

Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 25-2014

Metodevurdering



 kunnskapssenteret

Omtrent 15 prosent av norske kvinner har en blodtype som er Rhesus D (RhD)-negativ. Ved graviditet og fødsel er det fare for at disse kvinnene danner antistoffer mot fosterets blod (alloimmunisering), dersom fosteret er RhD-positivt. Antistoffene kan passere morkaken, og utløse hemolytisk sykdom hos fosteret som kan bli livstruende. I dag følges alle RhD-negative gravide ekstra tett opp i svangerskapet, og barna RhD-types rutinemessig ved fødsel. Ved påvisning av et RhD-positivt barn, får mor forbyggende behandling (anti-D profylakse) innen 72 timer etter fødselen for å forhindre at hun danner antistoffer som kan gi problemer i senere svangerskap. • Alloimmunisering kan skje under hele graviditeten, særlig i siste trimester. Derfor foreslås det i Veileder i fødselshjelp 2014 at RhD-negative gravide skal få anti-D profylakse også under svangerskapet, dersom fosteret er RhD-positivt. Med en blodprøve fra den gravide kvinnen kan man teste om fosteret er RhD-negativt eller -positivt. Metoden baserer seg på analyse av fritt foster-DNA, som finnes i kvinnens blod under graviditeten,

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-931-1 ISSN 1890-1298

nr 25-2014



kunnskapssenteret

og omtales som ikke-invasiv prenatal testing, eller NIPT. Resultatet av NIPT kan brukes til gi målrettet forebyggende behandling til gravide som kan ha nytte av det, og til å unngå unødvendig behandling av gravide med RhD-negative fostre. • Her oppsummerer vi forskning om diagnostisk nøyaktighet av NIPT, samt klinisk effekt og helseøkonomiske og etiske konsekvenser av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide. Hovedfunnene er: • Det er sannsynlig at NIPT gir en svært treffsikker RhD-typing av fosteret. Dokumentasjonen er av høy kvalitet. • Innføring av et program med NIPT-veiledet anti-D profylakse vil gi en merkostnad på ca. 4 000 000 kroner pr år. Kostnaden pr unngått RhD-alloimmunisering er ca. 106 000 kroner. Disse tallene er basert på effektdata fra én svensk kohortstudie. • NIPT er en testmetode som er etisk kontroversiell. Benytter man metoden etter abortgrensen unngår man mange av de etiske problemstillingene, men alternative eller utvidede anvendelser kan by på etiske utfordringer.

Tittel	Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide
English title	Determination of fetal rhesus D status from maternal plasma of rhesus negative women
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, direktør
Forfattere	Arentz-Hansen, Helene (prosjektleder), <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Brurberg, Kjetil Gundro, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Maria Knoph Kvamme, <i>forsker (helseøkonomi), Kunnskapssenteret</i> Anna Stoinska-Schneider, <i>seniorrådgiver (helseøkonomi), Kunnskapssenteret</i> Bjørn Hofmann, <i>professor (etikk), Høgskolen i Gjøvik og Universitetet i Oslo</i> Sari Susanna Ormstad, <i>forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret</i> Fure, Brynjar, <i>forskningsleder, Kunnskapssenteret</i>
ISBN	978-82-8121-931-1
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 25 – 2014
Prosjektnummer	794
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	81 (100 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord (MeSH)	Genotyping Techniques; Genetic Testing; Maternal fetal exchange; Fetomaternal Transfusion; Prenatal Diagnosis; Prenatal Care; Rh-Hr Blood- Group System; Rh Isoimmunization
Sitering	Arentz-Hansen H, Brurberg KG, Kvamme MK, Stoinska-Schneider A, Hofmann B, Ormstad SS, Fure B. Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 25–2014. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Cathrine Ebbing, Guttorm Haugen, Torbjørn Moe Eggebø og Kirsten Sørensen for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Vil vil også takke Vidar Halsteinli, Ganesh Acharya, Vigdis Lauvrak og Janicke Nevjar for innspill som fagfeller og Jan Odgaard-Jensen for statistikkveiledning. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, desember 2014

Hovedfunn

Omtrent 15 prosent av norske kvinner har en blodtype som er Rhesus D (RhD)-negativ. Ved graviditet og fødsel er det en fare for at disse kvinnene danner antistoffer mot fosterets blod (alloimmunisering), dersom fosteret er RhD-positivt. Disse antistoffene kan passere morkaken, og utløse hemolytisk sykdom hos fosteret som kan bli livstruende. I dag følges alle RhD-negative gravide ekstra tett opp i svangerskapet, og barna RhD-types rutinemessig ved fødsel. Ved påvisning av et RhD-positivt barn, får mor forbyggende behandling (anti-D profylakse) innen 72 timer etter fødselen for å forhindre at hun danner antistoffer som kan gi problemer i senere svangerskap.

Alloimmunisering kan skje under hele graviditeten, særlig i siste trimester. Derfor foreslås det i *Veileder i fødselshjelp 2014*, utgitt av Norsk gynekologisk forening, at RhD-negative gravide skal få anti-D profylakse også under svangerskapet, dersom fosteret er RhD-positivt. Med en blodprøve fra den gravide kvinnen kan man teste om fosteret er RhD-negativt eller -positivt. Metoden baserer seg på analyse av fritt foster-DNA, som finnes i kvinnens blod under graviditeten, og omtales gjerne som ikke-invasiv prenatal testing, eller NIPT (non-invasive prenatal testing). Resultatet av NIPT kan brukes til gi målrettet forebyggende behandling til gravide som kan ha nytte av det, og til å unngå unødvendig behandling av gravide med RhD-negative fostre.

I denne rapporten oppsummerer vi forskning om diagnostisk nøyaktighet av NIPT, samt klinisk effekt og helseøkonomiske og etiske konsekvenser av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide. Hovedfunnene er:

Diagnostisk nøyaktighet:

- Det er sannsynlig at NIPT gir en svært treffsikker RhD-typing av fosteret. Dokumentasjonen er av høy kvalitet.

Klinisk effekt:

- Vi fant ingen systematiske oversikter som besvarte spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide kvinner.

Tittel:

Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har utarbeidet denne metodevurderingen på oppdrag fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet august 2014.

Fagfeller:

Vidar Halsteinli, førsteamanuensis og helseøkonom, St. Olavs Hospital

Ganesh Acharya, professor og overlege, Universitetssykehuset Nord-Norge

Vigdis Lauvrak, seniorforsker, Kunnskapssenteret

Janicke Nevjar, helseøkonom, Kunnskapssenteret

Helseøkonomisk evaluering:

- Innføring av et program med NIPT-veiledet anti-D profylakse vil gi en merkostnad på ca. 4 000 000 kroner per år. Kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering er ca. 106 000 kroner. Disse tallene er basert på effektdata fra én svensk kohortstudie.

Etikk:

- NIPT er en testmetode som er etisk kontroversiell. Benytter man metoden etter abortgrensen unngår man mange av de etiske problemstillingene, men alternative eller utvidede anvendelser kan by på etiske utfordringer.

Sammendrag

Bakgrunn

Omtrent 15 % av norske kvinner har en blodtype som er Rhesus D (RhD)-negativ. Ved graviditet og fødsel er det en fare for at disse kvinnene danner antistoffer mot fosterets blod (alloimmunisering), dersom fosteret er RhD-positivt. Disse antistoffene kan passere morkaken, og utløse hemolytisk sykdom hos fosteret som kan bli livstruende. I dag følges alle RhD-negative gravide ekstra tett opp i svangerskapet, og barna RhD-types rutinemessig ved fødsel. Ved påvisning av et RhD-positivt barn, får mor forbyggende behandling innen 72 timer etter fødselen (postnatal anti-D profylakse) for å forhindre at hun danner antistoffer som kan gi problemer i senere svangerskap. Det gis også anti-D profylakse til RhD-negative kvinner innen 72 timer etter et invasivt inngrep (fostervannsprøve, morkakeprøve, vendingsforsøk ved avvikende leie), eller ved abort.

Allommunisering kan skje under hele graviditeten, særlig i siste trimester. Derfor foreslås det i *Veileder i fødselshjelp 2014*, utgitt av Norsk gynekologisk forening, at RhD-negative gravide skal få anti-D profylakse også under svangerskapet (i svangerskapsuke 29), dersom fosteret er RhD-positivt. Med en blodprøve fra den gravide kvinnen kan man teste om fosteret er RhD-negativt eller -positivt. Metoden baserer seg på analyse av fritt foster-DNA, som finnes i kvinnens blod under graviditeten, og omtales gjerne som ikke-invasiv prenatal testing eller NIPT (non-invasive prenatal testing). Resultatet av NIPT kan brukes til gi målrettet forebyggende behandling til gravide som kan ha nytte av det, og til å unngå unødvendig behandling av gravide med RhD-negative fostre. En alternativ strategi som praktiseres i noen land, er å gi profylakse til alle RhD-negative gravide uten at man tester om fosteret er RhD-negativt eller -positivt. Denne strategien har man valgt blant annet i England, mens land som Nederland, Danmark og Island har innført systemer for NIPT-veiledet profylakse.

For RhD-negative gravide som allerede er immunisert og har dannet antistoffer mot RhD i pågående eller tidligere svangerskap, kan RhD-typing av fosteret med NIPT gi informasjon om kvinnen bør overvåkes med kontroller, og eventuelt behandles under graviditeten (aktuelt for de med RhD-positive foster), eller om dette ikke er nødvendig (fordi de har RhD-negative foster). NIPT kan dermed bidra til en sikrere og mer tilpasset helsetjeneste for disse kvinnene og deres foster.

Denne metodevurderingen vil inngå som en del av beslutningsgrunnlaget når Beslutningsforum RHF fattet beslutning vedrørende innføring av NIPT for RhD-typing av foster i Norge.

Problemstilling

I denne rapporten oppsummerer vi forskning om diagnostisk nøyaktighet av NIPT, samt klinisk effekt og helseøkonomiske og etiske konsekvenser av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide.

Metode

Diagnostisk nøyaktighet

Vi formidlet resultatene fra den systematiske oversikten (SBU Alert-rapport 2011), og oppdaterte denne med nyere primærstudier med mer enn 500 deltagere. For oppsummering av primærstudier benyttet vi en bivariat analysemodell for å estimere «Summary ROC curve».

Klinisk effekt

For spørsmålet om klinisk effekt måtte vi av tidsmessige årsaker begrense omfanget av vårt arbeid til kun å søke etter systematiske oversikter. Grunnen til denne prioriteringen var at oppdragsgiver primært ønsket svar på spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet av NIPT for RhD-typing.

Helseøkonomiske analyser

Vi utførte en kostnadseffektivitetsanalyse (CEA) for å estimere de helseøkonomiske konsekvensene av å innføre et program med screening av alle RhD-negative gravide med NIPT og selektert anti-D profylakse gitt i svangerskapet, sammenlignet med enten dagens praksis eller et program med anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Effektestimatet i analysen er basert på en nylig gjennomført svensk kohortstudie som sammenlignet screening av RhD-negative gravide med NIPT og selektert profylakse (n=9 380) med en historisk kontrollgruppe som ikke fikk anti-D i svangerskapet (n=18 546). Den direkte helseeffekten i vår helseøkonomiske analyse er insidens av RhD-alloimmunisering.

Siden det ifølge *Veilederen for fødselshjelp 2014* i Norge legges opp til å teste med NIPT i svangerskapsuke 25, vil vi i denne rapporten særlig fokusere på testresultater rundt dette tidspunktet.

Resultat

Diagnostisk nøyaktighet

Vi identifiserte én systematisk oversikt fra 2011 (SBU Alert-rapport) av middels kvalitet som rapporterte at NIPT gir en svært treffsikker RhD-typing av foster hos

RhD-negative gravide. Søket etter primærstudier viste at det var gjennomført seks studier med mer enn 500 deltakere i hver studie etter 2011. Vi valgte derfor å gjennomføre nye meta-analyser som estimerte sensitivitet og spesifisitet av NIPT for RhD-typing av foster til henholdsvis 99,84 % (95 % KI 99,73 til 99,91) og 96,86 % (95 % KI 95,53 til 97,80) rundt svangerskapsuke 25.

Klinisk effekt

Vi fant ingen systematiske oversikter som besvarte spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide.

Helseøkonomiske analyser

Innføring av et program med NIPT-veiledet anti-D profylakse (det vil si screening av alle RhD-negative gravide med NIPT og selektert anti-D profylakse gitt i svangerskapet) vil gi en merkostnad på ca. 4 000 000 kroner per år. Et program hvor man gir anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide vil gi en merkostnad på ca. 3 500 000 kroner per år. Kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering er ca. 106 000 kroner ved NIPT-veiledet anti-D profylakse og ca. 88 000 kroner ved anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Siden kostnadsestimatet er basert på den relative risikoen for RhD-alloimmunisering med NIPT-veiledet anti-D profylakse versus dagens praksis som fremkom i den svenske kohortstudien, er resultatene forbundet med usikkerhet. Innenfor et 95 prosent konfidensintervall for effektestimaten kan kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering ved NIPT-veiledet profylakse variere mellom 73 404 kroner og 367 020 kroner. Kostnadene som her fremkommer representerer et samfunnsperspektiv.

Etikk

NIPT er en testmetode som er etisk kontroversiell. Ved å benytte metoden etter abortgrensen unngår man mange av de etiske problemstillingene, men alternative eller utvidede anvendelser kan by på etiske utfordringer.

Diskusjon

I denne metodevurderingen har vi søkt å tallfeste nytteverdien og kostnader knyttet til innføring av et nytt program for NIPT-veiledet anti-D profylakse i oppfølgingen av RhD-negative gravide i Norge.

Resultatene i den inkluderte systematiske oversikten viste høy diagnostisk treffsikkerhet av NIPT, men siden oversikten er gammel, og det er noe usikkerhet knyttet til resultatene i den, besluttet vi å oppdatere SBU-rapporten ved å legge til store enkeltstudier publisert fra og med 2011 (inkludert to studier fra SBU-rapporten, begge fra 2008). Dette gav oss mulighet til å beregne et estimat for både sensitivitet og spesifisitet for NIPT for RhD-typing av foster.

Vi fant ingen systematiske oversikter som besvarte spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT-veiledet profylakse. Vi identifiserte derimot systematiske oversikter som antyder at det kan være effektivt å tilby anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide, men disse oversiktene tilfredsstilte ikke våre forhåndsdefinerte inklusjonskriterier. Med utgangspunkt i tallene vi har innhentet om den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT for RhD-typing av foster, virker det sannsynlig at effekten av NIPT-veiledet anti-D profylakse ligger tett opptil den effekten man oppnår ved å gi anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide.

Siden vi ikke fant systematiske oversikter som besvarte spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT-veiledet profylakse, valgte vi i den økonomiske evalueringen å basere oss på en nyere svensk kohortstudie og avgrense effektestimater til insidens av alloimmunisering. I denne studien var det en tilnærmet halvering av antall tilfeller av alloimmunisering. Det er usikkerhet knyttet til estimatene for effekt og alloimmunisering er et surrogat endepunkt for klinisk effekt.

Kostnadene per unngått RhD-alloimmunisering er sannsynligvis overestimerte. Oppfølgingskostnader for barn med ettervirkninger av RhD-alloimmunisering kan forventes å bli lavere med tiden etter innføring av NIPT-veiledet profylakse eller profylakse til alle RhD-negative gravide og dette er ikke inkludert i analysen.

Konklusjon

- Det er sannsynlig at NIPT gir en svært treffsikker RhD-typing av fosteret. Dokumentasjonen er av høy kvalitet.
- Vi fant ingen systematiske oversikter som besvarte spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide kvinner.
- Innføring av et program med NIPT-veiledet anti-D profylakse vil gi en merkostnad på ca. 4 000 000 kroner per år. Kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering er ca. 106 000 kroner. Disse tallene er basert på effektdata fra én svensk kohortstudie.
- NIPT er en testmetode som er etisk kontroversiell. Benytter man metoden etter abortgrensen unngår man mange av de etiske problemstillingene, men alternative eller utvidede anvendelser kan by på etiske utfordringer.
- Ved å innføre NIPT-veiledet anti-D profylakse vil man unngå unødvendig behandling av rundt 40 % RhD-negative gravide, sammenlignet med om man gir profylakse til alle RhD-negative gravide.

Behov for videre forskning:

- Ved eventuell innføring av programmet med NIPT-veiledet profylakse, vil det være viktig med en systematisk innføring og oppfølging av programmet.
- Det er behov for en systematisk oversikt over den kliniske effekten av NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide.

Key messages (English)

Approximately 15 percent of Norwegian women are Rhesus D (RhD)-negative. During pregnancy and birth, there is a danger that these women produce antibodies against fetal blood cells (alloimmunization), if the fetus is RhD-positive. These antibodies may cross the placenta and cause hemolytic disease of the fetus, which may become life threatening. Today, all RhD-negative pregnant women are closely followed-up during pregnancy, and the newborns are routinely tested for RhD-type at birth. Upon detection of an RhD-positive child, the mother will get anti-D prophylaxis within 72 hours after birth to prevent the formation of anti-D antibodies that may cause problems in subsequent pregnancies.

Alloimmunization may occur throughout the whole pregnancy, especially during the last trimester. Therefore, in the *Guidance for obstetrics 2014* published by the Norwegian Gynecological Association, it is recommended that anti-D prophylaxis should be offered RhD-negative women also during pregnancy, if they carry an RhD-positive fetus. With a blood sample from the pregnant woman, it can be tested whether the fetus is RhD-negative or -positive. The technology is based on analysis of free fetal DNA present in the woman's blood during pregnancy, and is often referred to as non-invasive prenatal testing (NIPT). The result of NIPT can be used to provide targeted prophylactic treatment to the pregnant women who can benefit from it, and to avoid unnecessary treatment of pregnant women with RhD negative fetuses.

In this report, we summarize research studies on diagnostic accuracy of NIPT, as well as clinical effectiveness and health economic and ethical consequences of introducing NIPT for fetal RhD typing in all RhD-negative pregnant women. The main findings are:

Diagnostic accuracy

- It is likely that NIPT gives a very accurate RhD typing of the fetus. The documentation is of high quality.

Title:

Determination of fetal rhesus D status from maternal plasma of rhesus negative women

Type of publication:

Health technology assessment

Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: August 2014.

Peer review:

Vidar Halsteinli, associate professor and health economist, St. Olavs Hospital

Ganesh Acharya, professor and consultant, Universitetssykehuset Nord-Norge

Vigdis Lauvrak, senior researcher, Kunnskapssenteret

Janicke Nevjar, health economist, Kunnskapssenteret

Clinical effectiveness

- We identified no systematic reviews on clinical effectiveness of introducing NIPT for fetal RhD typing in all RhD-negative pregnant women.

Health economic evaluation

- Introduction of a program with NIPT-guided anti-D prophylaxis will give an additional cost of approximately 4 million Norwegian kroner per year. The cost per avoided RhD-alloimmunization is approximately 106,000 Norwegian kroner. These numbers are based on effectiveness data from a Swedish cohort study.

Ethics

- NIPT is an ethically controversial technology. NIPT for RhD typing, when used after the legal time limit for abortion has passed, avoids many of the ethical issues, but alternative or extended applications may be ethically challenging.

Executive summary (English)

Background

Approximately 15 percent of Norwegian women are Rhesus D (RhD)-negative. During pregnancy and birth, there is a danger that these women produce antibodies against fetal blood cells (alloimmunization), if the fetus is RhD-positive. These antibodies can cross the placenta and cause hemolytic disease of the fetus, which may become life threatening. Today, all RhD-negative pregnant women are closely followed-up during pregnancy, and the newborns are routinely tested for RhD-type at birth. Upon detection of an RhD-positive child, the mother will receive anti-D prophylaxis within 72 hours after birth to prevent the formation of anti-D antibodies that may cause problems in subsequent pregnancies. Anti-D prophylaxis is also given to RhD-negative women within 72 hours after invasive procedures (amniocentesis, chorionbiopsi, breech repositioning) or abortion.

Alloimmunization may occur throughout the whole pregnancy, especially during the last trimester. Therefore, in the *Guidance for obstetrics 2014* published by the Norwegian Gynecological Association it is recommended that, anti-D prophylaxis should be offered RhD-negative women also during pregnancy, if they carry an RhD-positive fetus. With a blood sample from the pregnant woman, it can be tested whether the fetus is RhD-negative or -positive. The technology is based on analysis of free fetal DNA present in the woman's blood during pregnancy, and is often referred to as non-invasive prenatal testing (NIPT). The result of NIPT can be used to provide targeted prophylactic treatment to the pregnant women who can benefit from it, and to avoid unnecessary treatment of pregnant women with RhD-negative fetuses.

An alternative strategy practiced in some countries, is to offer prophylaxis to all RhD-negative pregnant women without testing whether the fetus is RhD-negative or -positive. This strategy has been chosen in England, while countries like the Netherlands, Denmark and Iceland have introduced systems for NIPT-guided prophylaxis.

Objectives

In this report, we summarize research studies on diagnostic accuracy of NIPT, as well as clinical effectiveness and health economic and ethical consequences of introducing NIPT for fetal RhD typing in all RhD-negative pregnant women.

Method

Diagnostic accuracy

We communicated the results of a systematic review (SBU Alert-report 2011), and updated with more recent primary studies including more than 500 participants. To summarize the primary studies, we used a bivariate analysis model to estimate the "Summary ROC curve".

Clinical effectiveness

Due to time constraints, we restricted the literature searches to systematic reviews. This prioritization was made because the commissioner of this project was most interested in knowing about the diagnostic accuracy of NIPT for RhD typing.

Health economic evaluation

We performed a cost-effectiveness analysis (CEA) to estimate the health economic consequences of introducing a program with screening of all RhD-negative pregnant women with NIPT and selected anti-D prophylaxis, compared with either current practice or a program where anti-D prophylaxis is given to all RhD-negative pregnant women. The effect estimate in the analysis is based on a recent Swedish cohort study, comparing screening of RhD-negative pregnant women with NIPT and selected prophylaxis (n = 9,380) with a historical control group who was not given anti-D during pregnancy (n = 18,546). In our health economic analysis, the health effect is incidence of RhD alloimmunization.

The *Guidance for obstetrics 2014*, suggest testing with NIPT in gestational week 25, in Norway. In this report, we will therefore primarily focus on test results around this time point.

Results

Diagnostic accuracy

We identified one systematic review from 2011 (SBU Alert report) of medium quality reporting that NIPT provides a very accurate RhD typing of fetuses of RhD-negative women. Our search for primary studies identified six studies, including more than 500 participants in each study, carried out after 2011. We therefore performed new meta-analysis estimating the sensitivity and specificity of NIPT for fetal RhD typing to 99.84% (95% CI 99.73 to 99.91) and 96.86% (95% CI 95.53 to 97.80), respectively around 25 weeks of gestation.

Clinical effectiveness

We identified no systematic reviews on clinical effectiveness of introducing NIPT for fetal RhD typing in all RhD-negative pregnant women.

Health economic evaluation

Introduction of a program with NIPT-guided anti-D prophylaxis (i.e. screening of all RhD-negative pregnant women with NIPT and selected anti-D prophylaxis) will give an additional cost of approximately 4 million Norwegian kroner per year. A program offering anti-D prophylaxis to all RhD-negative pregnant women will give an additional cost of approximately 3,5 million Norwegian kroner per year. The cost per avoided RhD alloimmunisation is approximately 106,000 Norwegian kroner by NIPT-guided anti-D prophylaxis, and about 88,000 Norwegian kroner offering anti-D prophylaxis to all RhD-negative pregnant women. Since the cost estimate is based on relative risk of RhD alloimmunization with NIPT-guided anti-D prophylaxis versus current practice, as described in the Swedish cohort study, the result is linked with uncertainty. Within a 95 percent confidence interval for the effect estimate, the cost per avoided RhD alloimmunization vary between 367,020 Norwegian kroner and 73,404 Norwegian kroner. The costs are presented in a societal perspective.

Ethics

NIPT is an ethically controversial technology. NIPT for RhD typing, when used after the legal time limit for abortion has passed, avoids many of the ethical issues, but alternative or extended applications may be ethically challenging.

Discussion

In this HTA report, we have sought to quantify the benefits and costs associated with the introduction of a new program for NIPT-guided anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women in Norway.

The results of the included systematic review showed high diagnostic accuracy of NIPT, but since the review was old and there were some uncertainties linked to the results, we decided to update the SBU report by including large primary studies published from 2011 (including two studies from the SBU report, both from 2008). This gave us the possibility to calculate an estimate for both sensitivity and specificity for NIPT for fetal RhD typing.

We identified no systematic reviews on clinical effectiveness of introducing NIPT-guided prophylaxis. However, we identified systematic reviews suggesting that it may be effective to offer anti-D prophylaxis to all RhD-negative pregnant women, but these reviews were not included since they did not meet our predefined inclusion criteria. Based on the estimates we have on diagnostic accuracy of NIPT for fetal RhD typing, it seems likely that the effectiveness of NIPT-guided anti-D prophylaxis is similar to the effectiveness achieved by giving anti-D prophylaxis to all RhD-negative pregnant women.

Since we did not identify any systematic reviews on clinical effectiveness of introducing NIPT-guided prophylaxis, our economic evaluation was based on a

recent Swedish cohort study. The effect estimate was incidence of alloimmunization. In this study, the number of alloimmunizations were approximately halved. There are uncertainties associated with the effect estimates, and alloimmunization is used as a surrogate endpoint for clinical effectiveness.

The cost per avoided alloimmunization is likely to be overestimated. The follow-up cost of children with sequelae of RhD alloimmunization is expected to decrease over time following introduction of NIPT-guided anti-D prophylaxis or anti-D prophylaxis to all RhD-negative pregnant women and this is not included in the analysis.

Conclusions

- It is likely that NIPT gives a very accurate RhD typing of the fetus. The documentation is of high quality.
- We identified no systematic reviews on clinical effectiveness of introducing NIPT for fetal RhD typing in all RhD-negative pregnant women.
- Introduction of a program with NIPT-guided anti-D prophylaxis will give an additional cost of approximately 4 million Norwegian kroner per year. The cost per avoided RhD-alloimmunization is approximately 106,000 Norwegian kroner. These numbers are based on effectiveness data from a Swedish cohort study.
- NIPT is an ethically controversial technology. NIPT for RhD typing, when used after the legal time limit for abortion has passed, avoids many of the ethical issues, but alternative or extended applications may be ethically challenging.
- By introducing NIPT-guided anti-D prophylaxis, around 40 % of RhD-negative pregnant women will avoid unnecessary treatment, compared with a program offering prophylaxis to all RhD-negative pregnant women.

Need for further research:

- By introducing a program with NIPT-guided prophylaxis, it will be important with a systematic implementation and monitoring of the program.
- There is a need for a systematic overview of the clinical effectiveness of NIPT for fetal RhD typing of all RhD-negative pregnant women.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	4
Bakgrunn	4
Problemstilling	5
Metode	5
Resultat	5
Diskusjon	6
Konklusjon	7
KEY MESSAGES (ENGLISH)	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
Background	11
Objectives	11
Method	12
Results	12
Discussion	13
Conclusions	14
INNHold	15
FORORD	17
PROBLEMSTILLING	18
FORKORTELSER	19
INNLEDNING	20
Ikke-invasiv prenatal fosterdiagnostikk	20
RhD-inkompatibilitet og forekomst	21
Beskrivelse av NIPT	21
Dagens praksis	22
Formål med innføring av NIPT og endring i praksis	22
DIAGNOSTISK NØYAKTIGHET - METODE	24
Litteratursøk	24
Seleksjonskriterier	25
Artikkelutvelging og kritisk vurdering	25

Analyser og presentasjon av resultater	26
Gradering av dokumentasjon	27
DIAGNOSTISK NØYAKTIGHET - RESULTAT	28
Litteratursøk	28
Diagnostisk nøyaktighet av NIPT	31
KLINISK EFFEKT AV Å INNFØRE NIPT- METODE	37
Litteratursøk	37
Seleksjonskriterier	37
Artikkelutvelging	38
KLINISK EFFEKT AV Å INNFØRE NIPT – RESULTAT	39
Litteratursøk	39
HELSEØKONOMISK EVALUERING - METODE	41
Beskrivelse av metode	41
HELSEØKONOMISK EVALUERING - RESULTAT	52
Standardanalyse	52
Sensitivitetsanalyser	54
ETISKE ASPEKTER	59
Metode	59
Resultat og diskusjon	59
Oppsummering: etiske aspekter	65
DISKUSJON	67
Diagnostisk nøyaktighet av NIPT	67
Klinisk effekt av å innføre NIPT-veiledet anti-D profylakse	68
Helseøkonomisk evaluering	71
Oppsummering	73
KONKLUSJON	76
REFERANSER	77
VEDLEGG	82
Vedlegg 1: Søkestrategi	82
Vedlegg 2: Ekskluderte oversikter	88
Vedlegg 3: Store primærstudier over NIPT	89
Vedlegg 4: Prevalens, prediktive verdier og likelihoodratio	97
Vedlegg 5: GRADE	98
Vedlegg 6: Ordliste over statistiske uttrykk	99

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag gjennom Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ved Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering om bruk av fritt foster-DNA (non-invasive prenatal testing; NIPT) for Rhesus D (RhD)-typing av foster hos RhD-negative gravide.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Helene Arentz-Hansen (prosjektleder), seniorforsker, Kunnskapssenteret
- Kjetil G. Brurberg, seniorforsker, Kunnskapssenteret
- Maria Knoph Kvamme, forsker (helseøkonomi), Kunnskapssenteret
- Anna Stoinska-Schneider, seniorrådgiver (helseøkonomi), Kunnskapssenteret
- Bjørn Hofmann, professor (etikk), Høgskolen i Gjøvik og Universitetet i Oslo
- Sari S. Ormstad, forskningsbibliotekar (litteratursøk), Kunnskapssenteret
- Brynjar Fure, forskningsleder, Kunnskapssenteret

Vi vil takke følgende i den eksterne faggruppen for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet:

- Cathrine Ebbing, overlege, Haukeland universitetssjukehus
- Guttorm Haugen, seksjonsoverlege, Oslo universitetssykehus
- Torbjørn Moe Eggebø, seksjonsoverlege, St.Olavs Hospital

Vi vil også takke Kirsten Sørensen for opplysninger til de helseøkonomiske analysene, Vidar Halsteinli (St. Olavs hospital), Ganesh Acharya (UNN), Vigdis Lauvrak (Kunnskapssenteret) og Janicke Nevjar (Kunnskapssenteret) for innspill som fagfel-ler og Jan Odgaard-Jensen (Kunnskapssenteret) for statistikkveiledning.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Helene Arentz-Hansen
Prosjektleder

Problemstilling

Problemstillingen i denne rapporten omfatter fire spørsmål:

- 1) Hva er den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT for RhD-typing av foster?
- 2) Hva er den kliniske effekten av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide?
- 3) Hva er de helseøkonomiske konsekvensene av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide?
- 4) Hva er konsekvensene av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide sett i et etisk perspektiv?

Forkortelser

CEA	Cost-effectiveness analysis (kostnadseffektivitetsanalyse)
CUA	Cost-utility analysis (kostnad-per-QALY analyse)
DNA	Deoxyribonucleic acid (deoksyribonukleinsyre)
FN	Falske negative
FP	Falske positive
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk)
IE	Internasjonal enhet
KI	Konfidensintervall
LR	Likelihood ratio (sannsynlighetsratioene)
MVA	Merverdiavgift
NIPT	Non-invasive prenatal testing (ikke-invasiv prenatal testing)
NPV	Negativ prediktiv verdi
OR	Odds ratio
OUS	Oslo universitetssykehus
PCR	Polymerase Chain Reaction (polymerasekjedereaksjon)
PPV	Positiv prediktiv verdi
PV	Prediktiv verdi
QALYs	Quality-adjusted life-years (kvalitetsjusterte leveår)
RAADP	Routine antenatal anti-D prophylaxis (rutinemessig bruk av antenatal anti-D profylakse)
RhD	Rhesus D
RHF	Regionale helseforetak
RR	Relativ risiko
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SROC	Summary receiver operator curve

Innledning

Bakgrunnen for at denne metodevurderingen blir utført er at Norsk gynekologisk forening nylig har utgitt en oppdatert versjon av *Veileder i fødselshjelp 2014* (1) hvor det fremgår at fagmiljøene ønsker å ta i bruk ikke-invasiv prenatal testing (non-invasive prenatal testing, NIPT) for Rhesus D (RhD)-typing av foster hos RhD-negative gravide. Helsedirektoratet påpeker at selv om dette bruksområdet for NIPT ikke er fosterdiagnostikk i tradisjonell forstand, omfattes testen allikevel av bioteknologiloven § 4-1 sin definisjon av fosterdiagnostikk (2). Grunnen til det er blant annet at analyse materialet består av fritt foster-DNA fra den gravides blod. Denne metodevurderingen vil inngå som en del av beslutningsgrunnlaget når Beslutningsforum RHF fatter beslutning vedrørende innføring av NIPT for RhD-typing av foster i Norge.

Ikke-invasiv prenatal fosterdiagnostikk

Det finnes i dag nye fosterdiagnostiske metoder som gjør at man kan kartlegge genetiske egenskaper til et foster ved å ta en blodprøve av den gravide. Metodene baserer seg på analyse av fritt foster-DNA som finnes i kvinnens blod under graviditeten, og omtales gjerne som ikke-invasiv prenatal testing eller NIPT (non-invasive prenatal testing). Bruk av NIPT kan potensielt redusere eller erstatte bruken av invasive tester i svangerskapsomsorgen, som for eksempel fostervannsprøve eller morkakeprøve. I hovedsak kan vi skille mellom fire ulike bruksområder for analyse av fritt foster-DNA:

- 1) NIPT for å bestemme fosterets kjønn, fortrinnsvis for diagnostikk av kjønnsbundne sykdommer hos foster
- 2) NIPT for å undersøke enkeltgensykdommer hos foster
- 3) NIPT for å påvise unormalt kromosomtall (aneuploidi) hos foster – i hovedsak trisomi 13, 18 og 21
- 4) NIPT for RhD-typing av fosteret

Denne metodevurderingen omhandler kun NIPT for RhD-typing av foster.

RhD-inkompatibilitet og forekomst

RhD er et antigen (protein på celleoverflaten) som er festet på de røde blodcellene (erytrocyttene). De fleste er født med dette antigenet, og er altså RhD-positive. Hvis en RhD-negativ kvinne bærer på et RhD-positivt foster, er det en risiko for at kvinnen danner antistoffer mot RhD-antigenet fra fosteret (alloimmunisering). Dette skyldes at RhD-positivt blod fra fosteret kommer i kontakt med mors blod på grunn av for eksempel blødning, abort eller under fødsel. En slik alloimmunisering av mor kan gi en immunrespons hos fosteret eller den nyfødte (skyldes overføring av antistoffer fra mor) rettet mot RhD. Dette utgjør sjelden et problem ved den første graviditeten, men en eventuell ny graviditet med et RhD-positivt foster kan utløse en svært kraftig immunrespons mot føtale røde blodlegemer. Immunresponsen kan føre til at fosteret eller den nyfødte utvikler varierende grad av blodmangel (anemi), økt bilirubin i blodet (hyperbilirubinemi) og hjerneskade som følge av kjerneikterus (gulsott) (1). Det kan også medføre fosterdød. I disse svært alvorlige tilfellene kan det være nødvendig med blodtransfusjoner under graviditeten eller etter at barnet har blitt født.

Omtrent 15 % av alle norske kvinner og menn er RhD-negative (3). I følge Medisinsk fødselsregister er det i overkant av 60 000 fødsler årlig i Norge (4), noe som tilsier at ca. 9 000 fødsler er av RhD-negative kvinner. Cirka 60 % av de RhD-negative gravide bærer RhD-positive foster, og er dermed utsatt for en immuniseringsrisiko.

Beskrivelse av NIPT

NIPT baserer seg på at fritt foster-DNA finnes i kvinnens blod under graviditeten. Teknikkene kan variere mellom de ulike laboratoriene, men prinsippet for metoden er at fosterets DNA ekstraheres fra en blodprøve av den gravide kvinnen, og brukes som templat i en «real-time» polymerasekjedereaksjon (PCR). PCR er en metode for å lage mange kopier av (amplifisere) en bestemt DNA-sekvens som deretter kan påvises. Vanligvis velger man å amplifisere en kombinasjon av flere eksoner (DNA-sekvenser som koder for proteiner) innen RHD-genet. På denne måten kan man avdekke om foster-DNA inneholder RHD-genet (RhD-positive foster) eller ikke (RhD-negative foster). Falske negative testresultater skyldes ofte at innholdet av føtalt DNA i maternalt plasma er for lavt. Falske positive eller inkonklusive testresultater er ofte forårsaket av pseudogener (gener som ikke gir noe fungerende genprodukt) eller varianter av RHD-genet som ikke gir opphav til, eller kun et knapt påvisbart uttrykk av RhD. Hvis en test skal brukes til screening er det særlig viktig at den har høy sensitivitet. Det vil i dette tilfellet bety at NIPT evner å fange opp alle RhD-negative gravide med RhD-positive foster.

Dagens praksis

Dagens praksis i Norge innebærer at alle gravide undersøkes på RhD-type og testes for antistoffer rettet mot antigener på fosterets erythrocytter. RhD-negative kvinner og kvinner med påviste antistoffer får spesiell oppfølging i svangerskapet. Antenatal anti-D profylakse (profylakse i svangerskapet) til alle RhD-negative gravide gis ikke rutinemessig i Norge. RhD-negative kvinner uten påviste antistoffer som har født et RhD-positivt barn, får anti-D profylakse innen 72 timer etter fødselen. RhD-typing av barnet utføres etter fødselen (postnalt), og profylaksen gis for å forhindre at kvinnen danner antistoffer som kan gi problemer i senere svangerskap. Det gis også anti-D profylakse til RhD-negative kvinner innen 72 timer etter et invasivt inngrep (amniocentese, chorionbiopsi, vendingsforsøk ved avvikende leie) eller ved abort.

Formål med innføring av NIPT og endring i praksis

Et viktig formål med å innføre et tilbud om NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide (screening), er å avdekke tilfeller der RhD-negative kvinner bærer RhD-positive foster. Siden immunisering av mor kan skje under hele graviditeten og særlig i siste trimester foreslås det i den oppdaterte *Veileder i fødselshjelp 2014* at det også skal gis anti-D profylakse under svangerskapet (i uke 29), dersom fosteret er RhD-positivt. Profylakse i svangerskapet gis da i tillegg til postnatal profylakse. Hvis NIPT avdekker at kvinnen bærer et RhD-negativt foster, vil hun ikke ha behov for profylakse, fordi risikoen for RhD-alloimmunisering ikke er tilstede. På den måten kan NIPT anvendes til å gi profylakse selektivt til RhD-negative gravide med RhD-positive fostre, og til å unngå å gi profylakse til RhD-negative gravide med RhD-negative fostre.

For RhD-negative gravide som allerede er immunisert, det vil si at de har dannet antistoffer mot RhD i pågående eller tidligere svangerskap, kan NIPT gi informasjon om kvinnen bør overvåkes med kontroller og eventuelt behandles under graviditeten (aktuelt for de med RhD-positive foster) eller om dette ikke er nødvendig (fordi de har RhD-negative foster). NIPT kan dermed bidra til en sikrere og mer tilpasset helsetjeneste for disse kvinnene og deres fostre.

I dag får alle RhD-negative kvinner ekstra tett oppfølging i svangerskapet. Ved innføring av NIPT kan konsekvensene av et falskt negativt testresultat (det vil si at testen viser at fosteret er RhD-negativt mens det i virkelighetene er RhD-positivt) være at den gravide blir sendt tilbake til den vanlige svangerskapsoppfølgingen, og at kontroller og oppfølging i spesialisthelsetjenesten uteblir. Det er derfor avgjørende at NIPT har høy sensitivitet. Lav spesifisitet (mange falske positive) kan føre til overbehandling, men i dette tilfelle er risikoen for komplikasjoner forbundet med overbehandling liten.

Da NIPT er en test som vil føre til endring i oppfølging i forhold til dagens praksis, bør testen vurderes som en intervensjon der testen og den endrede oppfølgingen henger sammen. I denne rapporten vil vi oppsummere forskning om diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt av NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide. Vi vil også vurdere helseøkonomiske og etiske konsekvenser knyttet til innføringen av et program for NIPT-veiledet profylakse.

Diagnostisk nøyaktighet - Metode

Litteratursøk

Vi ønsket å identifisere relevant forskning for to ulike problemstillinger (diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt). I tråd med den todelte problemstillingen fant vi det hensiktsmessig å gjennomføre to separate litteratursøk. Samtlige søk ble planlagt og utført av forskningsbibliotekar Sari Ormstad, i samråd med prosjektlederen og utredningsgruppen.

Tidligere scoping-søk hadde identifisert en svensk systematisk oversikt (SBU Alert-rapport) fra 2011 (5). Vi utarbeidet et litteratursøk for å oppdatere denne. Søket ble noe utvidet sammenlignet med søket i SBU-rapporten, og tidsavgrenset fra 2010 frem til juni 2014.

Vi ønsket primært å identifisere systematiske oversikter, men søket ble foretatt uten avgrensninger på studiedesign. Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - Health Technology Assessment Database (HTA)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Center for Reviews and Dissemination (CRD)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Health Technology Assessment Database (HTA)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE Daily, MEDLINE and OLDMEDLINE
- Ovid Embase
- PubMed
- PROSPERO
- The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Søketermene var basert på emneord og tekstord for NIPD (non-invasive prenatal diagnose) for rhesus D typing av fosteret. De fullstendige søkestrategiene finnes i vedlegg 1.

Seleksjonskriterier

Inklusjonskriterier for spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet av NIPT:

Populasjon	RhD-negative gravide (både ikke-immuniserte og kvinner immunisert mot RhD)
Indekstest	NIPT for RhD-typing av fosteret
Referansetest	RhD-typing av navlestrengsblod etter fødsel
Utfallsmål	Testegenskaper: <ul style="list-style-type: none">• Sensitivitet,• Spesifisitet,• Prediktive verdier• Sannsynlighetsratio (Likelihood ratio)
Studiedesign	Systematiske oversikter

Kun publikasjoner på engelsk og skandinaviske språk ble endelig vurdert for inklusjon. Ved identifisering av antatt relevante publikasjoner på andre språk var planen å liste disse i en egen tabell.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering

Systematiske oversikter

To medarbeidere (HAH og KGB) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammen- drag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene. Antatt relevante publi- kasjoner ble innhentet i fulltekst og gjennomgått. Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter ble gjennomført av to medarbeidere (HAH og KGB) uavhengig av hver- andre og ble utført ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekkliste for systematiske over- sikter (6). Kun systematiske oversikter av høy eller middels kvalitet ble vurdert for inklusjon.

Enkeltstudier (utvidelse av prosjektplanen)

Ifølge den opprinnelige protokollen skulle vi bare inkludere systematiske oversikter i denne rapporten. Etter gjennomgang av søkerresultater viste det seg at bare SBU- rapporten fra 2011 (5) tilfredsstilte kravene til inklusjon, men søket avslørte at det er publisert mange store og gode diagnostiske studier om NIPT for RhD-typing etter 2011. For å sørge for at beslutningen om innføringen av NIPT skal baseres på et opp- datert kunnskapsgrunnlag, besluttet vi å oppdatere SBU-rapporten ved å legge til enkeltstudier publisert fra og med 2011.

Ved inklusjon av enkeltstudier brukte vi de samme inklusjonskriteriene som for systematiske oversikter, men av ressursmessige hensyn la vi til et inklusjonskriterium om kun å vurdere studier med 500 eller flere deltakere. Enkeltstudier som tilfredstilte inklusjonskriteriene ble vurdert for risiko for skjevheter i henhold til QUADAS-2-kriteriene (7). Denne vurderingen ble gjort av to medarbeidere (HAH og KGB) i fellesskap.

Analyser og presentasjon av resultater

Systematiske oversikter

Vi gjennomgikk den systematiske oversikten som tilfredstilte inklusjonskriteriene i detalj, hentet ut relevant informasjon om oversikten og videreformidlet hovedresultatene.

Enkeltstudier

Ved planlegging av resultatpresentasjon valgte vi å ta utgangspunkt i Cochrane-samarbeidets håndbok om diagnostiske studier (8). For hver studie ekstraherte vi 2×2-tabeller som viser hvor mange av testpersonene som NIPT evner å plassere i rett kategori. Siden det ifølge *Veilederen for fødselshjelp 2014* i Norge legges opp til å teste med NIPT i svangerskapsuke 25, valgte vi for enkeltstudier som gjennomførte NIPT på flere tidspunkt å ekstrahere data for måletidspunktet som var nærmest 25. svangerskapsuke.

Vi brukte de ekstraherte 2×2-tabellene til å beregne punkttestimat og 95 % konfidensintervall for sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi, negativ prediktiv verdi, positiv likelihoodratio (LR+) og negativ likelihoodratio (LR-) i programvarepakken Review Manager (RevMan 5.3). For å oppsummere resultatene brukte vi RevMan til å lage koblede forest plot med sensitivitets- og spesifisitetsestimater. Videre gjennomførte vi modellberegninger av den diagnostiske nøyaktigheten til NIPT. Vi benyttet tilgjengelige studier til å estimere «Summary ROC curve» basert på en bivariat modell utviklet av Reitsma og medarbeidere (9). Basert på parameterestimater fra denne modellen har vi beregnet et «Summary operating point» (estimerer for sensitivitet og spesifisitet) med tilhørende konfidensintervall. Disse analysene er gjennomført i R 3.1.1 (10) med analysepakken “mada” (11).

Subgruppeanalyser

I tillegg til analyser basert på alle inkluderte studier gjennomførte vi separate analyser basert på tidspunkt for NIPT (to grupper: 1. primært første trimester; 2. primært andre eller tredje trimester). For å teste for forskjeller i sensitivitet og spesifisitet på tvers av disse to gruppene innførte vi tidspunkt for testgjennomføring som en kovariat i modellen.

Sensitivitetsanalyser

Vi gjennomførte sensitivitetsanalyser der studier som ble vurdert å ha høy risiko for skjevhet i ett eller flere domener av QUADAS-2 ble ekskludert. Vi undersøkte også i hvilken grad resultatet av analysene påvirkes av hvordan inkonklusive testresultat fortolkes, det vil si populasjonsperspektiv versus testperspektiv.

Gradering av dokumentasjon

For å vurdere i hvilken grad man kan stole på resultatene brukte vi verktøyet GRADE som er tilgjengelig via <http://www.guidelinedevelopment.org/> (6).

Diagnostisk nøyaktighet - Resultat

Litteratursøk

Inkluderte studier om diagnostisk nøyaktighet av NIPT

I en tidlig fase av prosjektet identifiserte vi en systematisk oversikt om diagnostisk nøyaktighet av NIPT som ble utgitt av Kunnskapssenterets svenske søsterorganisasjon Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) i 2011 (5). Vi vurderte den svenske rapporten til å ha middels kvalitet, og siden oversikten var gammel gjennomførte vi et oppdateringssøk for å undersøke om det var publisert relevante oversiktsartikler eller primærstudier i tiden fra SBU avsluttet sitt søk og frem til i dag.

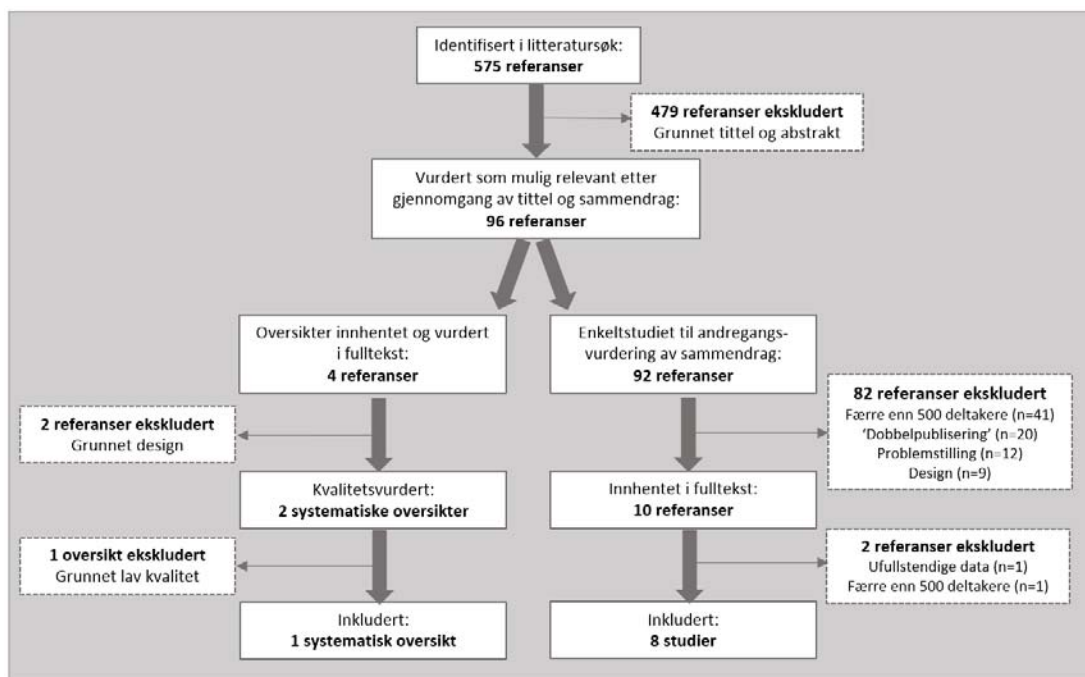
Ved gjennomgang av søkeresultatene fant vi ingen systematiske oversikter med tilfredsstillende kvalitet som var nyere enn 2011 (Figur 1). En liste over oversikter som ble innhentet i fulltekst er gitt i vedlegg 2. Selv om vi ikke fant oversikter som var nyere enn SBU-rapporten, viste litteratursøket at det er publisert flere store studier om diagnostisk nøyaktighet av NIPT etter 2011 (Figur 1), og vi konkluderte derfor med at en formidling ville gi et tilstrekkelig og utdatert bilde av kunnskapsgrunnlaget.

Med bakgrunn i overnevnte observasjoner besluttet vi å åpne for inklusjon av primærstudier. Vi benyttet de samme seleksjonskriterier for primærstudier som for oversikter, og ved gjennomlesing av titler og sammendrag fant vi 92 antatt relevante referanser (Figur 1). Etter en ny gjennomgang av sammendrag og oppslag på enkelte fulltekstartikler, kunne 41 referanser ekskluderes fordi de ikke besvarte problemstillingen eller på grunn av dobbeltpublisering (flere publikasjoner tilknyttet samme studie). Vi satt da igjen med referanser til 51 artikler som var for mange til at vi kunne sette oss grundig inn i hele materialet innenfor rammene av denne bestillingen.

For å begrense artikkeltilfanget besluttet vi i retrospekt (*post hoc*) å ekskludere studier med færre enn 500 deltakere. Grensen på 500 deltakere er tilfeldig, men kan forsvares med det at små studier ofte er utprøvende og eksperimentelle, og at små studier i mindre grad egner seg til å besvare spørsmål om de diagnostiske egenskapene til NIPT i en screeningsammenheng. Etter eksklusjon av studier med mindre

enn 500 deltakere eller ufullstendige data, satt vi igjen med åtte inkluderte primærstudier. Dette innbefattet også to av studiene fra SBU rapporten som begge hadde høy kvalitet. De åtte inkluderte studiene omfattet til sammen 40 854 deltakere sammenlignet med 4 294 deltakere i de 42 studiene som ble ekskludert fordi de omfattet mindre enn 500 deltakere. De inkluderte studiene utgjør således mer enn 90 % av det totale materialet. Da har vi ikke tatt hensyn til at studiene med færre enn 500 deltakere ikke er innhentet og lest i fulltekst. Hvis disse studiene hadde blitt innhentet i fulltekst er det sannsynlig at noen ville blitt ekskludert fordi de ikke tilfredsstiller inklusjonskriteriene eller fordi det er snakk om dobbeltpublikasjoner (flere publikasjoner som stammer fra samme studie).

Karakteristika for de åtte referansene som ble innhentet i fulltekst er oppsummert i tabell 1, med en mer detaljert beskrivelse i vedlegg 3.



Figur 1 Artikkelflyt ved gjennomgang av litteratursøket som ble gjennomført for å identifisere studier om diagnostisk nøyaktighet av NIPT. Fire oversikter ble identifisert, men bare SBU-rapporten fra 2011 tilfredsstilte inklusjonskriteriene våre. Søket etter primærstudier publisert fra 2011 resulterte i åtte inkluderte studier. Dette innbefattet også to av studiene fra SBU rapporten.

Tabell 1 Oversikt over de åtte inkluderte primærstudiene. Én av studiene var bare publisert som sammendrag.

Studie, år Land (ref)	Antall Deltakere ¹	Tidspunkt for NIPT ²	Genetisk markør
Akolekar 2011 UK (12)	586	Første trimester	RHD exon 5 og 7
B. Clausen 2014 Danmark (13)	12668	Andre trimester	RHD exon 5 og 7, 5 og 10 eller 7 og 10
Chitty 2014 UK (14)	1662	Andre og tredje trimester	RHD exon 5 og 7
De Haas 2013 Nederland (15) (Konferanseabstrakt)	18383	Andre og tredje trimester	RHD exon 5 og 7
Finning 2008 UK (16) (Inkl. i SBU rapport)	1869	Andre og tredje trimester	RHD exon 5 og 7
Macher 2012 Spania (17)	1012	Første og andre trimester	RHD exon 5 og 7
Müller 2008 Tyskland (18) (Inkl. i SBU rapport)	1022	Andre trimester	RHD exon 5 og 7
Wikman 2012 Sverige (19)	3652	Første trimester	RHD exon 4
¹ Antall testpersoner som har gjennomført både NIPT (indekstest) og serologi (referansetest) ² Svangerskapsperiodene der majoriteten av testprosedyrene er gjennomført			

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT

Formidling av den systematiske oversikten

Vi identifiserte bare én systematisk oversikt som tilfredsstilte inklusjonskriteriene våre (5). Oversikten, som ble produsert av SBU, oppsummerer resultatene fra seks enkeltstudier som har vurdert diagnostisk nøyaktighet av NIPT for RhD-typing av foster hos RhD-negative gravide. I de seks studiene var det til sammen utført ca. 4 500 analyser og referansetesten var i hovedsak RhD-typing av det nyfødte barnet. Tre studier innbefattet 3 250 RhD-negative gravide uten RhD-immunisering (16, 18, 20), mens de tre andre studiene inkluderte 1 569 immuniserte og ikke-immuniserte RhD-negative gravide (21-23).

Studiene ga følgende konklusjon (oversatt fra svensk):

- *Det foreligger dokumentasjon av middels kvalitet som viste at RhD-typing hos foster med NIPT har en sensitivitet og spesifisitet på nær 99 %. Resultatene baserer seg hovedsakelig på studier av RhD-negative gravide kvinner uten RhD-immunisering. Studier som også har inkludert gravide kvinner som er immunisert mot RhD viser lignende resultater.*

SBU rapporten kunne ikke fortelle i hvilken grad tidspunkt for gjennomføring av NIPT hadde betydning for testens egenskaper. Vi vurderte SBU-rapporten til å være av middels kvalitet i henhold til Kunnskapssenterets sjekkliste for systematiske oversikter (6). Elementer som bidro til å trekke ned kvalitetsvurderingen var hovedsakelig innvendinger knyttet til litteratursøkets kompletthet i tillegg til at det ikke var utført meta-analyser og ikke var oppgitt konfidensintervaller.

Sammenfatning av primærstudier

Vi inkluderte åtte primærstudier (tabell 1) i analysene som hver hadde mer enn 500 RhD-negative gravide inkludert. Dette innbefattet også to av studiene fra SBU rapporten som begge hadde høy kvalitet.

Risiko for systematiske skjevheter og overførbarhet

Vi brukte kriteriene i QUADAS-2 til å vurdere risiko for systematiske skjevheter og overførbarhet til de ulike studiene. Totalt sett ble ingen av de inkluderte studiene vurdert til å ha høy risiko for systematiske skjevheter, men to av studiene ble vurdert å ha begrenset overførbarhet til norske forhold fordi tidspunkt for gjennomføring av NIPT var i første trimester (Figur 2).

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Akolekar 2011	+	+	+	+	+	-	+
Banch Claussen 2014	+	+	+	+	+	+	+
Chitty 2014	+	+	+	+	+	+	+
De Haas 2013	+	?	+	?	?	?	+
Finning 2008	+	+	+	+	+	+	+
Macher 2012	?	+	+	?	?	+	+
Muller 2008	+	+	+	+	+	+	+
Wikman 2012	+	+	+	+	+	-	+

● High ? Unclear + Low

Figur 2 Risiko for systematiske skjevheter og utfordringer med overførbarhet i de inkluderte studiene

To studier ble vurdert å ha uklar risiko for skjevhet i ett eller flere domener (Figur 2). Studien til Macher og medarbeidere (17) gir begrenset informasjon om inklusjonsprosessen. Samtidig er det uklart om inkonklusive testresultater forekom og hvordan de eventuelt ble håndtert. Denne studien ble følgelig vurdert å ha uklar risiko for skjevhet på domene som omhandler pasientseleksjon og –flyt. Vi vurderte studien til De Haas og medarbeidere (15) til å ha uklar risiko for skjevhet i to domener hvilket skyldes at vi bare identifiserte studien i form av konferansesammendrag med begrenset informasjon. Vi kontaktet forfatterne og fikk informasjon om at fulltekstrapport er under utarbeiding.

Når det gjelder overførbarhet til norske forhold skårer de fleste studiene bra. Begrenset bakgrunnsinformasjon om de inkluderte pasientene og tidspunkt for gjennomføring av indekstest (NIPT) vanskeliggjorde vurderingen i to av studiene (15, 17). I to studier (12, 19) ble NIPT gjennomført i første trimester. Testing tidlig i svangerskapet gir flere inkonklusive testsvar og disse resultatene er i liten grad overførbare til norske forhold der det er planlagt å gjennomføre NIPT i 25. svangerskapsuke.

Sammenstilling av resultater om diagnostisk nøyaktighet av NIPT

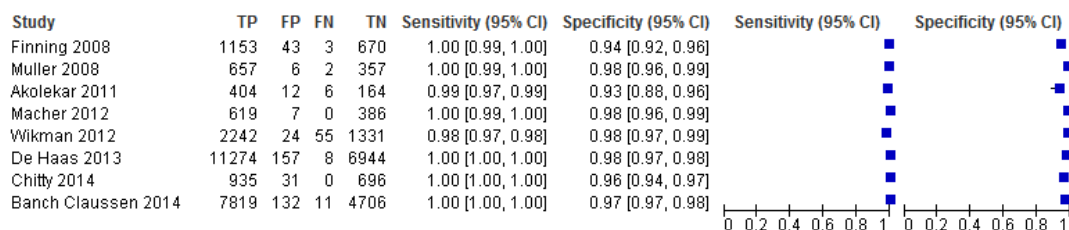
I klinisk praksis må man fra tid til annen forholde seg til diagnostiske tester som ikke gir klare svar. Årsaken til at tester gir uklare svar kan for eksempel ligge i kvaliteten til blodprøven, men egenskaper ved personen som blir testet kan også spille en rolle. Hvordan man følger opp usikre testsvar vil variere med konteksten. Av og til løses problemet ved å innhente nye prøver eller gjennomføre alternative tester, men hvis dette ikke fører frem må man til slutt velge om man vil tolke de usikre testene som positive eller negative.

RhD-typing av gravide med NIPT gjennomføres for å avdekke og forebygge en potensielt skadelig inkompatibilitet mellom mor og foster. I en slik setting er det viktig å unngå falske negative testsvar. Hvis det ikke lar seg gjøre å gjennomføre NIPT med sikker konklusjon, er det derfor vanlig å regne alle usikre (inkonklusive) testsvar som positive.

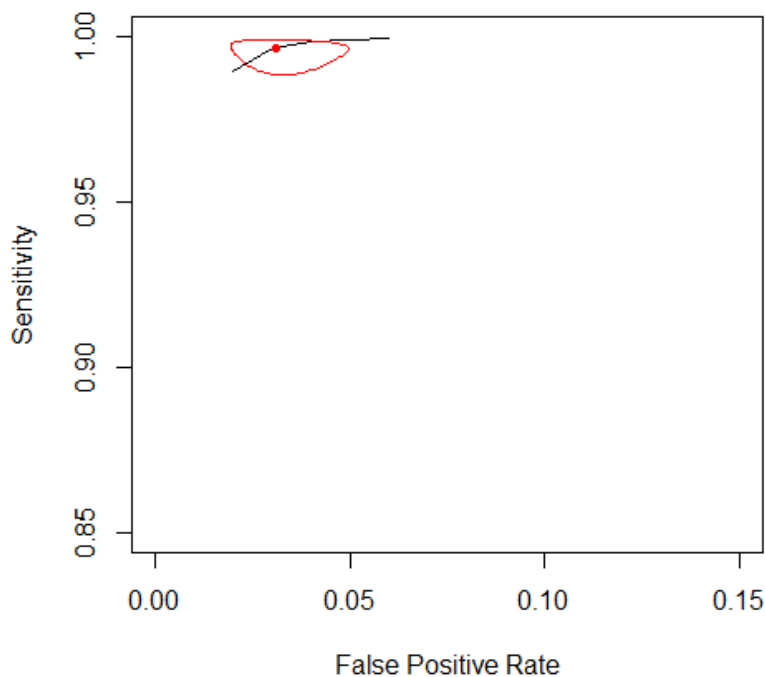
I de åtte inkluderte artiklene presenteres resultatene på ulike måter, og ulike forfattere har behandlet inkonklusive testsvar på ulike måter. Vi har valgt å presentere tall for diagnostisk nøyaktighet i et populasjonsperspektiv, det vil si diagnostisk nøyaktighet gitt at alle inkonklusive testsvar tolkes som positive. De åtte inkluderte studiene viser stabilt høye verdier for både sensitivitet og spesifisitet av NIPT (Figur 3).

Figur 3 viser hvordan pasientene som er inkludert i de ulike studiene fordeler seg i 2×2-tabeller, det vil si antall sanne positive (TP), antall falske positive (FP), antall falske negative (FN) og antall sanne negative funn (TN). Vi benyttet disse tallene for å beregne andre relevante størrelser, det vil si prevalens, prediktive verdier og likelihoodratio (Vedlegg 4). Forekomst (prevalens) av RhD-inkompatibilitet mellom mor og foster/barn er i overkant av 60 % i de fleste studiene (range 56 til 70 %). Punkttestimatet for sensitivitet er større enn 99,7 % i fem av åtte studier og varierer fra 97,6 % (19) til 100 % (14). Spesifisiteten varierer fra 93,2 % (12) til 98,4 % (18), men er 97,3 % eller bedre i fem av åtte studier. Punkttestimatene for de positive prediktive verdiene varierer mellom 96,4 % (16) og 99,1 % (18). De negative prediktive verdiene er også gjennomgående høye, og det forteller oss at negative NIPT-resultat har stor prediktiv verdi med henblikk på å fastslå at fosteret har en RhD-negativ blodtype.

Modellberegninger (bivariate analyser) basert på de åtte inkluderte studiene ga estimat for sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 0,9968 (95 % KI 0,9911 til 0,9989) og 0,9690 (95 % KI 0,9548 til 0,9788) (Figur 4).



Figur 3 Oppsummering og visualisering av resultatene i inkluderte studier. TP (Sanne positive), FP (Falske Positive), FN (Falske negative), TN (Sanne negative)



Figur 4 Resultat av SROC analyser basert på alle ($n=8$) inkluderte studier. Tilpasset SROC-kurve vist som svart strek, mens «summary operating point» er gjengitt som en rød prikk omsluttet av 95 % konfidensregion (rød heltrukket linje). Merk skalering; for å få frem detaljer har vi bare gjengitt deler av det totale plottet

Subgruppe- og sensitivitetsanalyser

For å utforske heterogenitet i datamaterialet så vi nærmere på betydningen av risiko for skjevheter, tidspunkt for gjennomføring av testen og analyseperspektiv.

Risiko for skjevheter

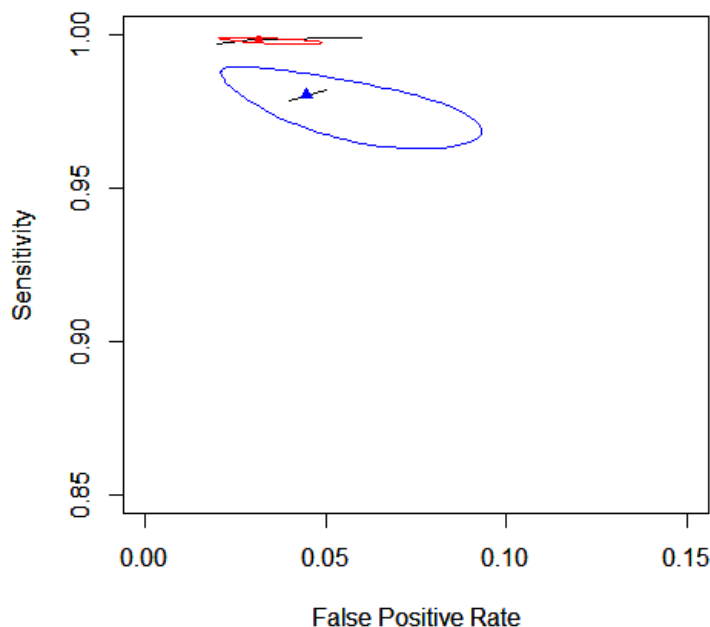
Ingen av de inkluderte studiene ble vurdert å være utsatt for høy risiko for systematiske skjevheter, men to studier ble vurdert å ha uklar risiko for systematiske skjevheter (Figur 2) (15, 17). Eksklusjon av disse studiene endret i liten grad det totale bildet.

Tidspunkt for NIPT

Tidlig i svangerskapet er konsentrasjonen av foster-DNA i mors blod svært lav, noe som kan gi seg utslag i usikre testresultater dersom NIPT gjennomføres på et tidlig tidspunkt i graviditeten. For å undersøke denne sammenhengen kategoriserte vi de inkluderte studiene etter når majoriteten av testprosedyrene var gjennomført (Tabell 1). I to studier inngikk det flest gravide i første trimester (12, 19) og i én studie inngikk gravide i første og andre trimester (17). To studier omfattet stort sett gravide i andre trimester (13, 18), mens tre studier omfattet RhD-negative gravide i andre og tredje trimester (14-16). Figur 5 oppsummerer resultatet av SROC-analyser dersom

studiene som inkluderer gravide i første trimester (n=2) og studiene der majoriteten av studiedeltakerne testes i andre eller tredje semester analyseres hver for seg. Modellberegningene (bivariate analyser) ga estimat for sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 0,9984 (95 % KI 0,9973 til 0,9991) og 0,9686 (95 % KI 0,9553 til 0,9780) ved testing i andre eller tredje trimester sammenlignet med 0,9804 (95 % KI 0,9672 til 0,9883) og 0,9553 (95 % KI 0,9192 til 0,9757) ved testing i første trimester.

Ved å legge inn tidspunkt for testgjennomføring som kovariat i den bivariate modellen kan det vises at sensitiviteten er signifikant dårligere ved testing i første trimester ($p < 0,001$), men det ikke er grunnlag for å konkludere med at spesifisiteten er forskjellig ($p > 0,1$).

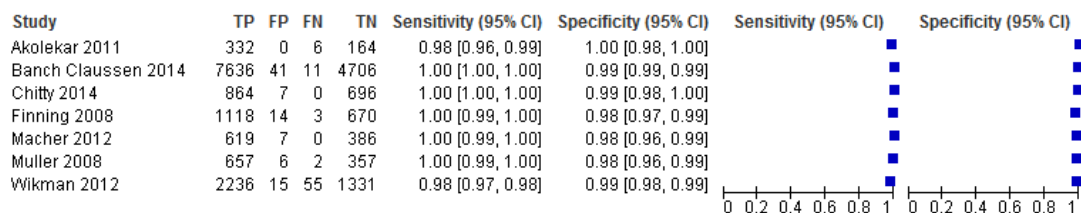


Figur 5 SROC-plott som viser sensitivitet versus falsk positiv rate (1-spesifisitet) dersom de åtte studiene grupperes etter tidspunkt for gjennomføring av NIPT. Studiene der majoriteten av NIPT-testingen var gjennomført i første trimester (n=2) viser generelt lavere sensitivitet enn studiene der NIPT er gjennomført i andre eller tredje trimester (n=6).

Populasjonsperspektiv versus testperspektiv

I vår resultatpresentasjon har vi lagt vekt på populasjonsperspektivet, idet vi har valgt å beregne diagnostisk nøyaktighet basert på antakelsen om at inkonklusive tester fortolkes som positive funn. Det er også mulig å vurdere diagnostisk nøyaktighet ut fra et testperspektiv. I dette perspektivet tar man bare hensyn til tester som gir en

konklusjon, det vil si at inkonklusive tester ekskluderes. Dersom vi analyserer tilgjengelige studier i et testperspektiv ser vi at sensitiviteten holder seg på samme nivå, men spesifisiteten bedres noe (Figur 6).



Figur 6 Diagnostisk nøyaktighet av NIPT hvis inkonklusive testsvar ekskluderes. Studien til de Haas og medarbeidere er ikke inkludert i denne figurene da vi ikke har identifisert relevante data.

Vurdering med GRADE og overførbarhet til norske forhold

Den diagnostiske nøyaktigheten til NIPT avhenger av tidspunktet for når testen gjennomføres. I Norge planlegges NIPT innført i 25. svangerskapsuke, og når vi oppsummerer resultatene velger vi å ta utgangspunkt i analysene som estimerer diagnostisk nøyaktighet av NIPT i andre og tredje trimester. Analysene baserer seg på seks ulike studier og data fra i alt 33 348 deltakere, og de viser at NIPT i andre eller tredje trimester predikerer fosterets RhD-type med stor grad av nøyaktighet. Sensitiviteten estimeres til 0,9984 (95 % KI 0,9973 til 0,9991) med spesifisitet på 0,9686 (95 % KI 0,9553 til 0,9780).

Resultatene er konsistente på tvers av ulike studier, og studiene er gjennomført i en setting som er overførbart til norske forhold. I vår GRADE-vurdering fant vi ingen grunn til å nedgradere kvaliteten på dokumentasjonen (Vedlegg 5), noe som betyr at vi har stor tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de sanne verdiene. Med utgangspunkt i disse estimatene kan vi beregne hva innføringen av rutinemessig bruk av NIPT for testing av alle RhD-negative gravide vil bety i praksis.

I Norge kan vi forvente at omtrent 9000 RhD-negative kvinner føder barn hvert år, og i cirka 5400 av disse graviditetene vil det foreligge RhD-uforlikelighet med risiko for immunisering. Ved innføring av et program med rutinemessig testing med NIPT av alle RhD-negative gravide, vil man i gjennomsnitt klassifisere 5391 av de RhD-negative og 3487 av de RhD-positive fostrene korrekt. Det vil si at 9 (95 % KI 5 til 15) RhD-positive fostre kan forventes å bli feilaktig klassifisert som RhD-negative (falsk negativ) hvert år, mens 113 (95 % KI 79 til 161) RhD-negative fostre vil bli feilaktig klassifisert som RhD-positive (falsk positiv).

Klinisk effekt av å innføre NIPT- Metode

Litteratursøk

Søket etter litteratur om effekt av innføring av NIPT ble utført i de samme databasene som søket etter diagnostiske studier, med emneord og tekstord som kjennetegner rhesus D. Søket ble avgrenset til systematiske oversikter med tidsavgrensning fra 2010 til august 2014.

De fullstendige søkestrategiene finnes i vedlegg 1.

Seleksjonskriterier

Inklusjonskriterier for spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide kvinner:

Populasjon	RhD-negative gravide (både ikke-immuniserte og kvinner immunisert mot RhD)
Intervensjon	NIPT for RhD-typing av foster med endret praksis for oppfølging
Kontroll	Dagens praksis (ingen prenatal RhD-typing, men oppfølging av alle under svangerskapet; postnatal RhD-typing og selektert anti-D profylakse)
Utfallsmål	Mor: Insidens av RhD alloimmunisering, oppfølging i svangerskapet, livskvalitet Barn: Mortalitet og morbiditet (anemi, hyperbilirubinemi, kjerneikterus og hjerneskade), blodtransfusjoner
Studiedesign	Systematiske oversikter

Kun publikasjoner på engelsk og skandinaviske språk ble endelig vurdert for inklusjon. Ved identifisering av antatt relevante publikasjoner på andre språk var planen å liste disse i en egen tabell.

Artikkelutvelging

To medarbeidere (HAH og KGB) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammen-
drag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene. Antatt relevante publi-
kasjoner ble innhentet i fulltekst og gjennomgått.

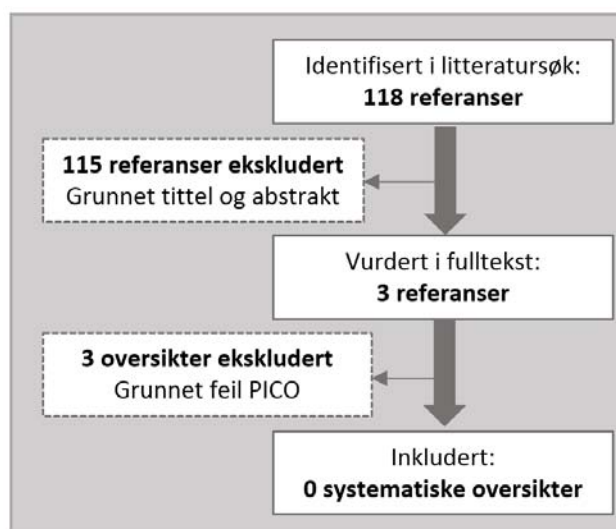
Litteratursøket ledet ikke til funn av systematiske oversikter om effekt av NIPT for
RhD-typing, og vi vurderte derfor å utvide søket til også å omfatte primærstudier. På
grunn av begrensninger i tilgjengelig tid og ressurser måtte vi prioritere mellom å se
nærmere på enkeltstudier om diagnostisk nøyaktighet eller å gjøre et mer omfat-
tende arbeid rundt effektspørsmålet. Oppdragsgiver ønsket primært en avklaring om
de diagnostiske egenskapene til NIPT, og vi valgte derfor å prioritere spørsmålet om
diagnostisk nøyaktighet fremfor effekt.

Klinisk effekt av å innføre NIPT – Resultat

Litteratursøk

I søket etter systematiske oversikter om effekt av NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide identifiserte vi 118 referanser (Figur 7). Av 118 identifiserte referanser ekskluderte vi 115 på bakgrunn av titler og sammendrag. Tre referanser ble innhentet i fulltekst (24-26), men fulltekstgjennomgangen viste at disse ikke tilfredsstilte våre inklusjonskriterier (Tabell 2). Følgelig ble ingen oversikter inkludert for delspørsmålet om effekt av NIPT.

I arbeidet med delspørsmålet om diagnostisk nøyaktighet identifiserte vi relevante primærstudier, men dette er å regne som tilfeldige funn som kun omtales i diskusjonspittelet.



Figur 7 Artikkelflyt ved gjennomgang av litteratursøket som ble gjennomført for å identifisere studier om effekt av NIPT

Tabell 2 Oversikter som ble ekskludert etter gjennomgang av fulltekst

Forfatter år (referanse)	Problemstilling	Årsak til eksklusjon
Crowther et al 2013 (24)	Effekt av anti-D profylakse gitt til alle ikke-immuniserte RhD-negative gravide. Inkluderer bare randomiserte kontrollerte studier	Ingen bruk av NIPT
Turner et al 2012 (25)	Effekt av anti-D profylakse gitt til alle ikke-immuniserte RhD-negative gravide. Inkluderer både randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier	Ingen bruk av NIPT
Wong et al 2013 (26)	Effekt av immunoglobulin (IVIG) gitt til alloimmuniserte gravide	Ingen bruk av NIPT

Helseøkonomisk evaluering - Metode

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenligning av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor både kostnader og konsekvenser av helsetiltak undersøkes. For å beregne kostnad-effekt forholdet kan ulike metoder være aktuelle. Helsegevinster kan uttrykkes enten i «naturlige enheter» som for eksempel antall leveår, antall nye tilfeller, hendelsesfrie dager, reduksjon i blodtrykk, eller som kvalitetsjusterte leveår («quality-adjusted life-years», QALYs). Hvis naturlige enheter brukes for å måle helseeffekter, kalles evalueringen for en kostnadseffektivitetsanalyse («cost-effectiveness analysis», CEA). I CEA beregner man kostnad per klinisk effekt enhet, for eksempel vunnet leveår, redusert sykkelighet, symptomreduksjon eller unngåtte hendelser (for eksempel hoftebrudd). Dersom helseeffekter er uttrykt i QALYs, kalles analysen en kostnad-per-QALY analyse (cost-utility analysis, CUA). I CEA og CUA beregnes kostnader på samme måte (27).

Beskrivelse av metode

I dette prosjektet har vi gjort en CEA. Denne typen analyse er hensiktsmessig hvis effektmålet er klinisk effekt alene og effektmålet er likt for de helsetiltakene som er sammenlignet. I problemstillingen har vi valgt ikke å bruke QALYs som mål på størrelsen av helsegevinster fordi QALY estimering av fosterets fremtidige livskvalitet og livslengde er så krevende at det ligger utenfor rammen av prosjektet. Den direkte helseeffekten er insidens av RhD-alloimmunisering.

Vi har brukt et samfunnsperspektiv. Det innebærer at vi har inkludert helsetjenestekostnader for helseforetak, kommuner og for staten via kostnader for refusjoner. Tjenester og kostnader knyttet til både primær- og spesialisthelsetjenesten er inkluderte. Produksjonsvirkninger er ikke inkludert i standardanalysen, men ble inkludert i en sensitivitetsanalyse. Tidsperspektivet i analysene er ett år.

Ved oppstart av prosjektet utførte vi et «scoping søk» med den hensikt å identifisere relevante effektstudier av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide. Søket ble utført i PubMed. Vi fant flere publiserte studier som undersøkte effekten av å gi anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide sammenlignet med ikke å gi prenatal profylakse (25, 28-30). Vi fant kun en studie som sammenlig-

net effekten av screening av alle RhD-negative gravide med NIPT og selektert antenatal anti-D profylakse (n=9 380) med en historisk kontrollgruppe uten NIPT og antenatal anti-D profylakse (n=18 546) (31). Dette var en svensk kohortstudie som var publisert i 2013. Både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen fikk postnatal profylakse. Hovedutfall var insidens av RhD-alloimmunisering.

Siden denne svenske studien var den eneste studien vi fant som gav tilstrekkelig med informasjon til å gjøre helseøkonomiske analyser, og i tillegg hadde god overførbarhet til norske forhold, baserte vi den foreliggende norske helseøkonomiske evaluering på tallene fra denne studien. Som nevnt tidligere i rapporten gav søket etter systematiske oversikter om effekt av NIPT-veiledet profylakse ingen resultater (figur 7).

Inklusjonskriterier for den helseøkonomiske analysen er som følger:

Populasjon:	Gravide, RhD-negative kvinner (både kvinner immunisert mot RhD og kvinner uten RhD-alloimmunisering)
Intervensjon:	<ul style="list-style-type: none"> • NIPD for RhD-typing av fosteret og selektert anti-D profylakse • Anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide
Kontroll:	Dagens praksis (ingen prenatal RhD-typing, postnatal RhD-typing og selektert anti-D profylakse)
Utfallsmål:	Insidens av RhD-alloimmunisering

Flere studier antyder at rutinemessig bruk av antenatal anti-D profylakse (RAADP) reduserer forekomst av RhD-alloimmunisering og er innført i flere land (25, 28, 30). Nylig har Nederland, Danmark (32) og Island introdusert bruk av NIPT og selektert anti-D profylakse.

I analysene utgår vi fra at vi i Norge har ca. 60 000 gravide per år (4), og at ca. 15 % (9 000) av disse er RhD-negative. Videre antar vi at ca. 61 % av de RhD-negative gravide bærer på et RhD-positivt foster (5 486) (31). Det innebærer at ca. 3 514 RhD-negative gravide bærer på et RhD-negativt foster. Antall nye RhD-alloimmuniseringer per år er ca. 87 i Norge, med en insidensrate på 0,0097 (33).

I den svenske studien fra Tiblad og medarbeidere fant de en relativ risiko (RR) for alloimmunisering på 0,55 (95 % CI 0,35-0,87) i gruppen som fikk NIPT-veiledet anti-D profylakse sammenlignet med den historiske kontrollgruppen (31). Basert på

en RR på 0,55 har vi estimert insidensen av RhD-alloimmuniseringer til 48 i Norge (insidensrate 0,0053) ved bruk av NIPT-veiledet anti-D profylakse. Flere tidligere studier har vist en effekt av å gi anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide (24, 25, 28). Resultatene i studien til Tibblad og medarbeidere antyder at effekten av å gi NIPT-veiledet profylakse til RhD-negative kvinner med RhD-positive foster er sammenlignbar med den effekten som er vist i andre studier av å gi profylakse til alle RhD-negative gravide (31).

RR for RhD-alloimmunisering ved bruk av antenatal anti-D profylakse til samtlige RhD-negative gravide sammenlignet med ingen antenatal profylakse har vært estimert til 0,42 (24), og 0,37 (28). Odds ratio (OR) for samme sammenligning ble estimert til 0,31 i en meta-analyse som var justert for forskjeller i studiedesign og kvalitet (25). Vi antar i standardanalysen at risikoreduksjonen ved å gi profylakse til samtlige RhD-negative gravide eller å innføre NIPT og selektert profylakse er den samme.

I analysene har vi inkludert kostnader for oppfølging av RhD-negative gravide som er i risikozonen for å bli immunisert. For å få volumtall for våre estimat har vi fått hjelp fra fageksperter. Vi har fått opplysninger om antall undersøkelser av RhD-negative gravide med høye anti-D titer (ca. ≥ 64) og antall intrauterine transfusjoner fra Haukeland universitetssykehus (personlig kommunikasjon med Cathrine Ebbing), Oslo universitetssykehus (personlig kommunikasjon med Guttorm Haugen) og St. Olavs hospital (personlig kommunikasjon med Torbjørn Moe Eggebø). Det var totalt 325 undersøkelser av RhD-negative gravide med høye anti-D titer ved de tre sykehusene i 2013, fordelt på 48 kvinner. De tre sykehusene omfatter ca. 18 % av alle fødsler i Norge, men vi har ikke multiplisert opp tallene for å estimere antall undersøkelser av RhD-negative gravide for hele landet. Det er fordi frekvensen av oppfølging av RhD-negative gravide med høye anti-D titer antas å være vesentlig høyere ved de aktuelle sykehusene enn ved de andre sykehusene i Norge. Ved St. Olavs hospital og Haukeland universitetssykehus ble det utført til sammen 40 intrauterine transfusjoner i 2013, fordelt på 7-10 gravide. Dette tallet kan antas å være komplett, fordi St. Olavs hospital er nasjonalt senter for fostermedisin. Det innebærer at gravide kvinner fra hele landet blir henvist til St. Olavs hospital når det anses som nødvendig å få en spesialistvurdering av fosterets tilstand. Antall transfusjoner hos nyfødte i 2012 var ni, fordelt på fire pasienter (33).

Videre har vi fått opplysninger om antall oppdagede tilfeller av høye anti-D titer (≥ 64) hos gravide ved Oslo universitetssykehus som vi regnet om til nasjonale tall for laboratorieundersøkelser inkludert antistofscreeninger, identifiseringer og titreringer (personlig kommunikasjon med Kirsten Sørensen og Geir Tomter ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus).

Behandlingsstrategier

Alternative sammenligningsstrategier skal reflektere dagens praksis og alle relevante komparatorer. Vi valgte strategier i samråd med fagekspertgruppen. Dagens alternativ bør alltid være med i en kostnadseffektivitetsanalyse. RhD-typing kombinert med selektert antenatal anti-D profylakse er skissert i henhold til *Veileder i fødselshjelp 2014* (1). Veilederen anbefaler en dose antenatal anti-D profylakse på mellom 1 000 og 1 500 IE. Den tredje strategien innebærer anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Det er en praksis som følges i Storbritannia som er et land det er nærliggende for Norge å sammenligne seg med. Vi skisserte et beslutningstre for å sammenligne kostnader og kliniske utfall ved tre hovedscenarier med oppfølging og behandling av alle RhD-negative gravide i Norge (figur 8). De ulike strategiene er som følger:

- 1) Dagens praksis som innbefatter screening av alle RhD-negative gravide for anti-D antistoffer gjennom svangerskapet, i tillegg til postnatal serologi og selektert anti-D profylakse ved spesielle hendelser i løpet av svangerskapet samt postnalt (tabell 3).
- 2) RhD-typing ved bruk av NIPT og selektert antenatal anti-D profylakse veiledet av testresultatet og
 - a. postnatal serologi til alle nyfødte av RhD-negative mødre og selektert postnatal anti-D profylakse til alle med RhD-positive nyfødte, eller
 - b. ingen postnatal serologi, men selektert postnatal anti-D profylakse veiledet av NIPT testresultater til alle med RhD-positive nyfødte, eller
 - c. selektert postnatal serologi (kun til dem som fikk et negativt svar på NIPT testen) og selektert postnatal anti-D profylakse til alle med RhD-positive nyfødte (tabell 4).
- 3) antenatal anti-D profylakse til samtlige RhD-negative gravide, samt postnatal serologi og selektert postnatal anti-D profylakse (tabell 5).

Tabell 3 Scenario 1

Dagens praksis (Ref. (1))	Uke
Første kontroll, alle gravide RhD-typing av mor Antistofscreening	8-12
Ved påvisning av irregulære antistoffer ved første kontroll, ny prøve Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 , henvisning til fostermedisinsk enhet	18-20

RhD-negative kvinner Antistofscreening Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 , henvisning til fostermedisinsk enhet	28
RhD-negative kvinner Antistofscreening Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 , henvisning til fostermedisinsk enhet	36
RhD-typing av barnet (postnatal serologi) Hvis barnet er RhD-positivt, distribueres 1000-1500 IE anti-D profylakse til mor innen 72h etter fødsel	Etter fødsel

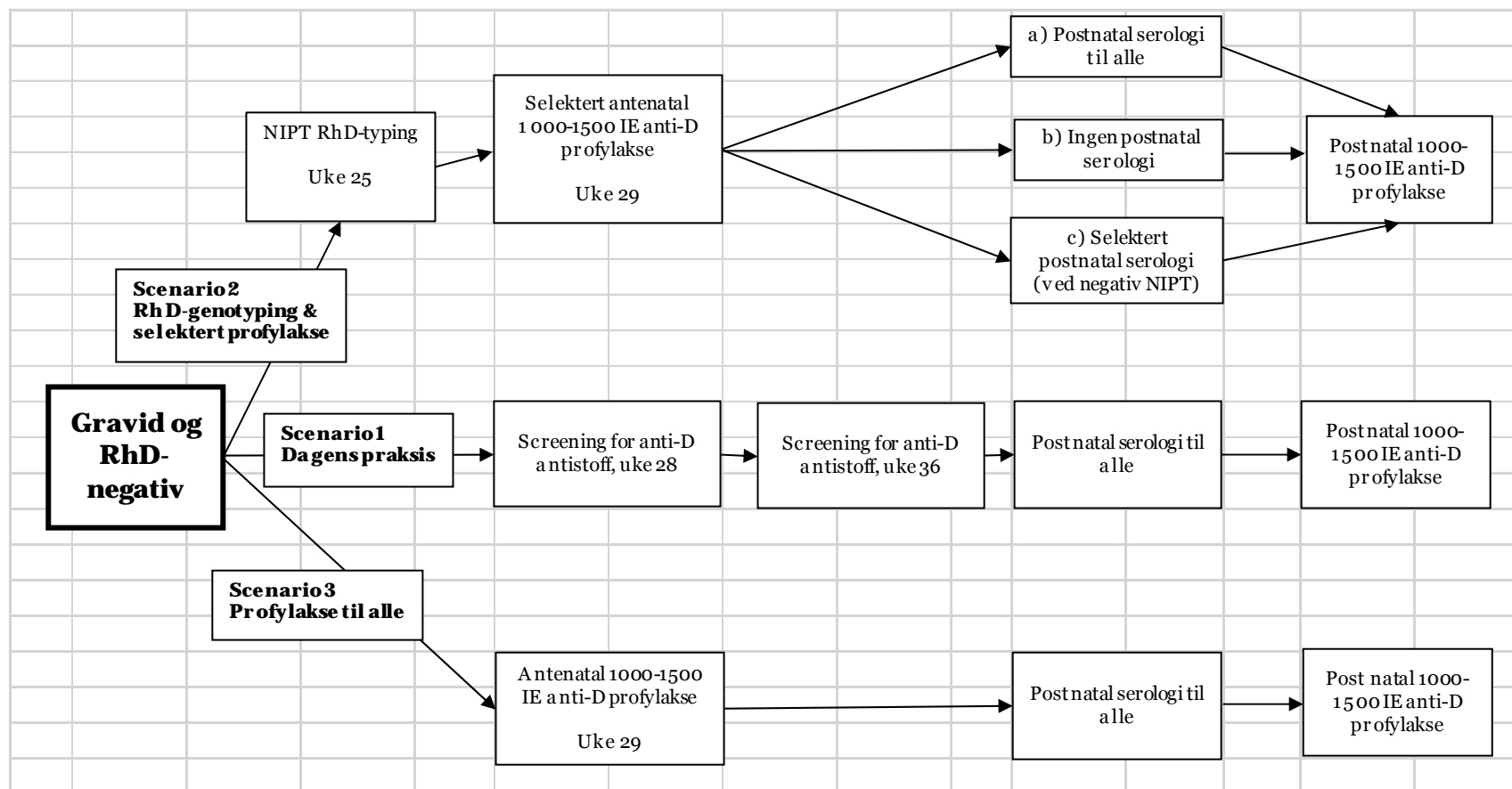
Tabell 4 Scenario 2

RhD-typing ved bruk av NIPT og selektert anti-D profylakse (Ref. (1))	Uke
Første kontroll, alle gravide RhD-typing av mor Antistofscreening	8-12
Ved påvisning av irregulære antistoffer ved første kontroll Antistofscreening NIPT Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 og RhD-positivt foster, henvisning til fostermedisinsk enhet	18-20
Ikke irregulære antistoffer ved første kontroll: RhD-negative kvinner Antistofscreening Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 og RhD-positivt foster, henvisning til fostermedisinsk enhet NIPT	25
Selektert antenatal 1000-1500 IE anti-D profylakse (kun til mødre med RhD positive fostre)	29
<ul style="list-style-type: none"> a) RhD-typing av barn (postnatal serologi) av alle RhD- mødre. Selektert postnatal 1000-1500 IE anti-D profylakse (ved positiv serologi) innen 72h etter fødsel. b) Ingen RhD-typing av barnet (postnatal serologi). Selektiv postnatal 1000-1500 IE anti-D profylakse (ved positivt NIPT resultat) innen 72h etter fødsel. c) Selektert RhD-typing av barn (postnatal serologi), kun ved NIPT negativt resultat. Selektert postnatal 1000-1500 IE anti-D profylakse til alle mødre med RhD positive barn (Ved positiv serologi eller NIPT) innen 72h etter fødsel 	Etter fødsel

Tabell 5 Scenario 3

Anti-D profylakse til samtlige RhD-negative gravide	Uke
Første kontroll, alle gravide RhD-typing av mor Antistoffscreening	8-12
Ved påvisning av irregulære antistoffer ved første kontroll Antistoffscreening Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 og RhD-positivt foster, henvisning til fostermedisinsk enhet	18-20
Ikke irregulære antistoffer ved første kontroll: RhD-negative kvinner Antistoffscreening Ved påvisning av anti-D titer ≥ 128 og RhD-positivt foster, henvisning til fostermedisinsk enhet	25
Ikke irregulære antistoffer: Antenatal 1000-1500 IE anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide	29
Etter fødsel RhD-typing av barnet (postnatal serologi) Hvis barnet er RhD-positivt, 1000-1500 IE anti-D profylakse, innen 72h etter fødsel	Etter fødsel

Figur 8 Behandlingsstrategier. Alle tre scenarione inkluderer en screening for antistoffer ved første kontroll. Den er ikke vist i figuren siden den er lik for alle.



Inkluderte og ekskluderte kostnader

I standardanalysen har vi inkludert helsetjenestekostnader uten merverdiavgift (MVA), i henhold til samfunnsperspektivet. I helsetjenestekostnader inngår både kostnader knyttet til primær- og spesialisthelsetjeneste. Arbeidstidskostnader og kostnader for materiell og profylakse er inkludert. Dette gjelder for RhD-genotyping ved NIPT, blodprøvetaking og analyse ved tradisjonell RhD-typing, analyse av anti-stoffer, samt kostnader for å gi anti-D profylakse. Videre har vi inkludert kostnader for oppfølging i svangerskapet og blodtransfusjoner av fostre og nyfødte ved påvisning av høye anti-D titer hos mor (tabell 6a og b). Vi har ikke beregnet kostnadene knyttet til videre undersøkelser og oppfølging av barn på grunn av RhD-immunisering hos mor. Med det menes barn med forbigående eller vedvarende komplikasjoner som følge av alloimmunisering hos mor. Vi har ikke heller inkludert kostnader knyttet til induksjon av fødsel eller keisersnitt hos immuniserte. Vi har ekskludert kostnader for screening ved første kontroll siden det er felles i alle scenarioer. Vi har antatt at både NIPT og antenatal anti-D profylakse til RhD-negative gravide skal skje ved planlagte kontroller i svangerskapsomsorgen, og vi har derfor ikke beregnet kostnader for ekstra besøk. Vi har tenkt at planlagte kontroller i uke 24 og 28 kan samkjøres med NIPT i uke 25 og eventuelt anti-D profylakse i uke 29 (1). I en av sensitivitetsanalysene har vi inkludert produksjonsvirkninger.

Tabell 6a Enhetskostnader

Kostnads beskrivelse	Takstkode / DRG/Annen	Norske kroner*	Kilde
RhD-typing av mor	Takstkode 703A	47,5**	Helse- og omsorgsdepartementet (34) og Helsedirektoratet
Antistoffscreening	Takstkode 703D	97,5**	Helse- og omsorgsdepartementet (34) og Helsedirektoratet
RhD-typing av barn etter fødsel	Takstkode 703A	47,5**	Helse- og omsorgsdepartementet (34) og Helsedirektoratet
1000-1500 IE Immunglobulin anti-D (Rhophylac 1500 IE/2 ml injeksjonsvæske)	Maksimal utsalgspris fra apotek, uten MVA	413	Statens Legemiddelverk 2014
1250 IE immunoglobulin anti-D (Resonativ 625 IE/ ml injeksjonsvæske *2)	Maksimal utsalgspris fra apotek, uten MVA	515	Statens Legemiddelverk 2014
Undersøkelse pga. høye titer anti-D inkluderer ultralyd med doppler	Diagnosekode O36.0	Refusjon kr 510 + basistilskudd kr 510 + egenandel kr 315 = kr 1 335	Torbjørn Moe Eggebø ved Nasjonalt senter for fostermedisin (NSFM) St Olav og Regelverk ISF 2014 (35)

Intrauterin transfusjon	Prosedyre RXGG05 + undersøkelse + egenandel	Refusjon kr 754 + kr 510 + basis-tilskudd kr 754 + kr 510 + egenandel kr 315 = kr 2 843	Torbjørn Moe Eggebø ved NSFMS St Olav og Regelverk ISF 2014 (35)
Transfusjon nyfødt	Diagnose P550 + Prosedyre REGG00	Refusjon kr 16 798 + basis-tilskudd kr 16 798 = kr 33 596	Torunn Lundgren, Kvinne- og barneklinsen, OUS og Regelverk ISF 2014 (35)
Gjennomsnittlig arbeidskostnad (per 1 time), jordmor		256,5 x 1,428***	Den norske jordmorforening 2014, Ompostering av lønn (36)
Gjennomsnittlig arbeidskostnad (per 1 time), bioingeniør		234 x 1,428***	Norges Ingeniør- og Teknologiorganisasjon 2013, Ompostering av lønn (36)
NIPT for RhD-typing av foster in-house test, standardanalyse		291 ***	Kirsten Sørensen, Bioingeniør ved OUS, Ompostering av lønn (36)
NIPT for RhD-typing av foster in-house test, maksimum		1 255	Kirsten Sørensen, Bioingeniør ved OUS
NIPT for RhD-typing av foster ved privat laboratorium		275-350	Fürst Medisinsk Laboratorium
Bio-Rad Free DNA Fetal Kit (NIPT RhD-typing set)		987	Norsk Labex S/A
Antistofftitrering	Takstkod 703E x 2	355**	Helse- og omsorgsdepartementet (37) og Helsedirektoratet
Antistoffidentifisering	Takstkod 703F	295**	Helse- og omsorgsdepartementet (37) og Helsedirektoratet
Gjennomsnittlig lønn (per uke), kvinnelige ansatte		8 654 x 1,428***	SSB, 2013 (38), Ompostering av lønn (42)

*Kostnadene ekskluderer MVA; **tallene omfatter både refusjonssatser knyttet til takstkoder (40 %) og driftstilskudd fra Regionale HF (60 %); ***inkluderer pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger.

Tabell 6b Volumtall for forskjellige behandlingsstrategier. Tallene er unntatt første screening da de er like for alle strategiene.

Kostnads beskrivelse	Dagens praksis	RhD-typing ved bruk av NIPT og selektert anti-D profylakse			Anti-D profylakse til samtlige RhD-negative gravide
Antistoffscreening	2 x 9 000	9 000			9 000
RhD-typing av barn etter fødsel	9 000	9 000	0	3 514	9 000
1000-1500 IE anti-D Antenatal profylakse	0	5 486			9 000
1000-1500 IE anti-D Postnatal profylakse	5 486	5 486			5 486
Undersøkelse pga. høye titer anti-D	325	179			179
Intrauterin transfusjon	40	22			22
Transfusjon nyfødt	9	5			5
Antall arbeidstimer med antenatal profylakse, jordmor	0	20 min x 5 486			20 min x 9 000
Antall arbeidstimer med NIPT, bioingeniør	0	28 min x 9 000			0
NIPT for RhD-typing av foster in-house test, standardanalyse	0	9 000			0
Antistofftitrering	325	179			179
Antistoffidentifisering	198	109			109
Produksjonstap, antall gravide, antall uker	10 x 17	5,5 x 17			5,5 x 17

Standardanalyse og sensitivitetsanalyser

I dagens praksis (scenario 1) har vi beregnet kostnader for to screeningkontroller (svnagerskapuke 28 og 36) og i de nye alternativene (scenario 2 og 3) har vi beregnet kostnader for én screeningkontroll av alle RhD-negative gravide (svangerskapsuke 25). Ved screeningen inngår kostnader for identifisering og titrering av antistoffer der dette er aktuelt, basert på opplysninger fra Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Ved påvisning av høye anti-D titer (≥ 64) får de RhD-negative gravide oppfølging ved en fostermedisinsk enhet. Vi har fått tall på oppfølging av RhD-negative gravide med høye anti-D titer fra Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs hospital. En dose på 1500 IE anti-D antenatal profylakse er innberegnet i scenario 2 og 3, det vil si NIPT-veiledet profylakse i scenario 2 og profylakse til alle RhD-negative gravide i scenario 3. For distri-

busjon av profylaksen har vi antatt 20 minutter arbeidstid for en jordmor, som inkluderer tid for å gi informasjon og skrive journal. Tids- og lønnsestimatet for å gi profylakse er basert på en telefonsamtale med Marit Heiberg, leder i Den norske jordmorforening. Vi antar at postnatal serologi blir utført på alle nyfødte med RhD-negative mødre. Postnatal profylakse, 1500 IE anti-D er antatt distribuert til alle RhD-negative som får et RhD-positivt barn. Kostnaden for anti-D profylaksen er i standardanalysen kr 413 for 1500 IE Rhophylac (den laveste prisen for anti-D fra Statens legemiddelverk i 2014). I standardanalysen er en sensitivitet av NIPT på 98,9 % inkludert i verdien for en RR på 0,55 (95 % CI 0,35-0,87) ved bruk av NIPT-veiledet antenatal anti-D profylakse sammenlignet med tidligere praksis uten NIPT og antenatal anti-D profylakse. Den gjelder testing fra svangerskapsuke 8 (31).

Usikkerhet knyttet til de parameterne som inngår i analysen har vi undersøkt med enveis deterministiske sensitivitetsanalyser.

I sensitivitetsanalyse 1 bruker vi maksimalprisen for anti-D profylakse fra Statens legemiddelverk som er kr 515 for 1250 IE Resonativ. Kostnader for NIPT for RhD-typing er estimert basert på opplysninger fra Kirsten Sørensen, bioingeniør ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Kostnaden inkluderer DNA-isolering, PCR og arbeidstidskostnader.

I standardanalysen antar vi at maksimalt antall prøver kan isoleres og genotypes samtidig og da blir kostnaden for DNA-isolering kr 67,5 og for genotyping kr 53,3. En reduksjon kan forventes i kostnaden for genotyping (til kr 29,6), hvis det er ønskelig å gjøre mange prøver, fordi reagensene kan kjøpes i større kvantum. I sensitivitetsanalyse 2 antar vi at kun en prøve isoleres og genotypes av gangen og da blir kostnaden for DNA-isolering kr 629 og genotyping kr 375,2.

I sensitivitetsanalyse 3 antok vi en redusert sensitivitet av NIPT til 98 %, som innebærer at 49 gravide får falske negative testsvar (når de bærer på et RhD-positivt foster) i forhold til standardanalysen. Det var ikke mulig å inkludere en sensitivitet på 100 % på grunn av mangel på evidens fra effektstudien.

I sensitivitetsanalyse 4 brukte vi den nedre og øvre grensen i konfidensintervallet for RR for RhD-immunisering.

I sensitivitetsanalyse 5 inkluderte vi produksjonsvirkninger. Vi har antatt at alle gravide som trenger intrauterine transfusjoner blir sykemeldt fra svangerskapsuke 21 til og med uke 37.

Microsoft Excel 2013 ble brukt til samtlige analyser.

Helseøkonomisk evaluering - Resultat

Standardanalyse

Resultatene viser at merkostnadene ved å innføre et nytt regime med NIPT-veiledet profylakse blir omtrent kr 4 000 000 per år. Et regime hvor man gir profylakse til alle RhD-negative gravide vil gi en merkostnad på ca. kr 3 500 000 per år. Kostnadsøkningen omfatter tjenester både i spesialist- og primærhelsetjenesten og inkluderer materiale- og lønnskostnader, i tillegg til refusjonskostnader. Insidensen av RhD-alloimmunisering kan forventes å reduseres med ca. 40 tilfeller per år ved innføring av enten NIPT-veiledet anti-D profylakse eller anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide (tabell 7).

Tabell 7 Totale kostnader i kroner og insidens av RhD-alloimmunisering ved samtlige analyserte scenarier.

	Scenario 1	Scenario 2			Scenario 3
Behandlingsstrategi	Dagens praksis	NIPT-veiledet profylakse			Profylakse til alle
		a. serologi til alle	b. ingen serologi	c. selektert serologi	
Totale kostnader	6 289 351	10 440 346	10 012 846	10 179 782	9 704 371
Inkrementelle kostnader	-	4 150 995	3 723 495	3 890 432	3 415 020
Insidens av RhD-alloimmunisering	87	48	48	48	48
Unngåtte RhD-alloimmuniseringer	-	39	39	39	39

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøken (ICER) representerer kostnader per unngått RhD-alloimmunisering. Resultatene fra standardanalysen viser at bruk av NIPT og selektiv distribusjon av anti-D profylakse til RhD-negative gravide som får påvist et RhD-positivt foster, gir noe høyere kostnader sammenlignet med å gi anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Kostnaden er ca. kr 106 000 per unngått RhD-alloimmunisering ved innføring av NIPT som planlagt i henhold til den seneste veilederen i fødselshjelp (1). Hvis profylakse innføres til alle RhD-negative gravide blir kostnaden noe lavere, ca. kr 88 000 per unngått RhD-alloimmunisering (tabell 8a).

Den totale merkostnaden ved å bruke NIPT-veiledet profylakse sammenlignet med å gi anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide er gitt i tabell 8b.

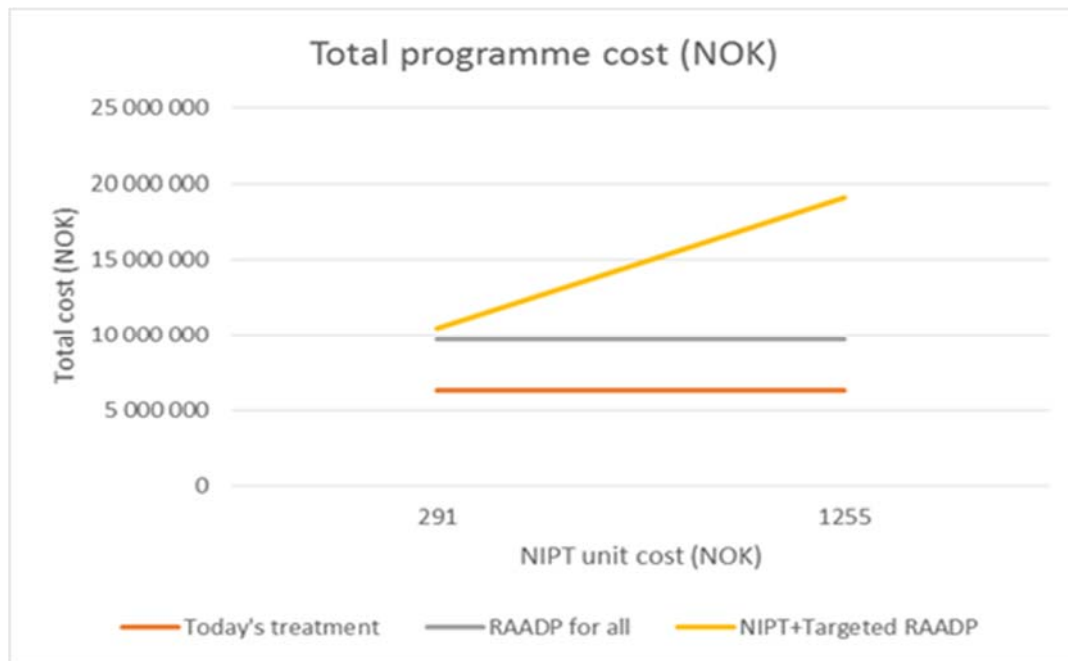
Tabell 8a ICER ved alternative scenarier for oppfølging av RhD-negative gravide i svangerskapsomsorgen. ICER representerer kostnad per unngått RhD-alloimmunisering. Inkrementelle kostnader er oppgitt i kroner.

Standardanalyse	a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
ICER for profylakse til alle vs. dagens praksis	87 574	-	-
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. dagens praksis	106 447	95 485	99 765

Tabell 8b Merkostnader ved NIPT og selektert profylakse versus profylakse til alle

Standardanalyse	a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse vs. profylakse til alle	735 975	308 475	475 411

Figur 9 Totale kostnader i kroner i forhold til pris for NIPT



RAADP = Rutine Antenatal Anti-D Profylaxis.

I figur 9 illustreres merkostnaden per år ved innføring av et nytt program. I standardanalysen er det en noe lavere total kostnad ved å gi profylakse til alle RhD-negative gravide sammenlignet med å ta i bruk NIPT-veiledet profylakse, med en antatt pris for NIPT på kr 291. Hvis prisen for testen settes til kr 209 blir total kostnadene like for de to strategiene. Ved en ytterligere prisreduksjon blir det billigere å innføre NIPT enn å gi profylakse til alle.

Sensitivitetsanalyser

Nedenfor presenteres fire sensitivitetsanalyser med endringer i forutsetningene for kostnads- og effektestimaterne.

1. Sensitivitetsanalyse 1. Den maksimale prisen for anti-D profylakse er kr 515 for 1250 IE Resonativ. Den inkrementelle kostnaden ved å bruke NIPT blir fremdeles noe høyere sammenlignet med å gi profylakse til alle (Tabell 9a) når man fortsetter med postnatal serologi. Når prisen for anti-D profylakse stiger, blir det kun i strategien uten serologi en marginal besparelse ved å bruke NIPT-veiledet profylakse sammenlignet med å gi profylakse til alle (Tabell 9b).

Tabell 9a Sensitivitetsanalyse 1. ICER ved alternative scenarier for oppfølging av RhD-negative gravide i svangerskapsomsorgen. ICER representerer kostnad per unngått RhD-alloimmunisering. Inkrementelle kostnader er oppgitt i kroner.

Sensitivitetsanalyse 1	a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
ICER for profylakse til alle vs. dagens praksis	111 069	-	-
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. dagens praksis	120 768	109 805	114 086

Tabell 9b Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse versus profylakse til alle.

Sensitivitetsanalyse 1	a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse vs. profylakse til alle	378 204	- 49 296	117 640

2. Sensitivitetsanalyse 2. Den maksimale kostnaden for NIPT for RhD-genotyping er kr 1 255 per test. Totalkostnadene ved bruk av NIPT stiger kraftig. Det koster omtrent ni millioner kroner mindre å gi profylakse til alle RhD-negative gravide for å oppnå lik effekt med antatt maksimal kostnad for NIPT (tabell 10a og b).

Tabell 10a Sensitivitetsanalyse 2. ICER ved alternative scenarier for oppfølging av RhD-negative gravide i svangerskapsomsorgen. ICER representerer kostnad per unngått RhD-alloimmunisering. Inkrementelle kostnader er oppgitt i kroner.

Sensitivitetsanalyse 2	a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
ICER for profylakse til alle vs. dagens praksis	87 574 (ingen endring)	-	-
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. dagens praksis	328 904	317 941	144 381

Tabell 10b Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse versus profylakse til alle.

Sensitivitetsanalyse 2	d. Serologi til alle	e. Ingen serologi	f. Selektert serologi
Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse vs. profylakse til alle	9 410 850	8 983 350	9 150 286

3. Sensitivitetsanalyse 3. NIPT for RhD-genotyping med en testsensitivitet redusert til 98 %. Ved en noe lavere sensitivitet blir det marginalt dyrere å ta i bruk NIPT; kr 108 000 versus kr 106 000 i standardanalysen per unngått RhD-alloimmunisering. Sammenlignet med å gi profylakse til alle RhD-negative gir NIPT-veiledet profylakse både lavere effekt og høyere kostnad. Med andre ord blir NIPT-veiledet profylakse en dominert strategi (tabell 11). Strategi b er ikke kalkulert for sensitivitetsanalysen.

Tabell 11 Sensitivitetsanalyse 3. NIPT test (98 % sensitivitet)

Sensitivitetsanalyse 3	a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
ICER for profylakse til alle vs. dagens praksis	87 574 (Ingen endring)	-	-
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. dagens praksis	108 625	-	101 807
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. profylakse til alle	Dominert	-	Dominert

4. I sensitivitetsanalyse 4 endret vi effektestimater fra en RR på 0,55 til 0,87 (min) og 0,35 (maks) i henhold til konfidensintervallet fra kohortstudien (31). Resultatene viser at med et minimalt effektestimater (insidensestimater 76 alloimmuniseringer) blir ICER som forventet betydelig høyere per unngått RhD-alloimmunisering. Ved maksimal effekt har vi estimert antall nye RhD-alloimmuniseringer til 30 og kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering blir kr 73 404 med NIPT (tabell 12a og b).

Tabell 12a Sensitivitetsanalyse 4. Minimal effekt (RR 0,87), maksimal effekt (RR 0,35)

Sensitivitetsanalyse 4		a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
ICER for profylakse til alle vs. dagens praksis	Min effekt	301 947	-	-
	Maks effekt	39 223	-	-
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. dagens praksis	Min effekt	367 020	329 221	343 982
	Maks effekt	73 404	42 768	44 687

Tabell 12b Forskjell i kostnader for NIPT-veiledet profylakse versus profylakse til alle.

		a. Serologi til alle	b. Ingen serologi	c. Selektert serologi
Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse vs. profylakse til alle	Ingen forskjell i effekt mellom strategiene	735 975	308 475	475 411

5. Sensitivitetsanalyse 5. Når man inkluderer produksjonstap for kvinner som er sykemeldt på grunn av komplikasjoner ved RhD-alloimmunisering, kan man forvente betydelig lavere kostnader per unngått RhD-alloimmunisering ved innføring av et nytt program (tabell 13a). Forskjeller i kostnader mellom NIPT-veiledet profylakse og profylakse til alle blir uendret (tabell 13b).

Tabell 13a Sensitivitetsanalyse 5.

Sensitivitetsanalyse 5	d. Serologi til alle	e. Ingen serologi	f. Selektert serologi
ICER for profylakse til alle vs. dagens praksis	63 427	-	-
ICER for NIPT og selektert profylakse vs. dagens praksis	82 300	71 337	75 618

Tabell 13b Forskjell i kostnader for NIPT-veiledet profylakse versus profylakse til alle.

Sensitivitetsanalyse 5	d. Serologi til alle	e. Ingen serologi	f. Selektert serologi
Forskjell i kostnader for NIPT og selektert profylakse vs. profylakse til alle	735 975 (ingen endring)	308 475 (ingen endring)	475 411 (ingen endring)

Etiske aspekter

NIPT for RhD-typing av foster er ikke fosterdiagnostikk i tradisjonell forstand, der man ønsker å kartlegge fosterets egenskaper for å kunne behandle eller fjerne fosteret. Men fordi man analyserer fritt DNA fra fosteret, faller testen inn under bioteknologilovens §4-1 som fosterdiagnostikk (se innledningen). Fosterdiagnostikk har tradisjonelt reist en rekke etiske spørsmål, ikke minst i Norge.

Metode

Dette kapitlet drøfter ulike etiske aspekter ved NIPT for RhD-typing, og bruker en metode som er utviklet for å vurdere etiske utfordringer ved helsetiltak (39-42). Metoden har vært brukt til å vurdere etiske aspekter ved en rekke ulike typer helseteknologier (42), deriblant også NIPT (43).

Resultat og diskusjon

Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk NIPT for RhD-typing?

NIPT for RhD-typing av foster hos RhD-negative gravide kvinner (screening) vil kunne avdekke tilfeller der RhD-negative kvinner bærer RhD-positive foster (44). Hensikten er å unngå at alloimmunisering av den gravide fører til skader på foster og barn. I den forbindelse kan NIPT bidra til å selekttere tilfeller der det foreligger en immuniseringsrisiko og behov for ekstra tett oppfølging og/eller profylaktisk behandling med anti-D immunoglobulin i svangerskapet. Samtidig kan NIPT for RhD-typing bidra til å unngå profylaktisk behandling, ekstra oppfølging og bekymring i tilfeller der NIPT avdekker at kvinnen bærer et RhD-negativt foster (45, 46). I tabell 14 sammenligner vi konsekvenser av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative norske kvinner opp mot dagens praksis (ingen profylaktisk behandling i svangerskapet). For fullstendighetens skyld oppsummerer også tabellen konsekvenser av et tredje alternativ – profylaktisk behandling til alle RhD-negative gravide (Tabell 14).

Tabell 14 Innføring av NIPT-veiledet profylakse i Norge. Tallene er anslag, og tar utgangspunkt i at en kan forvente 9 000 fødsler blant RhD-negative norske kvinner og 5 400 tilfeller av RhD-uforlikelighet hvert år

Utfall	Mulige konsekvenser på individnivå	Dagens praksis ¹⁾	Forventet ved innføring av NIPT-veiledet profylakse	Forventet ved antenatal profylakse til alle
Falsk negativ test	Risiko for uoppgadet immunisering med potensielt svært alvorlige konsekvenser for foster/barn	-	5-15 ²⁾	-
Falsk positiv test	Mor og foster utsettes for unødige kontroller og unødig profylakse	-	79-161 ²⁾	-
Fostre som eksponeres for profylakse	Risiko for smitte fra anti-D (svært lav)	0	5464-5556 ²⁾	9000
Nye immuniseringer	Risiko for alvorlige komplikasjoner for foster dersom tilstanden ikke oppdages og evt. behandles	87	Mangler data ³⁾	15-48 ⁴⁾
Unngått immunisering	Redusert risiko for alvorlige fosterrelaterte komplikasjoner i inneværende og senere svangerskap ved RhD-positive fostre. Ingen konsekvens for RhD-negative kvinner som ikke får flere barn eller får RhD-negative fostre/barn.	0	Mangler data ³⁾	39-72 ⁴⁾
Intrauterine transfusjoner	Redusert risiko for alvorlige sykdom hos foster/barn, men med en vesentlig prosedyrerelatert risiko for kvinne og foster	40	Mangler data ³⁾	Mangler data ³⁾
Transfusjoner hos nyfødte	Redusert risiko for alvorlig komplikasjoner for den nyfødte. Noe risiko for barnet ved transfusjonen	9	Mangler data ³⁾	Mangler data ³⁾

Oppdaget RhD-negativt foster med NIPT	Foreldre unngår uro og unødig oppfølging under svangerskapet	0	3439-3521 ²⁾	-
Økonomisk merkostnad (i et ettårsperspektiv)	Reduserte ressurser til andre tiltak (på populasjonsnivå)	0	ca. 4.000.000,- per år	ca. 3.500.000,- per år

¹⁾ Norske tall for 2013 (personlig meddelelse); ²⁾ Basert på 95 % konfidensintervall rundt «summary estimating point» for sensitivitet og spesifisitet av NIPT ³⁾ kan ikke estimere hvilke tall som kan forventes ved innføring av tiltak; ⁴⁾ Basert på 95 % konfidensintervall rundt odds ratio som er rapportert i Turner et al 2013, OR 0,31 (95 % KI 0,17 til 0,56).

Risikoen knyttet til NIPT for RhD-typing er knyttet til risiko for falske negative og falske positive testsvar. Konsekvensene av en falsk negativ test er at kvinnen ikke får RhD-profylakse i svangerskapet, og risikoen for immunisering øker. En immuniseringshendelse som ikke fanges opp kan få alvorlige konsekvenser for fostrene og/eller de nyfødte barna. Ved falske positive testsvar vil kvinnene bli utsatt for unødige kontroller og unødig bekymring, samt potensielt unødvendig behandling. Denne rapporten har vist at NIPT har høy sensitivitet og spesifisitet, og at vi kan vente relativt få falske negative og få falske positive testresultat hvert år (Tabell 14). Tall som stammer fra innføringen av et nasjonalt screeningprogram i Danmark viser imidlertid at den diagnostiske nøyaktigheten varierer noe fra region til region, og at etterlevelsen til programmet ikke er 100 % (13). Selv ved innføring av et nasjonalt program vil det finnes RhD-negative kvinner med RhD-positive foster som verken får pre- eller postnatal anti-D profylakse, både blant dem som blir NIPT-screenet og blant dem som ikke lar seg screenes (13).

Et alternativ til NIPT-veiledet anti-D profylakse er å gi profylakse til alle RhD-negative gravide. Profylaksen antas ikke å ha negative konsekvenser for kvinne eller foster, men siden anti-D immunoglobulin er et humant plasmaprodukt med begrenset tilgang kan det være problematisk å tilby profylakse til et stort antall kvinner uten at det foreligger et reelt behov.

Informasjonen om den forventede effekten av å innføre NIPT-veiledet profylakse er for ufullstendig til å gjøre en grundig nytteetisk vurdering. Oppsummert forskning om effekt av å tilby profylaktisk anti-D til alle RhD-negative gravide (25) antyder at profylaktisk anti-D mer enn halverer risiko for immunisering (Tabell 14). Gitt sensitivitet nær 100 % er det grunn til å tro at effekt av NIPT-veiledet profylakse kan gi en tilsvarende reduksjon i antall nye immuniseringer. Basert på et forsiktig anslag om at NIPT-veiledet profylakse eller anti-D profylakse til alle bidrar til en halvering av immuniseringsrisiko, viser helseøkonomiske beregninger en forventet merkostnad på ca. 4 000 000 kroner for innføring av NIPT-veiledet profylakse og på ca. 3 500 000 kroner for et program med anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering er ca. 106 000 kroner ved NIPT-veiledet anti-D profylakse og ca. 88 000 kroner ved anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide.

Hvordan påvirker innføring eller bruk av NIPT for RhD-typing pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter?

NIPT for RhD-typing gir kvinnene og parene bedre informasjon om faren for immunisering og mulighetene for skade på foster og barn, og derved bedre beslutningsgrunnlag for valg av profylakse og behandling (44). Helsepersonell kan oppleve dilemma der testen er positiv, men der kvinnen ikke ønsker profylakse. Erfaringene fra Danmark viser at dette ikke bare er et hypotetisk problem (13).

Utfordrer NIPT for RhD-typing relevante lover?

NIPT for RhD-typing utfordrer begrepet fosterdiagnostikk. I henhold til bioteknologiloven er NIPT for RhD-typing fosterdiagnostikk, mens hensikten ikke direkte er å kartlegge fosterets genetiske egenskaper. Dette er bare nødvendig for å kunne forebygge alvorlig sykdom og forberede behandling av slik sykdom. Testen vil likevel kunne brukes til å analysere andre egenskaper enn RhD-status.

Hva er de moralsk utfordrende kjennetegnene ved NIPT for RhD-typing av foster?

NIPT har ulike bruksområder. Etisk sett kan disse grupperes på følgende måte:

1. NIPT til identifisering av spesifikke (molekylærbiologiske) egenskaper ved fosteret som kjennetegner spesifikke sykdommer hos foster og barn der man:
 - a. Kan behandle foster eller barn.
 - b. Der man kan fjerne fosteret (på et tidlig stadium).
2. NIPT til identifisering av spesifikke (molekylærbiologiske) egenskaper ved fosteret som kan sette fosterets liv i fare på grunn av interaksjon med kvinnen. Alloimmunisering av kvinnen som kan gi en immunrespons hos fosteret eller den nyfødte rettet mot RhD, er ett eksempel på dette.
3. NIPT for spesifikke egenskaper ved fosteret som knyttes til spesifikke sosiale egenskaper
 - a. Kjønn; her har NIPT vist å ha svært høy nøyaktighet.
 - b. Andre sosiale egenskaper

Det er særlig 1b, 3b, men også 3a, som er etisk kontroversielle. Som SBU og Det tyske etikkrådets rapporter viser, kan NIPT også utilsiktet avdekke farskap og kjønn (5, 47). Fordi NIPT kan brukes til å kartlegge alle de genetiske egenskapene ved fosteret gjennom helgenomsekvensering, er metoden som sådan etisk utfordrende, selv om enkelte anvendelser er mindre kontroversielle (5).

Ved å innføre NIPT etter abortgrensen, eksempelvis i uke 25, slik som foreslått i veilederen fra Norsk gynekologisk forening, vil man kunne unngå mange av de etisk

kontroversielle spørsmålene. Bioteknologinemda har også uttalt seg positivt til NIPT for RhD-typing forutsatt at testen gjennomføres etter abortgrensen (48). Erfaringene fra Danmark viser at 34 % av testene ble gjennomført utenom svangerskapsuke 23-26 (27 % utenom uke 23-28), og enkelte tester ble gjennomført allerede i uke 8-9. En slik praksis er etisk problematisk, på grunn av mulighetene angitt i 1b, 3a og 3b.

Når NIPT er akseptert som metode på ett felt, vil det raskt komme spørsmål om å bruke den på andre områder (49). Dette kan brukes som et argument mot NIPT: NIPT *kan* brukes til formål som er etisk kontroversielle (1b, 3a, eller 3b ovenfor) (premiss 1), og fordi det uvegerlig *vil* føre til at NIPT også brukes til kontroversielle formål når man tillater det brukt for RhD-typing (premiss 2), bør man ikke bruke det til RhD-typing (konklusjon). Dette er det såkalte skråplansargumentet. Det er problematisk, blant annet fordi skråplansargumentet kan brukes til å stanse all utvikling, og fordi det forutsetter at vi ikke evner å sette grenser (50). Langt mer relevant er det beslektede «brekkstangsargumentet»: Fordi vi tillater NIPT brukt til RhD-typing, og dette er lite kontroversielt, bør NIPT også tillates brukt ved en rekke andre tester (som også har gode formål). Brekkstangsargumentet peker på at man må ha blikk for tilstøtende anvendelser av NIPT når man vurderer metoden anvendt til ett spesifikt formål. Ett eksempel på en slik anvendelse kan være å bruke muligheten ved RhD-testing til også å teste for svært alvorlige tilstander hos fosteret.

I tillegg til skråplans- og brekkstangsargumentene, er det viktig å være oppmerksom på (uintenderte) virkninger av testingen. Erfaringene fra Danmark viser at en vesentlig andel av testene tas på andre tidspunkt enn i uke 25, og at enkelte foretas før grensen for selvbestemt abort (13). Utsiktet avsløring av farskap og kjønnsseleksjon er også kjent. Omtrent halvparten av norske gravide kvinner tar kombinert ultralyd og blodprøve i første trimester, og det kan oppfattes som hensiktsmessig å gjøre NIPT for RhD-typing samtidig. Det kan da være vanskelig å forstå at man ikke også skal kunne bruke NIPT til å teste andre ting enn RhD-typing, særlig når det kan gi langt mer nøyaktige svar.

Dette betyr at man må ha anvendelsene under punkt 1b, 3a og 3b i tankene når man vurderer anvendelsen under punkt 2, og at det kan være viktig å være tydelig i spesifisering og avgrensning mot andre alternative anvendelser av NIPT, der en rekke andre etiske utfordringer gjør seg gjeldende (43).

Bidrar tiltaket til medikalisering?

RhD-typing av alle RhD-negative kvinner (med NIPT) er screening, og må vurderes etter spesielle kriterier for dette (51). Det stilles strengere krav til screeningstester enn til diagnostiske tester, fordi man undersøker friske mennesker, som bare potensielt har nytte av testen, men som kan oppleve ulemper. På den annen side screenes RhD-negative gravide kvinner allerede i dag for anti-D antistoff.

Hvordan påvirker implementering og bruk av helsetiltaket fordeling av helsetjenester?

Implementeringen av NIPT for RhD-typing vil kunne trekke ressurser fra andre helsetiltak. Ved en implementering øker arbeidsoppgavene for jordmødre eller annet personell ved helsestasjonene eller fastlegekontorene fordi ca. 9000 gravide skal ta en ekstra blodprøve. Ytterligere kreves mer arbeid for bioingeniører ved medisinske laboratorier som skal analysere blodprøvene. Deretter får jordmødre eller annet personell ved helsestasjoner økte arbeidsoppgaver ved å gi profylakse. Kostnadene for ovenstående arbeidsoppgaver er inkludert i den økonomiske analysen. Samtidig vil implementering av NIPT-veiledet profylakse frigjøre fostermedisinske ressurser.

Er tredjeparter involvert og hva er dennes interesser?

Ved behandling av kvinnen med antenatal anti-D-profylakse, vil fosteret utsettes for en liten risiko som må tas i betraktning. Det er også kommersielle interesser knyttet til testene som brukes (5).

Oppsummering: etiske aspekter

Et nytteetisk overslag antyder at den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT er svært høy, men studien fra Danmark viser at etterlevelsen av programmet med NIPT og selektert antenatal profylakse ikke er 100 %. Det betyr at det fortsatt vil være RhD-negative kvinner med RhD-positive foster, som verken får antenatal eller postnatal anti-D, både blant dem som blir NIPT-screenet og blant dem som ikke lar seg screene. I Norge kan vi forvente omtrent ni falske negative testsvar per år, og det vil da foreligge en risiko for alloimmunisering. Hvis dette ikke blir avdekket ved kontroller eller postnatal testing kan det få svært alvorlig konsekvenser.

Beregningene viser at det vil være ca. 113 barn/mødre som får falskt positivt svar, og som følges opp unødvendig med mulig unødig frykt og engstelse hos parene. Hvorvidt det er flere som ikke mottar postnatal profylakse i dette programmet sammenlignet med dagens praksis er ikke mulig å fastslå. Med NIPT vil noen RhD-negative gravide beroliges av informasjonen om at de ikke har et RhD-positivt foster, mens andre vil bli urolige av å testes.

For vurdering av nytte og risiko (i henhold til velgjørenhetsprinsippet) viser de helseøkonomiske analysene at hver unngått RhD-alloimmunisering koster ca. 106 000 kroner ved NIPT-veiledet anti-D profylakse og ca. 88 000 kroner ved anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Unngått immunisering har stor betydning for RhD-positivt foster (hos RhD-negative kvinner) eller for potensielt RhD-positivt

fostre i fremtiden. For immuniserte kvinner som ikke får flere barn, eller som får RhD-negative fostre, har unngått immunisering ingen verdi.

Med utgangspunkt i tallene fra 2013 kan man maksimalt redusere behovet for transfusjonsbehandling (intrauterine og til nyfødte) med 49 tilfeller per år. Videre vil man, basert på tallene fra Turner og medarbeidere, sannsynligvis (95 %) unngå et sted mellom 39 og 72 immuniseringstilfeller per år (tabell 14).

Definisjonen av fosterdiagnostikk i bioteknologiloven utfordres, fordi den må anvendes på et område som normalt ikke faller inn under fosterdiagnostikk. Samtidig kan RhD-testing enkelt utvides til fosterdiagnostikk. Mens NIPT for RhD-typing isolert sett ikke er etisk kontroversielt, introduserer man en metode (NIPT) som har en rekke kontroversielle anvendelser.

Diskusjon

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT

Resultatene i den inkluderte systematiske oversikten fra SBU viste høy diagnostisk treffsikkerhet, men siden oversikten er gammel og det er noe usikkerhet knyttet til resultatene i den, besluttet vi å oppdatere SBU-rapporten ved å legge til store enkeltstudier publisert fra og med 2011 (inkludert to studier fra SBU-rapporten, begge fra 2008). Dette gav oss mulighet til å estimere sensitivitet og spesifisitet ved NIPT for RhD-typing i andre trimester på henholdsvis 99,84 % (95 % KI 99,73 til 99,91) og 96,86 % (95 % KI 95,53 til 97,80).

Konsekvensene av falske negative eller falske positive testresultat

For immuniserte kvinner:

Forfatterne av SBU-rapporten påpeker i diskusjonen at for gravide kvinner som allerede er immunisert mot RhD, er det spesielt viktig med en sensitivitet og spesifisitet av NIPT nær 100 %. Siden dette gjelder et begrenset antall kvinner, kan analysene gjentas ved behov. De diskuterer videre at en utfordring ved metoden er å finne en god metodekontroll i de tilfellene der analysen gir et negativt testsvar, for å sikre at man har påvist foster-DNA. En kontroll som brukes, er en markør på Y-kromosomet, men den fungerer kun når fosteret er en gutt. Det gjør at falske negative testresultater er en svakhet ved metoden. Konsekvensene av et falskt negativt testresultat for en immunisert kvinne kan være at hun blir sendt tilbake til den vanlige svangerskapsoppfølgingen, og at kontroller og oppfølging i spesialisthelsetjenesten uteblir. Dette kan øke risikoen for at hemolytisk sykdom hos barnet ikke oppdages og kan få svært alvorlige følger. Falske positive resultater vil først og fremst føre til mange unødvendige kontroller, og unødig bekymring hos foreldrene.

For ikke-immuniserte kvinner:

SBU kommenterer i sin diskusjon at screening av alle RhD-negative gravide kvinner, stiller andre krav enn analyser av enkeltprøver fra immuniserte gravide kvinner. Screening dreier seg som et større volum hvor antallet re-analyser og kostnad per analyse må begrenses. Det er viktig at testen har høy sensitivitet for å fange opp alle med RhD-positive foster. Konsekvensene av falske negative testresultater vil være at

kvinnen ikke får RhD-profylakse i svangerskapet og risikoen øker for at hun immuniseres. Hvis dette ikke fanges opp i kontroller eller ved postnatal testing, kan det få svært alvorlige følger. Konsekvensene av et falskt positivt testresultat kan innebære at kvinnen får antenatal profylakse uten at hun egentlig behøver det. Inkonklusive testresultater kan også forekomme, for eksempel når kvinnen bærer et RHD-gen som ikke påvises ved de vanlige testene. Selv om risikoen for immunisering er lav, anbefales det ofte at disse kvinnene får profylakse for sikkerhets skyld.

Våre funn sammenlignet med andres funn

En nylig publisert meta-analyse (fra 2014) (52), som inkluderer 41 publikasjoner og over 11 000 testede deltakere, understøtter resultatene i denne rapporten og konkluderer med en sensitivitet og spesifisitet av NIPT på henholdsvis 99 % og 98 %. Tidspunkt for prøvetaking i studiene ble gjort gjennom hele svangerskapsperioden. Denne meta-analysen ble ikke inkludert i resultatdelen i vår rapport, da vi vurderte den til å være av lav metodisk kvalitet. Faktorer som trakk ned kvaliteten var blant annet rapporteringen og gjennomføringen av litteratursøket som gjør at man ikke kan være sikker på at alle relevante studier har blitt identifisert og inkludert. I tillegg var det ikke oppgitt tilstrekkelig med bakgrunnsinformasjon fra de enkelte studiene som var inkludert i meta-analysen. Vi henviser derfor til denne artikkelen kun i diskusjonen.

Sammenheng mellom diagnostisk nøyaktighet og testtidspunkt

Sammenhengen mellom treffsikkerhet og testtidspunkt er utforsket i en av de inkluderte studiene. Chitty og medarbeidere (14) publiserte nylig en studie der de for en gruppe gravide gjennomførte NIPT på ulike tidspunkt i svangerskapet. Studien viser at den diagnostiske nøyaktigheten er lavere ved testing før svangerskapsuke 11¹ enn for testing senere i svangerskapet. Tester som var gjennomført fra og med uke 11 var like nøyaktig som tester gjennomført senere i svangerskapet.

Klinisk effekt av å innføre NIPT-veiledet anti-D profylakse

Vi identifiserte ingen oversikter som tilfredsstilte våre inklusjonskriterier for delspørsmålet om NIPT-veiledet anti-D profylakse. Anti-D har imidlertid vært brukt for å forebygge rhesus-immunisering i en årrekke, og det kan være nyttig å diskutere NIPT-veiledet anti-D profylakse opp mot hva man vet om effekt av anti-D fra tilstøtende problemstillinger.

¹ Sensitivitet 96,85 (95 % KI 94,95 til 98,05) og spesifisitet 94,40 (95% KI 91,51 til 96,34)

Effekt av anti-D gitt etter fødsel

Under fødsel er det økt risiko for at mors blod kommer i kontakt med fosterets blod, og med tanke på senere svangerskap er det viktig å forhindre at dette fører til immunisering av mor. På 1960-tallet innså man at anti-D gitt rett etter fødsel kan redusere risikoen for immunisering, og en systematisk oversikt som første gang ble publisert i 1997 viser at det foreligger solid dokumentasjon for en slik effekt (29). Oversikten, som inkluderte fem studier med til sammen med 7 580 deltakere, viser at oddsen for immunisering av mor reduseres kraftig dersom RhD-negative mødre som føder RhD-positive barn får injisert anti-D innen 72 timer etter fødsel (OR 0,08; 95 % KI fra 0,06 til 0,11). Oddsen for immunisering i påfølgende svangerskap reduseres tilsvarende (OR 0,12; 95 % KI fra 0,07 til 0,19).

Effekt av anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide

Fosterets blodceller kommer ikke i kontakt med morens blod bare ved veldefinerte hendelser som fødsel, men kan også forekomme i andre og spesielt tredje trimester (53). Siden det er vanskelig å fastsette når immunisering inntreffer, ble det fra 1970-tallet gjort forsøk på å tilby profylaktisk anti-D til alle RhD-negative kvinner i svangerskapet (54).

En systematisk oversikt fra 2013 (24) viser en sterk trend i retning av færre immuniseringer ved bruk av profylaktisk anti-D i svangerskapet (RR 0,42; 95 % KI 0,15 til 1,17), selv om forskjellen ikke var signifikant mellom gruppen som fikk og gruppen som ikke fikk profylakse i svangerskapet. Oversikten inkluderte to studier, en randomisert kontrollert og en kvasi-randomisert kontrollert studie, med til sammen 3 902 deltakere. Siden immunisering inntreffer relativt sjelden (6 per 1 000), er den statistiske styrken, det vil si evnen til å fange opp reelle forskjeller, i denne oversikten svært lav (~30 %) grunnet få inkluderte deltagere. Det er derfor ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner fra denne oversikten. En annen systematisk oversikt fra 2012 inkluderte også studier med retrospektive kontrollgrupper (25). Oversikten oppsummerte ti studier, og støtter hypotesen om at anti-D profylakse reduserer oddsen for at mor immuniseres i svangerskapet (OR 0,31; 95 % KI 0,17 til 0,56). Resultatet stemmer godt overens med resultatene som ble presentert i en metodevurdering fra 2009 (30).

I norske nasjonale retningslinjer er det ikke anbefalt rutinemessig bruk av anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide, mens for eksempel britiske NICE har anbefalt dette i sine retningslinjer siden 2002 (55).

Effekt av anti-D profylakse gitt selektivt basert på NIPT-testing

Omtrent 60 % av alle RhD-negative gravide bærer RhD-positive foster. Ved å gi antenatal anti-D profylakse til alle de ca. 9 000 RhD-negative kvinnene som hvert år

blir gravide, vil mellom 3 000 og 4 000 få anti-D uten å trenge det. Anti-D immunoglobulin er et humant plasmaprodukt med begrenset tilgang, og det kan diskuteres om det er riktig å gi profylakse til gravide som egentlig ikke har behov for det.

NIPT har gjort det mulig å identifisere de RhD-negative kvinnene som bærer RhD-positive foster, og dermed tilby anti-D profylakse selektivt til denne gruppen. Forutsetningene for å lykkes med en slik pakkelsesløsning (NIPT + anti-D), er at 1) den diagnostiske testen er treffsikker og at 2) anti-D profylakse har gunstig effekt.

For å bestemme effekten av NIPT + anti-D profylakse gitt under svangerskapet trengs ideelt sett kontrollerte studier der bruk av NIPT + anti-D sammenlignes med ingen eller annen bruk av anti-D profylakse. Vårt søk etter systematiske oversikter over denne typen studier var uten resultater, men det finnes flere relevante primærstudier. I forbindelse med innføringen av NIPT/RhD-screeningprogram blant gravide i Stockholm ble det gjennomført en studie der insidensen av RhD-immunisering etter innføring av NIPT-veiledet anti-D profylakse ble sammenlignet med en historisk kontrollgruppe (31). Ifølge studien til Tiblad og medarbeidere var insidensen av RhD-immunisering 0,26 % (24/9 380) blant kvinner i tiltaksgruppen. Tilsvarende insidens *før* innføring av NIPT og antenatal anti-D profylakse var 0,46 % (86/18 546). Sammenlignet med kun postnatal anti-D kan altså innføring av NIPT-veiledet anti-D profylakse redusere risikoen for RhD-immunisering med 45 % (RR 0,55; 95 % KI 0,35 til 0,87), det vil si 20 færre immuniseringer per 10 000 RhD-negative gravide (95 % KI fra 16 til 40 færre per 10 000). Det er verdt å nevne at både insidensen av immunisering i kontrollgruppen og størrelsen på effekten samsvarer godt med det som tidligere er rapportert i studier der anti-D er gitt til alle RhD-negative gravide (24). Selv om alloimmunisering i seg selv ikke er et kritisk helseutfall, kan konsekvensene av alloimmunisering være det. Insidens av alloimmunisering må derfor betraktes som et surrogatutfall. Den svenske studien blir i denne rapporten brukt som grunnlag for de helseøkonomiske analysene, siden den var den eneste studien vi fant som gav tilstrekkelig med informasjon til å gjøre helseøkonomiske analyser og på grunn av overførbarheten til norske forhold.

Screeningprogram tilsvarende Stockholm-programmet er innført på nasjonalt nivå i Danmark og Nederland uten at vi har klart å identifisere tall som beskriver hvordan innføringen har påvirket antall immuniseringer i disse landene.

Sikkerhet ved bruk av anti-D profylakse

Anti-D-administrasjon blir ansett som en trygg intervensjon. Noen kvinner kan oppleve kortvarige og mindre plager forårsaket av anti-D injeksjonen, som for eksempel kløe ved stikkstedet (30). Tallrike studier har antydnet at selv om små mengder anti-D kan krysse morkaken, har antenatal administrering av anti-D ikke uheldige konsekvenser for fosteret. Siden anti-D immunoglobulin er et humant plasmaprodukt, vil det alltid være en risiko for smitte, men den risikoen er regnet som svært lav (24).

Helseøkonomisk evaluering

De inkrementelle kostnadene ved innføring av NIPT-veiledet anti-D profylakse er 106 000 norske kroner per unngått RhD-immunisering. Merkostnadene blir omtrent kr 4 000 000 per år for å innføre NIPT-veiledet anti-D profylakse for RhD-negative gravide. Sensitivitetsanalyser viser at resultatet er sterkt avhengig av antatt effekt. Hvis vi antar en relativ risiko på 35 % faller kostnadene til mellom kr 43 000 og kr 73 000 per unngått immunisering avhengig av om man viderefører praksisen med postnatal serologi til alle nyfødte av RhD-negative kvinner eller ikke. Hvis man utvider perspektivet og inkluderer produksjonsvirkninger, blir kostnadene per unngått RhD-immunisering mellom 76 000 og 82 000 kroner. Disse tallene bør tolkes med forsiktighet siden den helseøkonomiske analysen er basert på effektdata fra kun én studie.

Vi har for evalueringen av NIPT for RhD-typing av fosteret valgt å gjøre en CEA med unngått RhD-alloimmunisering som utfallsmål. Helsedirektoratets veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak (56), anbefaler bruk av QALYs som mål på størrelsen av helsegevinster og CUA som analysemetode i standardanalysen. Kostnad per QALY er ikke beregnet fordi QALY estimering av fosterets fremtidige livskvalitet og livslengde er så krevende at det ligger utenfor rammen av prosjektet.

Tidsperspektivet er ett år. Kostnader- og helseeffekter utover dette er ikke inkludert i analysen. Helseeffekten kan også tenkes å ha betydning for fremtidige svangerskap.

Vi har ikke inkludert investeringskostnader for ny teknologi, fordi de store laboratoriene i landet allerede har innført teknologien og utfører NIPT. Noen bioingeniører kan allerede teknikken, men det er mulig nytt personell må ansettes og ha opplæring. Personell på helsestasjoner og sykehus som skal ta prøver og gi profylakse har allerede i dag erfaring med oppgavene. Det blir meroppgaver med å ta prøver og gi profylakse ved innføring av et nytt regime. Det kan kreve flere jordmødre eller annen relevant personell. Det kan derimot forventes færre oppfølginger av gravide på grunn av redusert risiko for alloimmunisering. Timekostnaden for de økte arbeidsoppgavene er inkludert i den økonomiske analysen.

Analysen er basert på insidensestimat, det vil si antall nye tilfeller av RhD-alloimmuniseringer. De kvinnene som allerede er immunisert vil ha nytte av NIPT fordi fosterets RhD-type avdekkes tidlig og gravide med RhD-positive fostre kan få relevant oppfølging.

Minimum- og maksimumspris for anti-D profylakse påvirker resultatene, men er forutsigbare da vi har eksakte priser fra Statens legemiddelverk for de to aktuelle preparatene. Forskjellen mellom de to preparatene er kr 128 per dose. Hvis det dyreste

preparatet brukes, blir det dyrere å gi profylakse til alle RhD-negative gravide sammenlignet med å bruke NIPT-veiledet profylakse.

Kostnadsestimatet for NIPT er mer usikkert siden det involverer en annen (utvidet) praksis enn i dag. Forskjellen mellom det laveste og høyeste kostnadsestimatet er kr 964 per test. Det store spennet i kostnadsestimatet skyldes forskjellen i antall prøver som DNA-isoleres samtidig og som kan variere fra en til 32 prøver. Prisen per prøve varierer fra kr 67,5 til kr 629. I tillegg er det variasjon avhengig av hvor mange prøver som kan genotypes samtidig, og i hvor store kvanta man kjøper reagens. Vårt laveste estimat er inkludert i standardanalysen og antatt å være den mest sannsynlige kostnaden hvis NIPT innføres nasjonalt og man kan utnytte stordriftsfordeler. Vårt laveste estimat er konservativt, da vi ikke har inkludert de laveste oppgitte kostnadene for alle parameterne. Det er i tillegg i overensstemmelse med priser oppgitt fra private laboratorier (tabell 6a).

Vi har ikke beregnet kostnader for induksjon av fødsel eller keisersnitt hos gravide med RhD-alloimmunisering. Det er fordi det er vanskelig å få nøyaktige tall på antall induksjoner eller keisersnitt grunnet RhD-alloimmunisering siden det ikke er mulig å skille dem fra andre indikasjoner. Videre har vi ikke inkludert oppfølging av for tidlig fødte eller andre kontroller av barn med ettervirkninger av RhD-alloimmunisering. Oppfølgingskostnader for barn med ettervirkninger av RhD-alloimmunisering kan forventes å bli lavere med tiden etter innføring av NIPT-veiledet profylakse eller profylakse til alle. De ultralydundersøkelsene som gjøres ved kontroller av immuniserte kvinner utføres ikke på alle lokalsykehus i Norge. Det betyr at mange må reise langt med den ulempe og kostnad det har for kvinnene. Ved bruk av NIPT-veiledet profylakse eller profylakse til alle kan vi anta at vi får en reduksjon i antall immuniserte kvinner som må følges opp. Kostnadene per unngått RhD-alloimmunisering er derfor overestimerte.

Vår antakelse om at effektstørrelsen er lik mellom det å gi profylakse til alle RhD-negative gravide og det å innføre NIPT og selektert profylakse, kan muligens gi en underestimert effekt av å gi profylakse til alle. RR for RhD-alloimmunisering ved bruk av anti-D profylakse til samtlige RhD-negative gravide har vist et noe lavere estimat sammenlignet med den RR som ble rapportert for NIPT-veiledet profylakse (24, 25, 28, 31). Effektestimatet for NIPT kan i tillegg være underestimert. RR-estimatet fra Tiblad og medarbeidere inkluderer et frafall på ca. 11 % i studiepopulasjonen. Av totalt 9 380 RhD-negative gravide kvinner i studiekohorten var det 1 006 som ikke fikk NIPT. Det er rapportert at ved starten av intervensjonsprogrammet var ikke etterlevelsen komplett. Av de 24 kvinnene som ble immunisert i studiekohorten var det to som ikke hadde fått NIPT og profylakse. Når et nytt intervensjonsprogram har blitt standardisert kan det forventes en høyere grad av etterlevelse enn ved oppstarten.

Sensitiviteten og spesifisiteten av NIPT (98,9 %) som vi har brukt i analysene for innføring av testen i svangerskapsuke 25 er sansynligvis underestimert. I den svenske studiekohorten var resultatene av testen som regel tilgjengelige allerede i uke 10-13 og en enda høyere sensitivitet kan forventes etter uke 22 (100 %) (19, 31). Det hadde vært ønskelig å beregne effekttestimat (RR) med en sensitivitet på 100 %, men det fantes ikke tall på dette i effektstudien som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen. Det er ikke mulig å basere effekttestimatet i en CEA på sensitivitet og spesifisitet alene. Så lenge ikke alle RhD-positive identifiseres, vil det være en kostnad knyttet til de uoppdagede. Kostnadene i svangerskapet er i hovedsak inkludert (unntatt induksjonskostnader), men kostnader knyttet til oppfølging av barn med komplikasjoner er ikke inkludert i analysen.

Tidspunktet for å utføre NIPT og å gi profylakse er inkludert i analysen i henhold til veilederen for fødselshjelp (1). Det innebærer innføring av NIPT i svangerskapsuke 25 og distribusjon av profylakse i uke 29. Vi har forutsatt at ingen nye kontroller må tilføyes i svangerskapsomsorgen. Effekttestimatene i vår analyse gjelder etter svangerskapsuke 8, hvilket innebærer at tidspunkt for NIPT og profylakse kan skje tidligere enn skissert i veilederen. Det optimale tidspunktet for å utføre NIPT og gi selektert antenatal anti-D profylakse kan diskuteres. En tidlig testing med NIPT (etter svangerskapsuke 8) og en tidlig distribusjon av profylakse kan muligens bidra til å gi en lavere insidensrate av RhD-alloimmunisering. Av de 24 kvinnene i studien til Tiplad og medarbeidere som ble immunisert etter innføring av NIPT, var det 14 som allerede var blitt immunisert før de skulle få antenatal anti-D profylakse (31).

De to alternative intervensjonene, enten å gi profylakse til alle RhD-negative gravide eller kun til en selektert gruppe ved hjelp av NIPT, medfører effekter som vi ikke har fanget opp i våre analyser. En slik effekt er bruk av anti-D immunoglobulin som er et humant plasmaprodukt med begrenset tilgang. Ved å bruke NIPT kan man unngå å gi anti-D profylakse til ca. 3 514 kvinner per år i Norge som ikke har behov for det. En annen effekt av å innføre NIPT er at de ca. 3 514 RhD-negative gravide som bærer et RhD-negativt foster vil få informasjon om at risikoen for RhD-alloimmunisering ikke er tilstede. Disse effektene har vi ikke verdsatt i den helseøkonomiske analysen.

Oppsummering

I denne metodevurderingen har vi søkt å tallfeste nytteverdien og kostnader knyttet til innføring av et nytt program for NIPT-veiledet anti-D profylakse i oppfølgingen av RhD-negative gravide i Norge. Vi har dokumentasjon av høy kvalitet som viser at NIPT gir svært treffsikker RhD-typing av foster hos RhD-negative gravide med en sensitivitet og spesifisitet av NIPT for RhD-typing som er på henholdsvis 99,84 % og

96,86 % rundt svangerskapsuke 25. Vi fant ingen systematiske oversikter som omhandlet effekten av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide, inkludert effekt av NIPT-veiledet profylakse

Systematiske oversikter av høy kvalitet viser at anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide kan bidra til å halvere risikoen for alloimmunisering (24, 25, 30). Med utgangspunkt i tallene vi har innhentet om den diagnostiske nøyaktigheten til NIPT for RhD-typing av føtalt DNA, virker det sannsynlig at effekten av NIPT-veiledet anti-D profylakse ligger tett opptil den effekten man oppnår ved å gi antenatal anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide. Denne hypotesen understøttes langt på vei av en svensk primærstudie som viser at risikoen for RhD-alloimmunisering ble redusert med 45 % etter innføringen av et program for NIPT-veiledet anti-D profylakse (31). Viktige spørsmål må fremdeles utredes, som for eksempel hva som er optimale tidspunkt for å gjennomføre NIPT-typing av føtalt DNA og når anti-D profylakse bør gis.

I våre helseøkonomiske analyser har vi tatt utgangspunkt i at NIPT for RhD-typing gjennomføres i forbindelse med svangerskapskontroll i uke 25 og at selektert anti-D profylakse (1000-1500 IU) blir gitt fire uker senere. Videre antar vi en effekt av anti-D tilsvarende det som blir rapportert i studien til Tiplad og medarbeidere, det vil si at relativ risiko (RR) er på 0,55. Dette effektestimatet later til å være ganske konservativt sammenlignet med det de bruker i andre studier om effekt av anti-D profylakse. De helseøkonomiske analysene viser da at de inkrementelle kostnadene ved innføring av NIPT-veiledet anti-D profylakse ligger rundt 106 000 norske kroner per unngått RhD-immunisering. Sensitivitetsanalyser viser at resultatet er sensitivt for antatt effekt. Hvis vi antar en relativ risiko på 35 % faller kostnadene til mellom kr 43 000 og kr 73 000 per unngått immunisering avhengig av om man viderefører praksisen med postnatal serologi til alle eller ikke. Hvor stor effekt vi kan forvente av et program i Norge avhenger av om de aktuelle pasientene fanges opp og følges opp på en tilfredsstillende måte. Jo større andel RhD-negative gravide som ikke får tilbud om NIPT og/eller som ikke mottar anti-D profylakse, desto lavere blir den forventede effekten av programmet.

I et helseøkonomisk perspektiv er det ikke vesentlige forskjeller mellom et program med anti-D profylakse til alle RhD-negative gravide og et program med selektert (NIPT-veiledet) anti-D profylakse. Utgiftene man sparer ved å gi anti-D profylakse til færre gravide ser ut til å veies opp av utgiftene knyttet til gjennomføringen av NIPT. I forhold til risikoen for alloimmunisering, virker det også sannsynlig at effekten av de to ulike regimene er tilnærmet lik. Det kan like fullt finnes faglige, etiske eller andre argumenter for å velge det ene fremfor det andre.

Et argument i favør av NIPT-veiledet profylakse er at man med en slik strategi unngår overbehandling av RhD-negative kvinner som bærer RhD-negative foster, og

som ikke vil ha nytte av profylaksen. I tillegg er anti-D immunoglobulin et humant plasmaprodukt med begrenset tilgang og det er viktig å unngå unødvendig bruk. Ved bruk av NIPT får også RhD-negative gravide som bærer RhD-negative foster informasjon om at det ikke foreligger risiko for RhD-alloimmunisering. Det å unngå usikkerhet og bekymringer kan oppleves verdifullt. Den samme informasjonen kan på en annen side føre til at RhD-negative kvinner som får vite at de bærer RhD-positive foster blir mer bekymret enn de var før.

Konklusjon

- Det er sannsynlig at NIPT gir en svært treffsikker RhD-typing av fosteret. Dokumentasjonen er av høy kvalitet.
- Vi fant ingen systematiske oversikter som besvarte spørsmålet om klinisk effekt av å innføre NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide kvinner.
- Innføring av et program med NIPT-veiledet anti-D profylakse vil gi en merkostnad på ca. 4 000 000 kroner per år. Kostnaden per unngått RhD-alloimmunisering er ca. 106 000 kroner. Disse tallene er basert på effektdata fra én svensk kohortstudie.
- NIPT er en testmetode som er etisk kontroversiell. Benytter man metoden etter abortgrensen unngår man mange av de etiske problemstillingene, men alternative eller utvidede anvendelser kan by på etiske utfordringer.
- Ved å innføre NIPT-veiledet anti-D profylakse vil man unngå unødvendig behandling av rundt 40 % RhD-negative gravide, sammenlignet med om man gir profylakse til alle RhD-negative gravide.

Behov for videre forskning:

- Ved eventuell innføring av programmet med NIPT-veiledet profylakse, vil det være viktig med en systematisk innføring og oppfølging av programmet.
- Det er fortsatt behov for en systematisk oversikt over den kliniske effekten av NIPT for RhD-typing av foster hos alle RhD-negative gravide.

Referanser

1. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp 2014.
2. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). LOV-2003-12-05-100.
3. Rh incompatibility; Epidemiology. BMJ Best Practice. [Oppdatert 08/07/2014]. Tilgjengelig fra: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/669/basics/epidemiology.html>.
4. Årstabeller for Medisinsk fødselsregister 2012. Fødsler i Norge. Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6465&Main_6157=6261:0:25,6747&Content_6465=6259:109771::0:6269:1::0:0 (lest 20.08.14).
5. SBU. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. (SBU Alert-rapport nr 2011-07).
6. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2. reviderte utg. . Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013
7. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-536.
8. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Y. T. Chapter10: Analysing and Presenting Results. . I: Deeks JJ BP, Gatsonis C, red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 10*. The Cochrane Collaboration; 2010. s.
9. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):982-990.
10. R RCT. A language and environment for statistical computing. Viennea, Austria: R Foundation for Statistical Computing. [Lest 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.r-project.org/>.
11. P D. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy (mada), R package version 0.5.6 [Lest 2014]. Tilgjengelig fra: <http://CRAN.R-project.org/package=mada>.

12. Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaides KH. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(4):301-306.
13. Banch Clausen F, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR, et al. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn* 2014.
14. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5243.
15. De Haas M, Van De Ploeg K, Woortmeijer H, Verlinden A, Hirsberg H, Koelewijn J, et al. Fetal RhD typing can be safely used to target both antenatal and postnatal anti -D prophylaxis. *Blood Transfusion* 2013;11:s38.
16. Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008;336(7648):816-818.
17. Macher HC, Noguerol P, Medrano-Campillo P, Garrido-Mirquez MR, Rubio-Calvo A, Carmona-Gonzalez M, et al. Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: Results in clinical benefits and cost saving. *Clin Chim Acta* 2012;413(3-4):490-494.
18. Muller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Kohler M, et al. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion (Paris)* 2008;48(11):2292-2301.
19. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):227-234.
20. Hyland CA, Gardener GJ, Davies H, Ahvenainen M, Flower RL, Irwin D, et al. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus. *Med J Aust* 2009;191(1):21-25.
21. Chinen PA, Nardoza LM, Martinhago CD, Camano L, Daher S, Pares DB, et al. Noninvasive determination of fetal rh blood group, D antigen status by cell-free DNA analysis in maternal plasma: experience in a Brazilian population. *Am J Perinatol* 2010;27(10):759-762.
22. Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion (Paris)* 2008;48(2):373-381.
23. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004;8(1):23-31.

24. Crowther CA, Middleton P, McBain RD. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;2:CD000020.
25. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, Smith GC, Spiegelhalter DJ, Squires H, et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One* 2012;7(2):e30711.
26. Wong Kae S, Connan K, Rowlands S, Kornman Louise H, Savoia Helen F. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(5).
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Stoddart GL, O'Brien BJ, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd. Oxford: Oxford University Press; 2005.
28. Chilcott J, Tappenden P, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, et al. The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative. *BJOG* 2004;111(9):903-907.
29. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000021.
30. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(10):iii, ix-xi, 1-103.
31. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A, et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation--outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013;8(8):e70984.
32. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion (Paris)* 2012;52(4):752-758.
33. Flesland ØS, Jane Jostad. *Statistikk for 2012, Blodtransfusjonstjenesten i Norge*. 2013. (ISSN 1502-7775).
34. Forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak. FOR-2007-12-19-1761.
35. Regelverk Innsatsstyrt finansiering 2014. IS-2162.
36. Regnskap - ompostering: NTNU Økonomiportalen - rutinebeskrivelser og rutine støtte. NTNU. [Oppdatert 23.09.2014]. Tilgjengelig fra: <https://innsida.ntnu.no/wiki/-/wiki/Norsk/Regnskap+-+ompostering>.
37. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Alcaraz A, et al. [Lapatinib or trastuzumab in combination with aromatase Inhibitors for hormone receptor positive/ErbB2-positive breast cancer]. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS); 2013.

38. Lønn alle ansatte 2013. Statistisk sentralbyrå. [Lest 04.11. 2014]. Tilgjengelig fra: <http://ssb.no/sok?sok=1%C3%B8nn+alle+ansatte>.
39. Hofmann B. On the value-ladenness of technology in medicine. *Med Health Care Philos* 2001;4(3):335-346.
40. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(3):312-318.
41. Hofmann B. Etikk i vurdering av helsetiltak: utvikling av en metode for å synliggjøre etiske utfordringer ved vurdering av helsetiltak. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2008. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 26–2008).
42. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014;30(1):3-9.
43. Hofmann B. Etiske utfordringer med non-invasive prenatale tester (NIPT). . *Etikk i praksis* 2014;8(1):67-87.
44. Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:87.
45. de Jong A, Dondorp WJ, de Die-Smulders CE, Frints SG, de Wert GM. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *Eur J Hum Genet* 2010;18(3):272-277.
46. Szczepura A, Osipenko L, Freeman K. A new fetal RHD genotyping test: costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:5.
47. Council TGE. The future of genetic diagnosis – from research to clinical practice. Berlin: The German Ethics Council; 2013
48. Bioteknologinemda. Rhesus D-typing av fosteret basert på fritt foster-DNA i den gravides blod. 12.05.2014.
49. Salvesen KA. [Prenatal diagnosis with blood tests]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(4):388-389.
50. Holm S, Takala T. High hopes and automatic escalators: a critique of some new arguments in bioethics. *J Med Ethics* 2007;33(1):1-4.
51. Wilson JMJ, G. Principles and practice of screening for disease. . Geneva: World Health Organization; 1968. (Public health papers no 34).
52. Zhu YJ, Zheng YR, Li L, Zhou H, Liao X, Guo JX, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: a meta analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014.
53. de Haas M, Finning K, Massey E, Roberts DJ. Anti-D prophylaxis: Past, present and future. *Transfus Med* 2014;24(1):1-7.

54. Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28-weeks'-gestation service program. *Can Med Assoc J* 1978;118(6):627-630.
55. (NICE) NICE. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. 2008. (NICE technology appraisal guidance 156).
56. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.
57. Ghorbian S. Applications of cell-free fetal DNA in maternal serum. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2012;3(2):33-39.
58. Hayes, Inc. SensiGene fetal RHD genotyping. Health Technology Assessment Database 2013(4).
59. Moise KJ, Jr., Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1132-1139.

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søk 1: Fosterdiagnostikk basert på analyse av fritt fosterDNA i den gravides blod – RhD: Oppdatering av SBU's rapport fra 2011

Kontaktperson: Helene Arentz-Hansen

Søk: Sari Susanna Ormstad

Database: The Cochrane Library:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Issue 5 of 12, May 2014;
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Issue 2 of 4, April 2014;
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 4 of 12, April 2014;
- Health Technology Assessment Database (HTA), Issue 2 of 4, April 2014;
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Issue 2 of 4, April 2014

Dato: 19.05.2014

Antall treff: 26 (CDSR: 5; DARE: 0; CENTRAL: 17; HTA: 1; NHS EED: 3)

1. (non next invasive) or noninvasive or nipd or nipt:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
2. MeSH descriptor: [Cell-Free System] this term only
3. ((fetal or foetal) near/6 dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4. ((fetal or foetal) next ((nucleic next acid*) or rhd or "rhesus d")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5. ffdna or fdna or cffdna or (cff next dna) or (cell next free next dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6. #2 or #3 or #4 or #5
7. (maternal near/2 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8. (pregnan* near/3 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9. #7 or #8
10. genotyp* or genogroup* or typing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11. (genetic near/2 (test* or screening)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12. #10 or #11

13. fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto or fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal or prenatal or antenatal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14. #9 and #13
15. #12 and #13
16. #1 or #6 or #14 or #15
17. MeSH descriptor: [Blood Group Antigens] this term only
18. "rh" or rhesus or rhd or "rh(d)" or "blood group d":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
19. #17 or #18
20. #16 and #19
21. #16 and #19 Publication Date from 2010 to 2014
22. #16 and #19 Online Publication Date from Jan 2010 to May 2014
23. #21 or #22

Database: Centre for Reviews and Dissemination:

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);
- Health Technology Assessment Database (HTA);
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Dato: 19.05.2014

Antall treff: 12 (DARE: 5; HTA: 2; NHS EED: 5)

Kommentarer: Søket i CRD databasene (avgrenset til «publication date» 01.01.14-19.05.14) ble utført for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som muligens ikke var inkludert i the Cochrane Library på søketidspunktet. På grunn av lavt antall treff, har vi valgt å søke kun etter «Rhd».

1. "rh" or rhesus or rhd or "blood group d"
2. MeSH DESCRIPTOR blood group antigens
3. MeSH DESCRIPTOR rh-hr blood-group system
4. MeSH DESCRIPTOR rh isoimmunisation
5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
6. #5 WHERE PD FROM 01/01/2014 TO 19/05/2014

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (May Week 1 2014; May 16 2014)

Dato: 19.05.2014

Antall treff: 254

1. (non-invasive or noninvasive or nipt) .tw.
2. Cell-Free System/
3. ((fetal or foetal) adj6 dna) .tw.
4. ((fetal or foetal) adj (nucleic acid* or rhd or "rhesus d")) .tw.
5. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna) .tw.
6. 2 or 3 or 4 or 5
7. Maternal Serum Screening Tests/
8. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)) .tw.
9. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)) .tw.
10. 7 or 8 or 9
11. Genotype/ or Genotyping Techniques/ or Genetic Testing/
12. (genotyp* or genogroup* or typing) .tw.
13. (genetic adj2 (test* or screening)) .tw.
14. 11 or 12 or 13

15. Maternal fetal exchange/ or Fetomaternal Transfusion/ or Fetal Blood/ or Fetus/ or Prenatal Diagnosis/ or Prenatal Care/
16. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
17. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
18. (prenatal or antenatal).tw.
19. 15 or 16 or 17 or 18
20. 10 and 19
21. 14 and 19
22. 1 or 6 or 20 or 21
23. Blood Group Antigens/ or Rh-Hr Blood-Group System/ or Rh Isoimmunization/
24. (rh or rhesus or rhd or "rh(d)" or "blood group d").tw.
25. 23 or 24
26. 22 and 25
27. 2010\$.ed,ep,yr.
28. 2011\$.ed,ep,yr.
29. 2012\$.ed,ep,yr.
30. 2013\$.ed,ep,yr.
31. 2014\$.ed,ep,yr.
32. 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33. 26 and 32

Database: PubMed

Dato: 19.05.2014

Antall treff: 16

Kommentarer: Søket i PubMed ble begrenset til publikasjoner som er «Epub ahead of print» for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som ikke var inkludert i Ovid MEDLINE på søketidspunktet.

(((non-invasive OR noninvasive OR nipd OR nipt) OR (((fetal OR foetal) AND (dna OR nucleic acid* OR rhd OR "rhesus d")) OR (ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)) OR (((maternal OR pregnan*)) AND (blood OR plasma OR serum)) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal)) OR (((genotyp* OR genogroup* OR typing) OR ((genetic) AND (test* OR screening))) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal))) AND ("rh" OR rhesus OR rhd OR "rh(d)" OR "blood group d")) AND pubstatusaheadofprint

Database: Ovid Embase 1974 to 2014 May 16

Dato: 19.05.2014

Antall treff: 486

1. non invasive procedure/ or non invasive measurement/ or noninvasive prenatal diagnosis/
2. (non-invasive or noninvasive or nipd or nipt).tw.
3. 1 or 2
4. cell free system/ or cell free fetal dna/
5. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.
6. ((fetal or foetal) adj (nucleic acid* or rhd or "rhesus d")).tw.
7. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
8. 4 or 5 or 6 or 7
9. maternal serum screening test/ or maternal blood/ or maternal plasma/ or maternal serum/
10. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.

11. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
12. 9 or 10 or 11
13. genotype/ or genotyping technique/ or genetic screening/
14. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.
15. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
16. 13 or 14 or 15
17. fetomaternal transfusion/ or fetus blood/ or fetus blood sampling/ or fetus/ or prenatal diagnosis/ or prenatal care/ or prenatal screening/
18. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
19. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
20. (prenatal or antenatal).tw.
21. 17 or 18 or 19 or 20
22. 12 and 21
23. 16 and 21
24. 3 or 8 or 22 or 23
25. blood group rhesus system/ or rhesus D antigen/ or rhesus isoimmunization/ or rhd gene/ or rhesus immunization/ or rhesus incompatibility/ or blood group Rh/
26. (rh or rhesus or rhd or "rh(d)" or "blood group d").tw.
27. 25 or 26
28. 24 and 27
29. 2010\$.em.
30. 2011\$.em.
31. 2012\$.em.
32. 2013\$.em.
33. 2014\$.em.
34. 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 28 and 34

Database: PROSPERO

Dato: 01.07.2014

Antall treff: 16

Kommentarer: På grunn av lavt antall treff, har vi valgt å søke kun etter «Rhd».

rh OR rhd OR rh(d) OR rhesus OR blood group d [All fields]

Database: The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Dato: 02.07.2014

Antall treff: 6

Kommentarer: På grunn av lavt antall treff, har vi valgt å søke kun etter «Rhd».

rh OR rhd OR rhesus OR rh(d) OR blood group d [Keywords]

OR

MeSH Fetal Research

OR

MeSH Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological

Søk 2: Fosterdiagnostikk basert på analyse av fritt fosterDNA i den gravides blod – RhD: Søk etter litteratur om effekt av innføring av NIPT, avgrenset til systematiske oversikter publisert i årene 2010-2014

Kontaktperson: Helene Arentz-Hansen

Søk: Sari Susanna Ormstad

Database: The Cochrane Library:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Issue 8 of 12, August 2014;
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Issue 3 of 4, July 2014;
- Health Technology Assessment Database (HTA), Issue 3 of 4, July 2014;

Dato: 12.08.2014

Antall treff: 11 (CDSR: 6; DARE: 4; HTA: 1)

1. MeSH descriptor: [Blood Group Antigens] this term only
2. "rh" or rhesus or rhd or "rh(d)" or "blood group d":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3. #1 or #2
4. #1 or #2 Publication Year from 2010 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
5. #1 or #2 Online Publication Date from Jan 2010 to Aug 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
6. #4 or #5

Database: Centre for Reviews and Dissemination:

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);
- Health Technology Assessment Database (HTA);

Dato: 13.08.2014

Antall treff: 13 (DARE: 11; HTA: 2)

Kommentarer: Søk i CRD databasene (avgrenset til «publication date» 01.01.14-13.08.14) ble utført for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som muligens ikke var inkludert i the Cochrane Library på søketidspunktet.

7. "rh" or rhesus or rhd or "blood group d"
8. MeSH DESCRIPTOR blood group antigens
9. MeSH DESCRIPTOR rh-hr blood-group system
10. MeSH DESCRIPTOR rh isoimmunisation
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4
12. ((#5 WHERE PD FROM 01/01/2014 TO 13/08/2014)) IN DARE, HTA

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (July Week 5 2014; August 12 2014)

Dato: 13.08.2014

Antall treff: 52

1. Blood Group Antigens/ or Rh-Hr Blood-Group System/ or Rh Isoimmunization/
2. (rh or rhesus or rhd or "rh(d)" or "blood group d").tw.
3. 1 or 2
4. 2010\$.ed,ep,yr.
5. 2011\$.ed,ep,yr.

6. 2012\$.ed,ep,yr.
7. 2013\$.ed,ep,yr.
8. 2014\$.ed,ep,yr.
9. 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. 3 and 9
11. limit 10 to "reviews (maximizes specificity)"

Database: PubMed

Dato: 13.08.2014

Antall treff: 5

Kommentarer: Søket i PubMed ble begrenset til publikasjoner som er «Epub ahead of print» for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som ikke var inkludert i Ovid MEDLINE på søketidspunktet.

systematic[sb] AND (((("rh" OR rhesus OR rhd OR "rh(d)" OR "blood group d")) AND pubstatusaheadofprint))

Database: Ovid Embase 1974 to 2014 August 12

Dato: 13.08.2014

Antall treff: 73

1. blood group rhesus system/ or rhesus D antigen/ or rhesus isoimmunization/ or rhd gene/ or rhesus immunization/ or rhesus incompatibility/ or blood group Rh/
2. (rh or rhesus or rhd or "rh(d)" or "blood group d").tw.
3. 1 or 2
4. 2010\$.em.
5. 2011\$.em.
6. 2012\$.em.
7. 2013\$.em.
8. 2014\$.em.
9. 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. 3 and 9
11. limit 10 to "reviews (maximizes specificity)"

Database: PROSPERO

Dato: 13.08.2014

Antall treff: 18

rh OR rhd OR rhesus OR rh(d) OR blood group d [All fields], avgrenset til "Date registered" 01/01/2010 to 13/08/2014

Database: The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Dato: 13.08.2014

Antall treff: 6

rh OR rhd OR rhesus OR rh(d) OR blood group d [Keywords]
 OR
 MeSH Fetal Research
 OR
 MeSH Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological

Vedlegg 2: Ekskluderte oversikter

Study First author (reference no.)	Cause for exclusion of study
Ghorbian (57)	This is not a systematic review
Hayes (58)	This is only commercial available
Moise (59)	This is not a systematic review
Zhu (52)	Low quality

Vedlegg 3: Store primærstudier over NIPT

Forfatter, år		
Studie	Akolekar et al, 2011	
	<i>Tittel</i>	Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation
	<i>Sted</i>	UK
	<i>Design</i>	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	Retrospektivt selektert fra database bestående av gravide ved svangerskapsoppfølging i uke 11-13. Nedfryste blodprøver
	<i>Studieperiode</i>	2010-2011
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	591
	<i>Utvelgelse</i>	Blodprøver fra RhD negative gravide retrospektivt hentet ut fra en database. Kun kvinner som hadde født levende barn der serologi hadde blitt gjennomført på den nyfødte ble inkludert. Kvinner med flerlingfødsler ble ekskludert.
	<i>Ant. analysert</i>	502
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 5 og 7
	<i>Når</i>	Median 12,4 uker med range fra 11 - 14
	<i>Frafall</i>	5 (ingen amplifisering)
	<i>Re-analyse</i>	95 (16,2 %)
Referanse	<i>Type</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	
Utfall	<i>Sann positiv</i>	332
	<i>Sann negativ</i>	164
	<i>Falsk positiv</i>	0
	<i>Falsk negativ</i>	6
	<i>Inkonklusive</i>	84
Kommentar		

	<i>Forfatter, år</i>	Banch Clausen et al, 2014
Studie	<i>Tittel</i>	Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women – 2 years of experience from Denmark
	<i>Sted</i>	Danmark
	<i>Design</i>	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	RhD-negative gravide ved svangerskapsoppfølging
	<i>Studieperiode</i>	2010-2011
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	14547
	<i>Ant. analysert</i>	12688 kvinner
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 5+7, 5+10 eller 7+10
	<i>Når</i>	66 gjennomført mellom svangerskapsuke 24 og 26 73 % gjennomført mellom svangerskapsuke 23 og 28
	<i>Frafall</i>	
	<i>Re-analyse</i>	
Referanse	<i>Type</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	Serologi ikke tilgjengelig for 1859 nyfødte
Utfall	<i>Sann positiv</i>	7636
	<i>Sann negativ</i>	4706
	<i>Falsk positiv</i>	41
	<i>Falsk negativ</i>	11
	<i>Inkonklusive</i>	274
Kommentar		

	Forfatter, år	Chitty et al, 2014
Studie	<i>Tittel</i>	Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study
	<i>Sted</i>	UK
	<i>Design</i>	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	RhD-negative gravide ved besøk på svangerskapsklinikk
	<i>Studieperiode</i>	2009-2012
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	2690 gravide kvinner
	<i>Ekskludert</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 587 kvinner ekskludert grunnet manglende samtykke (N=372), flerlingsvangerskap (N=30) eller manglende serologi (N=185) • 194 prøver ekskludert grunnet hemolyse (N=172) eller for lite blod (N=22)
<i>Ant. analysert</i>	4913 prøver (fra 2288 kvinner) Én prøve (n=436), to prøver (n=1132), tre prøver (n=667), fire prøver (n=53)	
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 5 og 7
	<i>Når</i>	Median/gjennomsnitt= 19 uker med range fra 8-38 uker 92 % testet mellom uke 5 og 35
	<i>Frafall</i>	194 prøver ekskludert grunnet blodprøvens kvalitet Genotyping ikke konklusiv (N=393)
	<i>Re-analyse</i>	Ingen
Referanse	<i>Type</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	Serologi ikke gjennomført på 185 nyfødte
Utfall	<i>Sann positiv</i>	2563 prøver
	<i>Sann negativ</i>	1920 prøver
	<i>Falsk positiv</i>	18 prøver
	<i>Falsk negativ</i>	19 prøver
	<i>Inkonklusive</i>	393 prøver
Kommen-	<i>Analyseenhet</i>	Enhet for analyse er # blodprøver og ikke individer

	Forfatter, år	De Haas et al, 2013 (konferanseabstrakt)
Studie	Tittel	Fetal RhD typing can be safely used to target both antenatal and postnatal anti-D prophylaxis
	Sted	Nederland
	Design	Tverrsnittsstudie med referansestandard (evalueringsstudie)
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	RhD-negative gravide ved besøk på svangerskapsklinikk
	<i>Studieperiode</i>	2011-2012
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	24986
	<i>Ekskludert</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 587 kvinner ekskludert grunnet manglende samtykke (N=372), flerlingsvangerskap (N=30) eller manglende serologi (N=185) • 194 prøver ekskludert grunnet hemolyse (N=172) eller for lite blod (N=22)
	<i>Ant. analysert</i>	18383
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 5 og 7
	<i>Når</i>	Median/gjennomsnitt ~27 svangerskapsuke
	<i>Frafall</i>	Indekstest ikke gjennomført (n=931)
	<i>Re-analyse</i>	Ingen
Referanse	<i>Type</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	Standardisert serologitest ikke gjennomført (n=5672)
Utfall	<i>Sann positiv</i>	11274
	<i>Sann negativ</i>	6944
	<i>Falsk positiv</i>	157
	<i>Falsk negativ</i>	8
	<i>Inkonklusive</i>	0
Kommentar		

	Forfatter, år	Finning et al, 2008
Studie	Tittel	Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study
	Sted	UK (Birmingham og Sheffield)
	Design	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	Rekruttering	RhD-negative gravide ved besøk på svangerskapsklinikk
	Studieperiode	Uklart
	Tidl. immunisering	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	Ant. rekruttert	N=1997
	Ant. analysert	N=1869
Indekstest	Genetisk markør	RHD exon 5 og 7
	Når	Median/gjennomsnitt= 28 uker med range fra 8-38 uker 92 % testet mellom uke 26 og 32
	Frafall	N=64 (ikke-konkluderende resultat)
	Re-analyse	Ingen
Referanse	Type	Serologi ved fødsel
	Frafall	N=128: Fosterdød (N=4) og ikke sporbare resultater (N=124)
Utfall	Sann positiv	1118
	Sann negativ	670
	Falsk positiv	14
	Falsk negativ	3
	Inkonklusive	64
Kommentar	Kovariat	92 % av prøvene tatt i uke 26-32

	Forfatter, år	Macher et al, 2012
Studie	<i>Tittel</i>	Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell free DNA in pregnant women plasma: Results in clinical benefits and cost saving
	<i>Sted</i>	Spania
	<i>Design</i>	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	RhD-negative gravide ved besøk på svangerskapsklinikk
	<i>Studieperiode</i>	2010
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	N=2127
	<i>Ant. analysert</i>	(134 single TaqMan PCR og 1993 multiplex TaqMan PCR)
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 5 og 7
	<i>Når</i>	Testet mellom uke 10 og 28
	<i>Frafall</i>	Uklart
	<i>Re-analyse</i>	Uklart
Referanse	<i>Type</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	N=981 (Ikke tilgjengelig / barn ikke født)
Utfall	<i>Sann positiv</i>	619
	<i>Sann negativ</i>	386
	<i>Falsk positiv</i>	7
	<i>Falsk negativ</i>	0
	<i>Inkonklusive</i>	0
Kommentar		

	Forfatter, år	Müller et al, 2008
Studie	<i>Tittel</i>	The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible
	<i>Sted</i>	Tyskland
	<i>Design</i>	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	RhD-negative gravide ved besøk på svangerskapsklinikk
	<i>Studieperiode</i>	Uklart
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	N=1113
	<i>Ant. analysert</i>	N=1022
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 5 og 7
	<i>Når</i>	Median= 25 uker med range fra 6-32 uker
	<i>Frafall</i>	~87 % testet mellom uke 13 og 28, N=28; hemolytisk sample (n=16), serum sample (n=7), kvinne bærer av normal RHD exon 5 og 7 (n=5)
	<i>Re-analyse</i>	5,4 %
Referanse	<i>Type 1</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	N=63 (serologieresultater ikke tilgjengelig)
	<i>Type 2</i>	Buccal swab DNA
Utfall	<i>Sann positiv</i>	350
	<i>Sann negativ</i>	664
	<i>Falsk positiv</i>	6
	<i>Falsk negativ</i>	2
Kommentar	<i>Subgrupper</i>	Median 25 uker, der flertallet (~87 %) er testet mellom uke 13 og 28
	<i>Referanse</i>	Forfatterne påviser tre tilfeller der serologi gir falsk negativt resultat sammenlignet med «buccal swab», men vi presenterer resultater som om serologi var referansestandard.
	<i>Annet</i>	Benytter resultater fra sentrifugeringsmetode gjengitt i tabell 1

	Forfatter, år	Wikman et al, 2012
Studie	<i>Tittel</i>	Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy
	<i>Sted</i>	Sverige
	<i>Design</i>	Tverrsnittsstudie med referansestandard
Populasjon	<i>Rekruttering</i>	RhD-negative gravide ved besøk på 83 ulike svangerskapsklinikker i Stockholm-området
	<i>Studieperiode</i>	2009-2011
	<i>Tidl. immunisering</i>	Inkludert uavhengig av tidligere immunisering
	<i>Ant. rekruttert</i>	N=4118
	<i>Ant. analysert</i>	N=3652
Indekstest	<i>Genetisk markør</i>	RHD exon 4
	<i>Når</i>	Median= 10 uker med range fra 3-40 uker 76 % testet mellom uke 3 og 12, 19 % mellom uke 13 og 28
	<i>Frafall</i>	
	<i>Re-analyse</i>	Re-analyse i 211 tilfeller som var inkonklusive (5,1 %) i første analyse. 165 forble inkonklusive, og ny blodprøve ble innhentet fra 147 av disse kvinnene.
Referanse	<i>Type 1</i>	Serologi ved fødsel
	<i>Frafall</i>	N=466 (serologieresultater ikke tilgjengelig)
Utfall	<i>Sann positiv</i>	2236
	<i>Sann negativ</i>	1331
	<i>Falsk positiv</i>	15
	<i>Falsk negativ</i>	55
	<i>Inkonklusiv</i>	15
Kommentar		

Vedlegg 4: Prevalens, prediktive verdier og likelihoodratio

Punktestimat med tilhørende konfidensintervall

Studie	Prevalens (%)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
Akolekar 2011	69,97 (66,1 til 73,7)	98,54 (96,84 til 99,46)	93,18 (88,39 til 96,42)	97,12 (95,01 til 98,50)	96,47 (92,47 til 98,69)	14,5 (8,4-25,0)	0,02 (0,01 -0,03)
Banch C 2014	61,8 (63,0 til 71,4)	99,86 (99,75 til 99,93)	97,27 (96,77 til 97,71)	98,33 (98,03 til 98,61)	99,77 (99,58 til 99,88)	36,6 (30,9-43,3)	0,00 (0,00-0,00)
Chitty 2014	56,3 (53,8 til 58,7)	100,00 (99,60 til 100,0)	95,74 (94,00 til 97,08)	96,79 (95,45 til 97,81)	100,00 (99,47 til 100,0)	23,45 (16,6-33,1)	0,00 (0,00-0,00)
De Haas 2013	61,4 (60,7 til 62,1)	99,93 (99,86 til 99,97)	97,79 (97,42 til 98,12)	98,63 (98,40 til 98,83)	99,88 (99,77 til 99,95)	45,2 (38,7-52,8)	0,00 (0,00-0,00)
Finning 2008	61,9 (59,6 til 64,1)	99,74 (99,24 til 99,94)	93,97 (91,96 til 95,60)	96,40 (95,19 til 97,39)	99,55 (98,70 til 99,90)	16,5 (12,4-22,1)	0,00 (0,00-0,01)
Macher 2008	61,2 (58,1 til 64,2)	100,00 (99,40 til 100,0)	98,22 (99,36 til 99,28)	98,88 (97,71 til 99,55)	100,0 (99,04 til 100,0)	56,1 (26,9-117,0)	0,00 (0,00-0,00)
Müller 2008	64,5 (61,5 til 67,4)	99,70 (98,91 til 99,95)	98,35 (96,44 til 99,39)	99,10 (98,04 til 99,66)	99,44 (98,00 til 99,92)	60,3 (27,3-133,4)	0,00 (0,00-0,01)
Wikman 2012	62,9 (61,3 til 64,5)	97,61 (96,89 til 98,19)	98,23 (97,38 til 98,86)	98,94 (98,43 til 99,32)	96,03 (94,87 til 97,00)	55,1 (37,1-81,9)	0,02 (0,02-0,03)

Prevalens (forkomst av RhD-positive foster), **PPV** (Positiv prediktiv verdi), **NPV** (negativ prediktiv verdi), **LR+** (Positiv likelihoodratio), **LR-** (negativ likelihoodratio)

Vedlegg 5: GRADE

Question: Should second or third trimester NIPT be used to diagnose RhD incompatibility in RhD-negative pregnant women?

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Publication bias	Effect per 1000 pa- tients/year	DTA QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	pre-test probability of 60 %			
True positives (fetuses with RhD+ phenotype)								599 (598 to 599) ¹		
False negatives (fetuses incorrectly classified as having RhD- phenotype)	6 Studies (22481)	observational studies ²	not serious	not serious ³	not serious ⁴	not serious	not serious ⁵	1 (1 to 2) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
True negatives (fetuses with RhD- phenotype)								387 (382 to 391) ¹		
False positives (fetuses incorrectly classified as having RhD+ phenotype)	6 Studies (14135)	observational studies ²	not serious	not serious ³	not serious ⁴	not serious	not serious ⁵	13 (9 to 18) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

1. 95 % confidence interval
2. NIPT in pregnancy versus serology after delivery
3. All included from Europe in a setting that is similar to the planned Norwegian setting
4. Estimates are stable across all studies in which NIPT is performed in second or third trimester (slightly lower Sn and Sp for NIPT before 11th gestational week)
5. Studies with less than 500 participants are excluded from this review, but we do not think this cut-off introduce a bias. On the contrary, we believe that results from large implementation studies are likely to be more applicable compared to smaller and more experimental studies

Vedlegg 6: Ordliste over statistiske uttrykk

Bivariate analyser	Analyse av to variabler og hvordan disse forholder seg til hverandre.
Effektestimat	Mål for effekt, f.eks. gjennomsnitt, frekvens, prosent, relativ risiko, odds ratio, "numbers needed to treat to benefit," standardisert gjennomsnittlig forskjell eller vektet gjennomsnittlig forskjell.
Forest plot	En grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen. Plottet lar leseren bedømme heterogeniteten i resultatene fra studiene. Resultatene fra hver individuell studie blir vist som kvadrater rundt hver studies punkttestimat. En horisontal linje går gjennom hvert kvadrat og viser studiens konfidensintervall. I en meta-analyse vises det overordende estimatet med konfidensintervall nederst i grafen som en diamant. Midten av diamanten er det sammenslåtte punkttestimatet, mens den horisontale linjen i diamanten viser konfidensintervallet.
Heterogen	Ulik, uensartet. Populasjoner eller studier er heterogene når de gir et uensartet eller ulikt uttrykk, noe som betyr at de er forskjellige fra hverandre.
Konfidensintervall (KI)	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Meta-analyse	Statistiske teknikk for å integrere resultatene av inkluderte studier.
Odds ratio (OR)	Ratioen mellom odds for en hendelse i en gruppe og odds for en hendelse i en annen gruppe. I studier av behandlingseffekt er oddsen i behandlingsgruppen vanligvis delt på odds i kontrollgruppen. En odds ratio på 1 indikerer at det ikke er forskjell mellom gruppene. For uheldige utfall indikerer en odds ratio som er mindre enn 1, at tiltaket var effektivt når det gjelder å redusere risikoen for utfallet. Når risikoen er liten, så er odds ratio veldig lik risk ratio.
Prediktiv verdi (PV)	Begrep brukt ved beskrivelsen av diagnostiske tester eller screeningmetoder, om sannsynligheten for at en person med utslag på testen (positiv test) virkelig er syk eller virkelig har den undersøkte risikofaktoren (positiv prediktiv verdi), eller om sannsynligheten for at en person uten utslag på testen virkelig er frisk (negativ prediktiv verdi).
Relativ risiko (RR)	Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer

	en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.
Sannsynlighetsratio (LR)	Sannsynligheten for å få et visst prøvesvar hos en pasient som har den sykdommen vi mistenker, dividert med sannsynligheten for å få akkurat det samme prøvesvaret hos en person som ikke har sykdommen.
Sensitivitet	Brukes om sannsynligheten for at man ved hjelp av en test eller undersøkelsesmetode for en viss sykdom kan påvise sykdommen hos dem som virkelig har sykdommen. Jo større sensitivitet, jo mindre er sannsynligheten for falskt negative prøveresultater.
Sensitivitesanalyse	En analyse brukt for å vurdere hvor følsomme resultatene fra en studie eller en systematisk oversikt er overfor endringer i hvordan studien ble gjort. Sensitivitetsanalyse brukes for å vurdere hvor robuste resultatene er overfor usikre beslutninger eller antakelser om data og metodene som ble brukt.
Spesifisitet	Et uttrykk for sannsynligheten for at man ved hjelp av en test eller undersøkelsesmetode for en viss sykdom kan klassifisere som friske de som virkelig ikke har sykdommen. Jo større spesifisitet, jo mindre er sannsynligheten for falskt positive prøveresultater (prøveresultat som feilaktig sier at personen er syk).
Subgruppeanalyse	En analyse hvor tiltakseffekten er evaluert i en definert delmengde av deltakerne i en studie, eller i komplementære delmengder, f.eks. fordelt på kjønn eller aldersgrupper. Studier er generelt for små til å tillate subgruppeanalyse, slik at de har tilstrekkelig statistisk styrke. Sammenlikning av subgrupper bør skje med test for interaksjon snarere enn ved å sammenlikne p-verdier. Da subgruppeanalyser kan øke antallet betraktelig, vil risikoen for type I-feil øke og dermed risikoen for feilaktige signifikante resultater.
Summary receiver operator curve (SROC)	Ved diagnostiske tester: en graf hvor sensitivitet avbildes som en funksjon av $1 -$ spesifisitet. Hvis ulike grenser kan brukes for å definere positivt/negativt resultat, vil ofte flere kurver tegnes i samme graf. Eksempel: feber kan defineres som temperatur høyere enn 38 grader Celsius eller som temperatur høyere enn 38,5 grader Celsius.