

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Deres ref.: 17/48
Vår ref.: 12/9679-23
Saksbehandler: Anne Forus
Dato: 23.01.2017

Helsedirektoratets tilrådning: Bruk av Non-invasive prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 13, 18 og 21

Helsedirektoratet viser til departementets brev datert 3. januar 2017. I brevet fremgår det at departementet trekker tilbake sin tidligere delegasjon til å bestemme om denne konkrete metoden skal godkjennes etter bioteknologiloven § 4-2. Departementet ber samtidig om Helsedirektoratets tilrådning i spørsmål om godkjenning av metoden.

I vedlegget til dette brevet gjør vi nærmere rede for prosess og grunnlag for tilrådingen. Vi legger også ved den opprinnelige søknaden fra Universitetssykehuset Nord-Norge.

Helsedirektoratets vurdering og tilrådning:

Dagens tilbud: Gravide som er 38 år eller eldre ved termin eller av andre grunner har økt risiko for å ha et foster med utviklingsavvik får i dag tilbud om fosterdiagnostikk. Kombinasjon av fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i uke 12 og blodprøve (KUB) brukes i dag som primærtest når det er risiko for trisomier eller andre avvik som kan oppdages ved KUB.

Ved påvist høy risiko for trisomi (veiledende 1:250 eller høyere) får den gravide tilbud om morkakeprøve eller fostervannsprøve som sekundærtest for å bekrefte eller avkrefte risiko. Morkakeprøve og fostervannsprøve er invasive undersøkelser, og det er en risiko for prosedyrerelatert spontanabort etter inngrepet. Risiko er 0.5 -1 %.

Helsedirektoratets tilrådning til Helse- og omsorgsdepartementet:

Direktoratet anbefaler at NIPT for påvisning av trisomier godkjennes som metode etter bioteknologiloven § 4-2. Metoden bør godkjennes som alternativ til morkakeprøve eller fostervannsprøve når KUB viser høy estimert risiko for trisomi hos foster (veiledende 1:250 eller høyere).

Godkjenning av metoden fører ikke til endringer i indikasjoner for fosterdiagnostikk eller organiseringen av tilbudet. KUB vil, som i dag, være primærtest til gravide som er 38 år eller eldre ved termin, eller av andre grunner har økt risiko for å ha et foster med trisomi. NIPT erstatter morkakeprøve eller fostervannsprøve som sekundærtest når den gravide ønsker det.

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 • www.helsedirektoratet.no

Hovedargumentene for Helsedirektoratets tilrådning:

- NIPT er en test med høy spesifisitet og sensitivitet for påvisning av trisomi hos fosteret. Testen medfører ingen risiko for spontanabort, og er et trygt alternativ til morkakeprøve og fostervannsprøve. Helsedirektoratet mener det er etisk og medisinskfaglig problematisk å ikke innføre NIPT som alternativ sekundærtest når KUB viser høy risiko for trisomi hos fosteret (veiledende 1:250 eller høyere).
- Innføring av NIPT som alternativ sekundærtest til denne gruppen gravide vil føre til en betydelig reduksjon i antall invasive prøver og vil dermed også redusere antall prosedyrerelaterte spontanaborter.
- Direktoratet legger stor vekt på at NIPT som sekundærtest til gravide med høy estimert risiko for trisomi hos fosteret kan implementeres i det eksisterende tilbudet om fosterdiagnostikk. Denne modellen gir etter vår vurdering et forbedret tilbud, men fører ikke til andre vesentlige endringer.

Anbefalte vilkår for bruk av metoden:

- Metoden bør innføres med følgeevaluering, bl.a. for å få mer sikre tall på metodens sensitivitet og spesifisitet, og for å få erfaring med hvordan tilbudet fungerer i praksis.
- Den gravide bør kunne velge mellom NIPT og morkakeprøve/fostervannsprøve, men må veiledes godt om forskjellen på de to testene, bl.a. om risiko og treffsikkerhet. Det kan være aktuelt å tilby morkakeprøve/fostervannsprøve direkte til gravide med høyest risiko. Fagmiljøene er nærmest til å vurdere når dette er indisert.
- Tid fra KUB til prøvesvar fra NIPT foreligger bør være så kort som mulig.
- NIPT er basert på genomsekvenseringsteknologi og genererer genetisk informasjon om fosteret utover det som er formålet med undersøkelsen. Dette er sensitive data. Når resultat foreligger og ev. testpositivt resultat er verifisert med morkakeprøve eller fostervannsprøve bør genomsekvensen slettes eller anonymiseres.
- Infrastruktur for prøvetaking og analyse må etableres før et eventuelt tilbud om NIPT gis til målgruppen. Analyse av NIPT for trisomier bør ikke settes opp ved mer enn ett eller i høyden to laboratorier i Norge.
- Det kan være aktuelt å få analyser utført ved ett utenlandsk laboratorium inntil metoden er etablert i Norge, forutsatt at norske fagmiljøer får tilgang til data som er nødvendig for å evaluere metoden (testpositive, inkonklusive, falske testpositive etc.)
- NIPT bør ikke tilbys ved svangerskap med mer enn ett foster

Vennlig hilsen

Bjørn Guldvog e.f.
direktør

Johan Georg Røstad Torgersen
divisjonsdirektør

Dokumentet er godkjent elektronisk

Vedlegg HOD, sak 12/9679 dok. 22

Mer utfyllende om saksgang og bakgrunn for Helsedirektoratets anbefalinger

I det følgende gjør vi nærmere rede for saksgang/prosess og bakgrunn for Helsedirektoratets tilrådning.

Innhold:

1. Oversikt over saksgang/prosess
2. Oppsummering av rapporten fra Kunnskapssenteret med direktoratets kommentarer
3. Kort omtale av RAPID-studien fra Storbritannia
4. Kort om Bioteknologirådets uttalelse
5. Innspill fra Bioreferansegruppa
6. Praksis i andre land
7. Utfyllende om Helsedirektoratets tilrådning

1. Oversikt over saksgang/prosess:

- Kunnskapsgrunnlag er klart:
 - Kunnskapssenteret har ferdigstilt metodevurderingen «Ikke invasiv prenatal test (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13».
 - det foreligger også en relevant kunnskapsoppsummering fra SBU¹ fra 2015. Den er et godt supplement til rapporten fra K-senteret.
 - det foreligger resultater fra pilotstudier forut for implementering av NIPT i den offentlige helsetjenesten i Storbritannia²
- Bioteknologirådet har uttalt seg om bruk av NIPT for påvisning av trisomier. Deres råd er oppsummert nedenfor, se pkt. 4.
- Vi har fått innspill fra Helsedirektoratets Bioreferansegruppe i møte 30. september 2016. Problemstillingen er også drøftet med en gruppe nåværende og tidligere medlemmer av Bioreferansegruppa som er spesialister i fostermedisin og/eller medisinsk genetikk, i november 2016. Se nedenfor pkt. 5.

2. Oppsummering av rapporten fra Kunnskapssenteret med direktoratets kommentarer

Rapportens konklusjoner:

- «NIPT er mer treffsikker for trisomi 21, 18 og 13 enn dagens KUB-test.
- NIPT som sekundærttest etter KUB vil gi færre invasive³ tester og være noe mer kostbar enn dagens praksis.
- NIPT som primærttest istedenfor KUB vil også gi færre invasive tester, men vil ha vesentlig høyere kostnader enn både dagens praksis og om NIPT blir brukt som sekundærttest.
- Innføring av NIPT som primærttest vil sannsynligvis tvinge frem en ny vurdering av hvorfor og hvordan vi som samfunn og helsetjeneste ønsker å organisere det fosterdiagnostiske tilbudet i Norge».

Samlede resultater med kostnadsberegninger, jf tabell 14 i rapporten fra Kunnskapssenteret, populasjon 4000. Vi viser tall fra K-senterets rapport for alle scenariene, og for de tre trisomiene. Rapporten viste ikke beregninger for antall falske testpositive for alle scenariene. Disse tallene har vi fått fra Kunnskapssenteret i etterkant⁴.

¹ Statens beredning för medicinsk och social utvärdering 2015. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) for trisomi 13, 18 och 21.

² RAPID-studien, se mer om dette lenger bak i notatet.

³ Morkakeprøve og fostervannsprøver er invasive tester med en prosedyrerelatert risiko for spontanabort på 0.5-1 %.

⁴ Ref: Forsker Lene Juvet og seniorrådgiver Anna Stoinska-Schneider, Seksjon for spesialisthelsetjenesten

	Scenario 1 – KUB (dagens tilbud)	Scenario 2 – KUB + NIPT ved risiko ≥ 1:250	Scenario 3 – KUB + NIPT ved risiko 1:100 til 1:1000. De som har risiko 1:100 eller høyere går rett til invasiv testing	Scenario 4 – NIPT + ultralydundersøkelse til alle. Innholdet i ultralydundersøkelsen er ikke nærmere definert.
Antall oppdaga trisomier	84,6	80,5	92,2	93,5
Antall uoppdaga trisomier	13,8	17,8	7,4	4,8
Antall falske testpositive		4,8	20,2	35,6
Antall invasive undersøkelser totalt	560,6	97,1	265,9	139,9
Antall unngåtte invasive undersøkelser totalt		463,5	294,7	420,7
Programkostnader	11 332 188	11 814 063	12 841 525	18 635 452
Kostnad per påvist trisomi	133 979	146 729	139 258	199 269

Helsedirektoratets utfyllende kommentarer til de ulike modellene:

Det er ønskelig at modellen som velges er mest mulig treffsikker og at den gir en betydelig reduksjon i antall invasive undersøkelser. «Treffsikkerhet» er høy når påvisningsgrad er høy og andel falske testpositive og testnegative er lav. Den gravide har rett til informasjon om mulig risiko før ev. NIPT som sekundærttest (scenario 2 og 3).

Scenario 1 er dagens tilbud. Scenario 2 og 3 baserer seg på dagens tilbud med KUB som primærttest og NIPT som sekundærttest. Den største forskjellen mellom 2 og 3 er hvor man setter risikogrensen, altså hvor stor risiko skal være for at det gis tilbud om en sekundærttest - NIPT.

Scenario 1, 2 og 3 inneholder en ultralydundersøkelse som kan gi informasjon om økt risiko for trisomi hos fosteret i form av økt nakkeoppklaring. *«Formålet med ultralydundersøkelsen er beskrevet slik: Formålet med en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 – 13 kan være å vurdere om fosteret er levende, vurdere svangerskapets lengde, antall fostre, antall morkaker, antall fostersekker og avdekke avvik. Uansett formål med undersøkelsen vil nakkeoppklaring observeres, og dermed avdekke risiko for trisomi 21, 18 og 13 og til en viss grad hjertefeil og andre avvik»⁵.*

Scenario 2: NIPT etter KUB-testen (med samme cut-off grenser som i dagens tilbud) er noe mer kostbar og etter beregningene oppdages noen færre fostre med trisomi. Scenario 2 gir den høyeste reduksjonen i antall invasive undersøkelser. Det er den samme gruppen som får tilbud om videre testing som i scenario 1, men morkakeprøve/fostervannsprøve som sekundærttest har høyere nøyaktighet (100 %) enn NIPT (98 %). Dermed blir antall uoppdaga trisomier høyere enn i scenario 1.

⁵ Jf Kunnskapssenterets rapport fra 2012.

Antall invasive undersøkelser reduseres betraktelig fordi NIPT som sekundærttest etter KUB gir et mye bedre risikoestimat enn KUB alene.

Scenario 3: KUB som primærttest og NIPT som sekundærttest til gravide med risiko for trisomi lavere enn 1:100 og lik eller høyere enn 1:1000. Gravide med risiko høyere enn 1:100 får tilbud om morkakeprøve eller fostervannsprøve.

Denne modellen er noe mer kostbar og påviser flere trisomier enn dagens tilnærming. Det skyldes at flere gravide blir inkludert i gruppen som får tilbud om ytterligere testing; at flere sannsynligvis velger å ta imot NIPT som sekundærttest siden testen er uten risiko, og at kostnader ved NIPT er høyere enn ved morkakeprøve og fostervannsprøve.

I denne modellen blir antall invasive prøver redusert til omtrent det halve sammenlignet med dagens tilnærming.

Scenario 4: I denne modellen brukes ikke KUB. NIPT tilbys som primærttest til alle gravide som er 38 år eller eldre ved termin eller av andre grunner har risiko for å få et foster med trisomi. Antall påviste trisomier som i scenario 3, men større reduksjon i antall invasive prøver.

Alle svangerskapene må dateres, og det må avklares om det er ett eller flere foster. Dette kan gjøres ved en ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet, for eksempel i uke 10. En undersøkelse i uke 10 vil ha en svært begrenset fostermedisinsk verdi siden den ikke vil kunne avdekke en del alvorlige misdannelse som først er synlige i uke 12.

Et tilbud etter denne modellen kan også innrettes med en ultralydundersøkelse av samme kvalitet som i KUB. Da bør antakelig NIPT tas i sammenheng med denne ultralydundersøkelsen. Hva som er en hensiktsmessig bruk av ultralydundersøkelse i denne modellen er ikke diskutert i rapporten. Dette omtales mer utfyllende under pkt. 7.

Generell kommentar

Beregningene i rapporten er gjort på en populasjon av 4000 gravide, som er det estimerte antall gravide som er over 38 år ved termin hvert år (ikke nøyaktige tall). Rapporten tar ikke høyde for at oppslutningen om det offentlige tilbudet om fosterdiagnostikk ikke er 100 %. Helsedirektoratet har tall som viser hvor mange gravide som får utført en fosterdiagnostisk undersøkelse på aldersindikasjon hvert år, men vi har ikke data som viser hvor stor *andel* av den aktuelle populasjonen dette tilsvarer ⁶. Det forventes at oppslutning vil endres avhengig av hvordan tilbudet utformes (se pkt. 3 nedenfor).

3. Kort omtale av RAPID-studien fra Storbritannia

Vi har valgt å omtale noen av resultatene fra denne studien av flere grunner:

⁶ Fosterdiagnostikk på aldersindikasjon hentet fra Hdirs rapporter: 2013 - 3185 gravide; 2014 – 3261 gravide; 2015 – 3259 gravide

- Dette er en pilotstudie i regi av den offentlige helsetjenesten i Storbritannia. Den er grunnlag for NHS beslutning om å innføre NIPT som sekundærttest etter KUB i den offentlige helsetjenesten (se pkt. 6 nedenfor).
- RAPID-studien har data om hvordan tilbudet virker «i praksis», dvs. hvor mange av de gravide som benytter seg av det, og hva som er det faktiske utfallet av ulike modeller.
- Data fra RAPID-studien utgjør en vesentlig del av beslutningsgrunnlaget for UK National Screening Committee, se nedenfor under pkt. 6.

Kort om RAPID-studien⁷:

Hovedstudien omfatter mer enn 40 500 gravide. Studiedesign var som følger:

- alle fikk tilbud om KUB
- de med risiko for trisomi lavere enn 1:1000 fikk «standard» svangerskapsomsorg
- de med risiko høyere enn 1:150 kunne velge mellom invasiv prøve⁸ og NIPT
- de med risiko for trisomi mellom 1:151 og 1:1000 fikk tilbud om NIPT
- hvis ultralydundersøkelse viste nakkeopklaring >3.5 mm fikk den gravide tilbud om invasiv prøve og svangerskapsomsorg i tråd med det lokale sykehusets rutiner for å ivareta gravide med spesielt høy risiko
- analysen som ble brukt i studien var utviklet av laboratoriet ved Great Ormond Street Hospital, altså den institusjonen som var ansvarlig for RAPID-studien

Hovedfunn i studien⁹:

- i gruppen med risiko for trisomi større enn 1:150 valgte 74 % NIPT som sekundærttest, 17.8 valgte invasiv prøve og 7.8 % ønsket ikke videre testing
- i gruppen gravide med risiko 1:151-1:100 valgte 80.3. % videre testing med NIPT
- 71 svangerskap fikk påvist et foster med trisomi 21 (Downs syndrom), hvorav 42 etter NIPT og 29 etter direkte invasiv testing. 13 av de 42 (NIPT) og 2 av de 29 (invasiv test) valgte å fortsette svangerskapet, og det ble født til sammen 12 barn med Downs syndrom
- oppslutning om tilbudet ved klinikkene som deltok i studien var >75 %. Til sammenligning var oppslutning om det eksisterende tilbudet (KUB og invasiv prøve ved risiko høyere eller lik 1:150) 66 % på landsbasis.

RAPID-studien konkluderer med at innføring av NIPT til gravide med risiko 1:150 eller høyere etter KUB vil gi en signifikant nedgang i antall invasive prøver og antall prosedyrerelaterte spontanaborter. Samtidig vil antall påviste trisomi 21 i den gravide populasjonen øke, bl.a. fordi flere gravide tar imot tilbud om testing når metoden er risikofri.

I likhet med rapporten fra Kunnskapssenteret viser RAPID-studien at antall påviste trisomi 21 er noe høyere hvis grensen for å tilby NIPT er risiko høyere eller lik 1:500 eller 1:1000. I Storbritannia vil dette gi en svært stor økning i kostnadene¹⁰. RAPID studien viser også at antall testpositive og sanne positive tilfeller av trisomi 21 i risikogruppe 1:150 (og høyere) vil øke noe hvis de med svært høy risiko får tilbud om å gå direkte til invasiv undersøkelse.

⁷ Informasjon fra Lyn Chitty, leder for studien, og Nuffield Council of Bioethics

⁸ morkakeprøve eller fostervannsprøve

⁹ Chitty et al, BMJ 2016: Uptake, outcomes and cost of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. Og RAPID non-invasive prenatal testing (NIPT) evaluation study: a report for the UK national Screening Committee may 2015.

¹⁰ Alle gravide får tilbud om KUB, og det er nesten 700 000 gravide hvert år.

RAPID-studien legger stor vekt på betydning av god veiledning til kvinnene som får tilbud om NIPT.

4. Uttalelse fra Bioteknologirådet oktober 2016

Flertallet i Bioteknologirådet tilrår at NIPT for trisomier godkjennes og at metoden brukes som primærttest til alle gravide som i dag får tilbud om KUB på aldersindikasjon.

«Dersom ein først skal gjere fosterdiagnostikk, vil ein ønskje å nytte den metoden som er mest treffsikker. Det er dessutan eit mål å få færrast mogleg fostervass/morkakeprøvar fordi desse prøvane gir ein risiko for spontanabort på 0,5 prosent. Det er òg eit mål at færrast mogleg skal bli uroa ved at dei får påvist høg risiko utan at fosteret har trisomi. Samstundes kan det å få tilbod om fosterdiagnostikk vere med å førebyggje uro, noko som kan vere eit argument for å tilby fosterdiagnostikk med den mest treffsikre metoden til fleire».

«Fleirtalet tilrår at NIPT bør takast i bruk som første test for trisomiar for dei som i dag får tilbod om fosterdiagnostikk fordi dei har auka sannsyn for å få eit foster med trisomi. Det er altså metoden som blir endra, ikkje kor mange som får tilbod om testing..»

Flertallet i Rådet anbefaler også at denne gruppen gravide får en ultralydundersøkelse, uten å gå nærmere inn på hva innholdet i undersøkelsen skal være.

Mindretallet (2 personer) tilrår å vente til evalueringen av bioteknologiloven fordi

«...gir NIPT så banebrytande nye moglegheiter innan fosterdiagnostikk at vi må gjere ei samla vurdering av korfor og korleis vi som samfunn og helsetenesta ønskjer å organisere det fosterdiagnostiske tilbodet i Noreg

. ...tydelege teikn på at KUB i dag blir brukt for andre enn dei som har auka sannsyn for å få eit barn med trisomiar....ikkje vere så treffsikker og unngå så mange spontanabortar som forventa...

...når ein skal vurdere å innføre ein ny teknologi, òg vurdere korleis teknologien kan brukast ut over å oppdage foster med tre spesifikke trisomiar

..NIPT ein test som er meir målretta, treffsikker og dyrare enn dagens praksis (KUB)».

5. Innspill fra Bioreferansegruppa

Vi har fått innspill fra Bioreferansegruppa både i møte og på e-post. Spørsmål om bruk av NIPT i forbindelse med fosterdiagnostikk til gravide som er 38 år eller eldre ved termin har vært diskutert med en gruppe av nåværende og tidligere medlemmer av Bioreferansegruppa som er spesialister i fostermedisin og/eller medisinsk genetikk.

Det er enighet om at:

- gravide ønsker å beskytte svangerskapet sitt
- gravide bør ha mulighet til å gjøre informerte valg
- det er ikke etisk akseptabelt å bare ha tilbud om invasiv prøve for å påvise trisomi når det finnes en annen, trygg metode – NIPT

Ti medlemmer i Bioreferansegruppa har gitt uttrykk for at de kan stille seg bak forslaget som følger nedenfor. Denne løsningen kan implementeres i dagens tilbud. Det er bl.a. fostermedisinene i Bioreferansegruppa som støtter dette forslaget. Forslaget støttes også fra fostermedisinere som tidligere har vært medlemmer av Bioreferansegruppa:

- I en startfase: fortsatt tilbud om KUB som primærttest til gravide med aldersindikasjon. Ultralydundersøkelse i uke 12. Kvinner med risiko 1:250 etter KUB kan velge mellom NIPT og invasiv prøve. Følgeevaluering. Dette er en oppgave for de fostermedisinske sentrene. Dette innfrir mål om å unngå invasive prøver når det er mulig.
- Veiledning i forkant av undersøkelsen bør kunne skje på lokalsykehus
- Infrastruktur for prøver må etableres, laboratorietesten må etableres: det er et mål å etablere testen i Norge på sikt, og det er viktig å bygge kompetanse og ha mulighet for kvalitetssikring av data. Lagring av sekvensdata er ikke nødvendig. Når sikkert svar foreligger kan sekvensdata slettes.

Fem medlemmer som representerer de medisinskgenetiske fagmiljøene anbefaler at NIPT brukes som primærttest til gravide som får tilbud om fosterdiagnostikk pga. økt risiko for trisomi hos fosteret, primært gravide som er 38 år eller eldre ved termin. Det gjøres en enklere ultralydundersøkelse i uke 10 for å datere svangerskapet og telle antall fostre.

Disse viser til at NIPT som primærttest er den beste ikke-invasive testen for å påvise trisomi 13, 18 og 21 hos fosteret. Det er også vist til at det er kompetanse til å utføre ultralydundersøkelsen i uke 10 lokalt. Denne tilnærmingen er i tråd med anbefalingene fra Bioteknologirådet.

Helsedirektoratet har fått en rekke innspill som støtter opp om de to ulike modellene for bruk av NIPT. Innspillene vil bli brukt i Helsedirektoratets vurderinger, men er ikke gjengitt i sin helhet her.

Tilleggs kommentarer fra Bioreferansegruppa

Fostermedisinene anbefaler ikke å erstatte ultralydundersøkelse i uke 12 med en undersøkelse i uke 10. Ultralydundersøkelsen i uke 12 gir datering av svangerskapet og terminbestemmelse og viktig informasjon om fosterets utvikling. Den gir også informasjon om antall foster (og morkakestatus ved flerlinger, dvs chorionisitet), og det er mulig å avdekke alvorlige misdannelser med høy risiko for intrauterin eller tidlig død. Et eksempel er anencefali - manglende utvikling av hjernen.

Fostermedisinene har gitt tydelig uttrykk for at alle gravide bør få tilbud om en ultralydundersøkelse i uke 12. Eventuell innføring av KUB eller annen ultralyd uke 12 til alle gravide bør kun gjøres hvis det kan utføres «lokalt», og krever derfor kompetanse- og kapasitetsbygging utenfor de fostermedisinske sentrene.

Dette vil representere en større omlegging av svangerskapsomsorgen og krever en mer omfattende utredning med metodevurdering og helseøkonomiske vurdering gjennom systemet for Nye metoder.

6. Praksis i andre land

Danmark¹¹;

- alle gravide får tilbud om KUB. Ved risiko 1:300 eller høyere får den gravide tilbud om morkakeprøve eller fostervannsprøve
- NIPT tilbys gravide som har fått tilbud om men ikke ønsker morkakeprøve eller fostervannsprøve
- NIPT tilbys fra 1. september 2015 i Region Midtjylland til gravide med moderat risiko etter KUB (for Downs syndrom 1:300 - 1:699).
- NIPT tilbys ikke ved tvillingsvangerskap

Sverige¹²;

- alle gravide kan få tilbud om KUB
- NIPT tilbys til kvinner som har fått påvist økt risiko for foster med trisomi ved KUB
- NIPT tilbys ikke i alle deler av Sverige
- NIPT tilbys ikke ved tvillingsvangerskap

Storbritannia¹³;

- tilbud om KUB til alle gravide, invasiv test ved risiko 1:150 eller høyere
- p.t. ikke tilbud om NIPT gjennom offentlig helsetjeneste
- 29 oktober 2016:
 - det er bestemt at NHS fra 2018 skal tilby NIPT som sekundærtest for påvisning av trisomier. KUB videreføres som primærtest.
 - kvinner med risiko for trisomi 1:150 eller høyere skal få velge mellom NIPT og invasiv prøve
 - de med testpositiv NIPT får tilbud om invasiv prøve for å verifisere

Testpositiv NIPT verifiseres med en invasiv prøve – morkakeprøve ev. fostervannsprøve.

Helsedirektoratets kommentar:

Anbefalingen fra UK National Screening Committee, som er grunnlaget for beslutningen fra oktober 2016, legger stor vekt på muligheten for reduksjon i morkakeprøver og fostervannsprøver. Det er liten endring i kostnader knyttet til denne modellen sammenlignet med dagens praksis, og det fører heller ikke til kapasitetsproblemer.

Komiteens hovedargument for å tilby NIPT ved «cutoff» risiko for trisomi 1:150 eller høyere er at dette ikke fører til vesentlige endringer i dagens tilbud til gravide i Storbritannia. Testen vil da være tilgjengelig for de som har høyest risiko. Komiteen peker også på at det er flere aspekter ved bruk av NIPT som ikke er avklart, og som bør utredes nærmere.

¹¹ Kilde: sundhed.dk

¹² Kilde: www.177.se

¹³ Kilde: direkte fra Nuffield Council of Bioethics og Prof. Lyn Chitty og RAPID-rapporten fra UK National Screening Committee may 2015

I Danmark, Sverige og Storbritannia er KUB tilgjengelig for alle gravide. Kostnader ved å erstatte KUB med NIPT eller tilby KUB + NIPT til alle gravide i disse landene er derfor vesentlig høyere enn den ville vært i Norge, hvor KUB primært tilbys gravide som er 38 år eller eldre ved termin (se over, pkt. 3).

7. Utfyllende om Helsedirektoratets tilrådning

NIPT er en test med høy spesifisitet og sensitivitet for påvisning av trisomi hos fosteret. Testen medfører ingen risiko for spontanabort, og er et trygt alternativ til morkakeprøve og fostervannsprøve.

I praksis betyr Helsedirektoratets anbefaling at morkakeprøve eller fostervannsprøve erstattes med NIPT hvis KUB viser høy risiko for trisomi hos fosteret (veiledende 1:250 eller høyere) og den gravide ønsker NIPT. Dette gir etter vår vurdering et forbedret tilbud, men fører ikke til andre vesentlige endringer. Direktoratet legger stor vekt på at denne modellen kan implementeres i det eksisterende tilbudet om fosterdiagnostikk. Den aktuelle gruppen gravide får som før tilbud om KUB som primærtest. Det er bare sekundærtest for påvisning av trisomi som byttes ut.

Dagens tilbud (KUB) inneholder en ultralydundersøkelse i uke 12. Dette er en fostermedisinsk ultralydundersøkelse som kan avdekke risiko for trisomi hos fosteret fordi den inneholder en måling av nakkeoppklaring hos fosteret, i tillegg til vurdering av andre markører. Undersøkelsen kan avdekke større misdannelser - også slike som ikke er forenelig med liv, og den kan avdekke tilstander som krever spesiell oppfølging i svangerskapet. Et eksempel på dette er tvillinger med felles morkake.

Hvis man primært ønsker å undersøke trisomi hos fosteret og NIPT brukes som primærtest er en ultralydundersøkelse med fostermedisinsk formål strengt tatt ikke nødvendig. Da er det tilstrekkelig å gjøre en enklere ultralydundersøkelse tidligere i svangerskapet for å datere, telle antall fostre, og se at foster(ne) lever. En slik modell – ultralydundersøkelse i uke 10 + NIPT til den aktuelle gruppen gravide – ville innebære en vesentlig endring i tilbudet til gravide med aldersindikasjon for fosterdiagnostikk.

Ultralydundersøkelse i uke 12 har som nevnt over fostermedisinsk verdi utover at den kan påvise risiko for trisomi. Selv om aldersindikasjonen er basert på risiko for trisomi har selve undersøkelsen andre dimensjoner som fra fagmiljøets synspunkt er vel så viktige. Vi vet heller ikke hva slags tilbud målgruppen ville foretrekke – altså gravide som er 38 år eller eldre ved termin. - Fostermedisinerne ønsker å ta i bruk NIPT og samtidig å beholde ultralydundersøkelsen i uke 12 i et tilbud til gravide med aldersindikasjon for fosterdiagnostikk, og ev. andre med relevant indikasjon. Og som kjent mener de fostermedisinske fagmiljøene at alle gravide bør få tilbud om en ultralydundersøkelse i uke 12.

I dagens situasjon vil eventuell innføring av NIPT som primærtest for trisomier reise spørsmål om hvem som eventuelt skal få et tilbud om ultralydundersøkelse i uke 12, og utfordrer særlig aldersgrensen på 38 år eller eldre. Dette henger sammen med at ultralydundersøkelsen i uke 12 er en del av KUB. Hvis NIPT innføres som primærtest for gravide med økt risiko for å ha et foster med trisomi er det vanskelig å begrunne hvorfor bare gravide som er 38 år eller eldre ved termin skal ha tilbud om ultralydundersøkelse i uke 12.

De problemstillingene vi har pekt på her bør utredes nærmere før det eventuelt gjøres større endringer i det fosterdiagnostiske tilbudet til gravide med aldersindikasjon. Disse problemstillingene er også en del av en bredere vurdering av hvordan tilbudet om ultralyd i svangerskapet bør være.

Fra enkelte miljøer er det pekt på at den modellen som Helsedirektoratet anbefaler kan gi praktiske utfordringer, bl.a. stor belastning på fostermedisinske fagmiljøer ved universitetssykehusene og i noen områder lang reisevei for den gravide. Det enkelte RHF må vurdere om det av praktiske grunner er behov for å få godkjent flere HF etter bioteknologiloven slik at KUB kan utføres og blodprøve til NIPT kan tas flere steder. Det forutsetter at HFet har helsepersonell med nødvendig kompetanse. En fostermedisinsk avdeling/medisinsk genetisk avdeling må i så fall ha det overordnede ansvaret for tilbudet, og være ansvarlig for opplæring av personell mv.



Helsedirektoratet
Postboks 7000, St. Olavs plass
0130 Oslo

Deres ref.:

Vår ref.:
2012/4073-2

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ingrid Lernes Mathiassen, 77626963

Dato:
27.11.2012

Søknad om godkjenning av fosterdiagnostikk- Kvinneklinikken UNN HF

UNN HF søker med dette Helsedirektoratet om godkjenning av at blodprøve fra mor kan sendes til analyse av fritt føtalt DNA.

Bakgrunn/ begrunnelse

Helsedirektoratet har i brev av 30.5.2005 gitt UNN HF godkjenning til å utføre fosterdiagnostikk ved

- Fostervannsprøve
- Morkakeprøve
- Blodprøve fra foster
- Ultralydundersøkelse
- Dobbel- og trippeltest

Godkjenningen er gitt under detaljerte vilkår presisert i samme brev. Morkakeprøve og blodprøve fra

foster benyttes i hovedsak ikke da antall undersøkelser er for lavt (tilbudet finnes, men kvinnen sendes annen institusjon). Fosterdiagnostikk tilbys kvinner som tilfredsstillende fastsatte kriterier. Undersøkelse/intervensjon gjøres ved Kvinneklinikken. Medisinsk genetisk avdeling står for veiledning og analyse samt viderehenvisning ved behov for dette.

I brevet fra Helsedirektoratet presiseres: *"Blodprøve av mor som har til hensikt å avdekke eventuell trisomi eller såkalt åpne defekter hos fosteret faller derfor innenfor bioteknologiloven og krever godkjenning etter § 4-2".*

Det er nå kommet nye metoder for fosterdiagnostikk. DNA fra foster kan gjenfinnes i blodprøve fra mor og analyseres, i første omgang med tanke på trisomier. Det foreligger nå tilgjengelig kommersiell test for trisomi 21 analysert ved europeisk laboratorium. Hoveddelen av fosterdiagnostikk utføres i dag på såkalt aldersindikasjon, det vil si mors alder er over 38 år ved fødselstidspunkt, og det dominerende avvik som påvises er trisomi 21. En slik blodprøve vil derfor kunne erstatte annen diagnostikk. Det er også sannsynlig at mange kvinner vil velge slik diagnostikk da prøven kan tas lokalt, og reise til fostermedisinsk senter kan unngås.

Hvis dette innføres i vår helseregion vil Kvinneklinikken i UNN HF (i samarbeid med Medisinsk genetisk avdeling) selvfølgelig ha et overordnet ansvar for gjennomføring samt oppfølging av positive funn. Tilbud om genetisk rådgivning vil bestå, men kan tenkes oftere gjennomført per telefon. Dette vil fortsatt være et tilbud til kvinner som allerede i dag oppfyller vilkår for fosterdiagnostikk. Dette vil sannsynligvis redusere kostnadene til en slik diagnostikk.

Med vennlig hilsen



Arthur Revhaug
klinikkssjef

Kirurgi,- kreft og kvinnehelseklinikken, UNN HF

—
Kopi til:

Adm. dir Tor Ingebrigtsen, UNN HF

Fag- og forskningssjef Einar Bugge, FFS, UNN HF

Avd. overlege Martin Grønberg, Kvinneklinikken, UNN HF

Overlege Ganesh Acharya, Kvinneklinikken, UNN HF

Avd. leder Frances Thyssen, Medisinsk Genetisk avd, UNN HF