



Helsedirektoratet
Postboks 7000 St. Olavs plass
0130 Oslo
Helsedirektoratet

Vår ref.: 2014/11

Deres ref.: 12/9679-10

Dato: 12.05.2014

Rhesus D-typing av fosteret basert på fritt foster-DNA i den gravides blod

Bioteknologinemnda viser til brevet fra Helsedirektoratet datert 25.02.2014 hvor det orienteres om prosessen for å vurdere om fosterdiagnostikk basert på analyse av fritt foster-DNA i den gravides blod, såkalt NIPD (Non-Invasive Prenatal Diagnosis), skal tas i bruk for bestemte formål. Bioteknologinemnda behandlet saken på møte 06.05.2014, og uttaler seg i denne omgang om bruk av NIPD for gravide som har antistoffer mot proteinet Rhesus D (RhD). Denne tilstanden kan i enkelte tilfeller føre til komplikasjoner for det kommende barnet.

Sammendrag

Bioteknologinemnda er i prinsippet positiv til å forbedre tilbudet til gravide som har antistoffer mot RhD. Bruk av NIPD for RhD-typing kan bidra til en sikrere og bedre behandling av både fosteret og den gravide kvinnen. Bioteknologinemnda mener at selv om bruk av NIPD for RhD-typing må regnes som fosterdiagnostikk, og derfor faller inn under § 4-1 i bioteknologiloven, skiller dette formålet seg vesentlig fra andre bruksområder for metoden. Formålet med blodtyping er rent behandlingsmessig og reiser derfor ikke de samme etiske og samfunnsmessige dilemmaene som annen bruk av NIPD. Bioteknologinemnda forutsetter at tidspunktet for testen blir i tråd med anbefalingen fra Norsk gynekologisk forening (svangerskapsuke 25).

Bakgrunn

Helsedirektoratet er i gang med en prosess for å vurdere om fosterdiagnostikk basert på analyse av fritt foster-DNA i den gravides blod, såkalt NIPD (Non-Invasive Prenatal Diagnosis), skal tas i bruk i Norge.

NIPD vurderes brukt for fire ulike formål:

- 1) bestemme kjønn – aktuelt ved fare for alvorlig kjønnsbundet sykdom
- 2) undersøke enkeltgensykdommer – aktuelt når det foreligger risiko for alvorlig arvelig sykdom hos fosteret
- 3) rhesus D-typing (RhD-typing)
- 4) påvise unormalt kromosomantall

Mens formål 1, 2 og 4 er fosterdiagnostikk i tradisjonell forstand, har RhD-typing av fosteret et annet formål enn de øvrige bruksområdene. Undersøkelsen gjøres først og fremst for å overvåke svangerskap med risiko for RhD-alloimmunisering, slik at man kan iverksette nødvendige tiltak. RhD-alloimmunisering innebærer at den gravides immunsystem oppfatter fosterets røde blodceller som «fremmed», en tilstand som er potensielt livstruende for fosteret. Undersøkelsen omfattes av bioteknologilovens definisjon av fosterdiagnostikk, selv om det ikke er fosterdiagnostikk i tradisjonell forstand.

De regionale helseforetakene kan ikke ta i bruk NIPD før metoden er godkjent etter bioteknologilovens bestemmelser om fosterdiagnostikk. Helsedirektoratet har foreslått at det i forbindelse med søknadsbehandlingen gjøres en nasjonal metodevurdering i tråd med Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Metodevurderingen skal omfatte alle de fire nevnte bruksområdene for NIPD. Helsedirektoratet ba i april 2013 Bioteknologinemnda om å starte prosessen med sin vurdering av NIPD for ulike bruksområder. Nemnda diskuterte etiske og samfunnsmessige sider ved bruk av den nye metoden til ulike formål på nemndsmøtene 23. april og 5. juni 2013 og vil fortsette denne prosessen utover i 2014.

Imidlertid er Helsedirektoratet nå kjent med at fagmiljøene innen fødselsmedisin har kommet med en ny veileder for svangerskapsomsorgen. I denne veilederen foreslås det at RhD-genotyping av foster-DNA i blod fra RhD-negative gravide (NIPD) blir utført i svangerskapsuke 25 i de tilfeller hvor fosteret er eller er antatt å være RhD-positivt.¹ Dette er ikke en nasjonal veileder, men fagmiljøenes egne anbefalinger. Blodbanken ved Ullevål (OUS) har etablert metoden for RhD-typing ved hjelp av NIPD. Etter som det er et sterkt ønske fra fagmiljøene om snarlig innføring av NIPD for RhD-typing, mener Helsedirektoratet det er viktig å få avklart kunnskapsgrunnlaget for bruk av NIPD til dette formålet raskt.

Etter avtale med Kunnskapssenteret har Helsedirektoratet bestemt at metodevurdering for formål 3 prioriteres, og at metodevurderingen for bruk av NIPD for RhD-typing av foster skal være ferdig i løpet av 2014. Etter samtale med Kunnskapssenteret går det fram at deres vurdering med hensyn til metodens kvalitet og sikkerhet i hovedsak vil lene seg på den svenske SPU-rapporten² (Utvärdering av nye metoder inom hälso- och sjukvården) om samme emne fra 2011 med oppdateringer som tar hensyn til nyere publikasjoner. I tillegg vil Kunnskapssenterets rapport inneholde en vurdering av kost/nytte ved bruk av metoden i det norske helsevesenet. Det er ikke avklart når metodevurdering for de øvrige bruksområdene for NIPD vil være ferdig, men også for disse bruksområdene vil rapporten ta utgangspunkt i metodevurderinger som gjøres i Sverige.

Siden Helsedirektoratet tar sikte på å få til en raskere prosess for metodevurdering av NIPD for RhD-typing av foster, har de derfor oppfordret Bioteknologinemnda til å prioritere en separat uttalelse om dette.

¹ <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels hjelp-2014/>

² SPU-Alert rapport nr 2011-07 Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning

Problembeskrivelse: Gravide kvinner som er immunisert mot RhD

Ved siden av ABO er Rhesus (Rh) det mest klinisk betydningsfulle blodgruppesystemet. Det finnes mer enn 50 ulike Rh-antigen, der RhD er det viktigste. Omtrent 85 prosent av befolkningen er RhD-positive. De resterende 15 prosentene mangler RhD-proteinet på overflaten av de røde blodcellene og er dermed RhD-negative. Rh-immunisering innebærer at immunforsvaret danner antistoffer mot Rh-antigen som personen mangler. En kvinne som er RhD-immunisert, har under en tidligere eller nåværende graviditet dannet antistoffer mot et RhD-positivt fosters blodgruppeantigen. Disse antistoffene kan ødelegge røde blodlegemer hos det RhD-positive fosteret. Dette kan være livstruende for fosteret og har ofte økende alvorlighetsgrad etter flere graviditeter. I noen tilfeller er forløpet så alvorlig at det må gjøres blodoverføringer under graviditeten eller like etter fødsel. I Norge gjelder dette i snitt fire tilfeller per år.¹ I et fåtall tilfeller dør barnet.

For å unngå RhD-immunisering gis det Rh-profylakse til alle RhD-negative kvinner som har født et RhD-positivt barn. Rh-profylakse er blodplasma fra RhD-immuniserte blodgivere og vil hindre at kvinnen danner antistoffer mot RhD. Sannsynligheten for at fosterets blodlegemer skal passere over til den gravide kvinnen og forårsake immunisering, er størst i forbindelse med fødsel eller inngrep under svangerskapet (for eksempel fostervannsprøve eller uttak av morkakevev). For å hindre immunisering behandles derfor RhD-negative kvinner med Rh-profylakse i forbindelse med slike inngrep. Immunisering kan imidlertid skje uten ytre påvirkning under hele graviditeten. Rundt en tredjedel av alle RhD-immuniseringer skjer før fødsel, og særlig i siste trimester.

Om NIPD for RhD-typing

Metoden som det nå søkes om godkjenning for, brukes til å undersøke fritt foster-DNA i den gravides blod. Man har siden 1997 kjent til at små fragmenter av fosterets DNA (200–300 basepar lange fragmenter) sirkulerer i den gravide kvinnens blod under svangerskapet. DNA-et stammer fra fosterceller og morkakeceller som gjennomgår normal celledød under fosterutviklingen. Også hele celler fra fosteret befinner seg i den gravides blod, og disse kan leve videre også etter fødselen. For å genteste fosteret fra nåværende svangerskap, er det derfor analyse av fritt foster-DNA (ffDNA) man i hovedsak har utviklet.

Ved sentrifugering eller filtrering kan man isolere fritt DNA fra plasma. Fosterets DNA utgjør rundt 3–10 prosent av fritt DNA. Deretter benyttes PCR (Polymerase Chain Reaction) for å mangfoldiggjøre DNA-sekvenser som det er aktuelt å teste for. Utfra eksisterende vitenskapelig dokumentasjon kan man anta at NIPD for RhD-bestemmelse hos foster har en sensitivitet (metodens evne til å oppdage tilstanden som det skal testes for) og spesifisitet (nøyaktighet) på rundt 99 prosent. Dette gjelder for foster både hos immuniserte og ikke-immuniserte gravide kvinner.

Målgrupper for RhD-typing av foster ved NIPD

Gravide kvinner som er immunisert mot RhD

NIPD er tenkt brukt for RhD-typing av foster hos gravide kvinner som er immunisert mot RhD, for eksempel ved tidligere graviditet. Prøver for å fastslå blodtype kan i prinsippet tas så tidlig som uke 5–7. Imidlertid anbefaler den norske veiledningen at

prøven tas i uke 25. Ved å bestemme fosterets blodgruppe kan man avgjøre om det foreligger en risiko for fosteret eller ikke. Om fosteret er RhD-positivt, må kvinnen overvåkes og eventuelt behandles under graviditeten. Dersom fosteret er RhD-negativt, behøves ikke videre prøvetaking, og unødig bekymring kan dessuten unngås. NIPD kan dermed bidra til bedre behandling av både den RhD-immuniserte gravide og fosteret. Utfra svenske tall kan man anta at denne målgruppen i Norge utgjør i underkant av 500 kvinner pr år.

RhD-negative gravide uten RhD-immunisering (screening)

En større målgruppe for RhD-typing av foster ved NIPD vil være alle RhD-negative kvinner uten RhD-immunisering. I Norge vil dette utgjøre omtrent 9000 kvinner pr år. Undersøkelsen vil da ha som formål å finne ut hvilke kvinner som kan ha nytte av Rh-profylakse. I dag fastslås fosterets RhD-status først ved fødsel.

Bioteknologinemndas tilråding

Bioteknologinemnda er i prinsippet positiv til å forbedre tilbudet til gravide som har antistoffer mot RhD. Det vitenskapelige grunnlaget for NIPD-metoden for denne pasientgruppen er utredet av svenske myndigheter, som mener at det er god vitenskapelig støtte for å anta at metoden har en nøyaktighet og følsomhet rundt 99 prosent. Metoden kan bidra til å redusere unødvendig behandling med Rh-profylakse og bruk av fostervannsprøver og morkakeprøver. Metoden kan derfor bidra til en sikrere og bedre behandling av både fosteret og den gravide kvinnen. Nemnda uttaler seg på grunnlag av den svenske rapporten, og uttalelsen forutsetter at Kunnskapssenteret i sin rapport ikke kommer til vesentlig andre konklusjoner enn denne.

Bioteknologinemnda er enig med Helsedirektoratet i at selv om også bruk av NIPD for RhD-typing må regnes som fosterdiagnostikk, og derfor faller inn under § 4-1 i bioteknologiloven, skiller dette formålet seg vesentlig fra andre bruksområder for metoden. Formålet med blodtyping er rent behandlingsmessig og reiser derfor ikke de samme etiske og samfunnsmessige dilemmaene som annen bruk av NIPD.

Bioteknologinemnda forutsetter at tidspunktet for testen blir i tråd med anbefalingen fra Norsk gynekologisk forening (svangerskapsuke 25).

At Bioteknologinemnda nå åpner for NIPD brukt til RhD-typing forskutterer ikke nemndas råd når det gjelder metoden brukt til andre formål. Bruk av NIPD for disse diagnostiske formål, vil nemnda komme tilbake til etter grundig vurdering av ulike medisinske og etiske sider ved hvert enkelt bruksområde.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Rune Kjekken, seniorrådgiver