

Helse- og omsorgsdepartementet  
Postboks 8011 Dep  
0030 OSLO

Deres ref.:  
Vår ref.: 17/10938-6  
Saksbehandler: Anne Forus  
Dato: 17.01.2018

## **Helsedirektoratets tilrådning: Bruk av NIPD ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom**

Helsedirektoratet viser til departementets brev datert 19. april 2017. Departementet finner det hensiktsmessig selv å behandle spørsmål om godkjenning for bruk av NIPT/NIPD ved alvorlig kjønnsbundet sykdom og alvorlig, arvelig monogen sykdom. Departementet ber samtidig om Helsedirektoratets tilrådning i spørsmål om NIPT/NIPD skal godkjennes for disse formålene.

Helsedirektoratet gir her tilrådning om bruk av NIPD når det er risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret. I vedlegget til dette brevet gjør vi nærmere rede for prosess og grunnlag for tilrådingen. Tilrådning om bruk av NIPD ved alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom er sendt i eget brev.

### **Helsedirektoratets vurdering og tilrådning**

**Dagens tilbud:** Ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret får den gravide tilbud om målrettet genetisk analyse av morkakeprøve etter uke 10 eller fostervannsprøve etter uke 15. Morkakeprøve og fostervannsprøve er invasive undersøkelser, og det er en risiko for prosedyrerelatert spontanabort etter inngrepet. Risiko er 0.5 -1 %.

### **NIPD for alvorlig arvelig monogen sykdom:**

NIPD kan etableres slik at analysen har spesifisitet og sensitivitet tilsvarende en diagnostisk test. Testen kan da erstatte morkakeprøve og fostervannsprøve for noen alvorlige, arvelige monogene tilstander. Foreløpig har metoden et begrenset anvendelsesområde. NIPD kan stort sett bare brukes når det er far som har den aktuelle mutasjonen/genfeilen det undersøkes for.

### **Helsedirektoratets tilrådning til Helse- og omsorgsdepartementet:**

Helsedirektoratet anbefaler at NIPD godkjennes som fosterdiagnostisk metode til bruk når det er økt risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret.

NIPD kan gi et diagnostisk svar. For en del tilstander kan NIPD erstatte morkakeprøve eller fostervannsprøve. NIPD er til nå etablert bare for noen spesifikke alvorlige, monogene tilstander, men dette vil trolig endre seg med tiden.

### **Hovedargumentene for Helsedirektoratets tilrådning:**

- Gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk pga. risiko for alvorlig, arvelig sykdom hos fosteret bør få tilbud om en risikofri metode når det er mulig. Godkjenning av NIPD vil føre til at en del

#### **Helsedirektoratet**

Avdeling bioteknologi og helserett  
Anne Forus, tlf.: +4724163199

Postboks 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo • Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo • Tlf.: 810 20 050  
Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • [postmottak@helsedir.no](mailto:postmottak@helsedir.no) • [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

gravide med denne indikasjonen for fosterdiagnostikk kan unngå invasiv undersøkelse.

- Godkjenning av metoden fører ikke til endring i indikasjoner for fosterdiagnostikk. Gravide som får tilbud om fosterdiagnostikk fordi de har risiko for å få barn med alvorlig, arvelig monogen sykdom, har allerede tilbud om fosterdiagnostikk ved hjelp av morkakeprøve eller fostervannsprøve.

#### **Anbefalinger for bruk av metoden:**

- NIPD for alvorlig, arvelig monogen sykdom tilbys gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk der NIPD har diagnostisk spesifisitet og sensitivitet. I slike tilfeller kan NIPD avklare om fosteret har den aktuelle tilstanden eller ikke<sup>1</sup>.
- Når det er mulig å tilby NIPD bør den gravide få velge om hun ønsker dette eller en invasiv prøve. Den gravide må få god veiledning om de aktuelle alternativene.
- Analysene som tilbys må være dokumenterte og validerte. Rutiner for validering av testen bør utarbeides i samarbeid med fagmiljøene.
- Rutiner og eventuell infrastruktur for prøvetaking og analyse må etableres før et eventuelt tilbud om NIPD for gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk pga. økt risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom. Det kan være aktuelt å få analyser utført ved ett utenlandsk laboratorium. Vi forutsetter at virksomhetene som godkjennes for fosterdiagnostikk ved hjelp av NIPD samordner sine rutiner og finner en felles løsning.
- Hvis analysetilbud skal bygges opp i Norge bør det ses i sammenheng med NIPT/D for andre indikasjoner og foregå på ett sted.
- Ultralydundersøkelse for å datere svangerskapet og avklare antall foster kan gjøres før eller i uke 10. Ultralydundersøkelsen utføres samtidig som blodprøven tas, eller i forkant. Ordningen bør kunne tilpasses lokale forhold, men en medisinskgenetisk avdeling/godkjent virksomhet må være ansvarlig for å rekvirere prøven.
- Medisinskgenetisk avdeling mottar prøvesvar og formidler til pasienten. Hvis NIPD viser at fosteret er affisert kan det i noen tilfeller være aktuelt å henvise til videre oppfølging ved fostermedisinsk avdeling.

Mer utfyllende informasjon om beslutningsgrunnlag og Helsedirektoratets anbefalinger fremgår av vedlegget.

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.  
direktør

Anne Louise Valle

---

<sup>1</sup> I noen få tilfeller der NIPD påviser genfeil hos fosteret kan det være nødvendig å gjøre en oppfølgende invasiv undersøkelse for å endelig avklare om fosteret har den aktuelle tilstanden. Gjelder for eksempel ved Cystisk fibrose. Dette er nærmere omtalt i vedlegget.

Avdelingsdirektør

*Dokumentet er godkjent elektronisk*

## Vedlegg HOD, sak 17/10938 dok.6

### NIPD ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom. Mer utfyllende om saksgang og bakgrunn for Helsedirektoratets anbefalinger

#### Innledning

NIPD/T – ikke-invasiv prenatal diagnostikk/testing - gjør det mulig å få informasjon om genetiske egenskaper hos fosteret ved analyse av fritt fosterDNA (ffDNA) i en blodprøve tatt fra mor. I dette notatet diskuterer vi bruk av NIPD som fosterdiagnostisk undersøkelse når den gravide har økt risiko for å få et barn med alvorlig, arvelig monogen sykdom<sup>1</sup>.

NIPD er foreløpig bare aktuelt for noen få spesifikke alvorlige, arvelige monogene sykdommer/problemstillinger. Ved dominant arvelig sykdom kan NIPD erstatte morkakeprøver og fostervannsprøver, og ved recessiv arvelig sykdom kan invasive prøver i en del tilfeller unngås. Morkakeprøver og fostervannsprøver gir en prosedyrerelatert risiko for spontanabort på 0.5-1 %.

#### Innhold:

1. Oversikt over saksgang/prosess
2. Kort om metoden
3. Kunnskapsgrunnlag
4. Kort om Bioteknologirådets uttalelse
5. Innspill og råd fra Bioreferansegruppa
6. Tilbud om NIPD i andre lands helsetjeneste
7. Utfyllende om Helsedirektoratets tilrådning

---

<sup>1</sup> Monogen sykdom er sykdom som kan knyttes til genfeil / mutasjon i ett bestemt gen. Også kalt enkeltgensykdom.

## 1. Oversikt over saksgang i Nye metoder og prosess

### Nye metoder;

- Forslag fra Hdir om metodevurdering ble sendt til Bestillerforum i juni 2013
- Bestillerforum ba Kunnskapssenteret ved FHI om å utføre fullstendige metodevurderinger for bruk av NIPT/NIPD.
- På Bestillerforum RHF den 17.02.2014 ble det besluttet at spørsmålstillingen om bruk av metoden for Rhesus-typing av fostret prioriteres som et deloppdrag med forventet ferdigstillelse før sommeren 2014.

Kunnskapssenteret har delt opp det videre arbeidet med oppdraget i ytterligere tre deloppdrag; Ikke invasiv prenatal testing(NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster, NIPT for å undersøke enkeltgesykdommer hos foster og NIPT for påvisning av trisomi 21, 18 og 13<sup>2</sup>.

- Kunnskapssenteret ved FHI har gjennomført tre metodevurderinger som gjelder bruk av NIPT/NIPD for ulike formål.
- Helsedirektoratet var i dialog med Kunnskapssenteret ved FHI før oppstart av metodevurdering for NIPD ved alvorlig, arvelig monogen sykdom. FHI og Helsedirektoratet var enige om at det ikke var hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for NIPD, og anbefalte Bestillerforum om å trekke tilbake oppdraget.
- Beslutning fra Bestillerforum 24. april 2017: «*Hurtig metodevurdering av NIPT for å undersøke enkeltgesykdommer hos foster gjennomføres ikke ved Folkehelseinstituttet*».

### Prosess for vurdering av spørsmål om godkjenning

- *HOD skal vurdere spørsmål om godkjenning*  
I brev datert 19. april 2017 informerte Helse- og omsorgsdepartementet om at departementet skal avgjøre om NIPD kan godkjennes for bruk ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom (NIPD). Departementet ber Helsedirektoratet om å utrede sakene og gi en tilråding.
- Helsedirektoratet skaffer beslutningsgrunnlag og innhenter bl.a. råd fra Bioreferansegruppa og Bioteknologirådet.
- Spørsmål om bruk av NIPD ved alvorlig arvelig monogen sykdom ble diskutert i møte med Bioreferansegruppa 1. juni 2017, se punkt 5.

---

<sup>2</sup> <https://nyemetoder.no/metoder/fosterdiagnostikk-basert-pa-fosterdna-i-den-gravidens-blod>

- Bioteknologirådet skal uttale seg om etiske og samfunnsmessige aspekter ved å ta i bruk metoden. Helse- og omsorgsdepartementet sendte saken til Bioteknologirådet for uttalelse 30.06.2017. Bioteknologirådet uttalelse om bruk av NIPD ved alvorlig arvelig monogen sykdom kom i brev datert 20.09.2017.
- Helse- og omsorgsdepartementet skal vurdere om NIPD skal godkjennes som fosterdiagnostisk metode til bruk ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom.
- Hvis NIPD blir godkjent for dette formålet skal Beslutningsforum avgjøre om metoden skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten<sup>3</sup>.

## 2. Kort om NIPD for alvorlig, arvelig monogen sykdom

Fosterdiagnostikk for alvorlig, arvelig monogen sykdom er aktuelt hvis mor eller far har en genfeil som kan gi alvorlig sykdom (dominant arvgang) eller hvis begge er bærere av en genfeil som kan gi alvorlig sykdom (recessiv arvgang). I de fleste tilfellene har en eller begge foreldrene fått påvist en sykdomsgivende genfeil. I dag får denne gruppen gravide tilbud om målrettet fosterdiagnostikk med morkakeprøve eller fostervannsprøve.

Sensitivitet og spesifisitet av NIPD ved alvorlig, arvelig monogen sykdom er avhengig av hvilke typer feil man ser etter. Resultatene er enklest å tolke hvis genfeil/mutasjon arves fra far.

NIPD for alvorlig, arvelig monogen sykdom kan bli så presis at den kan regnes som diagnostisk. Den mest omfattende dokumentasjonen og beskrivelsen vi har funnet om dette er fra Great Ormond Street Hospital (GOSH) i London. Her tilbys NIPD for flere alvorlige, arvelige monogene sykdommer bl. a. Cystisk fibrose, Duchenne og Beckers muskeldystrofi, Spinal muskelatrofi, *FGFR2*-relaterte kraniosynostosestilstander (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. Det stilles spesifikke krav til dokumentasjon<sup>4</sup>. Lenke: <https://ukgtn.nhs.uk/>.

Test for dominant sykdom kan p.t. tilbys hvis genfeil/mutasjon arves fra far eller for å utelukke risiko for sykdom pga. endringer i sædcellene (gonademosaiikk).

Ved test for recessiv sykdom må det være påvist bærertilstand hos begge foreldene. For noen analyser av recessive tilstander er det ulike tilleggskrav: Ved NIPD for Cystisk fibrose

<sup>3</sup> Tilsvarende som da NIPT for trisomier ble vurdert. Beslutningsforum fikk saken etter at HOD hadde godkjent metoden. Se beslutningen: <https://nyemetoder.no/nyheter/kan-bruke-blodprove-for-a-pavise-kromosomfeil>

<sup>4</sup> UKGTN vurderer blant annet dokumentasjon for analytisk, vitenskapelig og klinisk validitet av testen, om bruk av testen kan redusere behov for andre undersøkelser og om testsvar gi mulighet for oppfølging av affiserte familier. UKGTN utarbeider også retningslinjer for bruk av NIPT/NIPD for ulike tilstander. Se rapporten fra Nuffield Council og nettsiden <https://ukgtn.nhs.uk/>.

må genfeil/mutasjon i CFTR-genet hos mor være ulik mutasjon hos far, og far må ha en av ti kjente genfeil/mutasjoner<sup>5</sup>. Tilleggskrav gjelder også ved NIPD for noen andre tilstander<sup>6</sup>.

I noen tilfeller kan NIPD erstatte morkakeprøve eller fostervannsprøve. I andre tilfeller, for eksempel ved NIPD for Cystisk fibrose, vil NIPD bare avklare om fosteret har arvet et mutert gen fra far. Hvis NIPD påviser genfeil/mutasjon fra far kan det være nødvendig å følge opp med morkakeprøve for å avklare om foster også har arvet genfeil/mutasjon fra mor.

NIPD brukes vanligvis ikke ved tvillingsvangerskap fordi det kan være vanskelig å avgjøre hvilket foster som er affisert. NIPD ved tvillingsvangerskap kan likevel være nyttig hvis sykdommen som det testes for er assosiert med spesifikke utviklingsavvik som det er mulig å påvise ved ultralydundersøkelse<sup>7</sup>, <sup>8</sup>. Det kan også være mulig å bruke NIPD hvis tvillingene har felles morkake – da vil testresultatet gjelde begge fostrene (eneggede tvillinger).

Hvis tvillingene ikke har felles morkake kan NIPD(T) brukes for å utelukke at fostrene har tilstanden det testes for. Hvis NIPD er testpositiv – dvs. at den viser at ett eller begge fostrene er affisert, må dette ev. følges opp med en invasiv prøve.

### 3. Kunnskapsgrunnlaget

Som nevnt over hadde Bestillerforum opprinnelig bedt om en fullstendig metodevurdering. Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret diskuterte saken, og var enige om at det vil være vanskelig å finne mange nok studier til å gi et godt grunnlag for metodevurderingen. Litteraturen som foreligger egner seg ikke for kunnskapsoppsummering. Det finnes heller ikke kunnskapsoppsummeringer fra andre land. Metodevurderingene som er utarbeidet er relevante.

Kunnskapssenteret ved FHI kontaktet flere fagpersoner ved Oslo universitetssykehus og St. Olavs hospital for å diskutere saken. Fagpersonene mente at det ikke ville være hensiktsmessig å gjøre en omfattende metodevurdering for NIPD ved alvorlig, arvelig monogen sykdom. Listen over aktuelle tilstander vil stadig utvides, og en metodevurdering om dette temaet kan tenkes aldri å bli ferdig. Fagpersonene foreslo i stedet å bruke de metodevurderingene som allerede er utarbeidet om NIPT.

*Bioreferansegruppa diskutert kunnskapsgrunnlaget på møtet 1. juni 2017 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 alvorlig, arvelig monogen sykdom.

Bioreferansegruppa er enige i at det ikke er hensiktsmessig å utføre en

<sup>5</sup> [http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/789248/nipd\\_cf\\_paternal\\_exclusion\\_v8.pdf](http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/789248/nipd_cf_paternal_exclusion_v8.pdf). Ved paternell eksklusjonstest, som betyr å utelukke at foster har arvet genfeilen/mutasjon fra far, kan det være nødvendig å følge opp med en invasiv test

<sup>6</sup> [http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/764746/nipd\\_cah\\_rhdo\\_v8.pdf](http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/764746/nipd_cah_rhdo_v8.pdf)

<sup>7</sup> [http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/764057/nipd\\_june\\_2016.pdf](http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/764057/nipd_june_2016.pdf)

<sup>8</sup> Se for eksempel rapporten Non-invasive prenatal testing: ethical issues, Nuffield Council of Bioethics March 2017

kunnskapsoppsummering for NIPD ved monogen sykdom. Det skjer noe nytt hele tiden og utviklingen er teknologidrevet.

Lenker til rapportene fra Kunnskapssenteret:

<https://www.fhi.no/publ/2016/ikke-invasiv-prenatal-testing-nipt-for-kjønnsbestemmelse-av-foster.-metodev/><sup>9</sup>

<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/ikke-invasiv-prenatal-testing-nipt-for-pavisning-av-trisomi-21-18-og-13><sup>10</sup>

<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/rhesus-typing-av-foster-basert-pa-blodprove-fra-rhesus-negative-gravide><sup>11</sup>

Dokumentasjon for testene beskrevet under punkt 2 regnes også som en del av kunnskapsgrunnlaget. Det stilles spesifikke dokumentasjonskrav til den enkelte testen før den godkjennes for bruk.

#### 4. Oppsummering av Bioteknologirådets uttalelse

Bioteknologirådet uttalte seg om saken i brev datert 20. september 2017.

*Et flertall i Bioteknologirådet (12 medlemmer) anbefaler «...at NIPD tas i bruk ved høy risiko for alvorlig, arvelig sykdom. Med dettesikter disse medlemmene til situasjoner der en eller begge av et par har eller er bærer 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».*

*Et mindretall i Bioteknologirådet (tre medlemmer) «... er i prinsippet for å innføre NIPD for alvorlig, arvelig sykdom, men definisjonen av alvorlig, arvelig sykdom 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 tolkningen av alvorlig, arvelig sykdom klargjøres og samstemmes».*

Et samlet Bioteknologiråd mener at bruk av NIPD for alvorlig, arvelig sykdom forutsetter at den aktuelle testen har en presisjon som er lik eller bedre enn de invasive metodene.

Bioteknologirådet stiller spørsmål om NIPD kan åpne opp for at det testes for flere

<sup>9</sup> Ormstad SS, Stoinska-Schneider A, Solberg B, Fure B, Juvet LK. Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster. Metodevurdering, Folkehelseinstituttet. Oppsummert forskning Desember 2016.

<sup>10</sup> Juvet LK, Ormstad SS, Schneider AS, Solberg B, Arentz-Hansen H, Kvamme MK, Fure B. Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13. Rapport fra Folkehelseinstituttet – 2016.

<sup>11</sup> 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 - Metodevurdering nr. 25 - 2014.



sykdommer enn ved dagens praksis. Begrepet «alvorlig, arvelig sykdom» kan oppfattes ulikt, og det kan være vanskelig å sette grense for når fosterdiagnostikk skal kunne brukes og når det ikke skal brukes. I retningslinjer for fosterdiagnostikk er det ikke klart hva som skal regnes som så alvorlig at det gir tilgang til fosterdiagnostikk. I tillegg endres forståelsen av hvor alvorlig en sykdom er over tid.

*Helsedirektoratets kommentar:*

Helsedirektoratet vil peke på at kriteriene for fosterdiagnostikk ikke endres ved ev. innføring av NIPD. NIPD er aktuelt for gravide som har risiko for å få et barn med alvorlig, arvelig monogen sykdom. Innføring av en risikofri fosterdiagnostisk metode kan føre til at noen flere gravide med denne indikasjonen for fosterdiagnostikk velger å ta i mot tilbudet<sup>12</sup>.

NIPD kan i dag erstatte morkakeprøver eller fostervannsprøver ved noen helt spesifikke tilstander/problemstillinger, se pkt. 2. Bioreferansegruppa peker på at tilstandene som det er aktuelt å tilby fosterdiagnostikk for er så alvorlige at spørsmål om svangerskapsavbrudd er relevant.

Virksomhetene som er godkjent for fosterdiagnostikk sender hvert år inn rapporter til Helsedirektoratet. Rapportene viser at antall gravide som får fosterdiagnostikk fordi det er risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret har vært relativt stabilt de siste tre årene (2013, 2014 og 2015<sup>13</sup>): Det er gjort fosterdiagnostikk på indikasjon «Foreldre som tidligere har fått barn med alvorlig arvelig sykdom som kan diagnostiseres i fosterlivet» i henholdsvis 98, 94, og 83 svangerskap.

## 5. Innspill og råd fra Bioreferansegruppa

Bruk av NIPT ved alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom ble diskutert i møte med Bioreferansegruppa 1. juni 2017. Oppsummering av diskusjonen og tilrådning:

- Sensitivitet og spesifisitet av NIPD ved monogen sykdom er avhengig av hvilke typer feil man ser etter. Enklest hvis genfeil/mutasjon arves fra far.
- NIPD er en sensitiv metode ved tilstander som skyldes gonademosaiikk og genfeil/mutasjoner som nedarves fra far. Alvorlighet av sykdommene: Veldig ofte store psykiske og fysiske utviklingsavvik. Noen er dødelige. Tilstandene er så alvorlige at spørsmål om svangerskapsavbrudd er relevant.
- Hvis NIPD godkjennes for bruk ved monogen sykdom kan man unngå invasiv undersøkelse. Testene må valideres, og det kan være aktuelt å gjøre dette gjennom Skandinavisk samarbeid.

<sup>12</sup> Se for eksempel referanser i rapporten Non invasive prenatal testing: ethical issues, fra Nuffield Council of Bioethics fra mars 2017.

<sup>13</sup> Tall fra rapportene som Helsedirektoratet mottar, jf. § 7-2 i bioteknologiloven. Tall for 2016 kommer i løpet av høsten 2017.

- *Bioreferansegruppas anbefalinger:* NIPD godkjennes for bruk ved alvorlig, arvelig monogen sykdom. Bør tilbys når testen (NIPD) kan erstatte invasive undersøkelser. Aktuelt å gjøre analysen i utlandet. Ultralydundersøkelse rundt uke 10 for å tidfeste svangerskapet og avklare antall foster. Prøve til NIPD tas rundt uke 10 ved godkjent virksomhet.
- Ultralydundersøkelse for å datere svangerskapet og avklare antall foster kan gjøres før eller i uke 10. Ultralydundersøkelsen utføres samtidig som blodprøven tas, ev. i forkant.

Ultralydundersøkelse i uke 10 kan ev. utføres ved lokalsykehus eller hos lokal gynekolog dersom det er mest praktisk. Blodprøver til NIPD tas ved virksomhet godkjent for fosterdiagnostikk rundt uke 10. Ordningen bør kunne tilpasses lokale forhold, men en medisinskgenetisk avdeling/godkjent virksomhet må være ansvarlig for å rekvirere prøven.

Hvis NIPD viser at fosteret er affisert kan det i noen tilfeller være aktuelt å henvise til videre oppfølging ved fostermedisinsk avdeling.

- Kvinnene bør få velge om de ønsker NIPD eller en invasiv prøve.

## 6. Tilbud om NIPD i andre lands helsetjeneste

Fosterdiagnostikk for å påvise eller utelukke alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret er bare aktuelt ved medisinsk indikasjon (kjent risiko). Som nevnt under pkt. 2. har testen fremdeles et begrenset bruksområde.

Praksis i Storbritannia er beskrevet under pkt. 2.

Vi har vært i kontakt med flere utenlandske fagmiljøer for å få informasjon om bruk av NIPD. I følge laboratorieleder ved Medisinskgenetisk avdeling, Universitetssykehuset i Nijmegen<sup>14</sup>, er det ingen sykehuslaboratorier/avdelinger i Nederland som har satt opp NIPD. Det er heller ingen som planlegger å validere slike tester hos seg.

Ifølge fagpersoner ved Avdeling for klinisk genetikk, Karolinska sjukhuset i Stockholm<sup>15</sup> er det ingen medisinskgenetiske avdelinger i Sverige som rutinemessig tilbyr NIPD. Fagpersonene kjenner heller ikke til at det finnes et slikt tilbud i noen av de andre skandinaviske landene. Det kan forekomme enkelttilfeller hvor gravide i Sverige får tilbud om NIPD, men da gjennom kontakt med et laboratorium i utlandet, for eksempel London. Sverige har som kjent ikke regler om godkjenning av metoder for fosterdiagnostikk slik vi har i Norge, og heller ikke krav om godkjenning av virksomheter.

<sup>14</sup> Laboratorieleder ved Roland van Soest, Radboud University Medical Center - Klinisch Genetisch Centrum Nijmegen, i e-post til saksbehandler.

<sup>15</sup> Genetisk veileder Charlotta Ingvoldstad Malmgren og Prof. Erik Iwarson, i e-post til saksbehandler.

Det ser foreløpig ut til at svært få sykehuslaboratorier/avdelinger i Europa har satt opp NIPD som et rutinemessig diagnostisk alternativ til morkakeprøve eller fostervannsprøve. GOSH i UK ser ut til å være en av få offentlige virksomheter som har et slikt tilbud.

## 7. Utfyllende om Helsedirektoratets tilråkning

Helsedirektoratets utgangspunkt for å gi råd om godkjenning av NIPD er gjeldende kriterier for fosterdiagnostikk. Gravide med risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret får allerede tilbud om fosterdiagnostikk ved hjelp av morkakeprøve eller fostervannsprøve. Det er denne gruppen gravide som er aktuelle for NIPD.

I de fleste tilfeller er sykdomsrisiko kjent, og den gravide/paret har allerede vært til veiledning ved en medisinskgenetisk avdeling.

NIPD for alvorlig, arvelig monogen sykdom er en test med høy spesifisitet og sensitivitet. Testen medfører ingen risiko for spontanabort.

Foreløpig er anvendelsesområde for testen begrenset, se pkt. 2. NIPD er foreløpig bare tilgjengelig for noen spesifikke tilstander. Ved virksomhetene som har mest erfaring med bruk av NIPD ved monogen sykdom brukes testen bare når analysen kan gi svar med diagnostisk nøyaktighet. I mange tilfeller kan NIPD erstatte morkakeprøve og fostervannsprøve. En eventuell godkjenning av NIPD for alvorlig, arvelig monogen sykdom vil gi en gruppe gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk mulighet for å velge en risikofri metode. Hvis det ikke finnes tilgjengelig en validert NIPD eller det er vanskelig å skreddersy en analyse (for eksempel ved dominant arv fra mor) vil tilbudet fremdeles være morkakeprøve eller fostervannsprøve.

Vi anbefaler at NIPD godkjennes for bruk ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret. NIPD kan få så høy sensitivitet og spesifisitet at testen kan erstatte morkakeprøve og fostervannsprøve. Helsedirektoratet mener det er riktig å ta i bruk NIPD innen fosterdiagnostikk når testen kan erstatte morkakeprøve og fostervannsprøve, og dermed utelukke risiko for spontanabort. De gravide det gjelder får da mulighet til å velge en risikofri test. Det bør også være mulig å bruke NIPD der testpositiv NIPD ev. må følges opp med invasive undersøkelser for å bekrefte eller avkrefte om fosteret er affisert. Et eksempel er test for Cystisk Fibrose, som nevnt under pkt. 2.

Den gravide bør få velge om de ønsker NIPD eller invasiv test. Det er en forutsetning at den gravide får god informasjon og veiledning om de ulike alternativene.

Godkjenning av metoden er en forutsetning for at virksomhetene kan godkjennes for å rekvirere testen. Virksomhetsgodkjenning er nødvendig selv om analysene ev. blir utført i utlandet.

### *Ultralydundersøkelse*

Fagmiljøene har uttalt at det ved NIPD for monogen sykdom bør gjøres en enkel ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet for å datere, telle antall fostre, og se at foster(ene) lever. Undersøkelsen kan gjøres rundt uke 10 eller tidligere, slik at blodprøven kan tas rundt uke 10.

Rundskriv med veiledende retningslinjer om bruk av ultralyd i svangerskapsomsorgen<sup>16</sup> pkt.1.3.1 5 sier at «Når det foreligger indikasjon for fosterdiagnostikk, bør det gis tilbud om fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet. Fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse må ikke utelukke tilbud om annen prenatal diagnostikk». Den fosterdiagnostiske ultralydundersøkelsen skal utføres ved godkjent virksomhet. I praksis skjer dette som regel i uke 11-13 hvis det er hensiktsmessig. Innføring av NIPD for alvorlig, arvelig monogen sykdom vil ikke innebære noen endringer i denne praksisen.

#### *Validering og dokumentasjon*

I beskrivelse av NIPD i punkt 2 framgår det at Great Ormond Street Hospital i London bare tilbyr NIPD i tilfeller hvor resultatet kan regnes som diagnostisk, dvs. at sensitivitet og spesifisitet for den enkelte analysen er så god at den kan erstatte en invasiv test. Bioreferansegruppa mener at dette må være en forutsetning for hver enkelt test som tas i bruk.

Nye NIPD-analyser for alvorlig, arvelig monogen sykdom må testes, valideres og dokumenteres grundig før de tas i bruk. Krav til dokumentasjon er uavhengig av om analysene utføres i Norge eller i utlandet. Dokumentasjonskrav og rutiner for validering bør vurderes i samarbeid med fagmiljøene. Ved ev. valg av analysested i utlandet vil validering av og dokumentasjon for testene som utføres være et sentralt vurderingstema.

Det er relevant å nevne at Hdir i forbindelse med implementeringen av persontilpasset medisin samarbeider med relevante fagmiljøer for å få etablert et system for validering av genetiske analyser. Det er ønskelig at dette systemet på sikt også omfatter NIPD for ulike monogene tilstander.

Tester som tas i bruk er omfattet av regelverk om medisinsk utstyr<sup>17</sup>.

#### *Praktisk tilrettelegging*

Rutiner og eventuell infrastruktur for prøvetaking og analyse må etableres før et eventuelt tilbud om NIPD for gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk pga. økt risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom. Det kan være aktuelt å få analyser utført ved ett utenlandsk laboratorium. Vi forutsetter at virksomhetene som godkjennes for fosterdiagnostikk ved hjelp av NIPD samordner sine rutiner og finner en felles løsning.

Ultralydundersøkelse for å datere svangerskapet og avklare antall foster kan gjøres før eller i uke 10. Ultralydundersøkelsen utføres samtidig som blodprøven tas, eller i forkant. Ordningen bør kunne tilpasses lokale forhold, men en medisinskgenetisk avdeling/godkjent virksomhet må være ansvarlig for å rekvirere prøven.

Medisinskgenetisk avdeling mottar prøvesvar og formidler til pasienten. Hvis NIPD viser at fosteret er affisert kan det i noen tilfeller være aktuelt å henvise til videre oppfølging

<sup>16</sup> IS 23/2004 fra Helsedirektoratet

<sup>17</sup> [https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2013-11-29-1373?q=medisinsk utstyr](https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2013-11-29-1373?q=medisinsk%20utstyr)  
[https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2005-12-15-1690?q=medisinsk utstyr](https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2005-12-15-1690?q=medisinsk%20utstyr)

ved fostermedisinsk avdeling.

Det kan være mulig å søke godkjenning for lokalsykehus som samarbeider med medisinskgenetisk avdeling slik at de kan ta blodprøveprøven og gjøre ultralydundersøkelse. Noen steder vil det være mest praktisk. Det forutsetter at den gravide tidligere har fått genetisk veiledning ved medisinskgenetisk avdeling.