject Headings [MeSH], og i EMBASE brukes Emtree-terms. Dette gir godt utarbeidede emneordlister, og det er en fordel å bruke disse emneordene når man søker, siden det tas høyde for synonymer og stavemåter som ble brukt i den enkelte artikkel (s. 5). Med utgangspunkt i dette, ble alle relevante MeSH-termer og synonymer forsøkt å identifiseres ved å søke i ulike MeSH-databaser, tilknyttet de elektroniske databasene.

Ved å huke av «Map Term to Subject Heading» finner man relevante emneord (Norsk bibliotekforening, 2019, s. 5), noe som ble gjort i alle de valgte databasene, for å identifisere emneord.

Ifølge Norsk bibliotekforening (2019) brukes «Explode» for å inkludere eventuelle underordnede (mer spesifikke) emneord i søket, kombinert med OR (s. 5). Denne funksjonen ble brukt på alle emneord hvor det var mulig, for å utvide søkestrategien til å inkludere flere og mer spesifikke emneord i søket. CINAHL hadde færre emneord med denne muligheten, mens Ovid-databasene hadde et større utvalg.

Når det gjelder trunkering, kan man søke på en ordstamme og trunkeringstegn (*) og få treff på ordet med ulike endelser (Norsk bibliotekforening, 2019, s. 7). Det kan være praktisk å bruke trunkering for å få treff på ord med ulike endelser, men dette ble brukt kun på søkeordet «Implement», for å inneholde alle bøyninger knyttet til ordet implementering.

For å utvide og avgrense søket, bruktes de boolske operatørene «OR» som kombinerer og søker etter flere emneord, som utvider søket. «AND» søker etter treff på artikler som inneholder alle de gjeldende søkeordene og begrenser derfor søket. Ved bruk av «NOT», ekskluderer man de aktuelle søkeordene, og det anbefales å brukes med omhu siden det er fare for å ekskludere relevante artikler. Derfor ble ikke denne boolske operatøren brukt i søkene.

For å ytterligere utvide søkestrategien, og for å unngå å utelukke relevante artikler, anbefales det å bruke synonymer i PubMed og EMBASE, da flere av de nyeste artiklene ikke enda er tildelt en MeSH-term. I utgangspunktet skal MeSH-termene dekke alle de gjeldende synonymene, og ta høyde for bøyninger av ordene og inneholde MeSH-termene som ligger under i MeSH-treet. Her vil alle de relevante MeSH-termene ligge rangert under hverandre.

For å sikre at så mange relevante medisinske og helsefaglige termer som mulig ble brukt, ble det søkt i PubMed sin MeSH-database fra National Center for Biotechnology Information [NCBI]. Her ble også tilhørende synonymer og relaterte søkeord funnet. Det ble kun brukt engelske MeSH-termer og søkeord siden de ikke var tilgjengelig på norsk.

Under MeSH-terminen «Noninvasive Prenatal Testing», ble blant annet følgende synonymer og relaterte søkeord funnet: «Noninvasive Prenatal Diagnosis», «Noninvasive Prenatal Screening», «Prenatal Cell-Free DNA Screening» og «Prenatal cfDNA Screening». I tillegg var «First Tier Aneuploidy Screening Test» relevant, da denne termen handler om primær screeningmetode for aneuploidier. Forkortelsene

«NIPT» og «NIPD» ble også brukt for å forsikre om at disse ikke ble ekskludert.

MeSH-termen «Health Care Economics and Organizations» handler om de økonomiske aspektene ved helsevesenet, planlegging og levering, som inkluderer offentlige etater og organisasjoner i privat sektor. Under MeSH-treet, ble «Health Planning» funnet, med undertermene: «Health Plan Implementation», «National Health Programs» og «Regional Health Planning».

MeSH-termen «Health Services Administration» ble også valgt, da den handler om organisering og administrasjon av helsetjenester dedikert til levering av helsetjenester. Under her ble MeSH-termene «Comprehensive Health Care» funnet i MeSH-treet, og «Primary Health Care» under dette igjen.

MeSH-termen «Health Care Quality, Access, and Evaluation» ble inkludert, da konseptet omhandler alle aspekter av kvalitet, tilgjengelighet, samt vurdering og levering av helsetjenester. I tillegg ble termen «Public Health Service» brukt, da dette er relatert til offentlige helsetjenester, og «Public Antenatal Care» for offentlig svangerskapsomsorg. Søkeordet «Implement*» ble også brukt, med trunkering.

Etter å ha identifisert disse MeSH-termene og søkeordene, ble de brukt i databasenes avanserte søk. Her ble alle de aktuelle MeSH-termene og søkeordene søkt etter hver for seg, for å undersøke antall treff, da det ikke er noe poeng i å inkludere emneord uten treff. Videre ble MeSH-termene og søkeordene kombinert med de boolske operatørene «OR» for å utvide søket, og «AND» for å begrense søket ved å inneholde alle de aktuelle søkeordene.

For å gjøre søkeprosessen så transparent og etterprøvbar som mulig, ble fremgangsmåten i de ulike databasene dokumentert, og lagt til som vedlegg. Her vises alle stegene og detaljene i søkestrategien, med bruk av emneord og søkeord, hvordan søkeordene ble kombinert med bruk av boolske operatører, de brukte filtrene for å avgrense treffene, og antall treff (se Vedlegg 4, Vedlegg 5, Vedlegg 6 og Vedlegg 7).

2.3.4 Tilleggssøk og supplement

Aveyard (2014) anbefaler å utføre supplerende søk i tillegg til elektroniske databaser. Dette kan blant annet innebære å gjøre forfattersøk, gjennomgå litteraturlister, sjekke i relevante tidsskrift og søke blant upublisert materiale (s. 90-91).

Aveyard (2014) hevder at når nøkkelartiklene relatert til forskningsspørsmålet er identifisert, er det nyttig å granske referanselistene til disse nøkkelartiklene for ytterligere referanser som kan være nyttige (s. 91).

Referanselistene til de artiklene som var tilgjengelig i fulltekst, ble sjekket og gjennomgått. Mange av de artiklene som var identifisert gjennom litteratursøket, ble gjenkjent i litteraturlisten. Noen av artiklene ble vurdert som interessante, men ikke inkludert, da de falt utenfor inklusjonskriteriene, eller kunne brukes som bakgrunnsartikler. Tidsskrift som hadde publisert en del relevante artikler, ble også sjekket.

I tillegg ble det utført søk i andre elektroniske databaser som SveMed+, Cochrane Library, Campbell Library og Epistemonikos. SveMed+ ble ikke brukt, da de hadde sluttet å oppdatere artiklene utgitt etter 2019. Databasene Cochrane Library og Campbell Library ble ekskludert selv om de trolig inneholder mange relevante artikler, fordi det ble forventet å finne mange av de samme artiklene i de andre databasene. Her ble det også generelt funnet færre artikler, og fikk flest treff ved å søke etter «Noninvasive Prenatal Testing» og «NIPT», men ikke så mange ved å bruke de andre emneordene, og dermed ble søket mindre avgrenset. Det ble heller ikke funnet mange relevante artikler i Epistemonikos, og fikk ikke så mange treff ved å søke med emneordene. Søkene i disse databasene ble ikke dokumentert, da jeg bestemte meg for å ikke ta dem i bruk.

2.4 Vurdering og protokollføring

Her presenteres det valgte flytskjemaet som beskriver prosessen fra alle de artiklene jeg fant i de ulike databasene, samt kritisk vurdering av litteraturen.

2.4.1 Flytskjema, fjerning av dubletter og screening

Aveyard (2014) påpeker at en må dokumentere prosessen rundt identifikasjon av litteratur fra ens inklusjonskriterier for anmeldelsen, og at en må dokumentere prosessen under selve avgrensningen av søket slik at leseren forsikres om at relevante artikler ikke er utelatt underveis. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses [PRISMA]-flytdiagrammet er utviklet for å hjelpe forfattere av systematiske oversikter med å rapportere sine studier på en fullstendig og transparent måte (s. 93).

PRISMA (2020b) sitt flytskjema ble fylt ut for å beskrive prosessen i litteraturstudien. Dette innebar informasjon fra litteratursøkene i de ulike databasene, med antall treff av artikler, hvilke som møtte inklusjonskriteriene, og til slutt de artiklene som ble inkludert i denne kunnskapsoppsummeringen (se Vedlegg 8).

Jeg utførte selve utvalgsprosessen, med screening av forskningsartiklene og fjerning av dubletter. For å organisere og sortere artiklene, ble jeg anbefalt sorteringsverktøyet Rayyan av en bibliotekar. Først ble alle treffene fra de ulike databasene importert i et Endnote bibliotek, og deretter ble det sjekket for dubletter. Her fikk man til sammen 1100 artikler, og endte opp med 917 artikler etter at dubletter ble fjernet. Videre ble hver enkelt fil fra de ulike databasene med treff, eksportert inn i Rayyan. Etter å ha sjekket for og fjernet de resterende dublettene i Rayyan, var det 840 artikler igjen.

Først ble alle titlene og sammendrag fra artiklene gjennomgått hver for seg, og vurdert ut fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Dette resulterte i 25 artikler, som jeg prøvde å finne i fulltekst.

Deretter ble primærveilederen invitert til mitt Rayyan review, for å inkluderes i prosessen. Siden det i utgangspunktet var jeg som hadde screenet og sorterte den store mengden litteratur, var det ikke noe poeng i å «blinde» listen av artikler, i henhold til de ulike kategoriene «Include», «Maybe» og «Exclude». Etter å ha screenet og sortert alle artiklene, endte jeg opp med 14 artikler i fulltekst, som ble fordelt mellom veilederne. Her ble artiklenes relevans vurdert i forhold til problemstillingenes tema, og på bakgrunn av inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Til slutt ble 11 artikler valgt til å bli inkludert i litteraturstudien. Disse blir presentert i resultatkapittelet.

2.4.2 Kritisk vurdering: lesing og kvalitetsvurdering av artikler

Her gjøres det rede for den kritiske vurderingsprosessen og bruk av Critical Appraisal Skills Programme [CASP]-sjekklister.

Aveyard (2014) påpeker at kritisk vurdering, er den strukturerte vurderingen av styrker og begrensninger ved hver artikkel. Dette er for å gjøre en i stand til å evaluere litteraturens relevans for forskningsspørsmålet. I prinsippet bør alt publisert materiale man bruker som funn eller resultater i litteraturstudien kritiseres for relevans og for styrker og begrensninger. Ved analyse av resultatene, bør det foreligge en vurdering av bidraget forfatteren gir til utviklingen av ens funn, og derfor er kritisk vurdering svært viktig i diskusjon av ens resultater eller funn (s. 104).

Aveyard (2014) anbefaler å ta i bruk et kritisk vurderingsverktøy, og at man bør velge et som er spesifikt for artiklenes studiedesign, da spørsmålene i de designspesifikke vurderingsverktøyene vil be om å stille de mest relevante spørsmålene for artikkelen (s. 108). Videre utdyper Aveyard (2014) at et sett med verktøy er produsert av Critical Appraisal Skills Program, og fortsetter å bli utviklet av CASP International University of Oxford. Fordelen med det kritiske vurderingsverktøyet CASP er at det er et spesifikt verktøy for de fleste studiedesignene. CASP har publisert kritiske vurderingsverktøy for oversiktsartikler, kreative studier, randomisert kontrollstudier [RCT]-er, kohort- og kaususkontrollstudier (s. 109).

Cohortstudy CASP-sjekklister (Critical Appraisal Skills Programme, 2018) ble brukt på alle de inkluderte artiklene. Videre ble de 11 artiklene fordelt mellom veilederne for å kritisk vurdere litteraturen. Dette var for å kvalitetssikre litteraturen, og oppholde den systematiske prosessen i litteraturstudien. Alle artiklene ble vurdert som relevante for å besvare problemstillingene, og alle studiene var en form av kohort-studie. Derfor egnet kohortstudie-sjekklister seg best. En tabell med CASP-vurderingen og en score, basert på artiklenes grad av kvalitet og relevans, vises i Vedlegg 9.

For å sikre at alle stegene ved gjennomføring av den systematiske oversikten, bør PRISMA-sjekklister benyttes. Sjekklister består av 27 punkter om hva en systematisk oversikt må inneholde, og tar for seg innledning, metode, resultater og diskusjon (Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020a). Den gjør oversikten transparent slik at den lettere kan etterprøves av andre. Siden jeg har valgt

litteraturstudie med systematisk tilnærming som metode, er det ikke like strenge krav til å etterfølge PRISMA-sjekklisten, men det er fremdeles forsøkt å ta utgangspunkt i sjekklisten for å gjøre litteraturstudien så transparent som mulig, og for å luke ut irrelevante artikler.

2.5 Etiske hensyn

En systematisk oversikt innebærer at dataene som ligger til grunn for oppgaven allerede er samlet inn. Dette innebærer at forskningen som er gjort bør følge eller ta hensyn til alle de aktuelle punktene som er nevnt i deklarasjonen. I utgangspunktet er helsinkideklarasjonen utarbeidet for å gjelde leger som driver med forskning, men den vil være like aktuell innen medisinsk- og helseforskning (World Medical Association, 2018). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning* (2008, § 5) skriver at «Medisinsk og helsefaglig forskning skal organiseres og utøves forsvarlig». Dette kan for eksempel innebære at ved forskningsjuks under forskningsprosessen, vil ikke forskningen være troverdig, og dermed kunne indirekte skade pasienter ved feil i forskningsresultatene.

Ifølge Aveyard (2014), kreves det ikke formell godkjenning fra en forskningsetisk komité. Dette er fordi at data samles i form av publisert materiale relatert til forskningstemaet, og som deretter kritiserer og analyserer litteraturen. Forskeren har ikke direkte tilgang til dem som deltok i den originale forskningen, og er derfor unntatt å søke om godkjenning fra en forskningsetisk komité (s. 15-16). En fordel ved å gjennomføre en litteraturstudie, er at det ikke er behov for å innhente etiske klareringer. Prosjektet vil heller ikke trenge godkjenning fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk [REK] eller Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste [NSD] siden jeg ikke har direkte tilgang til data som kan anses for å være av sensitiv natur.

Litteraturstudien baseres på forskning utført av andre. Da er det mitt ansvar å sørge for at det refereres til deres verk på en mest mulig korrekt måte, slik at det som skrives, reflekteres i forskningsartiklene. I tillegg er hver artikkel undersøkt med tanke på om studien er utført etisk og forsvarlig. Alle artiklene nevner at de har fått godkjenning av etiske komiteer for å utføre forskningen, og de som ikke hadde behov for en slik lisens, nevner dette eksplisitt i artikkelen.

3.0 Presentasjon av resultater

For å presentere funnene, gjorde jeg en tematisk analyse. Dette ble gjort ved å lage temaer basert på problemstillingene og forskningsspørsmålene, samt resultater fra inkluderte studier. Videre presenteres de ulike temaene jeg har identifisert som mest relevante for problemstillingene, og gjøre rede for hva de ulike artiklene skriver om det enkelte temaet.

Aveyard (2014) beskriver prosessen rundt tematisk analyse, hvor denne baseres på temaer identifisert ut fra artiklenes resultatkapittel, som så vil analyseres for å besvare forskningsspørsmål. Videre sammenlignes disse temaene opp mot hverandre (s. 143-149).

På grunn av problemstillingene og forskningsspørsmålenes formulering, vil disse ikke enkelt bli besvart ved å alene se på resultater fra forskningsartikler. Dette kan for eksempel gjelde temaet om hvordan NIPT er planlagt og implementert i ulike europeiske land, eller når det gjelder veiledningsforløp og informasjon. Da spørsmål om effekt av tiltak ikke er fokuset for denne litteraturstudien, er derfor den tematiske analysen basert på kunnskap som fremkommer i de inkluderte artiklene, samt det som presenteres i resultatene. Resultattabellene med en oppsummering av artiklene, presenteres i Vedlegg 10, Vedlegg 11 og Vedlegg 12.

3.1 Planlegging og implementering av NIPT

Belgia

Belgia var det første landet som implementerte NIPS som primær screeningmetode i juli 2017. Invasiv testing ble kun utført ved ett senter, og tilkomsten av NIPS utvidet det generelle omfanget ved prenatal testing, da dette blir utført ved alle de genetiske sentrene i Belgia (Van Den Bogaert et al., 2021, s. 1137).

Nederland

I regi av det nederlandske NIPT Consortium, startet en landsomfattende implementeringsstudie av NIPT i april 2014, med mål om å evaluere deltagelse, testresultater, testytelse og graviditetsutfall. Studien, kalt Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing [TRIDENT], inkluderte kun gravide med økt risiko for trisomi 21, 18 eller 13 basert på KUB-testen, ultralydavvik eller medisinsk historie i studien. NIPT ble tilbudt disse kvinnene som en sekundær screeningtest (Oepkes et al., 2016, s. 1084).

TRIDENT-studien viste blant annet en tydelig reduksjon i invasive tester og gode testytelser av NIPT, og i april 2017 fikk en ny implementeringsstudie, kalt TRIDENT-2, statlig lisens. Her ble NIPT tilbudt som en primær screeningmetode for de gravide uten kjent risiko for de vanlige trisomiene, enten på grunn av høy risiko KUB-testresultat, eller som har medisinsk historie (van der Meij et al., 2019, s. 1092).

Storbritannia

I Storbritannia ble det først utført en implementasjonsstudie kalt Reliable, Accurate Prenatal, non-Invasive Diagnosis [RAPID], fra 1. november 2013 til 28. februar 2015. Studiens hensikt var å kartlegge konsekvenser og kostnader knyttet til implementering av NIPT som sekundær screeningtest for trisomi 21, til veiledning for UK National Screening Committee [UKNSC] (Chitty et al., 2016, s. 2). Studien konkluderte med at implementering av NIPT som sekundær screeningmetode, har blant annet vist høy sensitivitet og spesifisitet (Chitty et al., 2016, s. 7). I 2015 la UKNSC frem sin anbefaling om å tilby NIPT som sekundær screeningmetode (Bowden et al., 2022, s. 550).

I januar 2017 ble NIPT implementert ved ett senter som en videre evaluering av NIPT, før det ble nasjonalt implementert i Storbritannia i 2019. Studien viste at det var stor interesse for NIPT blant gravide, og at tilbudet førte til en betraktelig nedgang i utførte invasive tester (Sacco et al., 2020, s. 47).

Wales var den første nasjonen i Storbritannia som implementerte NIPT på et nasjonalt plan innen National Health Service [NHS], den 30. april 2018 (Bowden et al., 2022, s. 550).

Finland

I januar 2015 ble NIPT først introdusert ved Helsinki Universitetssykehus i Finland. NIPT ble tilbudt som en sekundær screeningmetode og som et alternativ til invasive prøver for gravide med høy risiko KUB-testresultat (Chen et al., 2016, s. 1218).

Danmark

Danmark introduserte først NIPT ved to av sine regioner i mars 2013, etterfulgt av private klinikker i 2013-2014. Fra og med 2015-2016 begynte alle regioner i Danmark å analysere NIPT gjennom offentlige laboratorier (Lund et al. 2021, s. 887). Fra januar 2017 ble NIPT inkludert i de reviderte nasjonale retningslinjene for det nasjonale prenatale screeningprogrammet (Lund et al., 2021, s. 886).

Spania

I Spania hadde gravide kun tilbud om KUB-testen eller invasive prøver frem til 2016. I mars 2016 ble det iverksatt en ny protokoll som inkluderte NIPT (Martínez-Payo et al., 2018, s. 1371). Da dette studiet ble utført, var ikke NIPT blitt implementert på et nasjonalt plan enda (Martínez-Payo et al., 2018, s. 1370).

3.2 Organisering og finansiering av NIPT

Belgia

I Belgia er all neonatal og invasiv prenatal genetisk testing utført ved et av de åtte genetiske sentrene. Belgian Advisory Committee on Bioethics rådet at sekundære funn utover de vanlige trisomiene (21, 18 og 13), oppdaget under helgenomsekvensering av NIPS bør rapporteres når klinisk signifikant. Kjønnskromosomavvik blir ikke rapportert på grunn av kontroversen om gyldigheten og klinisk nytte (Van Den Bogaert et al., 2021, s. 1137). Det store flertallet av NIPS-analyser er utført ved 12. svangerskapsuke, og National Institute for Health and Disability Insurance [RIZIV-INAMI] registrerte NIPS analyser gjennom studien (Van Den Bogaert et al., 2021, s. 1138).

Nederland

I Nederland består screening for fosteravvik av to programmer: screening for de vanlige trisomiene og en 20-ukers ultralydundersøkelse for strukturelle avvik. Åtte regionale sentre har lisens til å utføre screening av fosteraneuploidi (van der Meij et al., 2021a, s. 1266). Gjennom TRIDENT-1 studien, ble NIPT tilbudt for kvinner med økt risiko for de vanlige trisomiene, basert på enten KUB-testresultat ($\geq 1:200$) eller medisinsk historie. Under TRIDENT-2 studien ble NIPT tilbudt alle gravide kvinner i Nederland som ikke hadde noen kjent risiko. For tiden får alle kvinner tilbud om tidlig ultralyd mellom 8. og 12. svangerskapsuke, i tillegg til 20-ukers ultralydundersøkelse (van der Meij et al., 2021a, s. 1267). Diagnostisk oppfølgingstesting blir utført i alle nederlandske medisinske universitetssentre. Valg mellom fostervannsprøve eller morkakeprøve ble avgjort basert på type kromosomavvik, graviditetsuke og pasientens preferanser (van der Meij et al., 2019, s. 1093).

I Nederland kan kvinner velge mellom NIPT og KUB-testen som en primær screeningstest, og begge testene er tilbudt med sammenlignbare kostnader (€175 for NIPT og €177 for KUB-testen i 2019) for å skape lik tilgang. De resterende kostnadene for NIPT er subsidiert av staten (van der Meij et al., 2021a, s. 1267).

Storbritannia

Siden januar 2015 har UKNSC anbefalt at alle gravide med et høyere risiko KUB-test screeningresultat for trisomi 21, 18 eller 13 (definert som $\leq 1:150$), burde få tilbud om NIPT som sekundær screeningstest. Før implementeringen av NIPT, fikk gravide valget mellom invasive tester (avhengig av svangerskapsuke), etterfulgt av et høyere risiko KUB-testresultat, eller ingen videre testing (Bowden et al., 2022, s. 550).

KUB-testen tilbys mellom 11+2 til 14+1 svangerskapsuker, og quadruple test fra 14+2 til 20+0 svangerskapsuker. NIPT ble implementert som standard svangerskapsomsorg ved University College London Hospital i 2017, som sekundær screeningstest sammen med alternativene for invasiv testing (Sacco et al., 2020, s. 47).

Videre dekket institusjonen kostnadene for NIPT, og kvinner med en høy risiko KUB-test screening behøvde ikke å betale for muligheten for NIPT. University College London Hospital samarbeidet med The Doctors Laboratory [TDL], og tilbød NIPT med

Harmony-testen (Roche), som er den eneste NIPT testen som tilbys av TDL. I tråd med NSC sine anbefalinger, er det ikke testet for mikrodelesjoner eller kjønnskromosomanalyse (Sacco et al., 2020, s. 48).

Finland

I Finland tilbys NIPT og invasive tester innen det offentlig finansierte svangerskapsomsorgen ved Fetomaternal Medical Center [FMC], avdeling for obstetrikk og gynekologi i Helsinki Universitetssykehus. NIPT og invasive tester er et gratis tilbud for kvinner som mottar unormale resultater fra det nasjonale prenatale screeningsprogrammet (Chen et al., 2016, s. 1218).

Siden 1. januar 2015 har NIPT blitt tilbudt som et alternativ til invasive tester for kvinner med høy risiko for aneuploidi basert på risikoparametrene som høy maternell alder (> 40 år) og et tidligere svangerskap med en av de vanlige trisomiene. Andre risikofaktorer er unormale KUB-testresultater utført i første trimester (risiko for trisomi 21 $\geq 1:250$ eller nakkefoldmåling på 3-3,9 mm.), eller unormale ultralydfunn i andre trimester. Tidspunktet for når de ulike testene utføres varierer: NIPT er gjennomførbart fra svangerskapsuke ≥ 10 , morkakeprøve er kun utført mellom graviditetsuke 10+0 til 14+6, og fostervannsprøve er gjennomførbart dersom svangerskapsuke er $\geq 15+0$. Ved et normalt NIPT testresultat ble ingen ytterligere testing tilbudt bortsett fra standard andretrimester ultralydundersøkelse. I tilfellene med et positivt NIPT resultat ble oppfølgingstestveiledning tilbudt med muligheten for fostervannsprøve og videre graviditetshåndtering i henhold til resultatene av fostervannsprøven (Chen et al., 2016, s. 1218).

Denne studien påpeker et tilgjengelighetsproblem: blodprøvetaking til NIPT er kun tilbudt på mandager og tirsdager ved det offentlige sykehuslaboratoriet i Helsinki og Uusimaa distriktet, mens invasive tester og veiledning er tilgjengelig på alle arbeidsdager. Blodprøver for NIPT (Harmony Prenatal Test av Ariosa Diagnostics) ble sendt til USA for analysen (Chen et al., 2016, s. 1218).

Danmark

I Danmark ble NIPT tilgjengelig i det danske offentlige og skattefinansierte helsevesenet før en standardisert nasjonal retningslinje om NIPT ble utstedt av det

danske helsetilsynet. Før implementeringen av NIPT i Danmark, ble alle prenatale genetiske resultater fra de offentlige kliniske genetikklaboratoriene dokumentert i Danish Cytogenetics Central Registry [DCCR] (Lund et al., 2021, s. 885).

Siden 2004 har alle gravide i Danmark blitt tilbudt aneuploidiscreening ved KUB-testen. Risikovurderingen utføres i henhold til Fetal Medicine Foundation med utgangspunkt i maternell alder (≥ 45 år), blodprøve og måling av nakkefold ($\geq 3,5$ mm). Ifølge nasjonale retningslinjer tilbys gravide morkakeprøve ved svangerskapsuke 11-13, eller fostervannsprøve ved 16 uker dersom den beregnede KUB-testrisikoen er høy (definert som $\geq 1:300$ for trisomi 21 eller $\geq 1:150$ for trisomi 18 eller trisomi 13). Da nasjonale retningslinjer for prenatal screening og diagnose ble revidert i januar 2017 til å inkludere NIPT, står det at NIPT skal kun tilbys kvinner med høy risiko KUB-testresultat som et alternativ til invasiv tesing. Dersom fostermisdannelser oppdages ved ultralyd eller en av de fire risikoparametrene er til stede i KUB-testen, vil kvinnen bli anbefalt å gjennomgå morkakeprøve eller fostervannsprøve fremfor NIPT (Lund et al., 2021, s. 886).

Spania

For øyeblikket bruker de fleste spanske sentre KUB-testen. Ved et høyrisiko testresultat blir den endelige diagnosen stilt av invasive tester som fostervannsprøve (gullstandard) eller morkakeprøve. Det koster over €300 for å utføre en invasiv test, mens kostnader for NIPT er beregnet til å være €295. Puerta de Hierro Universitetssykehus har siden 2006 utført aneuploidiscreening med dataprogrammet PRISCA, som tar maternell alder, prøvesvar fra KUB-testen og ultralydundersøkelse med nakkefoldmålinger med i betraktningen (Martínez-Payo et al., 2018, s. 1370).

Ultralydundersøkelsen utføres mellom graviditetsuke 11 og 14. Risikoestimatet kalkuleres gjennom PRISCA, som klassifiserer pasientene i ulike kategorier; lavrisikogruppen (definert som $< 1:1000$), hvor ingen videre testing er anbefalt. Høyrisikogruppen (definert som $> 1:270$), og invasiv testing er indikert. Kvinner med intermediær risiko (med funn på ultralyd) blir også anbefalt invasiativ prøve. Invasive prøver er også tilbudt dersom fosteret har store misdannelser eller nakkefoldmåling på over 3,5 mm. Tilbud om NIPT blir indikert dersom KUB-testen viser et risikoestimat på mellom 1/30 til 1/270 uten mindre ultralydmarkører til stedet, eller et risikoestimat

mellom 1/271 og 1/1000 med minst en positiv markør til stede (Martínez-Payo et al., 2018, s. 1371).

Siden NIPT ikke har blitt implementert på et nasjonalt plan ved tidspunkt da studiet ble utført (Martínez-Payo et al., 2018, s. 1370), er det vanskelig å si noe om kostnadene til NIPT blir refundert eller dekket av det offentlige helsevesenet, og om kvinnene eventuelt må betale en egenandel.

3.3 Informasjon og veiledning

Belgia

I Belgia ble ettertestveiledning av gravide med lavrisiko NIPS-resultat informert av deres jordmor eller gynekolog, eller via kvinnens elektroniske pasientjournal. Ved høy risiko for en vanlig trisomi, ble gravide informert av fødselslegen, etterfulgt av mulighet for invasiv prenatal diagnostikk dersom ønsket. Alle kvinner med høy risiko for et sekundært funn ble henvist til og veiledet av en klinisk genetiker (Van Den Bogaert et al., 2021, s. 1138).

Nederland

I Nederland blir de fleste gravide veiledet av en jordmor i første trimester. Kvinnene blir da spurt om de er interessert i videre informasjon og prenatal screening for fosteravvik. Alle gravide som ytrer interesse for videre informasjon, blir da tilbudt en halvtimes veiledningstime med en sertifisert veileder (van der Meij et al., 2019, s. 1092). NIPT-resultatene rapporteres som enten lavrisiko eller høyrisiko. Kvinnene med lavrisiko testresultat blir informert om dette av deres jordmor. Kvinnene med høyrisiko testresultat får veiledning av en fødselslege ved et regionalt senter for prenatal diagnostikk. Alle med høy risiko for videre funn får også rådgivning av en klinisk genetiker (van der Meij et al., 2019, s. 1093).

I Nederland er det tilgjengeliggjort brosjyrer om prenatal screening for trisomier, som blant annet forklarer forskjellene mellom NIPT og KUB-testen (van der Meij et al., 2019, s. 1092). Det er også publisert to nettsider med videre informasjon rundt prenatal screening og TRIDENT-studiene (van der Meij et al., 2019, s. 1093).

Gjennom TRIDENT-1 studien, blir kvinner med et høyrisiko KUB-testresultat henvist til et av sentrene for prenatal diagnostikk, hvor de får utfyllende skriftlig og muntlig informasjon om testene som tilbys (NIPT og invasiv testing). Kvinner blir videre informert om at andre avvik i tillegg til de vanlige trisomiene av og til blir funnet, og at disse i så fall vil bli diskutert med dem. Ved veiledning om invasiv testing blir det blant annet informert om selve prosedyrene og hvordan de utføres, samt risiko for spontanabort (Oepkes et al., 2016, s. 1084).

Storbritannia

I Wales blir kvinner som ønsker å delta i screeningtilbudet veiledet av en jordmor. Kvinnene informeres om at deres KUB-testresultater vil indikere deres risiko for en baby med trisomi 21 og et eget resultat som indikerer deres risiko for en baby med enten trisomi 18 eller 13 (Bowden et al., 2022, s. 550). Etter et høyere risiko screeningresultat, prater de gravide med jordmor eller fødselslege for å diskutere tilbudet om videre testing. Kvinnene blir støttet til å ta egne informerte valg i hvert steg av screeningprosessen. Gravide blir informert om at NIPT ikke er en diagnostisk test, men at resultat indikerer risikoen for at babyen deres blir født med en av de vanlige trisomiene. Videre blir kvinnene informert om at et mislykket resultat kan oppstå fra en rekke tekniske eller biologiske årsaker (Bowden et al., 2022, s. 551).

I Wales får gravide i forkant av det første møtet med jordmoren, tilsendt et informasjonsblad skrevet og produsert av Antenatal Screening Wales [ASW], samt lenker til en videofilm for å forklare fremgangsmåten i screeningtilbudet (Bowden et al., 2022, s. 550).

Ut fra et annet studie fra Storbritannia, ble kvinner som ønsket ytterligere testing etter et høyrisiko KUB-testresultat henvist til en fostermedisinsk enhet. Her ble de ulike stegene, samt fordelene og begrensningene ved NIPT og invasive tester forklart. De gravide ble informert om at invasiv testing ville gi en definitiv diagnose for trisomi 21, 18 og 13, men medførte en liten risiko for spontanabort på opp til 1 % (Sacco et al., 2020, s. 48).

Gjennom RAPID-studien ble gravide med høy risiko for trisomi 21 tilbudt en time med opplært helsepersonell for å diskutere fordeler og begrensninger med NIPT. Kvinnene ble informert om at selv om NIPT resultatet er positivt, er testen ikke diagnostisk, og det ble anbefalt å bekrefte resultatet ved å gjennomgå en invasiv test. Alle gravide fikk alle

tilsendt informasjon om NIPT sammen med deres bestillingsinformasjon (Chitty et al., 2016, s. 2).

Finland

I Finland ble alle kvinner med høyrisiko KUB-test resultat henvist til individuell veiledning av jordmødre ved FMC. Her ble det gitt informasjon om kromosomavvik og deres individuelle risikonivå, egenskaper og sammenligning av de ulike testene (NIPT og invasive tester). Etter en positiv NIPT-test ble det tilbudt videre veiledning med mulighet for fostervannsprøve og videre graviditetsbehandling i henhold til resultatene av fostervannsprøven (Chen et al., 2016, s. 1218).

Danmark

I den nordlige delen av Danmark får alle gravide med høy risiko KUB-testresultater rådgivning fra en erfaren spesialist innen fostermedisin, før avgjørelse om videre prenatal testing tas. Det blir forklart at atypiske kromosomavvik ikke vil bli oppdaget av NIPT. Kvinner i risikogruppen og med et høyrisiko KUB-test-resultat blir anbefalt å videre ta en invasiv test for fullstendig karyotyping (Bjerregaard et al., 2017, s. 3).

3.4 Endring av antall invasive undersøkelser

Belgia

En studie fra Belgia viser en nedgang i antall invasive tester mellom det siste året før NIPS uten refusjon ble introdusert i Belgia (i 2013), og det første hele året etter generalisert innføring av refusjon på NIPS (i 2018). I denne perioden falt absolutte antall utførte invasive prosedyrer fra 6279 til 3047, som tilsvarer en nedgang på 52 % (Van Den Bogaert et al., 2021, s. 1139).

Nederland

I Nederland påpekes det at TRIDENT-1 studien viser til en nedgang i utførte invasive prøver på minst 62 % etter at NIPT ble implementert som sekundær screeningstest (van der Meij et al., 2019, s. 1098; Oepkes et al., 2016, s. 1087).

Storbritannia

En studie fra Wales sammenligner antall invasive tester utført før implementering av NIPT, med antallet etter NIPT ble implementert. Basert på de 229 invasive prøvene utført innen implementeringen av NIPT, sammenlignet med en gjennomsnittlig årlig forekomst på 26,4 etter implementeringen av NIPT, viser en absolutt årlig reduksjon på 203 invasive prosedyrer. Dermed viser resultatene en reduksjon på nesten ni ganger (Bowden et al., 2022, s. 553).

Finland

En studie fra Finland viser til en reduksjon i invasive tester på omtrent 50 %, etter introduksjonen av NIPT i 2015 (Chen et al., 2016, s. 1218).

Danmark

En studie fra Danmark viser til en nedgang i invasive tester blant høyrisikokvinner, fra 70 % til 48 % (Bjerregaard et al., 2017, s. 3).

Spania

En studie fra Spania konkluderte med at introduksjon av NIPT har ført til en signifikant reduksjon på 60,5 % av utførte invasive tester i høyrisikosvangerskap etter KUB-test, uten å modifisere deteksjonsraten (Martínez-Payo et al., 2018, s. 1375).

4.0 Diskusjon

I dette kapittelet vil aspekter som fremkommer gjennom presentasjon av resultatene, kritisk vurderer og reflekteres over, samt styrker og begrensninger ved selve metoden.

4.1 Diskusjon av funnene

Her vil jeg diskutere rundt de temaene som ble presentert i den tematiske analysen, for å besvare litteraturstudiets problemstillinger.

Studiens problemstillinger er følgende:

2. Hvordan er implementering av NIPT planlagt, undersøkt eller gjennomført som screeningmetode i prenatal diagnostikk i ulike europeiske land?
4. Hvilken informasjon og veiledning blir gitt i forbindelse med tilbud om NIPT?
5. Er det blitt en endring i antall invasive undersøkelser i ulike europeiske land etter implementering av NIPT?

4.1.1 Planlegging og implementering av NIPT

Nederland og Storbritannia utførte omfattende implementeringsstudier (TRIDENT-studiene og RAPID-studien) for å evaluere diverse aspekter ved nasjonal implementering av NIPT, som blant annet kostnader, testytelse og deltagelse (van der Meij et al., 2019; Oepkes et al., 2016; Chitty et al., 2016). Jeg fant ingen litteratur på andre implementeringsstudier fra Europa.

Til forskjell fra andre europeiske land, har helgenomsekvensering av NIPT/NIPS blitt implementert som primær screeningmetode i Belgia og Nederland (Van Den Bogaert et al., 2021; van der Meij et al., 2019), mens Storbritannia, Finland, Danmark og Spania

tilbyr NIPT som sekundær screeningstest (Chitty et al., 2016; Bowden et al., 2022; Chen et al., 2016; Lund et al., 2021; Martínez-Payo et al., 2018).

Gjennom litteraturen fremkommer det at de nevnte europeiske landene, implementerte NIPT på et nasjonalt plan, eller innen det offentlige helsevesenet, relativt nylig (så tidlig som i 2014 frem til 2019). Belgia implementerte NIPS som primær screeningstest i 2017 (Van Den Bogaert et al., 2021). Nederland ble NIPT implementert som sekundær screeningstest under TRIDENT-1 studien fra 2014 (Oepkes et al., 2016), og som primær screeningstest under TRIDENT-2 studien i 2017 (van der Meij et al., 2019).

Storbritannia implementerte NIPT gjennom RAPID-studien fra 2013 (Chitty et al., 2016), men på et nasjonalt plan først i løpet av 2019 (Bowden et al., 2022). Finland introduserte NIPT ved Helsinki Universitetssykehus i januar 2015 (Chen et al., 2016). Danmark inkluderte NIPT i sine nasjonale retningslinjer rundt prenatal screening i januar 2017 (Lund et al., 2021). I Spania ble NIPT implementert i en ny protokoll fra mars 2016, men hadde enda ikke blitt implementert på et nasjonalt plan i 2018 da studien pågikk (Martínez-Payo et al., 2018).

I Norge ble bioteknologiloven endret i 2020 (Regjeringen, 2020), men NIPT har først blitt implementert gjennom det offentlige helsevesenet som primær screeningstest i 2022. Ifølge Salvesen et al. (2022), introduserte norske myndigheter NIPT i den offentlige svangerskapsomsorgen i mars 2017. Cellefritt DNA screening ble tillatt som sekundær screeningstest for kvinner eldre enn 38 år ved termin, og som hadde høyrisiko førstetrimester KUB-testresultater (s. 577-578). Hvis man sammenligner med når de andre europeiske landene implementerte NIPT, er Norge ikke veldig sent ute. Det er heller ikke utført noen implementasjonsstudie i Norge for å vurdere implementering av NIPT, men dette ble anbefalt gjennom Helsedirektoratet sin veileder «*Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester*» (Helsedirektoratet, 2020).

4.1.2 Organisering og finansiering av NIPT

Når det gjelder hvordan NIPT er organisert med tanke på hvem som skal få tilbud om NIPT, vil risikofaktorer som økt maternell alder og medisinsk historie, samt risikoestimat basert på førstetrimester screeningresultat (KUB-testen og ultralydfunn), avgjøre hvilke alternativer de gravide kan velge mellom (NIPT eller invasiv tesing). Som sagt, tilbys NIPT/NIPS som primær screeningstest til alle gravide i Belgia og Nederland (Van Den Bogaert et al., 2021; van der Meij et al., 2019), som betyr at alle kvinnene får tilbud om screeningmetoden, uten å ha forhåndsdefinerte risikofaktorer.

I Belgia rapporteres ikke kjønnskromosomavvik, og de fleste NIPS-analyser er utført ved 12. svangerskapsuke (Van Den Bogaert et al., 2021). I Nederland får alle gravide tilbud om tidlig ultralyd mellom 8. og 12. svangerskapsuke, i tillegg til 20-ukers ultralydundersøkelse (van der Meij et al., 2021). Diagnostisk oppfølgingstesting blir utført i alle nederlandske medisinske universitetssentre (van der Meij et al., 2019).

I Storbritannia anbefalte UKNSC i 2015, at alle gravide med et høyere risiko KUB-test screeningresultat for trisomi 21, 18 eller 13 (definert som $\leq 1:150$), bør få tilbud om NIPT som sekundær screeningstest (Bowden et al., 2022). KUB-testen tilbys mellom 11+2 til 14+1 svangerskapsuker, og quadruple test fra 14+2 til 20+0 svangerskapsuker, ved University College London Hospital i 2017 (Sacco et al., 2020).

I Finland har NIPT blitt tilbudt siden 2015, for gravide med høy risiko for aneuploidi basert på risikoparameterene som høy maternell alder (> 40 år) og et tidligere svangerskap med en av de vanlige trisomiene. Andre risikofaktorer er unormale KUB-testresultater utført i første trimester (risiko for trisomi 21 $\geq 1:250$ eller nakkefoldmåling på 3-3,9 mm.), eller unormale ultralydfunn i andre trimester. Tidspunktet for når de ulike testene utføres er følgende: NIPT er gjennomførbart fra svangerskapsuke ≥ 10 , morkakeprøve er kun utført mellom graviditetsuke 10+0 til 14+6, og fostervannsprøve er gjennomførbart dersom svangerskapsuke er $\geq 15+0$ (Chen et al., 2016, s. 1218).

I Danmark har alle gravide blitt tilbudt KUB-testen, og risikovurderingen tar utgangspunkt i følgende parametere: maternell alder (≥ 45 år), blodprøve og måling av nakkefold ($\geq 3,5$ mm). Ifølge nasjonale retningslinjer tilbys gravide morkakeprøve ved svangerskapsuke 11-13, eller fostervannsprøve ved 16 uker dersom den beregnede

KUB-testrisikoen er høy (definert som $\geq 1:300$ for trisomi 21 eller $\geq 1:150$ for trisomi 18 eller trisomi 13). NIPT tilbys som en sekundær screeningtest (Lund et al., 2021).

I Spania har Puerta de Hierro Universitetssykehus siden 2006 utført aneuploidiscreening med dataprogrammet PRISCA, som tar maternell alder, prøvesvar fra KUB-testen og ultralydundersøkelse med nakkefoldmålinger med i betraktningen (Martínez-Payo et al., 2018).

Ut fra det som trekkes frem her, finner man ikke noen store forskjeller mellom de nevnte europeiske landene når det gjelder momenter som risikoparametere, risikoestimer for KUB-testen og tidspunkt på når NIPT tilbys.

Til sammenligning med hvordan NIPT-tilbudet organiseres i Norge, er dette ganske likt når det gjelder risikoparametere, tilbud om tidlig ultralyd, tidspunkt på når NIPT og invasive tester tilbys (Helsenorge, 2022).

I Norge får gravide tilbud om tidlig ultralyd fra 11. svangerskapsuke, og NIPT kan tas i sammenheng med denne. I forkant av førstetrimester ultralydundersøkelse, får gravide tilsendt informasjon og lenke til video om NIPT-tilbudet. Kvinnene blir veiledet av en jordmor under tidlig ultralydundersøkelse, hvor jordmoren sjekker for fosteravvik, som nakkefoldmåling. Her får den gravide genetisk informasjon om kromosomforandringer (trisomi 21, 18 og 13), før hun tar et endelig valg om NIPT (Helsenorge, 2022). Dersom det er funn på ultralydundersøkelsen, eller NIPT viser høy risiko for en vanlig trisomi, blir kvinnen henvist til et av de medisinske genetiske sentrene i Norge for å få genetisk veiledning av enten en medisinsk genetiker eller genetisk veileder (Helsenorge, 2022).

Når det gjelder finansiering av NIPT, fremkommer det i litteraturen at de nevnte europeiske landene tilbyr NIPT gjennom det offentlige helsevesenet. I disse landene blir kostnadene dekket av staten eller institusjonen som utfører testingen. Det vil si at NIPT er et gratis tilbud for gravide med enten høyrisiko KUB-testresultat, slik som i Storbritannia (Sacco et al., 2020), Finland (Chen et al., 2016) og Danmark (Lund et al., 2021), eller som primær screeningtest som i Belgia (Van Den Bogaert et al., 2021). I Nederland blir NIPT som primær screeningtest delvis refundert av staten, og kvinnene må betale en egenandel på €175 (van der Meij et al., 2021a). Det er som sagt vanskelig å si noen om hvordan finansieringen av NIPT er i Spania.

Til sammenligning med hvordan NIPT-tilbudet finansieres i Norge, er det kun gravide med krav om fosterdiagnostikk som får tilbud om NIPT gjennom det offentlige helsevesenet. Kvinnene som ønsker NIPT kan fortsatt velge dette ved godkjente private klinikker, og må dekke kostnadene selv (Helsenorge, 2022).

Salvesen et al. (2022) konkluderer i artikkelen at man bør vurdere å tilby tidlig ultralyd og cellefritt DNA-screening for alle kvinner, uavhengig av alder. En kan hevde at å inkludere klinisk signifikante sjeldne «atypiske» kromosomavvik i et offentlig screeningprogram, kan være fordelaktig etter riktig foreldrerådgivning og informert samtykke. Ved strukturelle føtale misdannelser eller genetisk disposisjon, bør invasiv testing være førstevalget. Det argumenteres sterkt mot gjeldende norske direktiver om organisering av tjenesten. Alle kvinner vil etter hvert bli tilbudt tidlig ultralyd på de offentlige sykehusene, men unge kvinner bør kunne betale en egenandel dersom de velger NIPT (s. 580).

van der Meij et al. (2021b) trekker frem sosioøkonomiske forskjeller innad i Nederland når det gjelder hvilke kvinner som velger å ta NIPT. Det diskuteres hvorvidt NIPT er et tilgjengelig tilbud for alle gravide, da det er satt en egenandel på €175, og det er muligens de med best råd som kan prioritere å ta NIPT. Det å kreve betaling for NIPT vil aktivt kunne hindre rettferdig tilgang til testen, på grunn av kvinner som ikke kan betale for fosteraneuploidiscreening, og dermed hindre deres frihet til å velge. På den andre siden, kan det argumenteres for at en liten finansiell barriere, kan oppmuntre til informert beslutningstaking blant gravide, ved å fremme overveielse av valget. Refusjon av NIPT kan dermed fremme rettferdig tilgang og informert beslutningstaking (s. 1397).

Det samme kan antas når det gjelder finansieringen av NIPT i Norge. Her er det kun gravide med krav om fosterdiagnostikk som får beløpet dekket gjennom det norske helsevesenet (Helsenorge, 2022). På den andre siden, kan det at staten tilbyr NIPT gratis til alle gravide, gi føringer om at NIPT anbefales som rutine test, og dermed insentivere de gravide til å ta imot tilbudet om NIPT. Dette kan gi signaler om at alle bør screene med NIPT, fremfor et fokus på at det er et frivillig tilbud.

4.1.3 Informasjon og veiledning

Det fremkommer at i de fleste europeiske landene som er nevnt, blir gravide veiledet om screeningprogrammet og NIPT-tilbudet ved første trimester, og blir veiledet av jordmor eller fødselslege. Selve veiledningsforløpet og informasjonen som gravide får under veiledningen er best beskrevet gjennom TRIDENT-studiene fra Nederland (van der Meij et al., 2019; Oepkes et al., 2016) og RAPID-studien fra Storbritannia (Chitty et al., 2016).

Det er vanskelig å sammenligne informasjonen og veiledningsforløpet rundt screeningprogrammet der det ikke er gitt utfyllende detaljer rundt hvordan dette foregår. Det gjelder blant annet for Spania, Belgia, Finland og Danmark.

Det er utfordrende å bedømme hvorvidt de gravide får et tilstrekkelig veiledningstilbud med god informasjon, men en kan anta at kvinnene blir ivaretatt på en god og forsvarlig måte av jordmoren under førstetrimester veiledningssamtalen.

van der Meij et al. (2019) beskriver at Nederland har en lavere deltagelse av NIPT, enn det som er gjennomsnittet i andre europeiske land. Her trekkes det blant annet frem at det i Nederland fokuseres på «retten til å ikke vite», et positivt syn på Downs syndrom, negativ holdning til abort, samt en egenandel for NIPT (s. 1097).

van der Meij et al. (2022) påpeker at siden NIPT enkelt lar seg gjennomføre, kan dette utfordre kvinners valgtakings prosess. Til nå er det lite kunnskap om kvinner som tilbys NIPT som primær screeningtest, gjør et informert valg. Frihet til å velge, innebærer argumenter som sier at innføring av NIPT vil føre til økt deltagelse av aneuploidiscreening, ettersom deltakelse blir normen, og utgjør press på kvinner til å delta (s. 662).

Å implementere NIPT som primær screeningmetode for trisomi 21, 18 og 13, i tillegg til kjønnskromosomavvik, er tema for debatt. Noen kan anse dette for å være kontroversielt. NIPT har allerede vært en kjent screeningmetode, som har vært tilgjengelig i mange land siden 2011. Det som er kontroversielt ved å tilby alle gravide en slik screeningtester, er at det kan argumenteres for at det vil kunne bli ansett som en «rutine-test». Kvinner kan føle seg presset til å ta testen, eller ikke ha et reflektert forhold til konsekvensene av å ta en screeningtest for disse tilstandene. Derfor er den

første prenatale veiledningssamtalen med jordmor i første trimester viktig, med tanke på hvordan tilbudet blir presentert, og fokus på at det er et frivillig tilbud. Andre konsekvenser kan være at kvinnene kan få informasjon om noe de ikke var forberedt på, blant annet risiko for at babyen blir født med eksempelvis Downs syndrom. Dersom NIPT blir et tilbud for alle gravide, kan dette også føre til at flere gjennomgår invasive tester for å bekrefte eventuelle kromosomavvik.

I Norge vil implementeringen av NIPT antageligvis ikke føre til at gravide ser på screeningprogrammet som «rutine-test». Dette henger sammen med at de gravide får grundig veiledning under førstetrimester undersøkelsen. I første omgang er det kun kvinner med rett på fosterdiagnostikk, som får dette dekket av det offentlige helsevesenet. De andre må betale dette på egenhånd gjennom private klinikker (Helsenorge, 2022). Her kan det være sentralt med grundig og tilpasset genetisk veiledning, som er «ikke-direktiv». Dette kan ikke konkluderes med på nåværende øyeblikk, da det ikke er foretatt noen forskning rundt dette i Norge. Studien fra Nederland kan gi en pekepinn på dette (van der Meij et al., 2022).

4.1.4 Endring av antall invasive undersøkelser

Generelt viser studiene til en betydelig reduksjon i antall utførte invasive prøver etter at NIPT ble implementert. En studie fra Belgia viser til en nedgang på 52 % (Van Den Bogaert et al., 2021). I Nederland viste TRIDENT-1 studien til en nedgang på minst 62 % (Oepkes et al., 2016). En studie fra Wales viser til en reduksjon på nesten ni ganger etter implementering av NIPT (Bowden et al., 2022). En studie fra Finland viser til en reduksjon på omtrent 50 % (Chen et al., 2016). En studie fra Danmark viser til en nedgang i invasive tester blant høyrisikokvinner, fra 70 % til 48 % (Bjerregaard et al., 2017). En studie fra Spania viser til en reduksjon på 60,5 % (Martínez-Payo et al., 2018).

Generelt sett tyder disse resultatene på en nedgang i antall utførte invasive prøver, med minst 50 %. Dette kan tyde på at flere kvinner valgte å ta NIPT fremfor invasive tester, som kan medføre en liten risiko for spontanabort. Siden NIPT enkelt kan analyseres gjennom en blodprøve fra den gravide, kan denne prosedyren virke mer akseptabel for

kvinnene som i utgangspunktet ikke ønsket å utføre invasive prosedyrer, slik studien fra Danmark kan antyde (Bjerregaard et al., 2017).

I Norge finnes det enda ingen nasjonale data for nedgang i antall utførte invasive prøver, da NIPT først ble implementert i det offentlige helsevesenet i 2022.

4.2 Styrker og begrensninger ved metoden

Vedrørende tilgang på litteraturen, fant jeg stort sett artiklene i fulltekst via Oria, ved å søke dem opp i søkemotoren Google Scholar, eller via Endnote biblioteket, hvor alle artiklene var samlet. Det var kun 6 artikler som jeg ikke fant i fulltekst, hvorav 3 av dem krevde betaling. Disse ble derfor ekskludert, men basert på artiklenes sammendrag, er det ikke sikkert at de hadde blitt inkludert i litteraturstudien. Å ekskludere forskning som er relevant for å besvare problemstillingen, kan anses for å være en begrensning. Det vil være avgjørende å få tilgang til relevant litteratur for å kunne utføre en systematisk litteraturstudie.

Når det gjelder utvalg, blir det vurdert at det er tilstrekkelig å inkludere 11 artikler i litteraturstudien. På bakgrunn av CASP-sjekklisten og relevans til problemstillingene, ble artiklene vurdert for å være av «meget god kvalitet» til «god kvalitet». Dersom jeg hadde vært for kritisk til artiklene, og kun inkludert artikler med høy kvalitet, kunne utvalget blitt for lite, og ville potensielt gått glipp av relevant litteratur.

Vedrørende søk i elektroniske, bør man ved systematiske oversikter undersøke all tilgjengelig litteratur. Det å bruke fire databaser ble ansett som tilstrekkelig for denne litteraturstudien. Det kunne ha blitt brukt flere databaser, men det ville gjort arbeidet meget omfattende. De supplerende metodene som er brukt, er tidligere beskrevet.

Når metodens ulike styrker og begrensninger ses i sammenheng, vurderer jeg at min litteraturstudie er basert på en grundig litteraturgjennomgang som er gjennomført på en så transparent måte som mulig. På bakgrunn av retningslinjene for masteroppgaven har jeg forsøkt etter beste evne å oppholde kravene til en systematisk litteraturstudie.

4.2.1 Validitet og reliabilitet

Ifølge Drageset & Ellingsen (2009), sier validitet noe om man måler det man ønsker å måle. Man kan skille mellom intern- og ekstern validitet: Ved intern validitet tillegges undersøkelsen og ikke andre ytre faktorer som det ikke kontrolleres for. Her vurderes også måleinstrumentets evne til å registrere det som skal registreres. Ved ekstern validitet vurderes i hvor stor grad utvalget er representativt for populasjonen; det vil si i hvilken grad resultatene fra en studie kan overføres fra utvalg til faktisk og teoretisk populasjon. Eksempelvis når det gjelder validitet og design, vil RCT-er ha høy intern validitet, men lav ekstern validitet. Observasjonsstudier vil ha lav intern validitet, men høy ekstern validitet (s. 109).

Ideelt sett ville en systematisk oversiktsartikkel vært utført ved å følge de strenge protokollene til Cochrane Library, for å sikre en systematisk og transparent prosess. For å unngå publikasjonsskjevhet, bør en søke etter upublisert materiale, og forsøke å identifisere all relevant litteratur. Det å stille like strenge krav og følge protokollen, ble vurdert som utenfor masteroppgavens omfang.

Det ble diskutert om jeg skulle fylle ut en International prospective register of systematic reviews [PROSPERO]-protokoll, men dette ville også bli for omfattende for denne litteraturstudien. Det mest avgjørende for meg var å utføre litteraturstudien så systematisk og transparent som mulig. Dette ble gjort ved å beskrive, begrunne og dokumentere alle stegene underveis i søkeprosessen.

Aveyard (2014) påpeker at det er bekymring for å kun inkludere publisert litteratur på grunn av risikoen for publikasjonsskjevhet, som vil si at tidsskrifter har en tendens til å publisere forskning som viser den positive effekten av en intervensjon fremfor en negativ effekt eller ingen effekt. Derfor kan ved å kun inkludere publisert litteratur gi bias i kunnskapsoppsummeringen. Denne litteraturen blir ofte referert til som «grå» litteratur og refererer til som ikke er publisert eller generelt i den offentlige domene, for eksempel en avhandling. Ikke-akademiske tidsskrifter kan også bli referert til som grå litteratur og annen informasjon som sykehuspolitikk faller også inn i denne kategorier. Som nybegynner vil man ikke forvente å få tilgang til gråliteratur som er vanskelig å finne, da upublisert litteratur kan være vanskelig å identifisere eller få tak i. Søking etter upublisert eller grå litteratur vil vanligvis ligge utenfor litteraturanmelderens omfang på

lavere nivå, da vedkommende neppe har tid og ressurser til å søke etter upublisert forskning (s. 91-92).

Min litteraturstudie baseres i hovedsak på publisert materiale, da denne type litteratur er mest tilgjengelig. Dette kan anses for å være en begrensning ved litteraturstudien, med tanke på faren for publikasjonsbias. Siden jeg ikke har ressurser, personale eller tid til å gjennomgå upublisert litteratur, valgte jeg å se bort fra denne type litteratur. Dessuten var et av inklusjonskriteriene i denne litteraturstudien, publisert litteratur. For å minimere muligheten for publikasjonsbias, kunne jeg for eksempel ha utført et systematisk søk i den elektroniske databasen Open Grey: system for information on Grey Literature in Europe. Dette ble ikke gjort da jeg vurderte det for å være for tidkrevende å skulle gjennomgå slik litteratur, og i tillegg dokumentere stegene.

Ifølge Drageset & Ellingsen (2009) viser reliabilitet til datamaterialets nøyaktighet og pålitelighet, og sier noe om hvor konsistent en metode måler noe. I prinsippet er at når man bruker samme metoder på samme prøver under samme omstendigheter bør man få samme resultat (s. 108). Det er forsøkt etter beste evne å etterfølge god reliabilitet i litteraturstudien, ved å gjennomføre et transparent og systematisk litteratursøk, presentere inklusjons- og eksklusjonskriterier, søkeord, og dokumentere alle stegene i de valgte databasene. Slik vil andre kunne etterprøve litteratursøket og finne frem til de samme forskningsartiklene.

5.0 Konklusjon og implikasjoner for praksis

Gjennom denne strukturerte litteraturstudien, er det gjennomgått litteratur for å gi en kunnskapsoppsummering rundt implementering av NIPT i europeiske land.

Etter at bioteknologiloven ble endret i 2020, har regjeringen besluttet at Norge skal tilby NIPT gjennom det offentlige helsevesenet, for gravide som har krav på fosterdiagnostikk, og at NIPT skal være tilgjengelig for alle kvinner via private klinikker med statlig lisens.

Under besvares problemstillingene:

Hvordan er implementering av NIPT planlagt, undersøkt eller gjennomført som screeningmetode i prenatal diagnostikk i ulike europeiske land?

Nederland og Storbritannia planlagte og utførte landsdekkende implementeringsstudier om NIPT (TRIDENT-studiene og RAPID-studien), andre europeiske land har fulgt reviderte nasjonale retningslinjer rundt screeningprogrammet, og gradvis implementert NIPT på et nasjonalt plan. I Belgia og Nederland tilbys NIPT som primær screeningtest, mens de resterende europeiske landene tilbyr NIPT som sekundær screeningtest etter KUB-testen. I alle de nevnte europeiske landene dekkes NIPT gjennom sitt skattefinansierte helsevesen, og tilbys nærmest gratis til alle gravide med høyrisiko KUB-testresultater, bortsett fra Nederland som tar en egenandel på €175 for NIPT.

Hvilken informasjon og veiledning blir gitt i forbindelse med tilbud om NIPT?

I de nevnte europeiske landene, får de fleste gravide ved førstetrimester undersøkelsen, grundig informasjon av en jordmor om screeningprogrammet og tilbud om NIPT. Her forklares blant annet forløp, risiko og eventuelle konsekvenser. Ytterligere informasjon om NIPT er tilgjengelig via nettsider eller videolenker i noen av landene. Ved positivt NIPT-resultat, får gravide oppfølging og veiledning ved de aktuelle avdelingene, hvor videre forløp diskuteres med en klinisk genetiker eller spesialist.

Er det blitt en endring i antall invasive undersøkelser i ulike europeiske land etter implementering av NIPT?

Implementering av NIPT har ført til en signifikant nedgang i utførte invasive tester, med mellom 50 % til 62 %, etter at NIPT har blitt implementert i de nevnte europeiske landene.

Helsepersonell som møter gravide kan ha nytte av kunnskapen som fremkommer i denne litteraturstudien, ved å bruke informasjonen til å veilede kvinnene. Dette kan gjelde informasjon om tilbud om NIPT, hvor eventuell risiko og konsekvenser kan diskuteres med tanke på videre forløp.

5.1 Videre forskning

Når det gjelder videre forskning, er prosjektet til Helse Bergen, som ble presentert innledningsvis, en tredelt studie. Del 1 dreier seg om teknisk kvalitetssikring av NIPT-analysen der man får en oversikt over parametere som; antall analyser, antall påviste trisomier, antall analyser verifisert med invasiv prøvetaking, sanne falske positive/negative, korrelasjon mellom UL-funn og NIPT resultat, ending i bruk av invasive trisomitester. Del 2 dreier seg om en spørreundersøkelse utlevert til de gravide kvinnene, med fokus på hvordan de gravide opplever det fosterdiagnostiske tilbudet, litt bakgrunnsinformasjon og spørsmål om de blant annet tenker å ta/ikke ta NIPT. Del 3 er tenkt å være et fokusgruppeintervju med en kvalitativ tilnærming som vil kunne gi et innblikk i kvinnes opplevelse av det nye tilbudet. Ønsket er å rekruttere de gravide kvinnene som får påvist høy risiko for trisomi ved NIPT.

Det kan tenkes at det kan være aktuelt å planlegge og utføre en implementeringsstudie i Norge om NIPT, for å undersøke aspekter rundt NIPT sin testytelse, deltagelse, samt kvinners valg og holdninger.

Referanser:

- Aveyard, H. (2014). *Doing a literature review in health and social care: a practical guide* (3. utg.). Open University Press.
- Bioteknologiloven. (2003). *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m.* (LOV-2003-12-05-100). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100?q=bioteknologiloven>
- Bioteknologirådet. (2022, januar). *Fosterdiagnostikk*. Bioteknologirådet. <https://www.bioteknologiradet.no/temaer/fosterdiagnostikk/>
- Bjerregaard, L., Stenbakken, A. B., Andersen, C. S., Kristensen, L., Jensen, C. V., Skovbo, P. & Sørensen, A. N. (2017). The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Danish Medical Journal*, 64(4), 1–4. https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2018-08/a5359.pdf
- Bowden, B., de Souza, S., Puchades, A., Williams, K., Morgan, S., Anderson, S., Tucker, D. & Hillier, S. (2022). Implementation of non-invasive prenatal testing within a national UK antenatal screening programme: Impact on women's choices. *Prenatal Diagnosis*, 42(5), 549–556. <https://doi.org/10.1002/pd.6131>
- Chen, A., Tenhunen, H., Torkki, P., Heinonen, S., Lillrank, P. & Stefanovic, V. (2016). Women's choices for invasive or non-invasive testing: Influence of gestational age and service delivery. *Prenatal Diagnosis*, 36(13), 1217–1224. <https://doi.org/10.1002/pd.4960>
- Chitty, L. S., Wright, D., Hill, M., Verhoef, T. I., Daley, R., Lewis, C., Mason, S., McKay, F., Jenkins, L., Howarth, A., Cameron, L., McEwan, A., Fisher, J., Kroese, M. & Morris, S. (2016). Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: Prospective cohort study in eight diverse maternity units. *The BMJ*, 354(8065), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3426>
- Critical Appraisal Skills Programme. (2018). *Cohort Study Checklist*. CASP. https://casp-uk.b-cdn.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf

- Drageset, S. & Ellingsen, S. (2009). *Forståelse av kvantitativ helseforskning – en introduksjon og oversikt*. *Nordisk Tidsskrift for Helseforskning*, 5(2), 100–113.
<https://doi.org/10.7557/14.244>
- Fraser, F. C. (1974). Genetic Counseling. *American Journal of Human Genetics*, 26(5), 636–59.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762720/pdf/ajhg00444-0104.pdf>
- Helsebiblioteket. (2016, 3. juni). *PICO*. Helsebiblioteket.
<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Helsedirektoratet. (2020, 18. november). *Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester*.
<https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/forslag-til-organisering-og-innforing-av-tilbud-om-nipt-og-ultralydundersokelser-i-forste-trimester>
- Helseforskningsloven. (2008). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (LOV-2008-06-20-44)*. Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>
- Helsenorge. (2022, 18. mars). *Fosterdiagnostikk*. Helsenorge.
<https://www.helsenorge.no/undersokelse-og-behandling/fosterdiagnostikk/#tilbud-om-fosterdiagnostikk-til-gravide-med-spesiell-indikasjon>
- Langengen, I. W. (2019, 07. mars). *McMaster PLUS oppdateres - Pyramidesøket*. Helsebiblioteket. <https://www.helsebiblioteket.no/om-oss/artikkelarkiv/mcmaster-plus-sok-i-kunnskapspyramiden-hold-deg-oppdateret>
- Lund, I. C. B., Petersen, O. B., Becher, N. H., Lildballe, D. L., Jørgensen, F. S., Ambye, L., Skibsted, L., Ernst, A., Jensen, A. N., Fagerberg, C., Brasch-Andersen, C., Tabor, A., Zingenberg, H. J., Nørgaard, P., Almind, G. J., Vestergaard, E. M. & Vogel, I. (2021). National data on the early clinical use of non-invasive prenatal testing in public and private healthcare in Denmark 2013–2017. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 100(5), 884–892.
<https://doi.org/10.1111/aogs.14052>

- Martínez-Payo, C., Bada-Bosch, I., Martínez-Moya, M. & Pérez-Medina, T. (2018). Clinical results after the implementation of cell-free fetal DNA detection in maternal plasma. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(8), 1369–1376. <https://doi.org/10.1111/jog.13672>
- Norsk bibliotekforening. (2019, august). *OVID-baser – Søkeveiledning*. Helsebiblioteket. https://norskbibliotekforening.no/wp-content/uploads/2020/04/ovidsp_generisk_-_2019_smh.pdf
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V. & Reinart, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok*. (2. utg.). Akribe.
- Oepkes, D., Page-Christiaens, G. C. L., Bax, C. J., Bekker, M. N., Bilardo, C. M., Boon, E. M. J., Schuring-Blom, G. H., Coumans, A. B. C., Faas, B. H., Galjaard, R.-J. H., Go, A. T., Henneman, L., Macville, M. V. E., Pajkrt, E., Suijkerbuijk, R. F., Huijsdens-van Amsterdam, K., Van Opstal, D., Verweij, E. J., Weiss, M. M., ... The Dutch NIPT Consortium. (2016). Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I—clinical impact. *Prenatal Diagnosis*, 36(12), 1083–1090. <https://doi.org/10.1002/pd.4945>
- Palomaki, G. E., Messerlian, G. M. & Halliday, J. V. (2022, 06. juni). Prenatal screening for common aneuploidies using cell-free DNA. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/prenatal-screening-for-common-aneuploidies-using-cell-free-dna?search=NIPT&source=search_result&selectedTitle=1~83&usage_type=default&display_rank=1
- Regjeringen. (2020, 1. juli). *Endringer i bioteknologiloven fra 1. juli*. Regjeringen. <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/endringer-i-bioteknologiloven-fra-1.-juli/id2721705/>
- Sacco, A., Hewitt, H. & Pandya, P. (2020). Women’s choices in non-invasive prenatal testing for aneuploidy screening: Results from a single centre prior to introduction in England. *Archives of Disease in Childhood*, 105(1), 47–52. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-317031>

- Salvesen, K. Å., Glad, R. & Sitras, V. (2022). Controversies in implementing non-invasive prenatal testing in a public antenatal care program. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 101(6), 577–580.
<https://doi.org/10.1111/aogs.14351>
- Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. (2020a). *PRISMA Checklist*. PRISMA.
https://prisma-statement.org//documents/PRISMA_2020_checklist.pdf
- Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. (2020b). *PRISMA Flow Diagram*. PRISMA.
<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
- Van Den Bogaert, K., Lannoo, L., Brison, N., Gatinois, V., Baetens, M., Blaumeiser, B., Boemer, F., Bourlard, L., Bours, V., De Leener, A., De Rademaeker, M., Désir, J., Dheedene, A., Duquenne, A., Fieremans, N., Fieuw, A., Gatot, J.-S., Grisart, B., Janssens, K., ... Vermeesch, J. R. (2021). Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genetics in Medicine*, 23, 1137–1142. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01101-4>
- van der Meij, K. R. M., Sistermans, E. A., Macville, M. V. E., Stevens, S. J. C., Bax, C. J., Bekker, M. N., Bilardo, C. M., Boon, E. M. J., Boter, M., Diderich, K. E. M., de Die -Smulders, C. E. M., Duin, L. K., Faas, B. H. W., Feenstra, I., Haak, M. C., Hoffer, M. J. V., den Hollander, N. S., Hollink, I. H. I. M., Jehee, F. S., ... The Dutch NIPT Consortium. (2019). TRIDENT-2: National implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands. *The American Journal of Human Genetics*, 105(6), 1091–1101.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>
- van der Meij, K. R. M., de Groot-van Mooren, M., Carbo, E. W. S., Pieters, M. J., Rodenburg, W., Sistermans, E. A., Cornel, M. C., Henneman, L. & The Dutch NIPT Consortium. (2021a). Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: A national population-based register study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 100(7), 1265–1272. <https://doi.org/10.1111/aogs.14091>

- van der Meij, K. R. M., Kooij, C., Bekker, M. N., Galjaard, R.-J. H., Henneman, L. & The Dutch NIPT Consortium. (2021b). Non-invasive prenatal test uptake in socioeconomically disadvantaged neighborhoods. *Prenatal Diagnosis*, 41(11), 1395–1400. <https://doi.org/10.1002/pd.6043>
- van der Meij, K. R. M., Njio, A., Martin, L., Gitsels-van der Wal, J. T., Bekker, M. N., van Vliet-Lachotzki, E. H., Kater-Kuipers, A., Timmermans, D. R. M., Sijtermans, E. A., Galjaard, R.-J. H., Henneman, L. & The Dutch NIPT Consortium. (2022). Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: Pregnant women’s perspectives. *European Journal of Human Genetics* 30, 661–668. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00940-8>
- World Medical Association. (2018, 9. juli). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects*. World Medical Association. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Vedlegg:

Vedlegg 1: PICO-skjema

P	I	Co
Beskriv hvilke brukere/pasienter det dreier seg om, evt. hva som er problemet:	Beskriv intervensjon/ fenomenet som skal undersøkes/eksposisjon (hva de utsettes for):	Beskriv kontekst, hva er sammenhengen
Europeiske land.	NIPT.	Implementering av NIPT i regi av et offentlig helsevesen.
P	I	Co
Noter engelske og norske søkeord for brukergruppe/problem	Noter engelske og norske søkeord for tiltak/eksposisjon	Noter engelske og norske søkeord for kontekst
Norsk: Europeiske land Implementeringsstudier	Norsk: Ikke-invasiv prenatal test Ikke-invasiv prenatal diagnostikk Prenatalt cellefritt DNA screening	Norsk: Implementering av NIPT
Engelsk: European countries Implementation studies	Engelsk: Noninvasive prenatal Testing Noninvasive prenatal Diagnosis Noninvasive Prenatal Screening Cell-free DNA screening	Engelsk: Implementation of NIPT

Vedlegg 2: Dokumentasjon av søk i UpToDate

Database/kilde: UpToDate
Dato for søk: 18.04.22.
Søkehistorie eller fremgangsmåte: Brukte søkeordet «Noninvasive Prenatal Testing».
Antall treff: 50.
Inkluderte artikler: «Prenatal screening for common aneuploidies using cell-free DNA», «Down syndrome: Overview of prenatal screening», «Society guideline links: Prenatal screening and diagnosis»

Vedlegg 3: Dokumentasjon av søk i BMJ Best Practice

Database/kilde: BMJ Best Practice.
Dato for søk: 18.04.22.
Søkehistorie eller fremgangsmåte: Brukte søkeordet «Noninvasive Prenatal testing».
Antall treff: 30.
Inkluderte artikler: «Routine prenatal care».

Vedlegg 4: Dokumentasjon av søkestrategi i PubMed

History and Search Details Download Delete

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#1	...	>	Search: (((((((Noninvasive Prenatal Testing) OR (NIPT)) OR (Noninvasive Prenatal Diagnosis) OR (NIPD)) OR (Noninvasive Prenatal Screening)) OR (Prenatal Cell-Free DNA Screening)) OR (Prenatal cfDNA Screening)) OR (First Tier Aneuploidy Screening Test)) AND (((((((Health Care Economics and Organizations) OR (Health Plan Implementation)) OR (National Health Programs)) OR (Regional Health Planning)) OR (Health Services Administration)) OR (Comprehensive Health Care)) OR (Primary Health Care)) OR (Health Care Quality, Access, and Evaluation)) OR (Maternal Health Services)) OR (Public Health Service)) OR (Public Antenatal Care)) OR (Implement*)) Filters: Abstract, Clinical Study, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Preprint, Review, Systematic Review, Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2015/1/1 - 2022/12/31 Sort by: Most Recent	284	13:36:47

Showing 1 to 1 of 1 entries

Vedlegg 5: Dokumentasjon av søkestrategi i EMBASE


Ovid® My Account My PayPerView Support & Training

Search Journals Books Multimedia My Workspace Visible Body What's New

▼ Search History (4)

<input type="checkbox"/>	# ▲	Searches	Results	Type
<input type="checkbox"/>	1	(NIPT or NIPD or Noninvasive Prenatal Diagnosis or Noninvasive Prenatal Testing or Noninvasive Prenatal Screening or Prenatal Cell-Free DNA Screening or Prenatal cfDNA Screening or First Tier Aneuploidy Screening Test).mp. or exp Noninvasive Prenatal Testing/	3804	Advanced
<input type="checkbox"/>	2	"Health Care Economics and Organizations".mp. or exp "Health Care Economics and Organizations"/ or Health Planning.mp. or exp Health Planning/ or Health Plan Implementation.mp. or exp Health Plan Implementation/ or National Health Programs.mp. or exp National Health Programs/ or Regional Health Planning.mp. or exp Regional Health Planning/ or Health Services Administration.mp. or exp Health Services Administration/ or Comprehensive Health Care.mp. or exp Comprehensive Health Care/ or Primary Health Care.mp. or exp Primary Health Care/ or Public Health Service.mp. or Maternal Health Services.mp. or exp Maternal Health Service/ or Public Antenatal Care.mp. or Implement*.mp.	6941829	Advanced
<input type="checkbox"/>	3	1 and 2	1642	Advanced
<input type="checkbox"/>	4	limit 3 to (full text and abstracts and (danish or english or norwegian or swedish) and last 7 years)	181	Advanced

Vedlegg 6: Dokumentasjon av søkestrategi i Medline

Ovid® My Account My PayPerView Support & Training 

Search Journals Books Multimedia My Workspace Visible Body What's New

▼ **Search History (4)**




<input type="checkbox"/>	# ▲	Searches	Results	Type
<input type="checkbox"/>	1	(NIPT or NIPD or Noninvasive Prenatal Diagnosis or Noninvasive Prenatal Testing or Noninvasive Prenatal Screening or Prenatal Cell-Free DNA Screening or Prenatal cfDNA Screening or First Tier Aneuploidy Screening Test).mp. or exp Noninvasive Prenatal Testing/	2196	Advanced
<input type="checkbox"/>	2	"Health Care Economics and Organizations".mp. or exp "Health Care Economics and Organizations"/ or Health Planning.mp. or exp Health Planning/ or Health Plan Implementation.mp. or exp Health Plan Implementation/ or National Health Programs.mp. or exp National Health Programs/ or Regional Health Planning.mp. or exp Regional Health Planning/ or Health Services Administration.mp. or exp Health Services Administration/ or Comprehensive Health Care.mp. or exp Comprehensive Health Care/ or Primary Health Care.mp. or exp Primary Health Care/ or Public Health Service.mp. or Maternal Health Services.mp. or exp Maternal Health Service/ or Public Antenatal Care.mp. or Implement*.mp.	4840371	Advanced
<input type="checkbox"/>	3	1 and 2	527	Advanced
<input type="checkbox"/>	4	limit 3 to (abstracts and (danish or english or norwegian or swedish) and last 7 years)	376	Advanced

Vedlegg 7: Dokumentasjon av søkestrategi i CINAHL

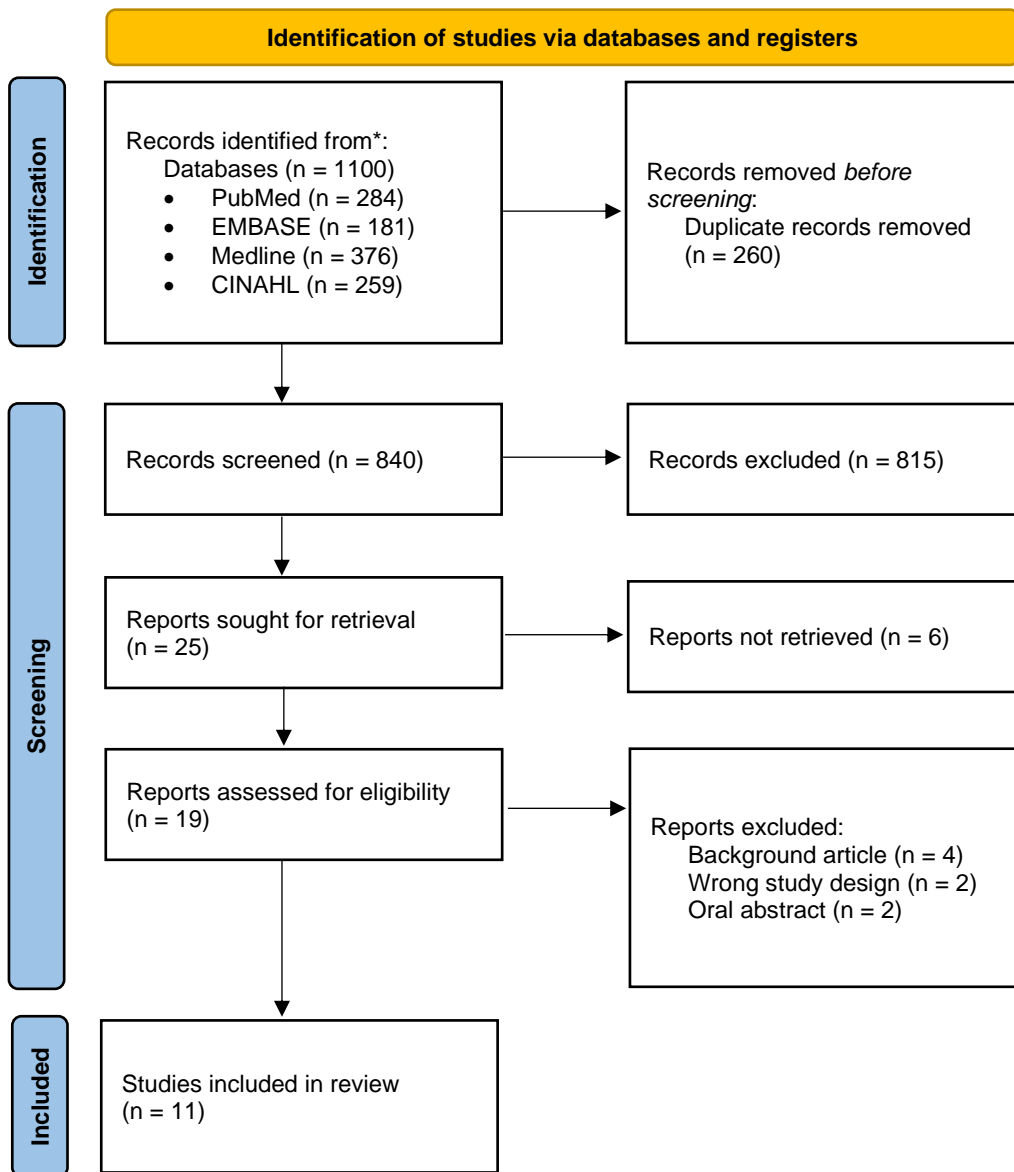
Search History/Alerts

[Print Search History](#) [Retrieve Searches](#) [Retrieve Alerts](#) [Save Searches / Alerts](#)

Select / deselect all

<input type="checkbox"/>	Search ID#	Search Terms	Search Options	Actions
<input type="checkbox"/>	S3	 S1 AND S2	Limiters - Abstract Available; Published Date: 20150101-20221231; Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish Expanders - Apply related words; Also search within the full text of the articles; Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	View Results (259) View Details
<input type="checkbox"/>	S2	 "Health Care Economics and Organizations" OR "Health Planning" OR "Health Plan Implementation" OR "National Health Programs" OR "Regional Health Planning" OR "Health Services Administration" OR "Comprehensive Health Care" OR "Primary Care" OR "Public Health Care" OR "Community Care" OR "Health Care Quality, Access, and Evaluation" OR "Public Health Services" OR "Public Antenatal Care" OR (MH "Primary Health Care") OR (MH "Health Services Administration+") OR (MH "Community Health Services+") OR (MH "Maternal Health Services+") OR Implement* Show Less	Expanders - Apply related words; Also search within the full text of the articles; Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	View Results (2,730,180) View Details
<input type="checkbox"/>	S1	 (MH "Noninvasive Prenatal Testing") OR "noninvasive prenatal testing" OR nipt OR "noninvasive prenatal diagnosis" OR nlpd OR "noninvasive prenatal screening" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR "First Tier Aneuploidy Screening Test"	Expanders - Apply related words; Also search within the full text of the articles; Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	View Results (885) View Details

Vedlegg 8: PRISMA-flytskjema



Vedlegg 9: Tabell A: Oversikt og forklaring av CASP-score

Artikkel	CASP-score	Betydning av CASP-score
Bowden et al., 2022	99 % - 75 %	99 % - 75 % = Meget bra
Van Den Bogaert et al., 2021	99 % - 75 %	74 % - 50 % = Bra
van der Meij et al., 2021	99 % - 75 %	49 % - 25 % = Noe bra
Lund et al., 2021	74 % - 50 %	24 % - 0 % = Lite bra
Sacco et al., 2020	74 % - 50 %	
van der Meij et al., 2019	99 % - 75 %	
Martinez-Payo et al., 2018	74 % - 50 %	
Bjerregaard et al., 2017	99 % - 75 %	
Chitty et al., 2016	99 % - 75 %	
Oepkes et al., 2016	99 % - 75 %	
Chen et al., 2016	74 % - 50 %	

Vedlegg 10: Tabell B1: Oppsummering av de inkluderte artiklene

Forfatter/år	Tittel	Land	Hensikt	Design	Utvalg	Resultat	CASP-score
Bowden et al., 2022.	Implementation of non-invasive prenatal testing within a national UK antenatal screening programme: Impact on women's choices.	England	Å evaluere implementering av NIPT ¹ og gravide kvinners valg.	Prospektiv kohortstudie.	1273 kvinner med singleton graviditet og høyere risiko ($\leq 1:150$) KUB-test ² screeningresultat.	Under studieperioden valgte 84 % NIPT som sekundær screeningstest, 14 % valgte ingen videre testing, mens 2 % valgte invasive tester. Over halvparten av de med høyrisiko NIPT resultat valgte videre invasiv testing, som i nesten alle tilfeller bekreftet trisomi. Invasive prosedyrer gikk kraftig ned, mens fødselsrate av barn med Downs syndrom forble uendret.	Meget bra.
Van Den Bogaert et al., 2021.	Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening.	Belgia	Evaluering av helgenomsekkvensering av NIPS ³ som primær screeningstest.	Kohortstudie	153 575 helgenomsekkvenseringer av NIP-tester.	Studien viser at testytelsen til NIPS er svært høy. Antall invasive tester ble halvert og fødsler med Downs syndrom ble redusert med rundt 30 %, etter NIPS.	Meget bra.
van der Meij et al., 2021.	Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: A national population-based register study.	Nederland	Beskrive endring i opptaket for screening av fosteraneuploidi etter introduksjonen av NIPT som en sekundær- og primær screeningstest innenfor det nasjonale prenatale screeningprogrammet.	Nasjonalt populasjonsbasert registerstudium.	Data fra alle gravide kvinner som valgte å ta KUB-testen, eller NIPT som primær screeningstest mellom januar 2007 og mars 2019.	I 2017 ble NIPT implementert som primær screeningstest for alle gravide, som resulterte i en kraftig nedgang av KUB-testen fra 35,8 % til 2,6 %. Gjennom hele studieperioden økte den generelle deltagelsen for screening av fosteraneuploidi fra 14,8 % til 46 %.	Meget bra.

¹ NIPT = Ikke-invasiv prenatal testing.

² KUB-test = Kombinert ultralyd og blodprøve.

³ NIPS = Noninvasive prenatal screening.

Vedlegg 1.1: Tabell B2: Oppsummering av de inkluderte artiklene

Forfatter/år	Tittel	Land	Hensikt	Design	Utvalg	Resultat	CASP-score
Lund et al., 2021.	National data on the early clinical use of non-invasive prenatal testing in public and private healthcare in Denmark 2013–2017.	Danmark	Å evaluere tidlig klinisk bruk av NIPT i dansk offentlig og privat helsetjenester før NIPT ble en integrert del av de nasjonale retningslinjene.	Retrospektiv kohortstudie.	Totalt 3936 NIPT-resultater ble inkludert i studien fra offentlige sykehus (n = 3463, 88 %) og private klinikker (n = 473, 12 %). Utvalget er fra før NIPT ble offentlig implementert i 2017.	I studieperioden ble det totalt utført 19 713 prenatal tester, kun 20 % av disse var NIPT-analyser. Studiet viser at NIPT har høy sensitivitet for de vanlige trisomiene og kromosomavvik. Raten til levendefødte var høyere hos de som hadde fått et sant positivt NIPT-testresultat sammenlignet med de som kun tok invasive tester.	Bra.
Sacco et al., 2020.	Women's choices in non-invasive prenatal testing for aneuploidy screening: Results from a single centre prior to introduction in England.	England	Å evaluere kvinners valg og deltagelse av NIPT for screening av fosteraneuploidi tilbudt som sekundær screeningstest.	Retrospektiv kohortstudie.	7939 kvinner som hadde deltatt i første trimester ultralydundersøkelse fra ett enkelt senter (University College London Hospital).	82,7 % (n = 291) av de med høyrisiko resultat (n = 352) for trisomi 21 valgte videre testing med NIPT. Deltagelsen av NIPT gikk ned når risikoen for trisomi 21 økte, 93,2 % ved risiko under 1:100 versus 47,2 % ved risiko over 1:10.	Bra.
van der Meij et al., 2019.	TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a first-tier screening test in the Netherlands.	Nederland	Å avgjøre hvordan NIPT best kan introduseres som en primær screeningstest i det nasjonale prenatal screeningprogrammet for Down, Edwards og Patau syndrom.	Implementasjonsstudie	Alle gravide fra studiets første år som valgte NIPT (n = 73 239, 42 %) ved 12 ukers svangerskap.	Studien viser at NIPT sin testytelse for å avdekke trisomi 21, 18 og 13 er høy med sensitivitet på over 90 %. PPV var høyere enn forventet for trisomi 21 (98 %), trisomi 18 (98 %) og trisomi 13 (53 %). 78 % av deltakerne valgte å inkludere testing for andre trisomier, derav hvor det ble gjort 207 funn.	Meget bra.
Martinez-Payo et al., 2018.	Clinical results after the implementation of cell-free fetal DNA detection in maternal plasma.	Spania	Å beskrive hvordan implementering av NIPT som sekundær screeningstest har påvirket screening av fosteraneuploidi ved et spansk sykehus.	Kohortstudie	To kohorter av pasienter med positiv KUB-test fra Puerta de Hierro University Hospital. Den ene i et tidsrom fra før implementering av NIPT (n = 5747), og den andre fra etter implementering (n = 898).	Invasive prosedyrer i høyrisiko graviditeter ble redusert med 60,5 % etter introduksjon av NIPT, og deteksjonsraten forble uendret.	Bra.

Vedlegg 12: Tabell B3: Oppsummering av de inkluderte artiklene

Forfatter/år	Tittel	Land	Hensikt	Design	Utvalg	Resultat	CASP-score
Bjerregaard et al., 2017.	The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT.	Danmark	Å undersøke endring i den invasive testfrekvensen etter implementering av NIPT for høyrisiko graviditeter i Nord Danmark.	Retrospektiv kohortstudie.	Gruppe 1, før NIPT (n = 253), og gruppe 2, etter NIPT (n = 302).	Som resultat av implementering av NIPT falt testraten av invasive prøver fra 70 % til 48 %. Andel kvinner med høy risiko som nektet videre testing sank fra 26 % til 3 %.	Meget bra.
Chitty et al., 2016.	Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: Prospective cohort study in eight diverse maternity units.	England	Å undersøke fordelene og kostnadene ved å implementere NIPT for Down's syndrome inn i et National Health Service svangerskapsomsorg.	Prospektiv kohortstudie.	Alle gravide med et pågående Down's syndrom risiko ved screening på minst 1/1000 (n = 3175).	For kvinner med risiko over 1/150 (n = 934) valgte 74,4 % NIPT, mens for de med risiko mellom 1/150 og 1/1000 (n = 2241) valgte 80,3 % NIPT. Kun 166 valgte å ta invasiv test. NIPT kan gi kostnadsfordel om prisen ved testing kommer under 256€, for risikogrense 1/150 og over.	Meget bra.
Oepkes et al., 2016.	Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing: Part I - clinical impact.	Nederland	For å evaluere den kliniske effekten av landsomfattende implementering av helgenomsøkvensering av NIPT i svangerskap med økt risiko for trisomi 21, 18 og 13.	Implementasjonsstudie.	1390 NIPT-tester av gravide med økt risiko for trisomi (n = 1211 med resultat fra KUB-test og n = 179 med medisinsk historie).	Av 1413 som fikk høyrisiko KUB-test resultat, valgte 1211 (85,7 %) NIPT. NIPT forutså i 37 av 38 tilfeller riktig trisomi 21, 18 og 13. Det ble estimert at invasive tester ble redusert med 62 %.	Meget bra.
Chen et al., 2016.	Women's choices for invasive or non-invasive testing: Influence of gestational age and service delivery.	Finland	Å undersøke faktorene som påvirker kvinners valg etter veiledning mellom NIPT og invasiv prenatal diagnose i svangerskap med forhøyet risiko.	Retrospektiv kohortstudie.	333 kvinner deltok i studiet fordelt på 3 grupper: 260 valgte NIPT, 62 valgte morkakeprøve og 11 valgte fostervannsprøve.	Studien viser at mors alder hadde lite påvirkning på valg. Medisinske indikasjoner og risikovurdering hadde mindre påvirkning enn først antatt. Svangerskapsuke og tilgjengelighet av tjeneste var sterke faktorer.	Bra.