



Helsedirektoratet  
Pb 7000 St. Olavs plass  
0130 OSLO

Vår ref.: 2017/ 6

Deres ref.: 16/40873-2

Dato: 09.02.2017

## **Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster ved risiko for alvorlig kjønnsbundet sykdom**

Bioteknologirådet har mottatt brev fra Helsedirektoratet datert 5.1.2017 om bruk av ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster. Helsedirektoratet skal avgjøre om NIPT skal godkjennes som metode for kjønnsbestemmelse ved risiko for arvelig kjønnsbundet sykdom, for å identifisere foster der invasiv diagnostisk test ikke er nødvendig (jenter). Bioteknologirådet får mulighet til å uttale seg før Helsedirektoratet avgjør om nye fosterdiagnostiske metoder skal godkjennes, jf. bioteknologiloven § 4-2.

Direktoratet legger til grunn at bruk av NIPT for å avdekke fosterets kjønn bare er aktuelt når det er risiko for arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret. Hvis metoden godkjennes er det bare virksomheter som er godkjent for fosterdiagnostikk etter bioteknologiloven § 7-1 som kan ta metoden i bruk, og virksomheten må ha særskilt godkjenning for å bruke den spesifikke metoden.

Hensikten med NIPT for kjønnsbestemmelse er å unngå unødvendig invasiv testing hos gravide som bærer et jentefoster. Bioteknologirådet uttaler seg her om NIPT for de som i dag får tilbud om fosterdiagnostikk fordi de har økt sannsynlighet for å få et barn med arvelig kjønnsbundet sykdom.

### **1. Bakgrunn**

NIPT regnes som fosterdiagnostikk etter bioteknologiloven, og metoden baserer seg på analyse av fosterets celledfrie DNA som finnes i kvinnens blod under graviditeten.

NIPT kan brukes for flere formål, jamfør Kunnskapssenteret metodevurdering for NIPT for kjønnsbestemmelse av foster:<sup>1</sup>

- 1) For å bestemme fosterets kjønn; aktuelt ved risiko for alvorlig, kjønnsbundet sykdom. Ved NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret prøver man å spore opp DNA-sekvenser fra Y-kromosomet i morens blod. Hensikten er å unngå unødvendig invasiv testing hos gravide som bærer et jentefoster.
- 2) For å undersøke enkeltgesykdommer; aktuelt når fosterdiagnostikk tilbys fordi det er risiko for alvorlig, arvelig sykdom hos fosteret. Metoden er så langt hverken validert eller omsøkt for dette formål i Norge.
- 3) For å påvise aneuploidi (unormalt kromosomtall) hos fosteret – trisomi 13, 18 og 21; gjelder i hovedsak gravide som er 38 år eller eldre ved termin.
- 4) For RhD-typing av fostre, for å kunne forebygge RhD-immunisering hos RhD-negative.

NIPT er godkjent i Norge for RhD-typing av fostre, men pr dags dato ikke tatt i bruk på norske sykehus. Norske myndigheter vurderer nå også om metoden skal tillates for å påvise aneuploidi etter en søknad fra Helse Nord.

X-bundne recessive sykdommer er alvorlige arvelige sykdommer som hovedsakelig rammer gutter. Dagens praksis er at praktisk talt alle gravide som tidligere har fått barn med alvorlig X-bunden recessive sykdom eller er kjente bærere av et slikt sykdomsanlegg, får tilbud om invasiv diagnostisk test, dvs. enten morkakeprøve (etter uke 11) eller fostervannsprøve (etter uke 15), uten at man vet fosterets kjønn. Disse testene medfører alltid en liten risiko for spontanabort på 0,5-1 prosent.<sup>2</sup> Årlig utføres det 40-60 invasive tester hos denne gruppen gravide i Norge.

Før undersøkelsen får paret informasjon og genetisk veiledning. Det innebærer blant annet informasjon om hvilke undersøkelser som er aktuelle og hva disse kan avdekke, at undersøkelsen er frivillig, risikoen for uklare svar, undersøkelsesmetoder, feilkilder, risiko for mor og fosteret og hvor stor sannsynlighet det er for å gjøre funn. Kvinnen som skal undersøkes må gi skriftlig samtykke. Det er den gravide som selv bestemmer om hun vil benytte seg av tilbudet om fosterdiagnostikk.

NIPT for kjønnsbestemmelse baserer seg på analyse av fosterets DNA ved å ta en blodprøve fra den gravide kvinnen. Hvis det detekteres DNA-sekvenser fra Y-kromosom i blodprøven, klassifiseres fosteret som en gutt. Fosteret antas å være et jentefoster dersom Y-kromosom DNA ikke kan påvises.

### **1.1. Kjønnbundet arv**

Kjønnbundet arv er arvelige egenskaper som skyldes gener som sitter på kjønnskromosomene. De fleste kjønnbundne sykdommer er recessive X-bundne, og vil derfor kun fremstå som klinisk sykdom hos gutter/menn som bare har ett X-kromosom. For at en datter skal bli syk må datteren få den recessive varianten på X-kromosomene fra begge foreldre, og det er en lavere sannsynlighet for at dette skjer. Derfor er det nesten alltid bare

---

<sup>1</sup> [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT\\_Kjønnsbestemmelse.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT_Kjønnsbestemmelse.pdf)

<sup>2</sup> Se Tabor et al 2010 og Helsedirektoratets rapporter om evaluering av bioteknologiloven

gutter som rammes, mens jenter med genvarianten er friske arvebærere. Sannsynligheten for at en kvinnelig bærer skal få en sønn med X-bundet sykdom eller en datter som er bærer er begge 25 prosent ved hvert svangerskap.

Enkeltvis er de X-bundne sykdommene relativt sjeldne, anslagsvis forekommer disse sykdommene hos rundt 5 av 10 000 fødte. I Norge fødes rundt 30 barn årlig med X-bundne sykdommer i dag. Tidlig diagnostikk av slike sykdommer hos fosteret gir den gravide kvinnen en mulighet til å søke om å avbryte svangerskapet hvis de ønsker det. Tidlig diagnostikk av slike sykdommer kan også være viktig for å kunne sikre hensiktsmessig oppfølging og behandling av disse barna. Det er i dag ingen liste over X-bundne sykdommer som er definert som alvorlige. Det gjøres i stedet individuelle vurderinger i hver enkelt familie.

En av de mest kjente alvorlige kjønnsbundne sykdommer er Duchennes muskeldystrofi som finnes hos ca. 1 av 3500 guttebarn. Det er den hyppigste muskeldystrofien i barnealderen. Barna virker normale ved fødselen, men den motoriske utviklingen er langsommere enn normalt. Det er vanlig at det ved ca. 8 til 14 års alder er behov for rullestol. Åndedrettsmuskler og hjertemuskler påvirkes også slik at det etter hvert tilkommer pustebesvær og sviktende hjertefunksjon. Over 18 års alderen har ca. 60% svekket hjertemuskulatur. Det finnes ingen helbredende behandling. Nyttige tiltak er moderat fysisk trening og fysioterapi. Operasjoner på ryggsøylen, kombinert med pustehjelp, kan dessuten bidra til å forlenge livet med mange år. Livslengden hos pasienter med Duchenne har økt mye de senere årene. Dette skyldes mer intensivt behandling. Tidligere var forventet levetid ved denne sykdommen ikke mer enn 15-25 år, men nå lever en økende andel lengre enn 40 år.<sup>3</sup>

Andre alvorlige arvelige X-bundne recessive sykdommer omfatter blant annet adrenoleukodystrofi (ALD), Alport syndrom, Hunters syndrom, Menkes syndrom og Lesch-Nyhans-syndrom. Lesch-Nyhans-syndrom innebærer for eksempel bevegelsesforstyrrelser og fremadskridende skade av hjernen.

## **1.2. Kunnskapssenterets metodevurderingen av NIPT for kjønnsbestemmelse av foster**

Kunnskapssenteret (Folkehelseinstituttet) fikk i oppdrag av Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering om NIPT for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for arvelige alvorlige kjønnsbundne sykdommer.

I metodevurderingen (2016) har Kunnskapssenteret oppsummert forskningen om NIPTs diagnostiske nøyaktighet for kjønnsbestemmelse, samt belyst kliniske, helseøkonomiske og etiske konsekvenser knyttet til NIPT og kjønnsbestemmelse.<sup>4</sup>

Hovedkonklusjonene i rapporten er:

---

<sup>3</sup> Annexstad E et al., Tidsskrift for norske legeforening (2014)

<sup>4</sup> [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT\\_Kjønnsbestemmelse.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT_Kjønnsbestemmelse.pdf)

- Nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse er svært høy (sensitivitet 98,9% og spesifisitet 99,6%). Blodprøve av den gravide fra og med 7. svangerskapsuke gir sikrere resultat enn før uke 7.
- Av 50 gravide bærere av X-bundet recessiv sykdom som tilbys testing per år, vil 21 av disse unngå invasiv testing etter innføring av NIPT for kjønnsbestemmelse.<sup>5</sup>

I metodevurderingen inngår 60 kohortstudier, hvor studiene er gradert til høy kvalitet. Disse studiene omfatter resultater fra totalt 11 179 prøver. Kunnskapssenteret konkluderer med at forskningsresultatene som er knyttet til NIPTs diagnostiske nøyaktighet for kjønnsbestemmelse er robuste, og at det ikke er grunnlag til å tro at nye studier vil endre konklusjonene i Kunnskapssenterets metodevurdering.

NIPT brukes ikke hvis det er flere enn ett foster. Der NIPT viser at fosteret er en gutt henvises den gravide videre til morkakeprøve (ev. fostervannsprøve). Der NIPT viser at fosteret er jente gjøres det en ultralydundersøkelse seinere i svangerskapet for å verifisere kjønn. Denne undersøkelsen kan gjøres fra uke 12/13. I norsk sammenheng vil det være realistisk å gjøre NIPT rundt svangerskapsuke 10.

Flere land, blant annet Storbritannia, Frankrike og Nederland, har allerede tatt NIPT i bruk for å teste fosterets kjønn når det er mistanke om alvorlige kjønnsbundne sykdommer.

## 2. Etske problemstillinger ved bruk av NIPT i kjønnstesting ved risiko for alvorlig kjønnsbundet sykdom

Bioteknologirådet har i tidligere uttalelser gitt en inngående beskrivelse av de etiske utfordringene ved NIPT for påvisning av trisomi 13, 18 og 21.<sup>6</sup> Høsten 2016 anbefalte et flertall av rådets medlemmer (13 medlemmer) å innføre NIPT som screeningsmetode for trisomier, mens et mindretall på to medlemmer var imot.<sup>7</sup>

Formålsparagrafen i bioteknologiloven slår fast at medisinsk teknologi skal brukes «til det beste i et samfunn der det er plass til alle». Det er viktig å holde fast ved at samfunnet skal være tolerant og åpent for mennesker som er annerledes, og at samfunnet skal ha plass til alle uavhengig av om en blir født med særskilte behov for hjelp eller med alvorlige sykdommer. I debatten om å åpne for NIPT som screeningsmetode for trisomier, har fokuset særlig vært konsentrert rundt trisomi 21, Down syndrom. I Helsedirektoratets befolkningsundersøkelse fra 2010 sa fire av ti nordmenn seg enige i at fosterdiagnostikk kan sende sårende signaler til bestemte folkegrupper.<sup>8</sup> Rådet mener at diskusjonen rundt sorteringssamfunnet ikke er

<sup>5</sup> Tallet er basert på at i en norsk populasjon er det 48,6% jentefødsler, og at i 15% av NIPT-testene vil det forekomme inkonklusive svar (prøven gir ikke klart svar på fosterets kjønn, årsaker kan være for lang tid mellom prøvetakning og analyse, dårlig kvalitet på blodprøven etc.).

<sup>6</sup> Bioteknologirådets uttalelse (2015): Fosterdiagnostikk; Bioteknologirådets uttalelse (2016): Fosterdiagnostikk: NIPT for å undersøke trisomi hos fosteret

<sup>7</sup> Bioteknologirådets uttalelse (2016): Fosterdiagnostikk: NIPT for å undersøke trisomi hos fosteret

<sup>8</sup> <https://helsedirektoratet.no/Documents/Bioteknologi/bioteknologi-etikk%20undersokelse%20bioteknologiloven%20august2010%20Perduco.pdf>

relevant for NIPT for alvorlig kjønnsbundet sykdom. Dette er en pasientgruppe som allerede får tilbud om fosterdiagnostikk. Kjønnsbundne recessive sykdomer er arvelige sykdommer som går i familier. Familiene har derfor ofte mye kunnskap om den aktuelle sykdommen og bærerstatus i familien.

Et annet sentralt punkt i debatten rundt NIPT ved trisomer er alderskriteriet, hvor kvinner over 38 år får tilbud om fosterdiagnostikk. Mange har argumentert for at dersom det er prinsipielt akseptabelt å gjennomføre abort ved trisomier for gravide over 38 år, er det vanskelig å argumentere for at gravide under 38 år ikke skal få samme mulighet. Alderskriteriet kan, ut fra dette argumentet, virke urettferdig. NIPT ved kjønnsbundne sykdommer vil ikke utfordre det etablerte alderskriteriet, da testen bare skal tilbys kvinner som er bærere eller allerede har født et barn med X-bundet sykdom. NIPT vil her primært bidra med en reduksjon i antallet invasive tester for denne avgrensede gruppen, noe som er i kvinnenes og familienes interesse.

En annen side av debatten handler om et mulig ønske om å identifisere fosterets kjønn fordi man ikke ønsker foster av «feil» kjønn. Kunnskapssenteret skriver i sin metodevurdering at de anser risikoen som liten for at NIPT tas i bruk for kjønnsbestemt abort fordi foreldrene ønsker at foster med motsatt kjønn.<sup>9</sup> Likestilling mellom kjønnene har kommet langt i Norge, og tilbudet om NIPT for kjønnstesting vil bare tilbys en liten og avgrenset gruppe hvor risikoen for kjønnsbundet arvelig sykdom er høy (kvinner med bærerstatus, og foreldre som har fått barn med kjønnsbundet sykdom tidligere).

I debatten rundt innføring av NIPT ved risiko for alvorlig kjønnsbundet sykdom har flere tatt til orde for at det er etisk og medisinskfaglig problematisk å ikke innføre NIPT for å unngå invasiv testing av gravide som bærer et jentefoster. Invasive tester medfører en liten abortrisiko og i tillegg vil belastningen for den gravide kvinnen reduseres vesentlig ved at NIPT kan tas tidligere i graviditeten. I Bioteknologirådets uttalelse om fosterdiagnostikk fra 13.08.2015 i forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven, anbefalte rådet at NIPT burde tas i bruk ved kjønnsbundet sykdom:

«Dei som skal få fosterdiagnostikk, bør få tilgang på den beste metoden. NIPT bør kunne nyttast for å undersøkje fosteret etter dei kriteria som for ei kvar tid gjeld for fosterdiagnostikk. Det er ein føresetnad at det er gjort gode vitenskapelige studiar, og at metodane ellers fyller krava til metodegodkjenning i helsevesenet dersom dei skal takast i bruk.»<sup>10</sup>

### 3. Konklusjon

Flertallet i Bioteknologirådet, Inge Lorange Backer, Cathrine Bjorvatn, Petter Frost, Kristin Halvorsen, Gunnar Heiene, Arne Holst-Jensen, Torolf Holst-Larsen, Raino Malnes, Bjørn Myskja, Benedicte Paus, Sonja Irene Sjøli og Dag Inge Våge anbefaler at NIPT bør tas i bruk ved kjønnsbestemmelse av foster ved høy risiko for alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom. Medlemmene legger vekt på at de som skal ta fosterdiagnostikk bør få tilgang på de beste metodene. NIPT vil også føre til færre morkake/fostervannsprøver sammenlignet med den

---

<sup>9</sup> [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT\\_Kjønnsbestemmelse.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT_Kjønnsbestemmelse.pdf), side 48

<sup>10</sup> Bioteknologirådets uttalelse Fosterdiagnostikk 13.08.2015

praksisen vi har i dag, siden invasive undersøkelser vil avgrenses til gravide som bærer guttefoster. Kjønnstest med NIPT vil derfor gjøre at færre foster utsettes for abortrisiko. Disse medlemmene legger vekt på at den nye testen kan tas tidlig i svangerskapet slik at belastningene for kvinnen reduseres vesentlig. Selv om disse medlemmene ønsker å åpne for NIPT brukt til kjønnsbestemmelse, understreker de samtidig at bruk av NIPT for hvert enkelt bruksområde må få en grundig vurdering av ulike medisinske og etiske sider. Medlemmene ønsker at bruken av NIPT i helsevesenet tas opp i en helhetlig vurdering når bioteknologiloven revideres.

Et mindretall i Bioteknologirådet, Bjørn Hofmann, mener at NIPT gir nye og banebrytende muligheter for fosterdiagnostikk. Som det fremgår av Kunnskapscenterets rapport, reiser NIPT grunnleggende spørsmål om *hvorfor* og *hvordan* vi som samfunn og helsetjeneste ønsker å organisere det fosterdiagnostiske tilbudet i Norge. Hofmann mener at NIPT er en så viktig teknologi at den bør vurderes samlet som en del av revisjonen av bioteknologiloven. En stykkevis innføring av teknologien uten en slik helhetlig vurdering vil kunne brukes som brekkstang for innføring av NIPT til andre og mindre gode formål. Hofmann mener dessuten det er ikke et overbevisende argument å ville innføre NIPT for kjønnsbestemmelse for ca. 50 personer per år for å unngå ca. 21 invasive tester og en spontanabort hvert tiende år, uten samtidig å vurdere kostnadene. Ved innføring av ny teknologi, er det starten som teller. Når en metode først er innført, er det svært vanskelig å gjøre endringer. Derfor vil Hofmann ikke tilrå innføring av NIPT for kjønnsbestemmelse nå, men anbefaler at innføringen av NIPT vurderes samlet, slik at man kan få et helhetlig og godt begrunnet fosterdiagnostisk tilbud i Norge.

Vennlig hilsen

  
Kristin Halvorsen  
leder

  
Ole Johan Borge  
direktør

Saksbehandler: Elisabeth Gråbøl-Undersrud, Seniorrådgiver