

Sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

NGS för riktad analys

- ▶ Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma tillförlitligheten av NGS vid NIPT för att upptäcka könskromosomavvikelser eller trisomier andra än trisomi 13, 18 eller 21. Studierna omfattar få händelser och för monosomi X varierar metodens känslighet betydligt mellan studierna.
- ▶ På grund av olikheter i studierna går det inte att väga samman resultaten. De studier som identifierats visar dock att falskt positiva svar förekommer i större utsträckning än falskt negativa.
- ▶ Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma tillförlitligheten av NGS vid NIPT för att upptäcka mikrodeletioner eller mikroduplikationer kopplade till kända syndrom.
- ▶ Analys av fostrets hela arvsmassa kan ingå i vissa analyspaket, även om den primära frågan gäller en specifik avvikelse. Detta kan bli ett etiskt problem om kvinnan och partnern inte beretts möjlighet att ta ställning till om de önskar dessa analyser.

NGS för helgenomsekvensering

- ▶ Underlaget är otillräckligt för att dra några slutsatser om tillförlitligheten av NGS vid helgenomsekvensering eller om ytterligare genetiska avvikelser som påverkar anatomi, funktion eller utveckling kan upptäckas med metoden.
- ▶ NGS möjliggör detaljerad undersökning av fostrets hela arvsmassa utifrån ett blodprov från kvinnan. Eftersom metoden kan gå in på



detaljnivå, har den potential att ge mer genetisk information än vad som efterfrågas.

- ▶ Samtidigt som NGS på sikt kan leda till tidig upptäckt och behandling av olika tillstånd, innebär omfattande kartläggning av fostrets alla arvsanlag att integritetskänslig och till stora delar svårtolkad information erhålls. Det medför svårigheter att avgöra vilka avvikelser man ska leta efter och hur resultaten ska förmedlas. Dessutom finns viktiga frågor rörande hantering av genetisk information inom hälso- och sjukvården samt hos kommersiella aktörer. Det finns behov av fördjupad etisk analys avseende samordning och eventuell reglering av hur den information som metoden genererar ska användas.

Bakgrund

Next-generation sequencing (NGS) är en benämning på de nya metoder som har utvecklats under senare år som gör det möjligt att analysera stora delar av genetiskt material i samma analys. NGS kan användas för att analysera förekomsten av ett antal på förhand be-

stämnda kromosomavvikelser, så kallad riktad analys. NGS kan även användas för att analysera en individs hela genom, så kallad helgenomsekvensering. NGS vid helgenomsekvensering kan identifiera genetiska avvikelser utan det att det på förhand bestämts vilken eller vilka avvikelser som eftersöks.

Riktad analys med NGS kan gälla trisomier (en individ har tre kopior av en kromosom istället för som normalt två) könskromosomavvikelser (en, tre eller fler könskromosomer i stället för två) mikrodeletioner (då det saknas en kopia av en kromosomregion) eller mikroduplikationer (en eller flera extra kopior av en kromosomregion). Analys av fostrets DNA med NGS kan göras från ett blodprov taget på den gravida kvinnan, så kallad icke-invasiv fosterdiagnostik eller NIPT (non-invasive prenatal testing). I Sverige erbjuds NIPT med NGS-analys av trisomi 13, 18, 21 samt könskromosomavvikelser vid ett fåtal platser.

Syfte och metod

Denna rapport utvärderar hur tillförlitliga de resultat som erhålls med NGS vid NIPT är, i jämförelse med karyotypering, QF-PCR eller FISH-analys för utfallen trisomier (andra än trisomi 13, 18 eller 21) könskromosomavvikelse, mikrodeletioner och mikroduplikationer.

Rapporten utvärderar även hur tillförlitliga de resultat som erhålls med NGS vid helgenomsekvensering är, av både invasiva (fostervatten- eller moderkaksprov) och icke-invasiva prover.

Rapporten belyser dessutom etiska aspekter av NGS inom fosterdiagnostik samt hur blivande föräldrar upplever värdet av informationen. Hälsoekonomiska aspekter tas inte upp i denna rapport.

Denna utvärdering är genomförd enligt SBU:s metod.

Etiska och sociala aspekter

Fosterdiagnostik aktualiserar frågor om människovärde, föräldrarnas autonomi samt fostrets och föräldrarnas hälsa. I denna SBU-rapport presenteras vissa etiska frågeställningar med NGS som analysmetod jämfört med karyotypering.

Den främsta fördelen med NGS vid fosterdiagnostik är att NGS kan användas för att analysera icke-invasiva prover. Ytterligare en fördel skulle kunna vara att mikrodeletioner och andra mindre kromosomavvikelser kan upptäckas.

Ett etiskt problem med NGS är att den tillhandahålls i form av på förhand utformade analyspaket, där alla delar inte behöver vara efterfrågade. Det har bland annat medfört att NGS redan används för att analysera förekomst av könskromosomavvikelser i samband med analys för trisomi 13, 18 och 21. Eftersom NGS av icke-invasiva prover inte innebär någon ökad risk för missfall kan det för de blivande föräldrarna komma att uppfattas som en undersökning som det är svårt att avstå från. Beroende på vilka kromosomavvikelser som i framtiden inkluderas i analyspaketen kan användningen av metoden bidra till en indikationsglidning, det vill säga att hälso- och sjukvården succesivt börjar leta efter vad som idag uppfattas som mindre allvarliga tillstånd. NGS kan också bidra till en stigmatisering av personer med de kromosomavvikelser som metoden kan identifiera.

Om metoden börjar användas för att kartlägga en individs hela arvs massa uppstår etiska problem avseende svårigheter kring utformning av information om metoden samt svårigheter att avgöra vad som ska analyseras och vilken information som ska förmedlas.

Projektgrupp

Sakkunniga

Ann-Charlotte Thuresson, docent, sjukhusgenetiker
Niklas Juth, docent, universitetslektor
Maria Soller, docent, överläkare

SBU

Christel Hellberg, projektledare
Agneta Brolund, informationsspecialist
Anna Attergren Granath, projektadministratör
Irene Edebert, biträdande projektledare
Miriam Entesarian Matsson, biträdande projektledare
Rebecca Silverstein, biträdande projektledare

Externa granskare

Jon Jonasson, docent, överläkare
Erik Iwarsson, docent, överläkare
Göran Lingman, professor

Rapport nr 247 (2016) • registrator@sbu.se.
Rapporten kan laddas ner från www.sbu.se/247
eller beställas via 08-779 96 85 eller sbu@strd.se.
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU.