

## **Forskningspersonsinformation och föräldrainformation**

### **Bakgrund**

Många gravida efterfrågar information om fosterdiagnostik och en del väljer att genomgå en kombinerad undersökning med ultraljud och blodprov, så kallat KUB-test. Detta test ger en skattad sannolikhet för om det väntade barnet har någon av de vanligaste kromosomavvikelserna (trisomi 13, trisomi 18 eller trisomi 21). Kvinnor som får en hög sannolikhet för trisomi 13, 18 eller 21 erbjuds vidare diagnostik i form av ett vävnadsprov från moderkakan eller ett fostervattenprov. Ett sådant prov innebär dock en ökad risk för missfall (mindre än 0,5 %). Det är därför viktigt att utveckla ett test som inte medför ökad risk för missfall och som kan minska antalet kvinnor som behöver erbjudas invasiv provtagning för diagnostik.

Nyligen har ett test utvecklats som kallas NIPT (Non-Invasive Prenatal Test). Det är ett blodprov som tas på den gravida kvinnan och som analyserar fostrets DNA i mammans blod för att undersöka sannolikheten för kromosomavvikelser hos det väntade barnet. I detta projekt kommer vi att, förutom de kromosomavvikelser som bedöms vid KUB, även undersöka triploidi, syndromet 22q11.2 och avvikelser på könskromosomerna. Triploidi är inte förenligt med liv. Syndromet 22q11.2 kan bland annat medföra inlärningssvårigheter, hjärtfel och infektionskänslighet. Avvikelser på könskromosomerna kan bland annat leda till lätta inlärningssvårigheter, tillväxthämning och infertilitet. Dock kan individer med 22q11.2 och avvikelser på könskromosomerna leva helt ovetandes om sitt syndrom, men med en tidig diagnos kan adekvata resurser sättas in snabbare, vilket kan leda till minskat lidande, färre undersökningar och en minskad oro för barn och föräldrar.

### **Syfte/ändamål med studien**

Denna studie syftar till att vidareutveckla, utvärdera och kvalitetsgranska NIPT, i första hand för att undersöka tillförlitligheten vid analys av ovannämnda syndrom. Blodprover kommer att tas och en del av materialet kommer gå till analys av kromosomerna (NIPT) och en del till utveckling av testkomponenter och analysmetoder. Vårt mål är att vi i framtiden endast via ett blodprov från mamman ska kunna få en säker diagnos på kromosomavvikelse hos det väntade barnet. Studien utförs i samarbete med ett amerikanskt företag som heter Natera, Inc. Representanter från detta företag kommer att övervaka genomförandet av studien.

### **Tillfrågan om deltagande**

Gravida kvinnor mellan 18 och 50 år, och som inte vid tidigare graviditet deltagit i studien, kommer att tillfrågas om deltagande i studien efter KUB-test. För att få ingå i studien skall du även uppfylla följande kriterier: vänta endast ett barn (det får heller inte initialt ha varit en tvillinggraviditet), vara mellan graviditetsvecka 9+0 - 17+0 alternativt efter graviditetsvecka 22+0, ej ha genomgått NIPT test tidigare under denna graviditet, kunna förstå forskningspersonsinformation/föräldrainformationen och ge ditt samtycke till deltagande i studien, samt vara villig att informeras om resultat av NIPT. För att ingå i studien måste även båda vårdnadshavarna (i de fall det finns två) kunna förstå informationen och samtycka till att prover tas på det nyfödda barnet, samt förstå och samtycka till att informeras om analysen indikerar att barnet har något av ovannämnda syndrom.

### **Studiens genomförande**

Om du/ni väljer att delta i studien kommer ett blodprov att tas på dig på Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra. Studieprovet kommer att skickas till USA för vidare utveckling av testet samt för analys av fostrets DNA i ditt blod, i syfte att undersöka kromosomavvikelserna trisomi 13, trisomi 18, trisomi 21, triploidi, syndromet 22q11.2 samt avvikelser på könskromosomerna. Du kommer att meddelas resultatet av NIPT, men testet är ännu inte diagnostiskt. Vid låg sannolikhet för någon av ovannämnda avvikelser på NIPT oavsett KUB-resultat kommer ett standardbrevsvar skickas hem till dig.

I cirka 0,9–4,6 % av fallen ger NIPT inte något resultat (no result). Då kommer vi att ringa och erbjuda ett nytt NIPT alternativt erbjuda dig/er att träffa en läkare för vidare information och eventuellt vidare provtagning med moderkaksprov eller fostervattenprov. Om NIPT inte ger något resultat (no result) även vid andra försöket erbjuds alltid ett besök till läkare så snart det finns en tillgänglig tid. Vid en hög sannolikhet för någon av ovan nämnda avvikelser på KUB-testet (1:2-1:50) och på NIPT eller vid

endast hög risk på NIPT kommer en studieansvarig person att ringa upp dig och erbjuda en tid för att träffa läkare på Sahlgrenska Universitets-sjukhuset/Östra, där du får vidare information och erbjudande om att genomgå ett fostervattenprov eller moderkaksprov (om du är insatt på blodförtunnande läkemedel kan det bli aktuellt att sätta ut dessa läkemedel inför det invasiva testet, detta sker i samråd med läkare) och eventuellt en utökad ultraljudsundersökning. Inget resultat kommer att delges över telefon. Observera att vid högrisk på KUB (1:2-1:50) har du redan en inbokad tid för information och eventuellt moderkaksprov eller fostervattenprov hos en läkare. För att få bra information och möjlighet att ställa frågor uppmuntras du att gå på ditt bokade läkarbesök även om du fått hem ett standardbrevsvar som visade låg sannolikhet.

Efter förlossningen kommer även prov att tas på det nyfödda barnet, endera genom att några extra droppar blod (ca 0,5 ml) tas i samband med ordinarie PKU-test (som tas på alla nyfödda) eller genom att 1-2 mjuka bomullspinnar stryks på insidan av barnets kinder under cirka 1 minut.

Blodet eller bomullspinnen skickas för analys av kromosomavvikelserna trisomi 13, trisomi 18, trisomi 21, triploidi, syndromet 22q11.2 samt avvikelser på könskromosomerna. Endast om analysen indikerar att barnet har någon av ovanstående kromosomavvikelse som bedöms kunna ha betydelse för barnets hälsa på lite längre sikt och som inte tidigare konstaterats under graviditeten, kommer vi att kontakta dig/er och boka en tid för att träffa en läkare för vidare information och erbjudande om utökad provtagning. Analysen av barnprovet kan ta upp till ett år. Vid förlossningen kan även prover från moderkakan komma att tas.

Forskarna kommer att ta del av dina och ditt/ert blivande barns medicinska journaler tills dess att du och barnet skrivs ut från sjukhuset eller till och med 28 dagar efter förlossningen. Detta innebär att forskarna får läsa allt som skrivits i journalen till och med 28 dagar efter förlossningen, men att tillfället då det läses kan ske även efter 28 dagar efter förlossningen.

De uppgifter om dig som kommer skickas tillsammans med NIPT-proverna är provtagningsdatum och tid, namn, personnummer, graviditetslängd, antal foster, vikt, längd, samt om graviditeten är ett resultat av en IVF behandling eller äggdonation. Dessa uppgifter kommer inte att avidentifieras när de skickas till USA för analys eftersom det är mycket viktigt att rätt provsvar går till rätt patient när resultatet lämnas ut till dig. Övriga uppgifter som kommer att lämnas ut för analys är till exempel provsvar från eventuella ultraljud under graviditeten (till exempel KUB-testet och rutinultraljud), provsvar från eventuellt moderkaksprov och/eller fostervattenprov och uppgifter om hur det gått för dig och dina/era barn under eventuellt tidigare och nuvarande graviditet, förlossning och tiden strax efter förlossningen. Dessa uppgifter kommer att lämnas ut kodade, det vill säga att de inte direkt kommer kunna härledas till dig som person. Samtliga uppgifter för studien är sekretesskyddade.

I andra delar av världen och i privat regi i Sverige betalar patienter själva för NIPT. I studien betalar du inte för NIPT men istället görs ytterligare analyser som används för att förbättra testet i sin helhet.

### **Provtagning**

Provtagningen på dig innefattar ett blodprov på ungefär 40 ml (motsvarar drygt 2 matskedar blod) som uppsamlas i fyra provrör. Proverna tas vid ett och samma tillfälle. Två av rören tas för att kunna utföra NIPT-analysen och denna analys får du svar på. Från de två NIPT-rören insamlas också standardmätvärden för provernas sammansättning (som till exempel mängden DNA från fostret), denna information kommer dock ej kunna härledas till dig som person. De två andra rören analyseras för vidare utveckling av testet. Således kommer ytterligare genetiska analyser att göras på dessa prover, men detta sker enbart i forskningssyfte och därmed kan inte några svar lämnas ut.

Provtagningen är förenad med minimal till ingen smärta. Provtagningen på barnet innefattar endera att några extra bloddroppar (cirka 0,5 ml) tas i samband med ordinarie PKU-provtagning eller att 1-2 mjuka bomullspinnar styrks på insidan av barnets kinder i en minut. Provtagningen på barnet sker vid ett och samma tillfälle och är förenad med minimal till ingen smärta. Provtagning från

Forskningsstudie: ”Utvärdering av NIPT för analys av kromosomavvikelser i maternellt blod i första och andra trimestern - SMART studien”

moderkakan efter förlossningen kan komma att bli aktuell men detta påverkar varken dig eller barnet. Alla prover skickas till USA för analys.

### **Tidsåtgång**

Blodprovstagningen på dig respektive provet på barnet tar cirka 5-10 minuter.

### **Vad är rutinbehandling/extra moment utöver rutin?**

Den extra provtagningen på både dig och barnet, i samband med studien, är utöver rutin.

### **Risker**

Studien medför minimal risk för dig och barnet då endast ett blodprov eller mjuk bomullspinne ska tas. Extra ultraljudsundersökning eller provtagning från moderkakan efter förlossningen är inte förenat med några ökade risker varken för dig eller barnet. Resultatet av analyserna av NIPT kommer att meddelas dig och övrig involverad personal och det kommer därmed att kunna användas för din vård och/eller behandling.

### **Fördelar**

Det finns fördelar för enskild patient att delta i studien då du får resultatet av NIPT, vilket undersöker sannolikheten för om ditt/ert väntade barn har trisomi 13, trisomi 18, trisomi 21, triploidi, 22q11.2 eller en könskromosomavvikelse. Detta resultat kan användas för vidare handläggning av graviditeten. Du/ni får även svar i de fall resultatet av provtagningen på barnet skulle indikera att barnet har någon av ovanstående kromosomavvikelser som bedöms kunna ha betydelse för barnets hälsa på lite längre sikt och som inte tidigare konstaterats under graviditeten. Då kan resultatet användas för att tidigare sätta in rätt resurser för barnet. Resultatet av studien förväntas bidra till kunskap avseende om det i framtiden går att tryggt och säkert diagnostisera kromosomavvikelser genom att ta blodprov från en gravid kvinna. Detta kommer dock inte att medföra några fördelar för enskild patient medan studien pågår.

### **Hantering av data**

De data som samlas in i samband med NIPT-provtagningen kommer inte att koda, det vill säga; ditt namn och personnummer kommer att skickas tillsammans med proverna till USA för analys. Detta på grund av att resultatet av testet kommer att meddelas dig och därför är det av högsta vikt att minimera risken för att provsvar blandas ihop.

All övrig data som lämnas ut för analys och som har inhämtats för vidareutveckling av testet är kodad, vilket innebär att ditt namn och personnummer har ersatts med en kod så att enskild individ inte kan urskiljas. Personuppgifter hanteras i enlighet med Dataskyddsförordningen (GDPR). Patientuppgifter från studien kommer att lagras i ett register och databehandlas. Uppgifterna är sekretesskyddade och ingen obehörig har tillgång till registret. Endast den som är ansvarig för studien har tillgång till ”kodnyckeln”. Då data från studien eventuellt publiceras kommer enskilda individer inte att kunna identifieras.

Kodad information från dina medicinska journaler kan komma att granskas av U.S. Food and Drug Administration (FDA), motsvarande Livsmedelsverket och Läkemiddelsverket, eller myndigheter i andra länder där detta NIPT kan övervägas för godkännande. Vid monitorering kan dina medicinska journaler och samtycksformulär komma att granskas av U.S. FDA och/eller andra tillsynsmyndigheter, Etikprövningsnämnden och/eller Biomedical Research Alliance New York, som är en amerikansk organisation som stödjer klinisk forskning.

### **Personuppgiftsansvar**

Ansvarig för behandling av personuppgifter är Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Du kan vända dig till sjukhusets personuppgiftsombud (Susan Lindahl, tel. 031- 343 27 15) om du önskar utdrag över de personuppgifter som finns registrerade om dig och eventuell hjälp till rättelse.

Forskningsstudie: "Utvärdering av NIPT för analys av kromosomavvikelser i maternellt blod i första och andra trimestern - SMART studien"

### **Biobank**

Som nämnts ovan, kommer vissa av studieproverna inte att vara kodade. Dessa prover kommer att destrueras efter studiens slut eller skickas tillbaka till Perinatallaboratoriet. De andra kodade proverna kommer att lagras i en så kallad biobank och får endast användas på det sätt som du givit ditt samtycke

till. De kan endast bli aktuella för ett nytt forskningsprojekt efter att du lämnat ett nytt samtycke och godkännande skett av etikprövnings-nämnden. Du har full rätt att utan närmare förklaring begära att proverna skall förstöras eller aidentifieras (det vill säga att de inte kan spåras till din person). Detta kan du läsa mer om i Biobankslagen (SFS 2002:297).

### **Sekretess**

All personal som är involverad i studien har sekretess.

### **Ersättning**

Ekonomisk ersättning utgår inte för deltagande i studien.

### **Ervillighet**

Du/ni behöver inte delta i studien för att erhålla vård för dig och ditt barn. Deltagandet i studien är frivilligt och kan när som helst avbrytas utan förklaring. Du och barnet får inte sämre behandling, och vårt omhändertagande påverkas inte, om du/ni väljer att inte delta i studien.

Om du vill avbryta ditt deltagande: Vill du avbryta ditt deltagande i studien kontakta ansvarig forskningsbarnmorska (se kontaktuppgifter nedan).

Insamlad information: Viktigt att notera är att studieansvarig har rätt att behålla information som samlats in före eventuellt avslut i studie och att dessa uppgifter fortsatt kommer vara del av studien.

Insamlade prov: Om du inte längre vill att vi ska använda dina prover har du rätt att få proven förstörda.

### **Ansvariga, ytterligare information**

Göteborg 2018-07-18

Bo Jacobsson  
Universitetssjukhusöverläkare, Professor  
Forskningsledare

Maria Hallingström  
Vårdenhetschef Perinatallaboratoriet  
E-post: [maria.hallingstrom@vgregion.se](mailto:maria.hallingstrom@vgregion.se)

Line Lyckman  
Forskningsbarnmorska, Perinatallaboratoriet  
E-post: [line.lyckman@vgregion.se](mailto:line.lyckman@vgregion.se)  
Telefonnummer: 0764-05 76 13

Dataskyddsbud  
E-post: [sahlgrenska.universitetssjukhuset.dso@vgregion.se](mailto:sahlgrenska.universitetssjukhuset.dso@vgregion.se)  
Telefonnummer: 031-343 27 15

[www.perinatallab.se](http://www.perinatallab.se)

Ultraljudsenheten, Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset