

Helsedirektoratet

Postboks 7000 St. Olavsplass,

0130 Oslo

Vår ref.: 2017/54

Deres ref.: 17/10938-1

Dato: 20.09.2017

## **Bruk av NIPD ved risiko for alvorlig, arvelig sykdom**

Bioteknologirådet har mottatt brev fra Helsedirektoratet datert 30.6.2017 om bruk av ikke-invasiv prenatal diagnostikk (NIPD) ved risiko for alvorlig, arvelig sykdom. Dette er aktuelt hvis mor eller far har den aktuelle sykdommen (dominant arvegang) eller hvis begge er bærere av en mutasjon som kan gi sykdom (recessiv arvegang). Mutasjonen som forårsaker sykdommen må være kjent, og gi høy risiko for sykdom (høy penetrans). I dag får denne gruppen gravide tilbud om fosterdiagnostikk med morkake- eller fostervannsprøve for å teste for den aktuelle sykdommen.

En eventuell bruk av NIPD for denne gruppen gravide vil føre til en reduksjon i antall morkake- og fostervannsprøver. I 2015 ble det totalt foretatt 381 morkakeprøver og 635 fostervannsprøver i Norge.<sup>1</sup> Morkake- og fostervannsprøver gir en prosedyrerelatert risiko for spontanabort på 0,5 -1 %.

Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) eller ikke-invasiv prenatal diagnose (NIPD) er to metoder for å analysere arvematerialet til fosteret ved at det tas en blodprøve av den gravide kvinnen. I noen tilfeller er prøven diagnostisk (NIPD) og videre testing for å bekrefte resultatet er ikke nødvendig. Ved andre anledninger, som for eksempel testing for Down syndrom, må resultatet verifiseres med en invasiv prøve. Metoden kalles da NIPT. Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) skal vurdere spørsmålet om NIPD kan godkjennes for bruk ved risiko for alvorlig, arvelig sykdom.

Helsedirektoratet skal utrede saken og gi en tilrådning til HOD. Bioteknologirådet får mulighet til å uttale seg før departementet avgjør om nye fosterdiagnostiske metoder skal godkjennes, jf. bioteknologiloven § 4-2.

### **1. Bakgrunn**

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

NIPT/NIPD kan brukes for flere formål, jamfør Kunnskapssenteret metodevurdering for NIPT for kjønnsbestemmelse av foster<sup>2</sup>:

---

<sup>1</sup> <https://helsedirektoratet.no/bioteknologi/fosterdiagnostikk>

<sup>2</sup> [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT\\_Kjønnsbestemmelse.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/NIPT_Kjønnsbestemmelse.pdf)

- 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 enkeltgen sykdommer; aktuelt når fosterdiagnostikk tilbys fordi det er risiko for alvorlig, arvelig sykdom hos fosteret. Mutasjonen som forårsaker sykdom må være sikker sykdomsgivende, og gi høy risiko for sykdom (høy penetrans).
- 3) NIPT 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. Ble nylig tillatt av Helse- og omsorgsdepartementet.
- 4) NIPD for RhD-typing av fostre, for å kunne forebygge RhD-immunisering hos RhD-negative. NIPD er godkjent i Norge for RhD-typing av fostre, men pr dags dato ikke tatt i bruk på norske sykehus.

Før fosterdiagnostikk 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/NIPD for deteksjon av arvelig, alvorlig sykdom baserer seg på analyse av fosterets DNA ved å ta en blodprøve fra den gravide kvinnen.

## 2. Hvor nøyaktig er NIPD ved arvelig sykdom?

Bestillerforum har bedt Kunnskapssenteret ved Folkehelseinstituttet om en metodevurdering av NIPD ved høy risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom. Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret er enige om at det er for få studier på feltet til å gi et godt grunnlag for metodevurderingen. Det finnes heller ikke kunnskapsoppsummering fra andre land.

I Storbritannia tilbys NIPD for Cystisk fibrose, Duchenne og Beckers muskeldystrofi, Spinal muskelatrofi, FGFR2- relaterte karniosynostose tilstander (Apert syndrom og Crouzon syndrom) og FGFR3-relaterte skjelettdysplasier. I tillegg tilbys skreddersydde NIPD analyser for andre alvorlige tilstander. UK Genetic Testing Network evaluerer og godkjenner testene før de tas i bruk.<sup>3</sup>

Fagmiljøene i Norge mener også at det ikke er hensiktsmessig med en metodevurdering på dette feltet da listen over aktuelle tilstander stadig utvides. Fagmiljøene foreslo i stedet å bruke de tre metodevurderingene som Kunnskapssenteret allerede har utarbeidet, for henholdsvis kjønnsbestemmelse av foster (2016), påvisning av trisomi 21, 18 og 13 (2016) og ved Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide (2014).

I oppsummeringen av Kunnskapssenterets metodevurdering av NIPT for kjønnsbestemmelse av foster (2016) ble den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT for kjønnsbestemmelse beskrevet som svært høy.<sup>4</sup> Hvis metoden blir innført vil 42 av hundre gravide bærere av X-bundet sykdom unngå invasiv testing.

---

<sup>3</sup> <https://ukgtn.nhs.uk>

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

I Kunnskapssenterets metodevurdering av NIPT for påvisning av trisomi 21, 18 og 13 (2016) konkluderes det med at NIPT er mer treffsikker enn dagens KUB-test.<sup>5</sup>

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 Kunnskapssenterets metodevurdering av NIPD ved Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide (2014) konkluderer de med at det er sannsynlig at NIPD gir en svært treffsikker RhD-typing av fosteret. Kunnskapssenteret skriver at dokumentasjonen bak vurderingen er av høy kvalitet<sup>6</sup>, og i 2016 ble NIPD ved Rhesus typing av foster godkjent i Norge. Blodprøven blir tatt i uke 24, og man har da mulighet til å starte behandling med anti-D profylakse allerede under svangerskapet for å hindre sykdom hos barnet.

### 3. Anbefalt av referansegruppe i Helsedirektoratet

I brevet fra Helsedirektoratet datert 30.06.2017 står det at deres Bioreferansegruppe har diskutert kunnskapsgrunnlaget og har følgende kommentar:

*«I rapportene fra Kunnskapssenteret er det redegjort for sensitivitet og spesifisitet når NIPT/D brukes for ulike formål. Det er også gjort kostnadsvurderinger. Rapportene fra Kunnskapssenteret kan brukes som grunnlag for å vurdere godkjenning av NIPD ved monogen sykdom. Bioreferansegruppa er enige i at det ikke er hensiktsmessig å utføre en kunnskapsoppsummering for NIPD ved monogen sykdom. Det skjer noe nytt hele tiden og utviklingen er teknologidrevet.»*

#### **Bioreferansegruppas anbefaling:**

*Bioreferansegruppa anbefaler at NIPD godkjennes for bruk ved alvorlig, arvelig monogen sykdom. Bør tilbys når testen (NIPD) kan erstatte invasive undersøkelser. Det kan være aktuelt å gjøre analysen i utlandet.*

*Ultralydundersøkelse for å tidfeste svangerskapet og avklare antall foster kan gjøres rundt uke 10. Prøve til NIPD kan tas rundt uke 10 ved godkjent virksomhet.»*

### 4. Etske problemstillinger ved bruk av NIPD ved risiko for alvorlig, arvelig sykdom

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

<sup>5</sup> <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/ikke-invasiv-prenatal-testing-nipt-for-pavisning-av-trisomi-21-18-og-13>

<sup>6</sup> <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/rhesus-typing-av-foster-basert-pa-blodprove-fra-rhesus-negative-gravide>

åpent for alle mennesker, 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. Rådet mener at diskusjonen rundt sorteringssamfunnet er mindre relevant for NIPT for alvorlig, arvelig sykdom. Dette er en pasientgruppe som allerede får tilbud om fosterdiagnostikk og familiene har ofte mye kunnskap om den aktuelle sykdommen og bærerstatus i familien.

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> Et flertall av rådets medlemmer (13 medlemmer) anbefalte 4.10.2016 å innføre NIPT som screeningsmetode for trisomier, mens et mindretall på to medlemmer var imot.<sup>7</sup> Våren 2017 anbefalte et flertall av rådets medlemmer (12 medlemmer) å innføre NIPT ved kjønnsbestemmelse av foster ved høy risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom, mens et mindretall på ett medlem var imot.<sup>8</sup>

Bioteknologirådet publiserte en uttalelse om fosterdiagnostikk i 2015 hvor spørsmålet om NIPT bør tillates i fosterdiagnostikk og eventuelt til hvilke formål ble drøftet. Et av spørsmålene som var sentrale var om NIPT bør tillates til et begrenset formål, selv om det er mulig å finne ut mer ved å kartlegge hele arvematerialet til fosteret. Bioteknologirådet mente at «NIPT bør kunne nyttast for å undersøke fosteret etter dei kriteria som til ei kvar tid gjeld for fosterdiagnostikk». Videre understreket rådet at «[d]et er ein føresetnad at det er gjort gode valideringsstudiar, og at metodane elles fyller krava til metodegodkjenning i helsevesenet».

Det finnes ulike perspektiv på fosterdiagnostikk, slik Bioteknologirådet skrev i uttalelsen fra 2015:

Tilbudet om fosterdiagnostikk kan grunnleggjast på fleire måtar. Før var det meir vanleg å leggje vekt på at det var best for samfunnet, økonomisk eller på andre måtar, at det vart fødd færre barn med utviklingsavvik, dette er òg kjent som eugenikk eller arvehygiene. Men fosterdiagnostikk kan òg grunnleggjast med at omsynet til dei ufødde barna gjer at det er best å unngå at barn som må leve med store lidningar, blir fødde. Det kan og vere av omsyn til familien, som kanskje har andre barn og/eller er i ein vanskeleg livssituasjon.

Ein viktig samfunnsverdi er at kvart menneske sjølv skal få avgjere korleis det vil leve. Dersom ein legg vekt på autonomien, eller sjølvrådetten, til den gravide, blir det viktig at kvinna og/eller paret sjølv må kunne velje det dei meiner er best for seg og sin familie når det gjeld reproduksjon. Da bør dei få vite så mykje som mogleg om fosteret viss dei ønskjer det. Utfrå dette synet er det å ha ansvaret for eit barn med utviklingsavvik noko som påverkar livet til kvinna og familien så mykje at ho sjølv må få avgjere om ho vil bere fram barnet.

Eit anna ideal som står sterkt i Noreg, er idealet om eit samfunn der det er plass til alle. Det skal vere plass til alle uavhengig av om ein blir fødd med særskilt behov for hjelp eller med alvorlege sjukdommar. Dette idealet kjem òg til uttrykk i formålsparagrafen til bioteknologiloven. Nokon meiner det vil vere i strid med formålsparagrafen viss loven opnar

---

<sup>7</sup> <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2016/10/Fosterdiagnostikk-NIPT-for-%C3%A5-unders%C3%B8ke-trisomi-hos-fosteret.pdf>

<sup>8</sup> <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2017/02/Ikke-invasiv-prenatal-testing-NIPT-for-kj%C3%B8nnsbestemmelse-av-foster-ved-risiko-for-alvorlig-kj%C3%B8nnsbundet-sykdom.pdf>

for selektiv abort. Andre meiner at ein bør verne fosteret fordi det har ein eigenverdi, og derfor bør setje grenser for selektiv abort, ein tanke som står sterkt i blant anna kristen etikk.

Nokre som lever med ein tilstand som gir tilgang til abort etter fosterdiagnostikk, gir uttrykk for at dei kjenner seg uønskte, krenkte eller stigmatiserte på grunn av praksisen med selektiv abort. Men argumentet om stigmatisering kan òg verke andre veggen, ved at dei som vel fosterdiagnostikk, blir sett på som egoistiske og tekne for å rangere folk med funksjonshemmingar under funksjonsfriske.

Helsevesenet skal leggje til rette for at foreldra kan velje om dei vil få fosteret testa og velje kva dei vil gjere viss fosteret har ein alvorleg sjukdom eller tilstand. Likevel kan nokon oppfatte eit tilbod frå det offentlege som noko helsevesenet tilrår, og som dei bør ta imot. Nokon kan òg oppfatte det som at det er forventa at dei skal ta abort viss fosteret til dømes har Downs syndrom. Ein annan måte å sjå det på er at foreldra får informasjon som gjer at dei kan førebu seg på tilstanden til barnet når det blir fødd, og at det er eit gode at dei gravide kan ta velinformerte val.

At gravide sjølve skal ha rett til å velje, talar for at tilbodet om fosterdiagnostikk bør vere så omfattande som mogleg. Men viss dei fleste gravide vel å ikkje få barn med ein viss tilstand, vil det bli fødd færre barn med denne tilstanden. Det kan bli oppfatta som systematisk sortering. Summen av dei individuelle vala kan såleis føre til utilsikta og uønskte konsekvensar for storsamfunnet, og det kan skje utan at det var intensjonen til dei som valde bort foster med denne eigenskapen. Autonomien til dei gravide kan på denne måten komme i konflikt med prinsippet om at samfunnet skal ha plass til alle, og inga lovgiving kan ivareta begge omsyna like godt.

Dersom helsevesenet skal tilby fosterdiagnostikk, vil en ønske å benytte den metoden som er mest treffsikker. Det er dessuten et mål å få færrest mulige morkake- og fostervannsprøver fordi prøvene gir en risiko for spontanabort på 0,5 – 1 prosent. Det er òg et mål at færrest mulige skal bli engstelige ved at de får påvist høy risiko uten at fosteret er sykt.

Bioteknologirådet la i 2015 vekt på at den gravide/paret selv skal få velge hva som er best for deres familie med tanke på reproduksjon. Samtidig bør fosterdiagnostikk være et tilbud, og ikke noe den gravide / paret oppfatter som noe styresmaktene anbefaler.

Et annet moment er at med NIPD kan man finne ut mer enn om fosteret har en alvorlig, arvelig sykdom. Man kan finne flere andre kromosomfeil og slå fast kjønnnet, og det er mulig å kartlegge hele DNA-et til fosteret. I dag må en ta morkake- eller fostervannsprøve for å få til dette, mens NIPD er en enkel blodprøve som kan tas tidligere i svangerskapet, og som en kan få svar på før grensa for sjølvbestemt abort.

NIPD er en mindre belastende metode enn invasive tester, og det kan føre til et økt press om å teste fosteret for alvorlig sykdom. Det er også et argument at økende bruk av NIPD/T i fosterdiagnostikken kan føre til et skråplan der det blir lettere å utvide testingen til andre tilstander. På en annen side er fosterdiagnostikk strengt regulert i dag, og det bør være mulig å avgrense analysene til å analysere det man ønsker.

NIPD har flere fordeler i forhold til de invasive testene morkake- og fostervannsprøve. NIPD medfører ingen risiko for spontanabort, kan tas tidlig i svangerskapet, prøvetakingen er tilnærmet smertefri og kan gi raskere svare enn de invasive testene. Dersom det gjøres funn som gir grunnlag for abort vil tidlig diagnostikk medføre en mindre fysisk belastende abortmetode, enn om svaret kommer sent i svangerskapet. Ved dagens praksis med invasive tester får den gravide kvinnen svar på om barnet har en alvorlig, arvelig sykdom senere i svangerskapet. Det gjør at den fysiske og psykiske belastningen kvinnen og familien må gjennom er stor.

#### **4.1. Dagens retningslinjer om vilkår for fosterdiagnostikk**

Fosterdiagnostikk kan etter bioteknologiloven kun utføres når det foreligger indikasjon for fosterdiagnostikk. Indikasjoner for fosterdiagnostikk er omtalt i Ot.prp.nr. 64 (2002-2003) side 68 samt i Helsedirektoratets informasjonsbrosjyre til gravide, IS-1313, som angir følgende situasjoner hvor fosterdiagnostikk kan tilbys:<sup>9</sup>

- Gravide som vil være 38 år eller eldre ved termin.
- Gravide, i de tilfeller der kvinnen selv eller hennes partner tidligere har fått et barn eller foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik. Et eksempel er kromosomfeil.
- Har økt risiko for alvorlig sykdom hos fosteret, dersom tilstanden kan påvises. Eksempler er en del arvelige sykdommer.
- Bruker medisiner som kan skade fosteret, for eksempel ved epilepsi hos mor.
- Gravide som har fått påvist tegn til utviklingsavvik hos fosteret ved en ultralydundersøkelse.
- I spesielle tilfeller, gravide som er i en vanskelig livssituasjon og mener at de ikke vil klare den ekstra belastning.

Bioteknologiloven regulerer ikke i hvilke tilfeller gravide skal gis tilbud om fosterdiagnostikk og i retningslinjene til Helsedirektoratet står det ikke hva som skal regnes som så alvorlig at det gir tilgang til fosterdiagnostikk. Abortlovens § 2 tredje ledd bokstav c sier at senabort tillates utover uke 12 om «det er stor fare for at barnet kan få alvorlig sykdom», men det defineres ikke hva som menes med alvorlig sykdom. I henhold til §2 tredje ledd bokstav a og b kan en kvinne få senabort også når svangerskapet vil utgjøre en rimelig belastning eller vil sette kvinnen i en vanskelig livssituasjon, og det skal legges vesentlig vekt på hvordan kvinnen selv bedømmer sin situasjon. Kravet til alvorlig sykdom er da ikke til stede.

I søknaden fra Helsedepartementet søkes det om en bred tillatelse for å ta i bruk NIPD for alvorlige, genetiske sykdommer. Et spørsmål er om NIPD er en bedre metode for å teste for sykdommer det allerede testes for i dag, eller om NIPD kan åpne opp for at det testes for flere sykdommer enn dagens praksis.

Det kan være vanskelig å sette grensen for når fostervannsdagnostikk for alvorlig sykdom skal kunne brukes og når det ikke skal kunne brukes. Blant annet tillater noen land at det gjøres såkalt preimplantasjonsdiagnostikk, hvor embryo gentestes før innsetting i livmor, ved høy risiko for arvelig brystkreft. Slike søknader innvilges ikke i Norge. Det er også omdiskutert i hvilke tilfeller det skal tilbys fosterdiagnostikk for sykdommer som først slår ut sent i livet. I dag tilbys den gravide kvinnen

---

<sup>9</sup> <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/218/Informasjon-til-gravide-om-fosterdiagnostikk-IS-1313.pdf>

fosterdiagnostikk hvis familiehistorien tilsier at det er økt risiko for alvorlig, genetisk sykdom. Ulike mennesker kan ha ulik oppfatning av hva som er en alvorlig sykdom. I tillegg endres forståelsen av hvor alvorlig en sykdom er over tid, blant annet i takt med behandlingsmulighetene. Ett argument for en streng fosterdiagnostikk er bekymring for den såkalte skråplaneffekten, altså at det å tillate enkelte alvorlige sykdommer på sikt kan føre til at man tillater behandlingen for stadig flere sykdommer og tilstander som er mindre alvorlige.

## **5. Bioteknologirådets tilråding:**

Når det gjelder bruk av NIPD for alvorlig, arvelig sykdommer, mener et samlet Bioteknologiråd at en forutsetning er at den aktuelle testen for sykdommen har en presisjon som er lik eller bedre enn de invasive metodene.

Bioteknologirådets medlemmer Inge Lorange Backer, Petter Frost, Kristin Halvorsen, Arne Holst-Jensen, Raino Malnes, Bjørn Myskja, Benedicte Paus, Bente Sandvig, Birgit Skarstein, Nils Vagstad, Dag Inge Våge og Fern Wickson anbefaler at NIPD tas i bruk ved høy risiko for alvorlig, arvelig sykdom. Med dette sikter disse medlemmene til situasjoner der en eller begge av et par har eller er bærere av alvorlig sykdom eller kromosomal sykdom og det er fare for at sykdommen kan overføres til et kommende barn. Disse medlemmene legger vekt på at de som skal ta fosterdiagnostikk bør få tilgang på de beste metodene. Disse medlemmene legger også vekt på at den nye testen kan tas tidlig i svangerskapet slik at belastningene for kvinnen og familien reduseres vesentlig.

Medlemmene Gunnar Heiene, Bjørn Hofmann og Bushra Ishaq er i prinsippet for å innføre NIPD for alvorlig, arvelig sykdom, men definisjonen av alvorlig, arvelig sykdom er uklar og praktiseres i dag svært ulikt. Eksempelvis gjøres det i dag fosterdiagnostikk for tilstander som ikke regnes som alvorlige, og der det er liten sannsynlighet for at barnet blir sykt (lav penetrans) og uklart hvor sykt barnet eventuelt blir (ekspressivitet). Før NIPD kan tas i bruk må tolkningene av alvorlig, arvelig sykdom klargjøres og samstemmes.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen  
leder

Ole Johan Borge  
direktør

Saksbehandler: Elisabeth Gråbøl-Undersrud, seniorrådgiver