



Evaluering av bioteknologiloven 2015

Oppdatering om status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven

Publikasjonens tittel: Evaluering av bioteknologiloven 2015.
Oppdatering om status og utvikling på
fagområdene som reguleres av loven.

Utgitt: 08-2015
Bestillingsnummer: IS-2360
ISBN-nr. 978-82-8081-403-6

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling bioteknologi og helserett

Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo
Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01

www.helsedirektoratet.no

Rapporten er kun tilgjengelig i elektronisk format.

Forsidebilde: © Caiaimage / Johnér

FORORD

Da gjeldende bioteknologi ble vedtatt i 2003 ba Stortinget regjeringen om å evaluere loven og dens virkeområde etter fem års praktisering. Helsedirektoratet fikk i 2009 flere oppdrag knyttet til denne evalueringen, blant annet å kartlegge status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven.

Som svar på dette oppdraget leverte Helsedirektoratet i februar 2011 en fagrapport til departementet¹.

Det fremgår av Solberg-regjeringens politiske plattform at bioteknologiloven skal evalueres. I den forbindelse fikk Helsedirektoratet i april 2014 oppdrag om å gi en faglig oppdatering av rapporten fra februar 2011.

Helsedirektoratet har avklart med departementet at oppdraget omfatter en faglig og juridisk beskrivelse av utvikling og utviklingstrekk på de fagområdene som reguleres i bioteknologiloven, og en beskrivelse av utfordringer med dagens regelverk.

Fagpersonene som har deltatt i arbeidet har gitt råd om hvilke problemstillinger som er relevante, og har samarbeidet med direktoratet om fremstillingen.

Mål for arbeidet har vært å gi departementet et juridisk og medisinskfaglig grunnlag for å vurdere hvordan fagområdene som omfattes av bioteknologiloven bør reguleres i framtida.

Helsedirektoratet retter en stor takk til alle fagpersonene som har bidratt i dette arbeidet.

¹ <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/evaluering-av-bioteknologiloven-status-og-utvikling-pa-fagomradene-som-reguleres-av-loven>

INNHold

FORORD	2
1 INNLEDNING	9
1.1 Om oppdraget	9
1.2 Tolkning av mandatet	9
1.3 Organisering av arbeidet	10
1.3.1 Arbeidsform	10
1.3.2 Oversikt over arbeidsgruppene	10
1.4 Bioteknologilovens verdimessige grunnlag	11
1.5 Annet regelverk på området	12
1.6 Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten	12
1.6.1 Godkjenning av metoder som reguleres av bioteknologiloven og gjennom Nasjonalt system	13
SAMMENDRAG	14
2 ASSISTERT BEFRUKTNING	17
2.1 Innledning	17
2.2 Utvikling i Norge	17
2.2.1 Demografisk utvikling	17
2.2.2 Godkjente virksomheter	18
2.2.3 Behandlinger med assistert befruktning	18
2.2.4 Antall barn født	19
2.2.5 Tvilling- og trillingfødsler	20
2.2.6 «Sjansen for å lykkes»	21
2.2.7 «Drop-out»	22
2.2.8 Finansiering og prioritering	22
2.2.9 Tilbud til personer som risikerer å bli infertile pga. medisinsk behandling	23
2.2.9.1 Lagring av eggstokkvev fra kvinner som risikerer å bli infertile	23
2.2.9.2 Lagring av sæd fra menn som risikerer å bli infertile	23
2.2.9.3 Tilbud til personer som skal gjennomgå en kjønnsbekreftelsesprosess	24
2.2.10 Medisinsk og psykososial vurdering	25
2.2.11 Godkjente metoder	27
2.2.11.1 Oppdatering PESA/TESA	27
2.2.11.2 Sædvask	28
2.2.11.3 Vitrifisering	28
2.3 Utvikling i Norden	29
2.3.1 Behandlinger med assistert befruktning	29
2.3.2 Trender i de nordiske landene de siste 20 årene	30

2.4	Utvikling ellers i verden	31
2.4.1	Forekomst av og årsaker til infertilitet	31
2.4.2	Behandlinger med assistert befruktning (ESHRE data)	32
2.4.3	Suksessrater, fødsler og flerlinger	32
2.5	Sæddonasjon	33
2.5.1	Rekruttering i Norge	33
2.5.2	Sædbankene i Danmark	34
2.5.3	Mulighet for søskenforsøk	35
2.5.4	Bør sæddonorere gentestes?	35
2.5.5	Barns rett til å få informasjon om donor	37
2.6	Eggdonasjon	38
2.6.1	Utvikling	39
2.6.2	Hvem kan være eggdonor?	39
2.6.3	Informasjon og veiledning til og om eggdonor	40
2.6.4	Erfaringer med rekruttering av eggdonorer	41
2.6.5	Aldersgrense for behandling med donoregg	41
2.6.6	Norske kvinner får behandling med eggdonasjon i utlandet	41
2.6.7	Argumenter for og imot eggdonasjon	42
2.7	Embryodonasjon	42
2.8	Assistert befruktning til enslige	43
2.9	Surrogati	43
2.9.1	Fakta om surrogati	43
2.9.2	Oppdatering: Regelverk i land som tillater kommersiell surrogati	44
2.9.3	Danmark og Sverige	45
2.9.4	Regelverk i land som tillater altruistisk surrogati	45
2.9.5	Livmortransplantasjon som alternativ til surrogati	46
2.10	Behandling i utlandet	46
2.10.1	Rettigheter for pasienter som søker behandling i utlandet	47
2.10.2	Faglige utfordringer	47
2.11	Nye og fremtidige metoder	48
2.11.1	Mulighet for å vurdere embryo – «Time lapse»	48
2.11.2	Aktiv oocytt aktivering	48
2.11.3	Mulighet for å produsere kjønnsceller fra stamceller	49
2.12	PGS – preimplantasjonsgenetisk screening for å bedre resultater ved assistert befruktning	50
2.12.1	Hvorfor benytte PGS ved assistert befruktning?	50
2.12.2	Oppdatert kunnskap om PGS	50
2.12.3	Pollegemebiopsi	51
2.13	«Sosial indikasjon» for lagring av ubefruktede egg	52
2.13.1	Behov	52
2.13.2	For eller mot lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon?	53
2.14	Registrering og rapportering av data	53
2.14.1	Rapportering til MFR	54
2.14.2	Nasjonalt kvalitetsregister/Syklus for syklusregister	54
2.15	Behov for endringer i loven	55
2.15.1	Tidsbegrensning for lagring av befruktede egg	55
2.15.2	Vilkår for assistert befruktning	56
2.15.3	Indikasjon for lagring av eggstokkvev og ubefruktede egg	56
2.16	Uklarheter i loven	57
2.16.1	Lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev – § 2-17	57
2.16.2	Avgjørelse om behandling § 2-6	57
2.16.3	Bruk av overtallige befruktede egg i forskning, jf. bioteknologiloven § 3-2	58

2.16.4	Samtykke til forskning, jf. bioteknologiloven § 3-4	59
2.16.5	Personvern og taushetsplikt	59
2.17	Assistert befruktning – regelverk i andre land	60
3	GENETISK UNDERSØKELSE AV BEFRUKTEDE EGG (PGD)	61
3.1	Innledning	61
3.2	Regelverk	61
3.3	Dagens tilbud til norske pasienter	62
3.3.1	Utredning	62
3.3.2	Vurdering av søknad og videre prosess	63
3.4	Utvikling i Norge	63
3.4.1	Oversikt over PDG-nemndas vedtak	63
3.4.2	Norske par får PGD-behandling i utlandet	64
3.4.3	Tilbud om fosterdiagnostikk til par som er behandlet med PGD	68
3.5	Utvikling og trender internasjonalt	68
3.5.1	Hvor mange barn er født etter PGD?	68
3.5.2	Indikasjoner for bruk av PGD, PGS og PGD/HLA	69
3.5.3	Ny analysemetode: Genomsekvensering av enkeltceller	69
3.6	Tiltak for å forbedre nåværende PGD-tilbud til norske pasienter	70
3.6.1	Rapportering og oppfølging av parene	71
3.6.2	Alternativ organisering av PGD-behandlingen	71
3.7	Eksklusjonstesting – PGD ved ukjent bærerstatus	72
3.8	Avgjørelse om behandling	73
3.8.1	Om bakgrunnen for opprettelse av PGD-nemnda	73
3.8.2	Alternativ til nemndsbehandling	74
3.9	Et helhetlig tilbud til par med risiko for å få et barn med alvorlig arvelig sykdom	75
3.9.1	Ulike vurderingskriterier og ulik beslutningsprosess for fosterdiagnostikk og PGD	75
3.9.2	Er det relevante forskjeller mellom fosterdiagnostikk og PGD?	76
3.10	Behandling ved mitokondriesykdom	77
3.10.1	Om mitokondriesykdom	77
3.10.2	Om metoden	78
3.10.3	Regulering i Storbritannia	78
3.10.4	Status i Nordiske land	79
3.10.5	Etiske utfordringer ved mitokondriedonasjon	79
3.11	Uklarheter i regelverk	80
3.12	Behov for endringer i bioteknologiloven	80
3.12.1	Ansvar og oppfølging	80
3.12.2	Godkjenning og rapportering	81
4	FOSTERDIAGNOSTIKK	82
4.1	Innledning	82
4.2	Fakta om fosterdiagnostikk	82
4.3	Utvikling og bruk av fosterdiagnostiske undersøkelser	83
4.3.1	Godkjente metoder	83
4.3.2	Utvikling	83
4.3.3	Godkjente virksomheter	83
4.3.4	Geografisk variasjon i etterspørsel	84
4.3.5	Diagnostiske metoder ved fosterdiagnostikk	84

4.4	Ultralydundersøkelser i svangerskapet	85
4.4.1	Ultralydundersøkelser på klinisk indikasjon og rutineundersøkelse i andre trimester	85
4.4.2	Fosterdiagnostiske ultralydundersøkelser	86
4.4.3	Indikasjoner for fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i første trimester	87
4.4.3.1	Begrepet «tidlig ultralyd»	87
4.4.3.2	«Uro» kriteriet	87
4.4.4	Tilbud til gravide i Sverige og Danmark	88
4.4.5	Kompetansekrav til helsepersonell som gjør ultralydundersøkelser	88
4.5	Indikasjoner og retningslinjer for bruk av fosterdiagnostikk	89
4.5.1	Indikasjoner for fosterdiagnostikk	89
4.5.2	Aldersindikasjon og risiko for trisomier	91
4.5.3	Fosterdiagnostikk ved eggdonasjon fra utlandet, eller ved bruk av lagret «ungt egg». Hvordan virker alderskriteriet?	92
4.5.4	Kromosomanalyse ved fosteravvik påvist av ultralyd	92
4.5.5	De gravides valgmuligheter ved fosterdiagnostikk	94
4.5.6	Forholdet til abortloven § 2 tredje ledd bokstav c	95
4.6	Villscreening	95
4.6.1	Omfanget av villscreening	95
4.6.2	Behov for avklaring	97
4.7	NIPT – analyse av fritt foster-DNA i den gravides blod	98
4.7.1	Om NIPT	98
4.7.2	Regelverk	98
4.7.3	RhD-typing av foster	99
4.7.4	Kjønnsbestemmelse ved arvelig kjønnsbundet sykdom og medfødt adrenal hyperplasi (forstørrende binyrer)	100
4.7.5	Undersøke risiko for alvorlig arvelig monogen sykdom	100
4.7.6	Undersøke sannsynlighet for trisomier	101
4.7.7	Genomsekvensering av fritt føtalt DNA	101
4.7.8	Behov for KUB-test og/eller ultralydundersøkelse ved ev. innføring av trisomitesting ved NIPT	101
4.7.9	Ulike modeller for bruk av NIPT i kombinasjon med eller istedenfor KUB?	102
4.7.9.1	Modell 1: Konvensjonell KUB etterfulgt av NIPT til utvalgte grupper	102
4.7.9.2	Modell 2: NIPT som en primærttest	103
4.7.9.3	Modell 3: Ultralydundersøkelse i uke 11–13 sammen med NIPT	103
4.7.10	Situasjonen for undersøkelse med fritt føtalt DNA (NIPT) og behov for regulering	103
4.7.11	Erfaringer fra andre land: Sverige og Danmark	104
4.8	NIPT-tester direkte til forbrukerne	104
4.8.1	Regler ved testing i utlandet	105
4.8.2	Regler hvis test selges direkte til gravide	105
4.9	Farskapstesting på fosterstadiet	105
4.9.1	Forslag til endringer – Farskapsutvalgets utredning	106
4.9.2	Farskapstesting ved hjelp av NIPT	106
4.10	Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk (se også 5.2.12)	107
4.10.1	Bioteknologiloven	107
4.10.2	Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk	107
4.10.3	Veiledning før det er gjort noen undersøkelse	108
4.10.4	Veiledning og oppfølging etter at resultat av den fosterdiagnostiske undersøkelsen er kjent	108
4.10.5	Hvordan skal genetisk veiledning organiseres?	109
4.10.6	Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk i framtida	110
4.10.7	Oppsummering – genetisk veiledning	111

5	GENETISKE UNDERSØKELSER	112
5.1	Innledning	112
5.2	Bruk av genetiske undersøkelser i klinikk	112
5.2.1	Status	112
5.2.2	Utviklingstrekk: Økt bruk av sekvenseringsteknologi og risiko for tilfeldige funn	115
5.2.3	Utviklingstrekk: Persontilpasset medisin	117
5.2.4	Utviklingstrekk: Fremtidig bruk av genetiske analyser i helsetjenesten	119
5.2.5	Utfordring: Behov for økt kompetanse og kapasitet i helsetjenesten	119
5.2.6	Utfordring: Tolking av data	119
5.2.7	Utfordring: Håndtering av tilfeldige funn	120
5.2.8	Hensiktsmessig finansiering	121
5.2.9	Godkjenning av virksomheter	122
5.2.10	Godkjenning av sykdommer	122
5.2.11	Skillet mellom prediktiv og diagnostisk test – § 5-1	123
5.2.11.1	Særlig om bruk av genomanalyser	124
5.2.12	Genetisk veiledning	125
5.2.12.1	Regulering av genetisk veiledning	125
5.2.13	Oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet	127
5.2.13.1	Utfordringer – oppsøkende genetisk virksomhet	128
5.2.13.2	Regulering av oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet	128
5.2.14	Farmakogenetiske undersøkelser	129
5.2.14.1	Regulering av farmakogenetiske tester	130
5.3	Bruk av genetiske undersøkelser i forskning	130
5.3.1	Status	130
5.3.2	Regelverk for bruk av genetiske opplysninger i forskning	130
5.3.3	Bruk av genomsekvensering i klinikknære forskningsprosjekter	131
5.3.4	Bruk av genomsekvensering i befolkningsbaserte undersøkelser	132
5.3.5	Bioteknologiloven og befolkningsbaserte genstudier: noen utfordringer	133
5.3.6	Samtykke til forskning	134
5.3.6.1	Samtykke til genetiske undersøkelser i forskning	134
5.3.6.2	Ulike modeller for informasjon og samtykke	135
5.3.6.3	Samtykke, personvern, og retten til innsyn	135
5.3.7	Hvordan bør genetisk forskning reguleres?	136
5.3.7.1	Tilbakemelding som hjelpeplikt og fagmedisinsk råd	137
5.4	Bruk av genetiske undersøkelser utenfor helsetjenesten	138
5.4.1	Bruk av genetisk informasjon i forsikring	138
5.4.1.1	Loven og praksis i dag	138
5.4.1.2	Skillet prediktiv/presymptomatisk og diagnostisk	139
5.4.1.3	Helseforsikring og preseleksjon	139
5.4.1.4	Bruk av genetiske opplysninger i forsikring – regelverk i andre land	140
5.4.1.5	Europarådet	140
5.4.1.6	Bruk av genetisk informasjon ved forsikring – utfordringer	141
5.4.2	Bruk av genetisk informasjon i arbeidslivet	141
5.4.2.1	Prediktiv informasjon om monogen sykdom	141
5.4.2.2	Genetisk informasjon og risiko for arbeidsrelatert sykdom	142
5.4.2.3	Bruk av genetisk informasjon i arbeidslivet og diskriminering	142
5.4.3	§ 5-8 første ledd – forbudt å be om, motta, besitte eller bruke opplysninger	143
5.4.4	§ 5-8 andre ledd – forbud mot å spørre om genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie har vært utført	144
5.4.5	Unntak fra forbudet i § 5-8 fjerde ledd – forholdet til meldeplikt etter helsepersonelloven § 34	144

5.5	Genetiske selvtester	145
5.5.1	Genetiske selvtester – bruksområder	145
5.5.2	Genetiske selvtester – noen utfordringer	146
5.5.3	Selvtesting av barn og unge	147
5.5.4	Genetiske selvtester – spørsmål om regelverk	147
5.5.5	Genetiske selvtester – utviklingen internasjonalt	148
6	GENTERAPI OG BRUK AV STAMCELLER	150
6.1	Innledning	150
6.2	Om genterapi	150
6.3	Status internasjonalt	152
6.4	Utvikling i Norge	154
6.4.1	Godkjente virksomheter	154
6.4.2	Kliniske studier	154
6.5	Utvikling i andre land	156
6.5.1	Genterapistudier	156
6.5.2	Terapi basert på genetisk materiale i form av RNA-molekyler	156
6.5.3	Stamceller	157
6.5.3.1	Regelverk	157
6.5.3.2	Humane embryonale stamceller – stamceller utviklet fra befruktede egg (hESC)	157
6.5.3.3	Induserte, pluripotente stamceller (iPSC)	158
6.5.3.4	Nye metoder for genterapi	159
6.6	Genterapi og risiko	160
6.6.1	Usikkerhet og nytte	161
6.6.2	Risiko for uønsket integrering i genomet	162
6.6.3	Oppsummering	163
6.7	Etiske vurderinger	163
6.8	Regulering av genterapi	164
6.8.1	Regelverk i Norge	164
6.8.2	Regelverk internasjonalt	164
6.8.3	Definisjon av genterapi	164
6.8.4	Genterapi bare ved alvorlig sykdom	166
6.8.5	Trippelregulering av genterapi	167
6.8.6	Forbud mot genterapi som kan introdusere endringer som kan gå i arv og genterapi på fostre	168
6.8.7	Sykehusunntaket	169
6.8.8	Harmonisering av regelverk for genterapi	170

1 INNLEDNING

Denne rapporten er Helsedirektoratets bidrag til evalueringen av bioteknologiloven. Rapporten gir en oppdatering om status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven, og bygger på rapporten som Helsedirektoratet utarbeidet i 2011. Begge rapportene er utarbeidet i tett samarbeid med relevante fagmiljøer.

1.1 Om oppdraget

Departementet ga i april 2014 følgende oppdrag til Helsedirektoratet:

«Departementet ber Helsedirektoratet om å gi faglige oppdateringer av sin rapport fra februar 2011 om status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven. Oppdateringen skal være et av grunnlagene for departementets evaluering av loven som skal legges frem i en melding til Stortinget».

Det framgår av oppdragsbrevet at Helse- og omsorgsdepartementet ønsker at Bioteknologinemnda (nå Bioteknologirådet) skal ha en sentral rolle i evalueringen, bl.a. ved å skape debatt, drøfte de etiske sidene ved bioteknologiloven og oppsummere denne debatten. Departementet ba Bioteknologirådet om å gjennomføre oppdraget senest innen 1. juni 2015. Helsedirektoratet fikk opprinnelig samme frist for å levere sin rapport.

Bioteknologirådet og Helsedirektoratet fikk senere utsatt fristen til 14. august 2015.

1.2 Tolkning av mandatet

Helsedirektoratet tar utgangspunkt i rapporten fra 2011, og utviklingstrekk og problemstillinger som er beskrevet der. Helsedirektoratet oppfatter at «oppdatering av rapporten fra februar 2011» innebærer både en medisinskfaglig oppdatering og en mer juridisk faglig oppdatering.

Helsedirektoratets tolkning² av oppdrag og forslag til mandat er som følger:

I arbeidet med evalueringen av bioteknologiloven skal Helsedirektoratet

- gi en oppdatert beskrivelse av faglig og juridisk utvikling og utviklingstrekk på de fagområdene som reguleres i bioteknologiloven, både nasjonalt og internasjonalt;
- gjøre en ny vurdering av problemstillingene som er tatt opp i rapporten fra 2011, i lys av dagens situasjon og dagens forventninger til videre utvikling;
- beskrive kort noen overordnede utviklingstrekk som vil påvirke ett eller flere av fagområdene som reguleres av bioteknologiloven;

² Dette er avklart med Helse- og omsorgsdepartementet

- beskrive uklarheter i gjeldende bioteknologilov som det ikke er redegjort for i rapportene fra 2011;
- peke på bestemmelser i bioteknologiloven som vi, sett i lys av fagutviklingen, vurderer som utdaterte;
- beskrive utfordringer i regelverket;
- diskutere grenseoppganger mellom bioteknologiloven og forskning.

Helsedirektoratet har utarbeidet en rapport som belyser de temaene som er omtalt i mandatet.

1.3 Organisering av arbeidet

Oppdraget har vært forankret i Helsedirektoratets

Spesialisthelsetjenestedivisjon, Avdeling bioteknologi og helserett.

Arbeidet har vært organisert som et prosjekt med en prosjektgruppe og fire arbeidsgrupper:

Prosjektgruppa besto av fagpersoner i Helsedirektoratet, Avdeling bioteknologi og helserett (fagpersoner med bakgrunn fra biomedisinsk forskning og jurister) og Avdeling rehabilitering og sjeldne tilstander (genetisk veileder).

Arbeidet ble fordelt mellom fire arbeidsgrupper med ansvar for hver sine fagområder som er regulert i bioteknologiloven:

- assistert befruktning
- fosterdiagnostikk og PGD
- genetiske undersøkelser
- genterapi og stamcellebehandling/forskning

Arbeidsgruppene besto av fagpersoner fra Helsedirektoratet, og eksterne fagpersoner, de fleste medlemmer av Helsedirektoratets referansegruppe for spørsmål om bioteknologi/biomedisin (Bioreferansegruppa).

1.3.1 Arbeidsform

Hoveddelen av arbeidet med rapporten har foregått i arbeidsgrupper. Arbeidsgruppene har hatt flere separate møter. I tillegg har det vært to prosjektmøter hvor alle arbeidsgruppene var representert. Alle deltakere i prosjektet har hatt mulighet for å kommentere rapporten og gi innspill.

Helsedirektoratet har lagt stor vekt på involvering av aktuelle fagmiljøer, og på deres vurderinger. Fagmiljøene kan ha noe ulike oppfatninger om utfordringsbildet på de enkelte fagområdene, og vi har hatt som mål at de ulike synene skal komme til uttrykk i rapporten.

1.3.2 Oversikt over arbeidsgruppene

Assistert befruktning

Fra Helsedirektoratet:

Anne Forus, Avdeling Bioteknologi og helserett
Bodil Stokke, Avdeling rehabilitering og sjeldne tilstander

Marit Kildal, Avdeling Bioteknologi og helserett
Zaheer Rana, Avdeling Bioteknologi og helserett

Fra Bioreferansegruppa:

Karin Hallman, IVF-klinikken Oslo

Liv Bente Romundstad, Spiren Fertilitetsklinikk, Trondheim

Peter Ferdorcsak, Seksjon for assistert befruktning, Oslo universitetssykehus

Sigrun Beate Kjøtrød, Fertilitetsseksjonen, St Olavs hospital, Trondheim

Siren Skrede, Seksjon for assistert befruktning, Haukland universitetssjukehus

Fosterdiagnostikk og PGD

Fra Helsedirektoratet:

Anne Forus

Bodil Stokke

Marit Kildal

Tonje Borch, Avdeling bioteknologi og helserett
Zaheer Rana

Fra Bioreferansegruppa

Asbjørg Stray-Pedersen, Nyfødtscreeningen,
Barneklubben, Oslo universitetssykehus-
Rikshospitalet

Ganesh Acharya, Avdeling for klinisk medisin,
Universitetssykehuset Nord-
Norge/Universitetet i Tromsø

Guttorm Haugen, Kvinneklubben, Oslo
universitetssykehus,

Jan Helge Solbakk, Senter for medisinsk etikk,
Universitetet i Oslo

Peter Ferdorcsak

Synnøve Lian Johnsen, Kvinneklubben,
Haukeland universitetssykehus

Torbjørn Moe Eggebø, Kvinneklubben/Nasjonale
behandlingstjeneste for avansert
fostermedisin, St Olavs hospital

Andre fagpersoner:

Øivind Braaten, Avdeling for medisinsk
genetikk, Oslo universitetssykehus –
Rikshospitalet

Anne Kaasen, Fakultet for helsefag, Institutt for
sykepleie og helsefremmende arbeid,
Høgskolen i Oslo og Akershus, har bidratt til
delkapittel om genetisk veiledning

Genetiske undersøkelser

Fra Helsedirektoratet

Bodil Stokke

Camilla Closs Walmann, Avdeling bioteknologi
og helserett

Kari Steig, Avdeling bioteknologi og helserett

Ola Johnsborg, Avdeling bioteknologi og
helserett

Fra Bioreferansegruppa:

Asbjørg Stray-Pedersen

Berge Solberg, Institutt for samfunnsmedisin,
NTNU

Camilla Furu Skjelbred, Avdeling for medisinsk
genetikk, Sykehuset Telemark

Dag Undlien, Avdeling for medisinsk genetikk,
Oslo universitetssykehus – Ullevål

Ellen Økland Blinkenberg, Senter for medisinsk
genetikk og molekylærmedisin, Haukeland
universitetssykehus, Bergen

Gunnar Houge, Senter for medisinsk genetikk
og molekylærmedisin, Haukeland
universitetssykehus

Lars Retterstøl, Avdeling for medisinsk genetikk,
Oslo universitetssykehus – Ullevål

Genterapi/stamcelleforskning

Fra Helsedirektoratet:

Kari Steig

Rolf Dalseg, Avdeling bioteknologi og helserett

Fra Bioreferansegruppa:

Jan Helge Solbakk

Joel Glover, Stamcellesenteret, Universitetet i
Oslo

1.4 Bioteknologilovens verdimessige grunnlag

Bioteknologiloven regulerer assistert befruktning, genetisk undersøkelse av befruktede egg (preimplantasjonsdiagnostikk; PGD), fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelser, bruk av genterapi, forskning på befruktede egg og bruk av terapi basert på celler fra overtallige befruktede egg (på forskningsstadiet). Utvikling på disse områdene er i stor grad teknologidrevet. De aktuelle teknologiene gir muligheter for å hjelpe mennesker som har stor risiko for å få barn med alvorlig arvelig sykdom, eller risiko for å utvikle alvorlig arvelig sykdom. Teknologien gir også mulighet for å hjelpe mennesker som er ufrivillig barnløse, og mulighet for å utvikle mer treffsikre behandlingsformer (for eksempel genterapi).

Bioteknologiloven skal, innenfor sitt virkeområde, ivareta grunnleggende etiske prinsipper som berører alle fagområdene som reguleres av loven. Disse prinsippene ligger til grunn for all medisinsk virksomhet, men kan særlig bli satt på spissen innenfor de fagområdene som bioteknologiloven regulerer.

I bioteknologilovens formålsparagraf står det at loven skal sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle. Medisinsk

bruk av bioteknologi skal skje i samsvar med prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskerettigheter, og personlig integritet, og uten diskriminering på grunnlag av arveanlegg.

1.5 Annet regelverk på området

Bioteknologiloven er en spesiallov for de fagområdene som er nevnt ovenfor. Loven er også en del av et større helserettslig rammeverk for disse fagområdene, og må tolkes og forstås i denne sammenhengen.

Bestemmelsene i [pasient- og brukerrettighetsloven](#) kapittel 3 om rett til medvirkning og informasjon, og kapittel 4 om samtykke til helsehjelp, er spesielt relevante ved fortolkningen av bioteknologilovens bestemmelser. Videre vil bestemmelser om forsvarlighet og taushetsplikt i [helsepersonelloven](#) og [spesialisthelsetjenestelovens](#) regler om ansvar, plikter, rettigheter og organisering stå sentralt. Av andre relevante helselover så kan [helseforskningsloven](#) nevnes. Loven regulerer medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger og har bl.a. regler om hva slags informasjon som skal gis til deltakere, regler om samtykke, og regler om taushetsplikt.

Relevante forskrifter er blant annet [forskrift om håndtering av humane celler og vev](#) hvor formålet er å sikre et sterkt vern av menneskers helse gjennom kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev for bruk i mennesker. Bestemmelsene i forskriften er særlig aktuelle i forbindelse med assistert befruktning. Regelverk om utprøving av legemidler og avanserte terapier, spesielt [forskrift om klinisk utprøving av legemidler](#) og [legemiddelforskriften](#), er også relevant. Legemiddelforskriften implementerer EUs direktiv om avanserte terapier i norsk rett. Genterapi og bruk av stamceller regnes for

eksempel som avansert terapi etter dette regelverket.

Norge har ratifisert Europarådets³ konvensjon om beskyttelse av menneskerettighetene og menneskets verdighet i forbindelse med anvendelsen av biologi og medisin (biomedisinkonvensjonen). Norge har også ratifisert tilleggsprotokollene om medisinsk og helsefaglig forskning og om genetiske undersøkelser for helseformål. I tilleggsprotokollen om genetiske undersøkelser stilles det krav til kvaliteten på de genetiske tjenestene, og det fremheves at klinisk nytte skal være et grunnleggende kriterium i vurderingen av om en genetisk undersøkelse skal tilbys en person eller en gruppe. Videre stilles det krav om informasjon og genetisk veiledning, og om samtykke fra den som skal undersøkes.

1.6 Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten

Et nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ble implementert i 2013⁴. Systemet er etablert for å sikre at nye metoder som tas i bruk i spesialisthelsetjenesten har vært igjennom en standardisert prosess når det gjelder vurdering av blant annet effekt, sikkerhet og kostnader. Systemet omfatter legemidler, medisinsk utstyr, prosedyrer og diagnostiske metoder. Systemet brukes både innen forebygging, utredning, diagnostikk, behandling, oppfølging og rehabilitering.

Les mer om systemet på www.nyemetoder.no.

³ http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/07_Human_genetics_en/default_en.asp

⁴ Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011–2015.

1.6.1 Godkjenning av metoder som reguleres av bioteknologiloven og gjennom Nasjonalt system

Bioteknologiloven stiller krav om godkjenning av metoder.

Godkjenning etter bioteknologiloven forutsetter at det gjøres en vurdering av metodens effekt og sikkerhet, og søknaden skal legges fram for Bioteknologirådet før det tas en avgjørelse.

Med innføring av Nasjonalt system må de metodene som krever godkjenning etter bioteknologiloven og skal tas i bruk i/finansieres av spesialisthelsetjenesten også vurderes og godkjennes gjennom systemet:

- Helsedirektoratet mottar søknad om å ta i bruk metoden.
- Helsedirektoratet sender forslag om metodevurdering til Nasjonalt system.

Parallelt med denne prosessen oversender Helsedirektoratet søknaden til Bioteknologirådet.

- Bestillerforum RHF vurderer om det skal gjøres en metodevurdering, og bestiller ev. metodevurdering.
- Den ferdige rapporten vurderes av Bestillerforum RHF, og sendes tilbake til Helsedirektoratet.
- Helsedirektoratet vurderer om metoden kan godkjennes etter bioteknologiloven. Metodevurderingen, sammen med uttalelse fra Bioteknologirådet, inngår i grunnlaget for Helsedirektoratets vurdering.
- Hvis Helsedirektoratet godkjenner metoden etter bioteknologiloven, blir den oversendt Beslutningsforum RHF for nye metoder, som tar endelig stilling til om metoden skal tas i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten.

Denne rapporten er inndelt i kapitler etter fagområdene som loven regulerer.

Kapitlene er bygd opp slik at detaljerte beskrivelser av faglig/teknisk karakter er plassert i fotnoter eller faktabokser. Det samme gjelder tilleggsinformasjon som vi mener er relevant og interessant å presentere for å utdype noen av problemstillingene.

Kapittelet om **assistert befruktning** viser utvikling på fagområdet både i Norge og i resten av Europa. Tendensen er at antall behandlinger med assistert befruktning stadig øker. Et positivt utviklingstrekk i Norge er at antall fødsler med tvillinger eller trillinger er halvert siden 2004 (tidligere opp mot 25 prosent). Flerfødsler har vært en hovedgrunn til økt sykkelighet og dødelighet hos barn født etter assistert befruktning

Vi har snart 10 års erfaring med sæddonasjon med «åpne» donorer; altså en ordning som innebærer at barnet kan få informasjon om sædgivers identitet. Ordninger for å ivareta barn som ønsker informasjon om donors identitet må på plass innen 2023; da kan de første barna etterspørre informasjon om sin donor.

Det er vanskelig å rekruttere tilstrekkelig antall norske donorer, derfor er det lagt til rette for import av donorsæd fra «åpne» donorer.

De fleste land i Europa – inkludert våre naboland – tillater eggdonasjon, men dette er forbudt i Norge. Hvis det åpnes for eggdonasjon blir det viktig å diskutere hvordan tilbudet best kan organiseres. Fagmiljøene advarer for eksempel mot å rekruttere donorer blant par/kvinner som selv får behandling med assistert befruktning.

Surrogati ble grundig omtalt i evalueringsrapporten fra 2011. Surrogati er omstridt, men for mange kan altruistisk surrogati hvor surrogatmoren ikke får betaling være akseptabelt. Dette gjenspeiles bl.a. ved at flere land utvikler regelverk som legger til rette for dette.

Andre tema som omtales er lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon, og fagmiljøenes behov for bedre systemer for kvalitetssikring av tilbudet om assistert befruktning.

Rapporten peker på konkrete bestemmelser i loven som bør presiseres eller endres. Det er for eksempel nødvendig å avklare om bioteknologiloven tillater kvalitetssikring eller klinisk utprøving knyttet til assistert befruktning hvis dette innebærer at befruktede egg settes inn i livmoren.

Genetisk undersøkelse av befruktede egg (PGD) er et tilbud til par med stor risiko for å få et barn med alvorlig arvelig sykdom. I dag får norske par dette tilbudet i utlandet. Det er en rekke utfordringer ved dagens organisering: Vi har ikke oversikt over hvor mange av parene som lykkes med behandlingene, vi vet ikke hva slags oppfølging parene får, og vi har ingen systematisk registrering av barnas helsetilstand.

PGD kan være et alternativ til fosterdiagnostikk, men kriterier for å få tilbud om PGD er mye strengere enn kriteriene for fosterdiagnostikk på genetisk indikasjon. Vi stiller spørsmål om kriteriene burde være like, slik at parene i større grad får velge den behandlingen som passer best for dem. Dette kan i så fall føre til at etterspørsel etter PGD øker.

Bioteknologiloven fastslår at behandlinger med PGD skal godkjennes av PGD-nemnda. Ved en

eventuell revidering av bioteknologiloven bør det vurderes om denne ordningen fremdeles er hensiktsmessig.

Fosterdiagnostikk omfatter ulike typer undersøkelser av foster eller den gravide som kan gi informasjon om fosterets helsetilstand og eventuell risiko for sykdom eller utviklingsavvik.

Et sentralt utviklingstrekk innen fosterdiagnostikk er muligheten for å undersøke genetiske egenskaper hos fosteret ved analyser av fritt foster-DNA i en blodprøve fra mor; såkalt NIPT. Analysen kan utføres tidlig i svangerskapet, og gir i høy grad sikre svar. Metoden er et supplement til allerede eksisterende metoder, og kan bidra til å begrense bruk av morkakeprøver og fostervannsprøver, som innebærer en risiko for spontanabort på ca. 0.5 %.

Bruk av NIPT for å avdekke risiko for alvorlig arvelig sykdom er lite kontroversielt. Bruk av NIPT for å avdekke trisomier, inkl. Downs syndrom, er kontroversielt fordi en kan få informasjon om fosterets kromosomstatus innenfor grensen for selvbestemt abort. Foreløpig er NIPT godkjent for RhD-typing av fostre, et bruksområde som ikke er fosterdiagnostikk i tradisjonell forstand.

Ultralydundersøkelser i uke 17–19 er et tilbud til alle gravide. Utover dette skal ultralydundersøkelser bare utføres på medisinsk indikasjon. Fagmiljøene påpeker at gjeldende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet er uklare på en del punkter og bør revideres.

Ultralydundersøkelse i første trimester kan gi en god vurdering av fosterets utvikling. Mer enn 50 % av alle gravide får utført en ultralydundersøkelse før uke 17–19, men med dagens ordning er det ikke mulig å vurdere kvaliteten på disse undersøkelsene.

Bruk av **genetiske undersøkelser** gir mulighet for hurtig og presis diagnostikk. Teknologisk utvikling og mer kunnskap om genetiske årsaker til sykdom fører til at bruken av genetiske tester i helsetjenesten øker kraftig. Nye metoder som

brukes både innen diagnostikk og forskning, såkalte eksom- og genomundersøkelser, kan gi store mengder informasjon om en persons arvelige egenskaper og risiko for sykdom. Mye av informasjonen er vanskelig å tolke. Utbredt bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten setter derfor nye krav til helsepersonells kunnskap om genetikk og kobling til sykdomsrisiko.

Genomanalyser kan gi funn av sykdomsgivende genvarianter som ikke er relatert til den kliniske problemstillingen som utredes, såkalte tilfeldige funn. I forbindelse med utredning og diagnostikk anses dette som relativt uproblematisk: spesialister innen medisinsk genetikk har kompetanse til å vurdere hvilke funn som kan gi sikker informasjon om sykdomsrisiko, og hvordan dette bør formidles til pasienten. Det er en større utfordring når forskningsprosjekter gjør bruk av genomanalyser som kan avdekke risiko for fremtidig sykdom hos en deltaker. Har forskerne ansvar for å informere, og i så fall hvordan? Dette er vanskelige problemstillinger, ikke minst i de store befolkningsundersøkelsene hvor forskning i hovedsak foregår på materiale fra friske deltakere, og ikke har et terapeutisk formål.

I kapittelet diskuteres også grenseoppgangen mellom bioteknologiloven og helseforskningsloven. Helseforskningsloven regulerer all medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Bioteknologiloven gjelder i noen tilfeller for forskningsprosjekter med genetiske undersøkelser, men det er ikke tilstrekkelig avklart hvordan bestemmelsene skal anvendes for prosjekter med genomundersøkelser. Økt bruk av genomundersøkelser i de store befolkningsstudiene kan bli en utfordring med gjeldende fortolkning av dagens bioteknologilov. Et sentralt spørsmål er om bioteknologiloven i det hele tatt skal regulere forskning, eller om helseforskningsloven er tilstrekkelig for å ivareta deltakernes rett til informasjon og ev. veiledning i forskningsprosjekter med genetiske undersøkelser.

Kapittelet diskuterer også bruk av genetiske undersøkelser utenfor helsetjenesten, blant annet genetiske selvtester. Selvtester kan bestilles over nett, uten at det er gjort en medisinsk vurdering i forkant. Nytteverdien og kvaliteten av slike tester er høyst diskutabel.

Genetiske selvtester er i liten grad regulert av gjeldende bioteknologilov. Det betyr for eksempel at det ikke er forbudt å selge slike tester i apotek. USA og EU tar for eksempel til orde for en strammere regulering av denne typen tilbud. I rapporten stilles spørsmål om bruk av selvtester også bør reguleres i Norge.

I flere tiår har forskere hatt håp om å behandle sykdom ved å korrigere feil i gener eller DNA som er årsak til sykdommen – såkalt **genterapi**. Det er nå gjennomført mer enn 2100 kliniske genterapiutprøvinger i verden, men bare to preparater har fått godkjenning. I Norge er klinisk utprøving av genterapi først og fremst konsentrert om behandling av ulike typer kreft.

Bruk av **stamceller** innen regenerativ terapi har vist seg vellykket; spesielt mot degenerative tilstander i øyet hvor man har kunnet

demonstrere varig effekt av behandlingen. Forskning og utvikling av nye og mer effektive behandlingsformer baseres nå ofte på genmodifisering av stamceller.

Kapittelet gir en oppdatering om utvikling innen genterapi, og redegjør for en ny, effektiv og enkel metode for å korrigere genfeil i celler; det såkalte CRISPR/cas9-systemet. Systemet kan gi mer spesifikk utskifting av defekte gener, men er fremdeles forbundet med risiko for feil. Systemet er enkelt å benytte, og svært rimelig (ca. 1 % av det andre metoder med tilsvarende effekt koster). Dette har fått flere forskere til å ta til orde for et midlertidig forbud mot å bruke denne teknologien for å korrigere feil i kjønnsceller eller befruktede egg.

Genterapi er i dag regulert både i helseforskningsloven, legemiddellovgivningen og bioteknologiloven. Vurderingstema for bruk av genterapi er i all hovedsak felles i alle delene av regelverket: det sentrale er risiko–nyttevurdering. Men, reglene er ikke harmonisert. Kapittelet diskuterer om legemiddel- og helseforskningslovgivningen samlet er tilstrekkelig for å regulere genterapi.

2 ASSISTERT BEFRUKTNING

Mellom tre og fire prosent av alle barn som fødes i Norge i løpet av et år er blitt til ved hjelp av assistert befruktning. I Norge tilbys ulike former for assistert befruktning til heterofile eller lesbiske par. Sæddonasjon er tillatt, men eggdonasjon er forbudt. Er det grunnlag for å opprettholde et slikt skille eller bør vi tillate eggdonasjon? Bør kvinner kunne lagre ubefruktede egg på sosial indikasjon, eller kan det føre til at kvinner utsetter å få barn? Er surrogati fortsatt omstridt, eller går utviklingen mot en viss aksept for noen former for surrogati? Dette er noen av problemstillingene som diskuteres.

2.1 Innledning

Kapittelet om assistert befruktning gir en oppdatering av status og utvikling på fagområdet.

Kapittelet gir først en oversikt over utviklingen i bruk av assistert befruktning nasjonalt og internasjonalt.

Deretter kommer oppdatering og diskusjon om sæddonasjon, eggdonasjon, surrogati og andre relevante problemstillinger. Til slutt i kapittelet redegjøres det for uklarheter i loven.

Helsedirektoratet gir også anbefalinger om bestemmelser som bør endres.

Tema som er grundig diskutert i rapporten fra 2011 tas ikke opp her med mindre det er behov for spesiell oppfølging eller nærmere avklaringer, det er kommet nye erfaringer, eller det finnes nye forskningsresultater som kan endre vurderingene i rapporten fra 2011. Vi viser til rapporten fra 2011 for en nærmere beskrivelse av historikk, behandlingsforløp og godkjente behandlingsmetoder.

2.2 Utvikling i Norge

2.2.1 Demografisk utvikling

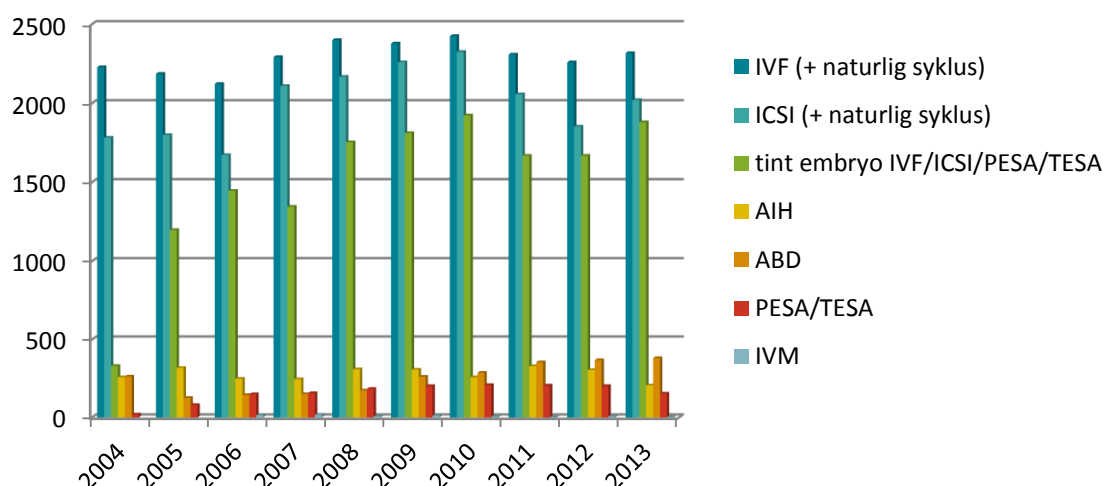
Mye er forandret siden bioteknologiloven først ble vedtatt i 1994. Det gjelder bl.a. utviklingen i samfunnet innenfor kommunikasjon (internett), med mulighet for spredning av kunnskap og markedsføring av ulike behandlingstilbud over landegrensene, samfunnets syn på assistert befruktning, lovgiving i andre land samt demografiske forandringer.

Andel kvinner som tar universitetsutdanning øker, det samme gjelder kvinners deltakelse i arbeidslivet.

I 1994 ble 61 % av alle barn født av mødre i aldersgruppen yngre enn 30 år, men i 2014 var tilsvarende andel bare 46 %. Samtidig ser vi at andelen barn født av kvinner i alderen 40–44 år er fordoblet.

Mors gjennomsnittsalder ved første barns fødsel som i 1964 var 23,8 år, hadde i 1994 steget til 26,3 år og har fortsatt å øke slik at den i 2014 var 28,7 år. Hos par som søker assistert befruktning har kvinnes gjennomsnittsalder også økt.

Figur 2.1 Antall par som har fått behandling i perioden 2004–2013, fordelt på metode



IVF = «vanlig» prøverørsbehandling. **ICSI** = intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. **PESA/TESA** = ICSI med uthenting av sæd fra testikkel eller bitestikkel. **AIH** = inseminasjonsbehandling med sæd fra ektefelle eller samboer.

ABD = inseminasjonsbehandling, IVF eller ICSI med donorsæd.

IVM = egget modnes i laboratoriet før det befruktes ved hjelp av ICSI.

Tint embryo IVF/ICSI/PESA/TESA: tilbakeføring av lagret embryo som ble laget ved hjelp av disse metodene.

Til tross for disse forandringene er biologien den samme: Kvinnens mest fruktbare periode inntrer før 30 års alder og etter 40 år er fruktbarheten for de fleste betraktelig redusert⁵. For kvinner som av biologiske årsaker mister fruktbarheten tidligere enn ventet, eller for kvinner som av forskjellige årsaker trenger mer tid for å komme inn i en sosial situasjon som er egnet for å danne familie, kan det medføre problemer.

I Norge tilbys assistert befruktning til heterofile og lesbiske par som er gift/partnere eller samboere. Assistert befruktning i Norge kan skje med parets egne kjønnsceller, eller ved bruk av donorsæd. Antall par som behandles med assistert befruktning øker.

Stadig flere norske kvinner og par søker utenlands for behandling, med metoder som er ulovlige i Norge, som eggdonasjon, sæddonasjon til enslige kvinner, og bruk av surrogati. I den siste tiden også for å få lagret av ubefructede egg.

Siden 1994 er antall utenlandsadopsjoner i Norge redusert med drøyt 70 % fram til 2013, fra 545 i 1994 til 154 i 2013. Ifølge BUF-etat må

de fleste nå beregne 3–6 år på en adopsjonsprosess ved utenlandsadopsjon⁶.

2.2.2 Godkjente virksomheter

I Norge er det tilbud om assistert befruktning ved seks offentlige klinikker: Oslo universitetssykehus og Sykehuset Telemark (Helse Sør-Øst), Haugesund sjukehus og Haukeland universitetssjukehus (Helse Vest), St. Olavs hospital (Helse Midt-Norge) og Universitetssykehuset Nord-Norge (Helse Nord). I tillegg har seks private klinikker tilbud om assistert befruktning: IVF-klinikken Oslo og Fertilitetssenteret (Oslo), Fertilitet Vest, som har avdelinger i Haugesund og Bergen, Medicus og Spiren i Trondheim.

2.2.3 Behandlinger med assistert befruktning

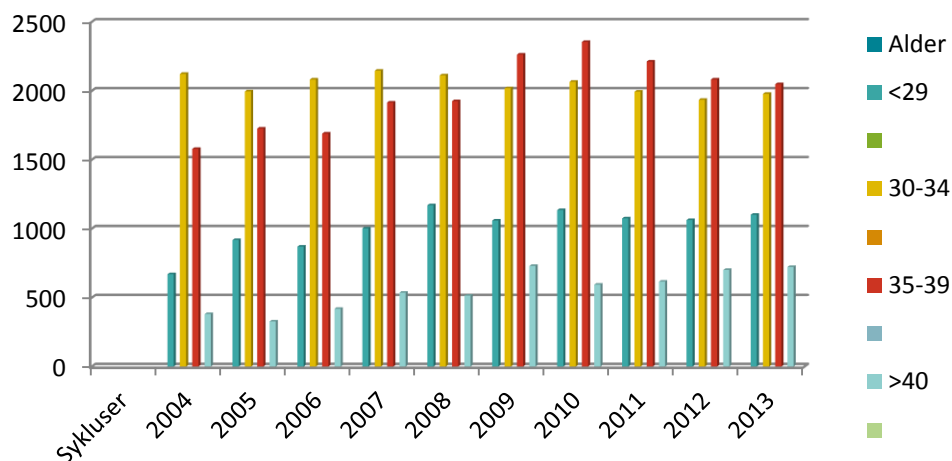
Antall par som ønsker tilbud om assistert befruktning øker stadig. Figur 2.1 viser antall par som har fått behandling hvert år i perioden 2004–2013.

Det er noe variasjon fra år til år, men tendensen er at stadig flere par behandles med assistert befruktning i Norge.

⁵ te Velde & Pearson, Human Reproduction (2002), vol. 8 no. 2.

⁶ http://www.buudir.no/adopsjon/Jeg_onsker_a_adoptere/Adoptere_fra_utlandet/

Figur 2.2 Antall behandlingssykluser med IVF og ICSI i perioden 2004–2013, fordelt på aldersgrupper



Det finnes fremdeles ikke et system som gir en god oversikt over hvor mange par som reelt behandles. Noen par har mer enn en behandling i løpet av et år, og da telles paret flere ganger. Antall par som behandles, slik det framgår av Helsedirektoratets rapporter, gir derfor ikke et riktig bilde av antall ufrivillig barnløse som får hjelp ved norske klinikker det aktuelle året, men det gir et bilde av aktiviteten.

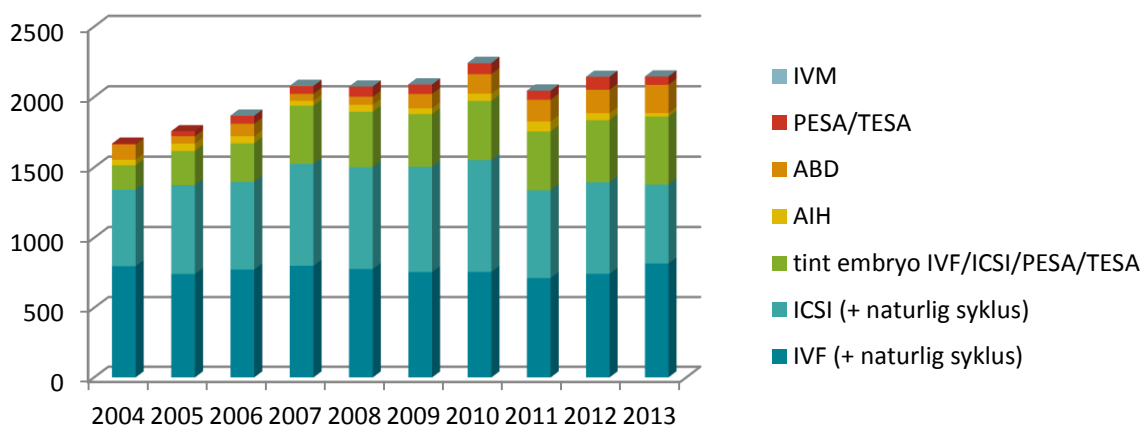
Figur 2.2 viser antall behandlingssykluser med IVF og ICSI som er påbegynt hvert år fra 2004–2013, fordelt på aldersgrupper. Som vist i figuren er de fleste behandlingene med assistert

befruktning til kvinner i alderen 30–39. I årene 2004–2008 var det flest behandlingssykluser i aldersgruppen 30–34 år. I perioden 2008–2013 var det flest behandlingssykluser i aldersgruppen 35–39 år. En mulig forklaring på dette er at et økende antall av de yngre kvinnene blir gravide etter behandling med tint embryo. Det er også slik at de eldre kvinner trenger flere forsøk med IVF eller ICSI for å bli gravide.

2.2.4 Antall barn født

Mellom tre og fire prosent av alle barn som fødes i Norge hvert år er blitt til ved assistert befruktning (utført i Norge).

Figur 2.3 Antall barn født etter assistert befruktning i perioden 2004–2013, fordelt på metode



IVF = «vanlig» prøverørsbehandling **ICSI** = intracytoplasmatisk spermieinjeksjon **PESA/TESA** = ICSI med uthenting av sæd fra testikkel eller bitestikkel **AIH** = inseminasjonsbehandling med sæd fra ektefelle eller samboer **ABD** = inseminasjonsbehandling, IVF eller ICSI med donorsæd **IVM** = egget modnes i laboratoriet før det befruktes ved hjelp av ICSI **Tint embryo IVF/ICSI/PESA/TESA**: tilbakeføring av lagret embryo som ble laget ved hjelp av disse metodene.

Tallene er basert på rapporter som Helse-direktoratet har mottatt i perioden 2004–2013 fra virksomhetene som er godkjent for assistert befruktning. Rapportene skal ha med fødsels-data om alle barn født etter behandlinger som er startet i løpet av rapporteringsåret, derfor er de siste data fra behandlinger startet i 2013.

Behandlinger som ble utført i 2013 har resultert i totalt 2132 barn. Det er en svak økning sammenlignet med 2012, hvor behandlingene resulterte i 2084 barn.

Antall barn født etter behandling med bruk av donorsæd har økt betraktelig de siste årene. I 2012 ble 166 barn til ved behandlinger med donorsæd, i 2013 gjaldt dette 201 barn. Det er en betydelig økning. Dette kan blant annet forklares med at assistert befruktning tilbys til likekjønnede (lesbiske) par, men vi vet ikke eksakt hvor stor andel av behandlingene som gis til henholdsvis likekjønnede eller heterofile par. Dette framgår ikke av rapportene som Helsedirektoratet mottar.

Når det er mulig, settes bare ett befruktet egg (embryo) inn i livmoren. Overtallige «gode embryo» fryses ned. I 2012 kom nesten 21 prosent av barna som ble til ved hjelp av assistert befruktning fra et embryo som har vært lagret, i 2013 gjaldt dette 22.6 % (482 barn). Økningen i antall frysebehandlinger har sammenheng med at det de senere årene har blitt mer vanlig å sette tilbake bare ett befruktet egg per behandling for å redusere andelen tvillinger (se 2.2.5).

2.2.5 Tvilling- og trillingfødsler

Andelen av flerfødsler (tvillinger/trillinger) etter assistert befruktning er kraftig redusert.

I årene før 2004 var mellom 20 og 25 % av svangerskapene etter assistert befruktning et tvillingsvangerskap. Behandlinger utført i 2012 og 2013 resulterte begge årene i 207 fødsler med mer enn ett barn, det vil si 10.8 % av fødslene etter assistert befruktning (gjelder behandlinger utført begge årene). På landsbasis innebærer dette en reduksjon i antall tvilling- og trillingfødsler med mer enn 50 % siden 2004.

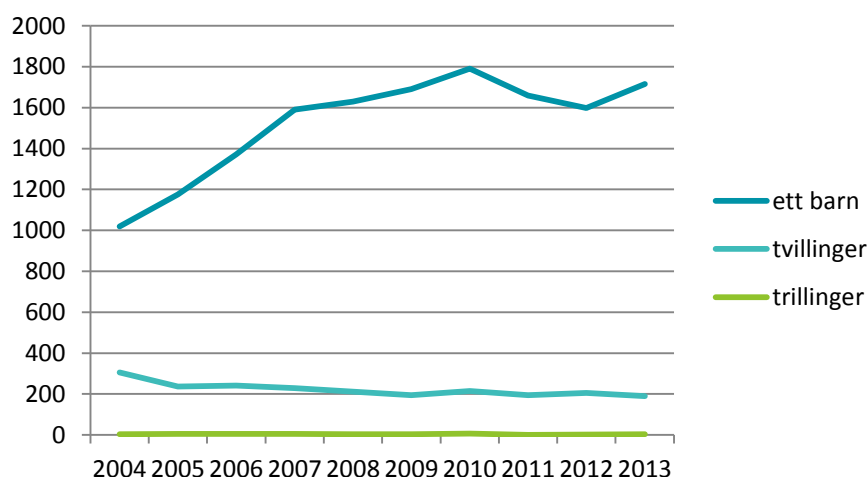
Noen klinikker har nå en samlet andel tvillingfødsler på mellom 5 og 6 %. Ved en klinikk var andel tvillingfødsler etter IVF og ICSI-behandlinger i 2013 2.6 %.

I hovedsak skyldes nedgangen i antall tvilling og trillingfødsler at fagmiljøene har endret praksis:

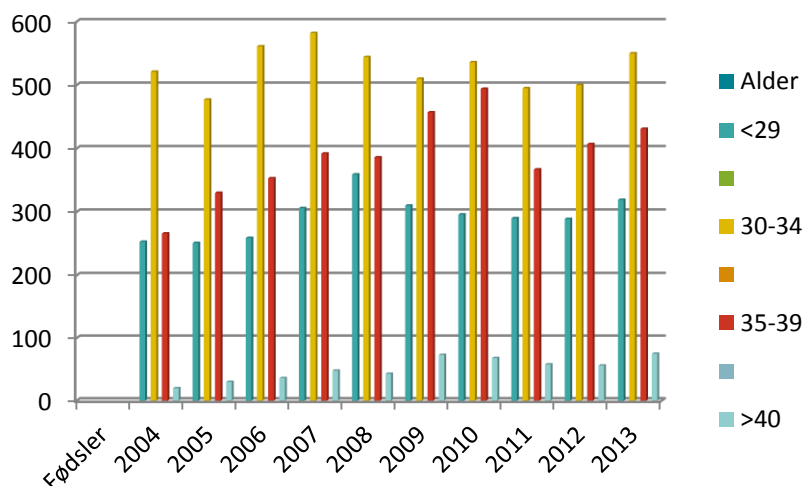
- Overføring av ett embryo når det er mulig. Mange klinikker overfører ett embryo ved nær 75 % av alle behandlingene.
- Nedfrysing og lagring av gode, befruktede egg til bruk ved senere forsøk.

Som figur 2.4 viser, er både andelen tvillingfødsler og det totale antall tvillingfødsler etter assistert befruktning redusert i perioden fra 2004 til 2013, og er nå mellom 10 og 11 %. Dette er en ønsket utvikling, både i fagmiljøene og i Helsedirektoratet.

Figur 2.4 Andel tvilling- og trillingfødsler i perioden 2004–2013



Figur 2.5 Antall fødsler etter behandling med IVF og ICSI fordelt på aldersgrupper



2.2.6 «Sjansen for å lykkes»

Figur 2.5 viser antall fødsler etter IVF og ICSI⁷ i perioden 2004–2013, fordelt på aldersgrupper. Figuren viser at det er flest fødsler i aldersgruppen 30–34 år gjennom hele perioden, til tross for at det i perioden 2008–2013 ble utført flere behandlinger av kvinner i aldersgruppen 35–39 år.

Dersom antall fødsler per behandlingssyklus med IVF og ICSI fordeles på aldersgruppene, ser vi at det er stor variasjon mellom gruppene. Antall fødsler per behandlingssyklus er høyest i aldersgruppen som er 29 år eller yngre; mellom 35 og 40 %. For aldersgruppen 30–34 år er antall fødsler per behandlingssyklus noe lavere; mellom 25 og 27 %. I aldersgruppen 35–39 år er det et betydelig lavere antall fødsler per behandlingssyklus, mellom 19 og 21 %. Lavest antall fødsler per behandlingssyklus er det i aldersgruppen over 40 år; mellom 5 og 10 %.

*Kumulativ fødselsrate*⁸ viser hvor stor sjanse det samlet sett er for å få et barn for par som gjennomgår inntil tre behandlingsforsøk.

⁷ Kun tall for behandlingsforsøk med ferske embryo. Bruk av lagrede embryo er ikke telt med her, men inngår i beregningene av kumulativ fødselsrate.

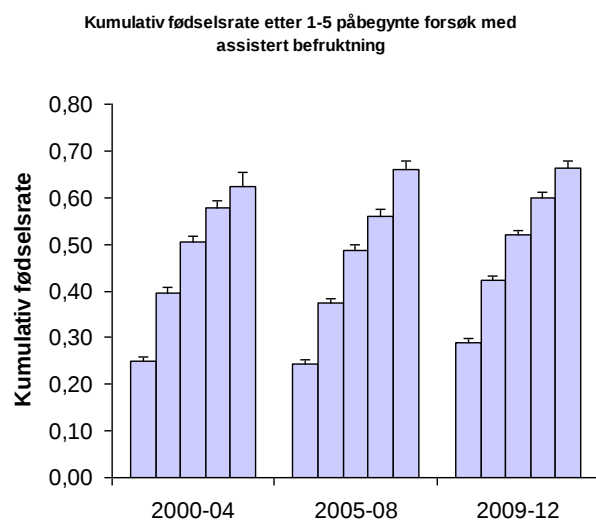
⁸ Et vanlig behandlingsforløp ved assistert befruktning består av forsøk med uthenting av egg og tilbakesetting av «ferskt embryo» (fersk syklus) og påfølgende forsøk med tilbakesetting av tinte, lagrede embryo. Hvis pasienten ikke blir gravid, begynner en ny sekvens med fersk, så frys-tin forsøk.

Kumulativ fødselsrate vil variere mellom de ulike aldersgruppene.

Innen det offentlige, hvor parene kan få dekket inntil tre forsøk med egguthenting («trepakkeordning»), har kumulativ fødselsrate i flere år vært stabil; mellom 65 og 70 % i gjennomsnitt.

Vi har innhentet litt mer detaljert informasjon fra noen av virksomhetene: Statistikk fra Oslo universitetssykehus (OUS) viser at ca. 50 % av

Figur 2.6 Kumulativ fødselsrate over tid



Data fra Oslo universitetssykehus

Hver søyle representerer ett forsøk. Første forsøk alltid med uthenting av egg, de påfølgende kan være behandling med lagret embryo eller nytt forsøk med uthenting av egg.

kvinne føder barn etter 3 påbegynte forsøk med assistert befruktning (både fersk og frys-tin forsøk medregnet). Ved Fertilitetsenheten ved St. Olavs hadde parene i 2008 gjennomsnittlig 3.3 tilbakeføringer av enten ferskt eller tint embryo før de lyktes. Dette tallet er redusert til 2.7 i 2010. Haukeland universitetssykehus har tilsvarende resultater som OUS og St. Olav.

Antall barn født etter behandling med embryo som har vært lagret øker, og dette medfører at parene gjennomgår litt færre fulle stimuleringer og uttak av egg enn før.

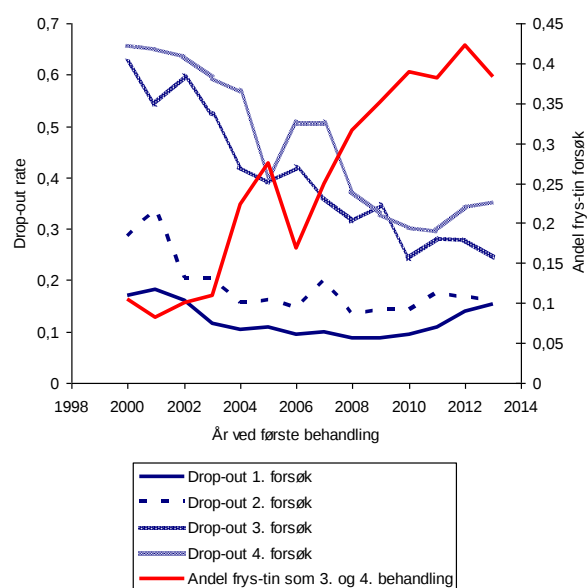
2.2.7 «Drop-out»

Mange pasienter fullfører ikke behandlingsløpet. Blant de som ikke lykkes med å få et barn etter første eller andre forsøk, er det 10–20 % som dropper ytterligere behandling, også der det er medisinsk indisert å gjøre flere forsøk.

«Drop-out» raten øker videre etter 3. og 4. forsøk (figur 2.7). Få par møter for sitt tredje forsøk; ofte oppgir de at det er for belastende.

Behandlingsrelatert stress, spesielt under ferske forsøk, er trolig en viktig årsak til «drop-out».

Figur 2.7 «Drop-out» for par som behandles med assistert befruktning



Data fra Oslo universitetssykehus

Tallene antyder at økt tilbud om frys-tin behandling kan bidra til at flere par fullfører behandlingene i dag enn for 10 år siden

Vi vet ikke nok om årsakene til «drop-out». Trolig er det mange par som avslutter behandlingen på grunn av spontan graviditet, behandling ved en annen klinikk, eller søknad om adopsjon.

Det kan være behov for å kartlegge nærmere hva slags oppfølging disse parene trenger.

2.2.8 Finansiering og prioritering

HELFO dekker utgifter til legemidler ved assistert befruktning som overstiger egenandel, for tiden 16 236 kroner⁹.

Dekningen av legemidler ved IVF-behandling og ICSI-behandling er begrenset til tre fullførte forsøk per barn. Uthenting av egg og tilbakeføring av befruktede egg i kvinnens livmor anses som ett forsøk. Dette gjelder uavhengig av om paret får behandling ved en offentlig eller en privat klinikk. Innsetting av lagrede befruktede egg anses ikke som et nytt forsøk.

Dersom et par ønsker flere barn, kan HELFO gi støtte til legemidler i forbindelse med tre nye forsøk (søskenforsøk). Dette gjelder både etter fødsel som følge av vellykket behandling innenfor de tre første forsøkene, og etter et senere egenfinansiert forsøk eller «spontan» graviditet.

Ved etablering av et nytt parforhold kan HELFO gi refusjon til tre nye forsøk.

Dersom paret består av to kvinner, kan kvinnene dele de tre forsøkene mellom seg. HELFO gir kun refusjon til en av kvinnene dersom de behandles samtidig.

Ved offentlige klinikker er det ca. 1500 kr i egenbetaling per forsøk. Private virksomheter har full egenbetaling.

⁹ Kilde: Informasjon fra HELFO på helsenorge.no.

Ordningen med støtte til inntil tre forsøk er først og fremst ett uttrykk for tidligere politiske prioriteringer. Fagmiljøene peker på at ordningen kan skape et feilaktigintrykk av at «alle får tre forsøk med egguthenting». Videre, at det kan oppfattes som urettferdig at par som lykkes med å få barn i løpet av de tre første forsøkene har mulighet til å få ytterligere støtte hvis de ønsker flere barn, mens par som mislykkes ikke får dette (selv om for eksempel et fjerde forsøk medisinsk sett er hensiktsmessig).

Det kan være behov for å vurdere avgrensingen av tilbudet om assistert befruktning på nytt, og finne ordninger som i større grad underbygger de medisinskfaglige vurderingene, og som er i samsvar med de tilbudene som finnes.

2.2.9 Tilbud til personer som risikerer å bli infertile pga. medisinsk behandling

2.2.9.1 Lagring av eggstokkvev fra kvinner som risikerer å bli infertile

Nedfrysing av eggstokkvev (eller ubefruktede egg) er et tilbud for kvinner som skal gjennomgå en behandling som kan gjøre dem infertile. Den fremste målgruppen er barn og unge voksne kvinner med kreft som behandles med kjemoterapi og/eller strålebehandling, der det er lite sannsynlig at kreften har spredd seg til eggstokkene. Det er satt en veiledende øvre aldersgrense på 35 år, siden antall egganlegg reduseres betydelig etter dette. Det samme

gjelder kvaliteten på eggene. Antall pasienter er begrenset, derfor er tilbudet i praksis sentralisert, og alle pasienter som skal få lagret eggstokkvev henvises til Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet.

Tabell 2.1 viser en oversikt over antall kvinner/jenter som har fått lagret eggstokkvev i perioden 2010–2014. Alle fikk lagret eggstokkvev pga. en kreftdiagnose. Det er mye som tyder på at dette tilbudet ikke er like godt kjent i alle regioner. Det er viktig at alle kvinner/jenter under 35 år som kan være aktuelle får informasjon om muligheten for lagring av ubefruktede egg eller eggstokkvev.

Gjennomsnittsalder for kvinnene som får lagret eggstokkvev er mellom 23 og 26 år.

Vi viser til rapporten fra 2011 pkt. 2.10.1 for nærmere diskusjon om tilbudet, og til pkt. 2.15.3 om indikasjoner for lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev.

2.2.9.2 Lagring av sæd fra menn som risikerer å bli infertile

Menn som skal gjennomgå behandling som kan gjøre dem infertile kan få lagret sæd eller testikkelvev til senere bruk i forbindelse med assistert befruktning. I Norge finnes tilbudet ved Oslo universitetssykehus, Haugesund sjukehus, Haukeland universitetssjukehus, St Olavs hospital, Sykehuset Telemark og Universitetssykehuset Nord-Norge (Tromsø).

Tabell 2.1 Lagring av eggstokkvev pga. medisinsk behandling som kan skade eggcellene

Årstall	Antall	Alder (min)	Alder (maks)
2010	21	10	35
2011	26	15	34
2012	20	13	34
2013	13	18	32
2014	18	15	36

Tabell 2.2 Lagring av sæd fra menn pga. medisinsk behandling som kan skade sædproduksjon

Årstall	Antall	Alder (min)	Alder (maks)	Enkeltdiagnose testikkelkreft
2012	310	14	59	45 %
2013	308	14	58	42 %
2014	296	13	65	41.2 %

Tabell 2.2 gir en oversikt over antall menn som har fått lagret sæd på denne indikasjonen i perioden 2012–2014¹⁰.

Kreft er den vanligste årsaken til at gutter og menn får lagret sæd, og testikkelkreft er den vanligste enkeltdiagnosen (40–45 % av pasientene hvert år). Vi viser til rapporten fra 2011 pkt. 2.10.2 for mer informasjon om tilbudet.

2.2.9.3 Tilbud til personer som skal gjennomgå en kjønnsbekreftelsesprosess

Det å gjennomgå en kjønnsbekreftelsesprosess kan redusere muligheten for senere å få egne biologiske barn. Hormonbehandling med anti-androgen og østrogen til en person som ble født som mann fører til opphør i produksjon av sædceller, mens hormonbehandling med testosteron forstyrrer modning av eggceller for personer som er født som kvinner. Videre vil eventuell fjerning av reproduktive organer medføre sterilitet. Personer som ikke fjerner reproduktive organer, vil igjen kunne bli fertile og i stand til å bli gravid eller gjøre partner gravid dersom de avslutter hormonbehandlingen¹¹.

Bioteknologiloven er ikke til hinder for lagring av sædceller fra personer som er født som menn og som skal gjennomgå kjønnsbekreftende behandling til kvinne. Gjeldende bioteknologilov åpner ikke for å lagre ubefruktede egg fra kvinner som skal gjennomgå kjønnsbekreftende behandling til mann da bioteknologiloven § 2-15 sier at befruktede egg ikke kan settes inn i livmoren til en annen kvinne enn den kvinnen eggcellen stammer fra.

Det kan være behov for å klargjøre hvilke regler som gjelder for bruk av lagret sæd eller ubefruktede egg/eggstokkvev fra personer som har gjennomgått en kjønnsbekreftende behandling.

Noen eksempler:

- Et lesbisk par hvor den ene kvinnen har gjennomgått kjønnsbekreftende behandling fra mann til kvinne, og har fått lagret sæd. Helsedirektoratet har nylig avklart at bruk av lagret sæd i slike tilfeller skal betraktes som partnerdonasjon.
- Hvis det åpnes for at en kvinne som skal gjennomgå kjønnsbekreftende behandling til mann kan få lagret ubefruktede egg, kan denne situasjonen oppstå: Hvis mannen senere etablerer seg med kone/samboer som ikke har egne egg, kan det være aktuelt å anvende eggene som ble lagret før mannen gjennomgikk behandling. Det må avklares om bruk av lagrede ubefruktede egg vil være tillatt i en slik situasjon, og om det i så fall skal behandles som partnerdonasjon.

¹⁰ Tallene er hentet fra rapportene som Helsedirektoratet mottar hvert år fra de godkjente virksomhetene, jf bioteknologiloven § 7-2. Tall fra 2010 og 2011 er ikke komplette, og tas derfor ikke med i oversikten.

¹¹ En tverrfaglig ekspertgruppe oppnevnt av Helsedirektoratet leverte i april 2015 rapporten «Rett til rett kjønn – helse til alle kjønn» til Helse- og omsorgsdepartementet. Rapporten beskriver dagens vilkår for endring av juridisk kjønn i Norge samt tilbudene om helsehjelp til personer som opplever kjønnsinkongruens og kjønnsdysfori. Ekspertgruppa anbefaler å la en egenerklæring om manglende samsvar mellom kjønnsidentitet og juridisk kjønn være vilkår for å få dette endret. Forslag til lov om endring av juridisk kjønn ble sendt på høring 25. juni 2015. Lovforslaget er i tråd med ekspertgruppas anbefalinger.

2.2.10 Medisinsk og psykososial vurdering

Avgjørelse om behandling med assistert befruktning skal bygge på medisinske og psykososiale vurderinger av paret. Hensynet til det kommende barnet står helt sentralt. Det er behandlende lege ved virksomheten som utfører assistert befruktning, som avgjør om paret skal få tilbud om behandling. Legen kan innhente informasjon som er nødvendig for å foreta en helhetsvurdering av paret.

Den psykososiale vurderingen skal i hovedsak være en vurdering av om paret er mentalt i stand til å gå igjennom behandlingen og senere kan gi barnet en trygg oppvekst.

I noen tilfeller kan det være behov for å benytte spesialkompetanse for å belyse dette. Slik kompetanse kan for eksempel være psykolog, psykiater eller sosionom. Det kan også være behov for å innhente rapport fra barnevernet eller NAV for å vurdere parets omsorgsevne mv.

Verken barnevernet eller NAV er pålagt å avgi rapporter i forbindelse med assistert befruktning, og behandlende leger opplever i flere tilfeller vanskeligheter med å innhente slike rapporter.

Det foreligger ingen nærmere retningslinjer for hvilke opplysninger som bør innhentes i for-

bindelse med den psykososiale vurderingen eller hvordan innhentede opplysninger skal vektlegges.

Fagmiljøene har etterlyst felles retningslinjer for den medisinske og psykososiale vurderingen av par som ønsker behandling med assistert befruktning. Dette kan både bidra til å skape ensartet praksis og til å klargjøre andre etaters ansvar for å bidra til å belyse parets situasjon og omsorgsevne når det er nødvendig.

Helsedirektoratet mener det er behov for slike retningslinjer, og påpekte dette i evalueringsrapporten fra 2011. Behovet er ikke blitt mindre.

Det bør også vurderes om andre etater skal pålegges ansvar for å utferdige rapporter i forbindelse med den psykososiale vurderingen, og i så fall hvordan en slik plikt kan reguleres eller tydeliggjøres.

I denne sammenhengen er det relevant å nevne at de enkelte fagmiljøene har sine egne retningslinjer for medisinsk og psykososial vurdering av par som søker assistert befruktning. Se eksempel i faktaboks 2.1. Danske myndigheter har tydeliggjort tema for medisinsk og psykososial vurdering i en veiledning til helsepersonell, se faktaboks 2.2 (side 27).

Faktaboks 2.1

Sammendrag av vurderingskriterier ved Oslo universitetssykehus

Generelle kriterier

- Parets generelle helsetilstand
- Reproduksjonsanamnese
- Ovulasjonskriterier
- Sædkvalitet
- Operasjonsbeskrivelse fra laparoskopi, hysteroskopi, osv.
- Ovarialreserve (serum AMH eller antral follicle count)
- Kromosomanalyse ved konkret mistanke av avvik
- Undersøkelse av eggledere

- Psykososiale forhold, omsorgsevne
- Sivilstatus (samboere skal ha hatt felles adresse i 2 år)

Spesielle forhold

Antall barn Paret avvises hvis de har to eller flere felles barn.

Alder Selv ved bevart ovarialreserve, vil kvinnens økende alder medføre økt forekomst av aneuploide eggceller og redusere sannsynligheten for en vellykket behandling. Øvre aldersgrense for kvinner er 41,5 år ved søknadstidspunkt. Kvinner 39–41,5 år kan tilbys prøveforsøk forutsatt normal ovarialreserve (serum AMH > 3 pmol/L). Øvre aldersgrense for mannen er 60 år. Spesielle saker diskuteres med kolleger.

Alvorlig sykdom Ved nåværende eller tidligere alvorlige sykdom (fysisk eller psykisk) innhentes uttalelse fra behandlende instans etter samtykke fra pasienten.

Annen helseregion Med unntak av ovarialvevsbank, har avdelingen intet nasjonalt behandlingsansvar.

BMI Kvinnens BMI skal være < 33 kg/m².

Lege av bestemt kjønn eller hudfarge Pasienten har ikke krav på undersøkelse hos lege av bestemt kjønn eller hudfarge.

Lesbiske par Søknad fra lesbiske par skal likebehandles med søknad fra heterofile, og det gjelder samme inntakskriteria, herunder krav om medisinsk og psykososial egnethet, aldersgrense, undersøkelse av eggledere, mm.

Omsorgsevne Parets livssituasjon må være slik at fremtidige barnet får trygg oppvekst i familien. I tvilstilfelle på grunn av parets alder, pågående asylsøknad, ikke-samboende partnere, sykdom, sosial situasjon, boforhold, arbeidsledighet, rusmisbruk, mv, må søknaden avvises. Paret er selv ansvarlig for å fremskaffe nødvendig dokumentasjon, slik som bostedsattest, sosialrapport eller erklæring fra fastlege, før ev. ny vurdering.

Ovarialfunksjon Det gjøres serum AMH* undersøkelse hos alle pasienter. Videre vær oppmerksom på mulig nedsatt ovarialfunksjon, slik som økt alder, forhøyet basal FSH, gjennomgått hemioophorectomi, annen reseksjon av ovarium eller bekkenkirurgi, behandling med cytostatika, osv.

Overflytting Søknader fra pasienter som ønsker å bytte klinikk må behandles på lik linje med andre søknader. Ansiennitet fra annen virksomhet videreføres ikke i forhold til ventetid. En kan ikke stå på venteliste på to offentlige klinikker samtidig.

Prøveforsøk Prøveforsøk kan tilbys ved usikker forventet ovarialrespons eller befruktning. Pasienten skal avvises hvis prøveforsøk ikke fører til embryotransfer.

Rusmisbruk Tidligere kvinnelige rusmisbrukere skal ikke stå på Metadon/Subutex pga risiko for abstinens og senkonsekvenser hos barnet.

Selvbetalende forsøk Selvbetalende forsøk innvilges ikke.

Språkforståelse Paret må kunne kommunisere på norsk med hjelpemidler som er innen rimelighetens grenser. Siden behandlingen innebærer telefonkonsultasjoner, forutsettes god språkforståelse uten tolk. Noen ganger er det hensiktsmessig å vurdere språkforståelse ved poliklinisk konsultasjon. Vurderingen skal være saklig og individuell, og må gå utfra et krav om medisinsk forsvarlig behandlingstilbud. Utfra en konkret vurdering kan søknad fra engelskspråklige par innvilges.

Tidligere mislykkede behandlinger Par med gjentatte mislykkede behandlinger ved andre institusjoner må ikke prioriteres.

Vold, misbruk og omsorgssvikt Pasienter med tidligere dom for vold mot barn eller kvinner, omsorgssvikt dokumentert ved barnevernsvedtak, osv, må avvises.

* AMH – Anti-Müller Hormon. Måler «restaktiviteten i eggstokken». Generelt er det slik at jo lavere AMH, jo mindre eggreserver. Svært høye nivåer av AMH representerer økt risiko for å bli overstimulert i forbindelse med prøverørsbehandlingen

Faktaboks 2.2

«Vejledning om autoriserede sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelse med kunstig befrugtning»

I punkt 4 gis nærmere veiledning om den egnethetsvurdering som skal gjøres av par som søker assistert befruktning. I punkt 4 «*Vurdering af helbredsmæssige forudsætninger og forældreegnethed*» fremgår det at dersom en enslig kvinne eller et par har bopel i Danmark og helsepersonellet er i tvil om kvinnens eller parets evne til å dra omsorg for barnet så skal det overlates til stats-forvaltningen å treffe avgjørelse om hvorvidt det kan iverksettes assistert befruktning. Som veiledning ved vurderingen av om det foreligger tvil om foreldreegnethet er det angitt en momentliste hvor fire forhold er listet opp: misbruksproblemer hos kvinnen eller paret, kvinnens eller parets mentale tilstand, forhold utenfor hjemmet som kan få negative følger for en baby i familien og om den ene eller begge kommende foreldre allerede har et eller flere barn som de er fratatt omsorgsretten for på grunn av familiære forhold.

2.2.11 Godkjente metoder

I Norge er følgende metoder godkjent for bruk ved assistert befruktning:

Permanent godkjenning

IVF – in vitro fertilisering – prøverørsbefruktning med modne egg

ICSI – intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Prøverørsbefruktning hvor en sædcelle blir ført inn i hvert av de modne eggene (mikroinjeksjon). IVF og ICSI kan brukes ved behandlinger med sæd fra kvinnens ektemann eller samboer, eller i behandlinger med donorsæd.

AIH – inseminasjonsbehandling med sæd fra ektefelle eller samboer

AID – inseminasjonsbehandling donorsæd

Midlertidig godkjenning

IVM = in vitro modning av befruktet egg kombinert med IVF eller ICSI

PESA/ TESA – prøverørsbehandling hvor man henter sæd fra mannens testikler eller bitestikler og gjør mikroinjeksjon (ICSI).

I det følgende omtales nye, godkjente metoder, og nye studier av PESA/TESA, som er midlertidig godkjent i Norge.

Vi viser til rapporten fra 2011 for nærmere omtale av de øvrige metodene.

2.2.11.1 Oppdatering PESA/TESA

Mikroinjeksjon (ICSI) med bruk av ikke-ejakulerte spermier, der spermier hentes ut kirurgisk fra bitestikkel (PESA) eller fra testikkel (TESA), har midlertidig godkjenning i Norge. Det er kommet nye observasjonsstudier som vurderer sikkerhetsaspekter knyttet til denne behandlingsformen.

En dansk studie som inkluderte 466 barn født etter ICSI med bruk av ekstraherte spermier enten fra bitestikkel eller testikkel og 8967 barn født etter ICSI med bruk av ejakulerte spermier fant ingen signifikante forskjeller i fødselsvekt, risiko for dødfødsel eller risiko for misdannelser¹².

En studie basert på norske tall inkluderte 420 barn født etter ICSI med bruk av spermier som er ekstrahert enten fra bitestikkel eller testikkel og 939 barn født etter ICSI med bruk av ejakulerte spermier. Heller ikke denne studien fant økt risiko for aborter eller misdannelser¹³.

På bakgrunn av de studiene som foreligger er det ingen holdepunkter for at bruk av PESA/ TESA medfører økt risiko for barna som fødes

¹² J Fedder et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. Human Reproduction vol 28, 2013.

¹³ Nan B. Oldereid et al, Reproductive Biomedicine Online 2014.

etter slik behandling sammenlignet med andre barn født etter bruk av ICSI. Svakheten med de studiene som foreligger er at de baseres på relativt små tall. Det skyldes at dette er en behandlingsform som brukes sjelden sammenlignet med andre metoder innen assistert befruktning.

PESA/TESA ble midlertidig godkjent i Norge i 2004. I påvente av data fra den norske studien (publisert i 2014) fikk metoden ny, midlertidig godkjenning i 2012. Denne godkjenningen utløper i desember 2015.

Ut fra tilgjengelig informasjon ser det ut til at Sverige og Danmark har godkjent PESA/TESA på lik linje med ICSI.

Med bakgrunn i de nye studiene anbefaler fagmiljøene i Norge at PESA/TESA gis permanent godkjenning.

2.2.11.2 Sædvask

En endring i bioteknologiloven § 2-3 som trådte i kraft 1. juli 2013 åpner for at personer med seksuelt overførbare sykdommer, som hiv og/eller hepatitt B/C, kan få tilbud om assistert befruktning selv om de ellers er fertile. I forarbeidene til lovendringen er det presisert at personer med hiv eller hepatitt som får tilbud om assistert befruktning, ikke kan straffes etter straffeloven § 155.

Sædvask kan være aktuelt i tilfeller der mannen har hiv eller hepatitt B/C eller tester positivt for dette. Ved sædvask isoleres sædcellene fra sædvæsken. Sædvask kan fjerne virus fra sædcellene som brukes videre ved assistert befruktning eller inseminasjon, eller redusere virusmengden til et ikke målbart nivå.

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag å gjøre en hurtigmetodevurdering av sædvask gjennom Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, og konkluderte med at kunnskapsgrunnlaget i retningslinjer fra NICE¹⁴ er

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/updated-nice-guidelines-revise-treatment-recommendations-for-people-with-fertility-problems>

tilstrekkelig for å konkludere med at metoden er trygg og sikker i bruk¹⁵.

Bioteknologirådet anbefalte at metoden godkjennes. Helsedirektoratet har godkjent metoden, og Beslutningsforum RHF har bestemt at metoden kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten. Foreløpig har ingen norske virksomheter søkt om å få ta i bruk metoden.

2.2.11.3 Vitrifisering

Ved konvensjonell nedfrysing av ubefruktede egg og embryo kan det under innfrysing/tining oppstå intracellulære iskrystaller som skader cellene. Ved vitrifisering skjer nedfrysningen ultraraskt og cellene kommer i en «glassfase» der intracellulære iskrystaller ikke rekker å dannes.

Overlevelsesraten er høyere for ubefruktede egg som er vitrifisert enn for egg som er fryst ned ved «slow freezing»-metoden, og befruktningsraten for vitrifiserte egg er like god som for ferske egg. Også for embryo i ulike stadier¹⁶ er overlevelsen bedre enn ved «slow freeze»-metoden og graviditetsrate/implantasjonsrate for vitrifiserte embryo er like god eller noe høyere. Ved bruk av vitrifisering kan IVF og ICSI-behandling med tinte ubefruktede egg gi sammenlignbare resultater som behandling med ferske egg^{17,18}.

Det forventes at vitrifisering vil overta mer og mer som metode for frysing (kryopreservering) av ubefruktede egg og embryo i årene som kommer. Etablering av denne metoden er et viktig fremskritt når det gjelder fertilitetsbevaring for kvinner.

¹⁵ Nasjonal hurtigmetodevurdering. Se www.nyemetoder.no for mer informasjon om dette.

¹⁶ 2PN, delingsstadier, blastocyster

¹⁷ Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Cobo et al, Human Reproduction vol. 25 no. 9, 2010.

¹⁸ Embryo development of fresh «versus» vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte D

Faktaboks 2.3

Vitrifisering sammenlignet med «sakte nedfrysing»

«Sakte nedfrysing» (Slow freezing): egg (oocytter)/embryo fryses ned maskinelt med forhåndsprogrammert nedfrysningshastigheter/ trinn og manuell induksjon av iskrystaller ved ca. -7°C (nedfrysingsrate $\div 0,3 - \div 15^{\circ}\text{C/min}$).

Vitrifisering av oocytter/embryo utføres manuelt og resultatene er avhengig av godt trent og kyndig/kompetent personale. Cellene plasseres i en minimal mengde (så liten som mulig) med høykonsentrert kryoprotektant og nedfrysningen skjer ultraskratt (nedfrysingsrate $\div 20\,000 - \div 100\,000 / \div 700\,000^{\circ}\text{C/min}$).

stabilt fra 2010 til 2012, og utgjør ca. 5 % av det totale antall fødsler etter IVF/ICSI/bruk av tint embryo.

Sæddonasjon med sæd fra identifiserbar giver har vært tillatt i Sverige siden 1985. I 2003 ble eggdonasjon tillatt. I 2012 ble det satt i gang 601 behandlingssykluser med IVF eller ICSI og donorsæd, det var 55 tilbakeføringer av lagret embryo, og det ble født 190 barn etter disse behandlingene. Rapporten har ikke oversikt over barn født etter inseminasjonsbehandling med donorsæd, så vi må anta at det totale antall barn født etter behandlinger med donorsæd er høyere.

I 2012 ble det satt i gang 464 IVF eller ICSI behandlinger med donoregg, det var 397 tilbakeføringer av embryo, og det ble født 88 barn.

2.3 Utvikling i Norden

2.3.1 Behandlinger med assistert befruktning

Sverige: Den nyeste tilgjengelige oversikten fra Socialstyrelsen i Sverige¹⁹ viser antall behandlinger med in vitro fertilisering (IVF og ICSI) utført i 2012. Antall behandlingssykluser har økt fra 3000 i 1991, da IVF-metoden ble tatt i bruk, til ca. 14 400 i 2012. I 2012 ble det gjort 9800 tilbakeføringer av ferske embryo. Det ble gjort 5600 behandlingssykluser med tinte embryo. Som resultat av behandlinger med IVF, ICSI eller tilbakeføring av tint embryo i 2012 ble det født 3820 barn. Rapporten viser ikke hvor mange inseminasjonsbehandlinger som er utført, så det totale antall barn født etter assistert befruktning antas å være noe høyere.

Ifølge rapporten førte ca. 23 % av behandlingene med ferske egg til fødsel, og ca. 20 % av behandlingene med tinte embryo. Andel flerfødsler (tvilling eller trillinger) var

Danmark: De siste tilgjengelige rapportene fra Det danske fertilitetsselskab inneholder oversikter over behandlinger utført i 2012, 2013 og 2014. Vi har valgt å presentere tall fra alle årene (se faktaboks 2.4) for å kunne sammenlikne med data fra Norge og Sverige.

Rapportene lages før man vet utfallet av alle svangerskapene (antall barn født), derfor oppgis det et «forventet antall fødsler» basert på de kliniske graviditetene. Som vist er det en økning i antall behandlinger til kvinner fra andre land, og over halvparten av kvinnene som får behandling med donorsæd er ikke bosatt i Danmark.

¹⁹ Graviditeter, forlossningar och nyfödda barn 2013. Socialstyrelsen.

Faktaboks 2.4 Tallene fra Danmark²⁰

IVF/ICSI

2012: 11707 påbegynte behandlinger med IVF eller ICSI, 78 % til kvinner under 40 år. I tillegg 3084 behandlinger med tint embryo. Ifølge rapporten ble 14.8 % av behandlingene med IVF/ICSI/tint embryo utført på kvinner som ikke var bosatt i Danmark.

Forventet antall fødsler per IVF/ICSI behandling var 25 % i aldersgruppen under 40 år, og 9.3 % i aldersgruppen over 40 år. Forventet antall fødsler per behandling med tint embryo var 16.2 %.

2013: 11584 behandlinger med IVF og ICSI; 76 % av behandlingene til kvinner under 40 år. I tillegg 3153 behandlinger med tint embryo. Ifølge rapporten ble 16 % av behandlingene med IVF/ICSI/tint embryo utført på kvinner som ikke var bosatt i Danmark.

Forventet antall fødsler per IVF/ICSI behandling var 24.2 % i aldersgruppen under 40 år, og 10.3 % i aldersgruppen over 40 år. Forventet antall fødsler per behandling med tint embryo var 16.2 %.

2014: 11670 behandlinger med IVF og ICSI; 76 % av behandlingene til kvinner under 40 år. I tillegg 3855 behandlinger med tint embryo. Ifølge rapporten ble 18 % av behandlingene med IVF/ICSI/tint embryo utført på kvinner som ikke var bosatt i Danmark.

Forventet antall fødsler per IVF/ICSI behandling var 24.7 % i aldersgruppen under 40 år, og 9.3 % i aldersgruppen over 40 år. Forventet antall fødsler per behandling med tint embryo var 18.6 %.

Eggdonasjon

2012: Det ble utført 194 behandlinger med eggdonasjon. Forventet antall fødsler per behandling var 27.8 %.

2013: Det ble utført 273 behandlinger med eggdonasjon; 230 behandlinger til danske kvinner. Forventet antall fødsler per behandling var 27.8 %.

2014: Det ble utført 294 behandlinger med eggdonasjon; 247 behandlinger til danske kvinner. Forventet antall fødsler per behandling var 19 %.

Donorinseminasjon

2012: Det ble utført 10612 behandlinger med donorsæd og 58.1 % av behandlingene på kvinner som ikke var bosatt i Danmark.

2013: Det ble utført 10093 behandlinger med donorsæd og 57 % av behandlingene ble utført på kvinner som ikke var bosatt i Danmark.

2014: Det ble utført 9916 behandlinger med donorsæd og 57 % av behandlingene ble utført på kvinner som ikke var bosatt i Danmark.

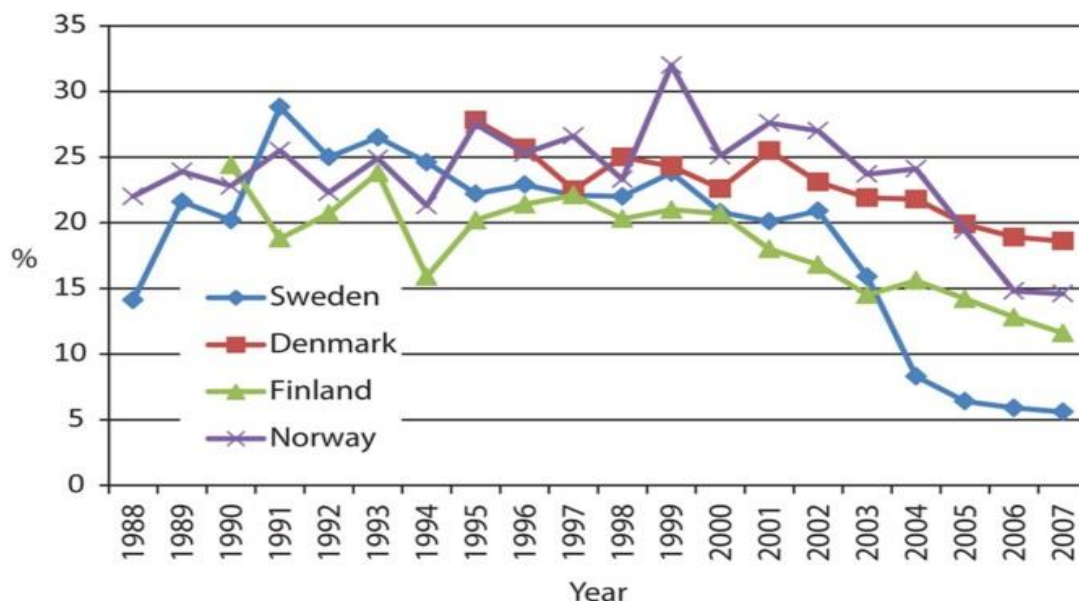
2.3.2 Trender i de nordiske landene de siste 20 årene

Det er etablert en nordisk samarbeidsgruppe som studerer data om svangerskap og barn født etter assistert befruktning i Norge, Sverige, Finland og Danmark. Den nordiske databasen inneholder data på alle barn født etter assistert befruktning ved de nordiske klinikkene. En studie fra gruppen viser at det har vært en reduksjon i risiko for preterm (for tidlig) fødsel for enkeltfødte etter assistert befruktning de siste 20 årene²¹. Andelen som fødes med lav fødselsvekt er også redusert i samme periode. Den viktigste forklaringen synes å være en redusert andel med tvillingfødsler etter assistert befruktning i perioden. Studien viste også en reduksjon i risiko for dødfødsel både for enkeltfødte og for tvillinger i samme periode.

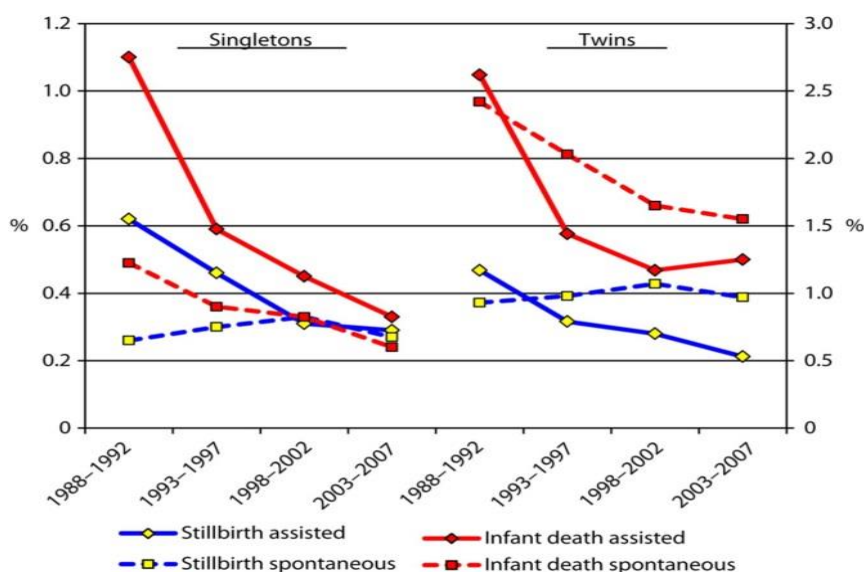
²⁰ Se årsrapporter for 2012, 2013 og 2014 på nettsiden till Det danske fertilitetsselskab: http://www.fertilitetsselskab.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=159&Itemid=137

²¹ AA Henningsen et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTas group. Human Reproduction 2015.

Figur 2.8 Andel tvillingfødsler etter assistert befruktning i de fire Nordiske landene



Figur 2.9 Rater av dødfødsel og perinatal mortalitet blant enkeltfødte og tvillinger etter assistert befruktning sammenlignet med vanlig befruktning



2.4 Utvikling ellers i verden

2.4.1 Forekomst av og årsaker²² til infertilitet

På verdensbasis opplever ett av seks par en eller annen form for fertilitetsproblemer i løpet av sin fertile periode. I ESHREs rapport fra 2014 (som

omfatter data fra 2011) anslås det at ca. 9 % av kvinnene i aldersgruppen 20–44 opplever infertilitet som varer i minst 12 måneder.

I ca. 20 % av tilfellene kan infertiliteten forklares med en mannlig fysiologisk faktor, i 20–30 % med en kvinnelig faktor, og i 25–40 % skyldes infertilitet både en kvinnelig og en mannlig faktor. I 10–20 % av tilfellene finnes det ingen forklaring.

²² Kilde: ART fact sheet 2014. www.eshre.eu

Økende alder hos kvinnen er en av de vanligste forklaringene på infertilitet. Infertilitet kan også være assosiert med livsstilsfaktorer slik som røyking, kroppsvekt og stress.

Ifølge beregninger er det på verdensbasis født mer enn 5 millioner barn etter assistert befruktning (prøverørsbehandling) siden den første IVF-babyen så dagens lys i 1978. Dette framgår av EHSRE-rapporten fra 2014, som dekker tall fra 2011. Vi må regne med at antallet nå er vesentlig høyere.

På verdensbasis er det flest kvinner i aldersgruppen 30–39 år som får behandling.

2.4.2 Behandlinger med assistert befruktning (ESHRE data)²³

Hvert år blir det på verdensbasis utført ca. 1.5 millioner behandlingssykluser med assistert befruktning, og ca. 350 000 barn blir født.

Den siste oversikten fra ESHRE viser data fra behandlinger utført i 2011. Ifølge denne rapporten står europeiske land for mer enn 55 % av behandlingene med assistert befruktning på verdensbasis. I 2011 ble det rapportert data om mer enn en halv million behandlingssykluser fra 33 europeiske land. Frankrike ledet, med over 85 000 behandlingssykluser, etterfulgt av Tyskland (ca 68 000), Spania (ca. 66 000) og Italia (ca 64 000). I de nordiske landene er Sverige ledende, med ca. 18 500 sykluser, mens Danmark rapporterte om 14 600 behandlingssykluser i 2011.

Til sammenligning rapporterte USA om ca. 150 000 sykluser, og Australia om i underkant av 70 000 sykluser. USA er et av de mest aktive landene innen assistert befruktning på verdensbasis.

I Belgia, Tsjekkia, Danmark, Estland, Island, Norge, Slovenia og Sverige utgjør barn født etter behandling med assistert befruktning mer enn 3 % av barna som ble unnfanget i 2011. I USA

utgjorde antall barn født etter assistert befruktning om lag 1 % av barna som ble unnfanget i 2011.

Som vist i evalueringsrapporten fra 2011, er ICSI den vanligste behandlingsmetoden. På verdensbasis utføres om lag 2/3 av behandlingene ved hjelp av ICSI (her inngår også behandlinger med PESA/TESA), og ca. 1/3 av behandlingene er IVF-behandlinger. Fordeling mellom bruk av ICSI og IVF varierer betydelig fra land til land, men suksessraten for de to metodene er sammenlignbar.

2.4.3 Suksessrater, fødsler og flerlinger

I 2011 var gjennomsnittlig graviditetsrate per embryooverføring 33.2 % etter IVF, 31.6 % etter ICSI, 23.4 % etter overføring av tint embryo (som har vært lagret) og 47.15 % etter eggdonasjon. Graviditetsraten er høyere enn fødselsraten fordi en del av svangerskapene ender i spontan-aborter. Graviditetsratene er høyest hos kvinner under 35 år. Rapporten fra ESHRE fremhever at suksessraten ved overføring av tint embryo øker pga. forbedrede fryseteknikker (vitrisering).

Det er store forskjeller mellom landene når det gjelder antall embryo som settes inn ved hver behandling, og dermed stor variasjon i antall tvilling- eller trillingfødsler. Det er en konsistent trend at det overføres færre embryo ved hver behandling. Ifølge data fra 2011 er gjennomsnittet 1.75 embryo per overføring.

På europeisk nivå har andelen fødsler med mer enn ett barn gått jevnt nedover siden år 2000; fra 26.9 % i år 2000, til 19.4. % i år 2011. Tall fra USA viser at andelen tvillinger født etter assistert befruktning utført i 2011 var 27.5 % og andel trillinger var 2.5 %.

I 2011 hadde Sverige den laveste andelen av tvilling- eller trillingfødsler etter assistert befruktning; bare 5.8 % av fødslene etter assistert befruktning var fødsler med mer enn ett barn. Det året rapporterte Sverige at det ble overført ett embryo i 74.7 % av behandlingene.

²³ ART fact sheet (July 2014). www.eshre.com

Tallene vi viser her kan ikke sammenlignes direkte med tallene fra Norge som vi har vist tidligere. Tallene fra ESHRE viser graviditetsrate per embryooverføring, og dette vil alltid være høyere enn antall fødsler per behandlingssyklus (ikke alle påbegynte behandlingssykluser resulterer i embryooverføring).

Norge har lavere gjennomsnittlig antall fødsler per egguthenting enn mange andre land. Men våre resultater kan sammenlignes med tall fra andre land som følger tilsvarende praksis som i Norge (setter inn ett embryo), og dermed oppnår en lavere andel av tvilling- og trillingfødsler.

2.5 Sæddonasjon

Behandling med donorsæd kan være aktuelt hvis mannen har dårlig sædkvalitet, eller ingen sædceller i det hele tatt. Det kan også være aktuelt hvis mannen har eller er disponert for en alvorlig arvelig sykdom som han ikke vil overføre til barna sine. Behandling med donorsæd er et alternativ hvis mannen har en alvorlig smittsom og kronisk seksuelt overførbart sykdom, som for eksempel hiv eller hepatitt. Bruk av donorsæd er en forutsetning når lesbiske par behandles.

I Norge er det nå tilbud om assistert befruktning med donorsæd ved to offentlige og fem private klinikker.

Donorsæd som brukes i Norge kommer fra donorer som er rekruttert ved de to norske sædbankene (Oslo universitetssykehus og Haugesund sjukehus, Helse Fonna), eller importeres fra to danske sædbanker, Cryos og European Sperm Bank/Nordic Cryo bank. Etter gjeldende retningslinjer kan en sæddonor gi opphav til inntil åtte barn i Norge.

2.5.1 Rekruttering i Norge

I 2013 ble det rekruttert 12 nye sæddonorer i Norge. Ved utgangen av 2013 var det 48 sæddonorer som ennå ikke hadde gitt opphav til seks/åtte barn.

I 2014 ble det rekruttert 11 nye sæddonorer i Norge. Ved utgangen av 2014 var det 55 sæddonorer som ennå ikke hadde gitt opphav til seks/åtte barn.

I tabellen nedenfor er det en samlet oversikt over antall nye sædgivere som er rekruttert i årene fra 2005–2014.

Tabell 2.3 Rekruttering av norske sæddonorer i perioden 2005–2014

Årstall	Antall nye sædgivere
2005	8
2006	10
2007	13
2008	15
2009	14
2010	12
2011	28
2012	23
2013	12
2014	11

Til sammenligning brukte en privat klinikk alene sæd fra henholdsvis 31, 50 og 59 forskjellige donorer i årene 2009 til 2011²⁴. Klinikken brukte sæd som var importert fra en av sædbankene i Danmark.

Rekruttering av donorer hos sædbankene ved Haugesund sjukehus og Oslo universitetssykehus tilsvarer kun ca. 50 % av det antatte behov ved offentlige klinikker i Norge. Mangel på norske sædgivere har betydelige konsekvenser, slik som økt ventetid på behandling hos offentlige klinikker; begrenset mulighet for søskenforsøk med samme sædgiver; manglende tilgjengelighet av norsk donorsæd for private klinikker og behov for import.

²⁴ Kilde: klinikkens rapporter til Helsedirektoratet, jf. Bioteknologiloven § 7-2.

Rekruttering av identifiserbare sædgivere er krevende også i andre land, men i Norge synes flere faktorer å forverre situasjonen, slik som større etterspørsel, store reiseavstander og spredt befolkning, samt mangel på effektive kampanjer, ressurser og kunnskap for god rekruttering.

2.5.2 Sædbankene i Danmark

Sædbankene i Danmark tar imot sæd fra donorer som ønsker å være anonyme, og «åpne donorer», dvs. at barnet kan få vite hans identitet.

European Sperm bank/Nordic Cryo Bank har laboratorium i København og i Århus, Danmark.

Donorer rekrutteres gjennom plakater på universiteter, informasjonsbrosjyrer samt spontant gjennom at potensielle donorer tar kontakt etter innlegg i media. Donorene skal være bosatt i Danmark.

Denne sædbanken eier dessuten Seattle Sperm bank som drives etter samme prinsipper som den danske.

Nordic Cryo bank er også godkjent som eggbank, men leverer per i dag ikke denne tjenesten fordi det er vanskelig å rekruttere donorer.

Cryos tar imot sæd flere steder i Danmark og har hovedkontor i Danmark

Donor kan være utenlandsk, men Cryos krever at han har bodd i Danmark i ett år.

Donorer rekrutteres gjennom annonser, for eksempel på Facebook.

Cryos samarbeid med en sædbank i New York. Den er selvstendig, men forholder seg til europeisk regelverk (EU-direktivene).

Nettsidene til sædbankene inneholder informasjon om donorens øyenfarge, hårfarge, etnisitet, høyde og vekt, blodtype, Rh-gruppe og om han er anonym eller «åpen», og informasjon

om tilgjengelige enheter eller hvor mange ganger sæden er brukt^{25, 26}. I tillegg finnes lydfil, babybilde, utvidet profil, og en uttalelse fra helsepersonell. Denne tilleggsinformasjonen må parene i varierende grad betale ekstra for.

På nettsidene til European sperm bank framgår det at sæd fra «åpne donorer» koster mellom 60 og 70 % mer enn sæd fra anonyme donorer.

Det er betraktelig bedre tilgang på potensielle donorer i Danmark enn i Norge. Sædbankene mener selv at dette henger sammen med sæddonasjon i større grad er akseptert i Danmark, og at danske menn har en annen forståelse og innstilling til dette²⁷.

I Danmark er det begrensning for bruk av donorer, men grensen går ved antall familier, ikke antall barn. Det framgår at noen av donorene som rekrutteres i Danmark kan gi opphav til svært mange barn²⁸. Ved import av sæd til Norge må norske virksomheter følge gjeldende regler for bruk av donorsæd: hver donor kan ikke gi opphav til mer enn 8 barn i Norge.

Donorer som rekrutteres av danske sædbanker blir gentestet, og omfang er avhengig av hva slags bakgrunn de har²⁹. Alle donorer gjennomgår en kromosomanalyse og test for thalassemi (indirekte). Alle med kaukaskisk bakgrunn testes for bærerstatus av cystisk fibrose. Donorer med Ashkenzai jødisk eller fransk-kanadisk bakgrunn testes for Tay-Sachs sykdom, donorer med afrikansk bakgrunn testes indirekte for sigdcelleanemi. Donorer med Ashkenzai jødisk bakgrunn testes også for noen få andre arvelige sykdommer som forekommer litt oftere i denne befolkningen.

²⁵ Kilde: www.europeanspermbank.com/spermdonor/

²⁶ Kilde: <https://dk-no.cryosinternational.com/>

²⁷ Kilde: kommunikasjon mellom K. Hallman og sædbankene.

²⁸ Kilde: Dokumentar om assistert befruktning til enslige på TV2 16.06.15, der sjef for den største sædbanken i Danmark ble intervjuet.

²⁹ Kilde: https://www.europeanspermbank.com/spermbank/sperm_donor_screening.php

2.5.3 Mulighet for søskenforsøk

Etter gjeldende retningslinjer i Norge, kan sædgiver gi opphav til 8 barn, enten ved to barn i 4 familier eller ett barn i 6 familier. «To barn i inntil fire familier» må forstås fleksibelt. En familie kan få tre barn med samme donor, men sæd fra en donor skal ikke brukes av mer enn seks familier.

Mange par ønsker mer enn ett barn, og helst med samme donor. Par som behandles med donor-IVF/ICSI har mulighet for å fryse ned befruktede egg av god kvalitet, og på denne måten «reservere» sæd fra samme donor til ny behandling.

Par kan be om å få reservert sæd fra samme donor til ev. senere forsøk, men muligheten for søskenforsøk er begrenset, fordi mangel på donorsæd gjør at de offentlige klinikkene prioriterer tilbud til barnløse par fremfor søskenforsøk. Dessuten er en ordning for å reservere sæd som må ta hensyn til både antall barn og antall familier svært komplisert i praksis.

Dagens rutiner for norske sædbanker krever at koblingen mellom donors kode og donorens navn og personnummer slettes før donorsæd tas i bruk. Når donor er ferdig med sin donasjonsperiode, finnes koblingen mellom donorkoden og donors identitet kun i det sentrale sædgiverregisteret. Sædbanken har dermed ikke mulighet til å hente inn ny sæd fra en donor hvis hans sæd blir brukt opp, og det ennå ikke er født 8 barn.

For å legge bedre til rette for søskenforsøk for alle par, også de som behandles med inseminasjon, synes det hensiktsmessig å sette en grense for totalt antall barn og totalt antall familier, framfor å begrense antall barn per familie. Denne grensen kan for eksempel være 6 familier for hver sædgiver. Helsedirektoratet holder på å revidere sitt rundskriv om behandling med donorsæd. I det reviderte rundskrivet er det lagt opp til å bruke formuleringen «inntil 8 barn, fordelt på inntil 6 familier». Par som får behandling med

donorsæd og IVF eller ICSI har mulighet til å få flere barn med samme donor dersom forsøket gir flere gode embryo: embryo som ikke benyttes kan lagres til senere bruk. Dette må det tas høyde for når muligheten for å bruke sæd fra en bestemt donor vurderes.

Noen ganger brukes sæd som er lagret fra en donor opp før det er født 6 eller 8 barn. Det kan derfor være hensiktsmessig å åpne muligheten for gjentatte donasjoner når sæden er oppbrukt. I så fall må donors navn enten kunne innhentes fra det sentrale sædgiverregisteret, eller sædbanken må ha lov til å oppbevare donors navn knyttet til donorkode også etter at sæden er tatt i bruk.

Om det åpnes for dette, blir det svært viktig å holde fast på regelen om at personell som har tilgang til opplysninger om donorkode og donors identitet ikke samtidig har tilgang til opplysninger om paret eller barnet.

Det er verd å merke seg at flere i fagmiljøet fraråder par å velge samme sæddonor til sine barn. Begrunnelsen er bl.a. at donor kan få «en større plass» i familien, ved at han er genetisk far til flere av barna. I tillegg kan dette være problematisk hvis ett barn ønsker informasjon om donors identitet, og en søster eller bror ikke ønsker dette (se pkt. 2.5.5).

2.5.4 Bør sæddonorer gentestes?

I forbindelse med lovendringen i 2005 ble fagmiljøer innen medisinsk genetikk bedt om å vurdere om sædgivere burde gentestes.

Fagmiljøene var enstemmige i sine uttalelser og konkluderte med at gentesting av sæddonorer er unødvendig. Det bør være tilstrekkelig å spørre sædgiver om arvelig sykdommer i familien (anamnese). Det ble også pekt på at det ville være vanskelig å trekke en grense for hvilke recessive sykdommer det eventuelt skal testes for.

Det finnes eksempler på at sæddonorer har gitt opphav til barn med arvelig sykdom. En nylig sak gjaldt en dansk sæddonor som sannsynligvis ikke

var klar over at han kunne overføre neurofibromatose type 1, en alvorlig sykdom med dominant arvegang³⁰, til eventuelle barn.³¹ Donoren ga opphav til flere titalls barn i mange land, også i Norge, og flere av barna har utviklet neurofibromatose. Slike tilfeller er svært sjeldne.

Som nevnt ovenfor blir alle donorer hos European Sperm Bank og Cryos gentestet for spesifikke tilstander. Ved bruk av deres sæd er risikoen for noen genetiske sykdommer lav, men det utelukker ikke genetisk overførte sykdommer eller tilstander generelt.

Hvis det blir født et barn med en tilstand som kan være arvelig skal sædbanken informeres. Det blir gjort en grundig utredning for å avdekke om tilstanden kan være nedarvet fra mor. Hvis det viser seg at tilstanden kan være nedarvet fra sæddonor, blir hans sæd satt i karantene inntil dette er avklart.

Den danske Sundhedsstyrelsen har utarbeidet en prosedyre for hvordan dette deretter skal håndteres av sædbanken: Slike situasjoner skal innberettes til Sundhedsstyrelsen og meddeles de klinikker som bruker donoren slik at sæden settes i karantene inntil en utredning er ferdig. Sædbankens genetikere vurderer videre utredning, og om ønskelig innkalles donor til ny prøvetaking. Etter utredning skal Sundhedsstyrelsen og de virksomhetene som bruker sæd fra den aktuelle donoren informeres om konklusjonen. Dersom forutsetning for videre bruk av donoren viser seg ikke å være tilstede, for eksempel hvis sæddonor selv har eller er disponert for tilstanden, blir videre bruk av sæden stoppet og ubrukt sæd blir returnert til sædbanken for destruksjon.

I Norge har potensielle sæddonorer en omfattende samtale med sykepleier og lege, der

arvelig sykdom i familien er ett av temaene. Hvis sæddonor har fått påvist risiko for arvelig sykdom, blir han avvist. Vi kjenner ikke til noen tilfeller av arvelig genetisk sykdom etter behandlinger med donorsæd fra norske donorer.

Fagpersonene som har deltatt i arbeidet med denne rapporten ser fordeler og ulemper ved eventuell gentesting av norske donorer, og gir ingen klar anbefaling. Gentesting for recessive tilstander vil sannsynligvis ikke ha noen direkte betydning for donorene, og det kan stilles spørsmål om det vil føre til enda dårligere tilgang på donorer. Hvis norske donorer skal gentestes, er cystisk fibrose og spinal muskeltrofi de mest aktuelle recessive tilstandene å teste for.

Fagmiljøene peker på at det er viktig å få informasjon dersom barn født etter sæddonasjon utvikler en sykdom som kan skyldes genfeil hos donor. Videre peker fagmiljøene på at det er ønskelig å ha muligheten til å lagre en aidentifisert blodprøve fra donor, slik at det er mulig å utføre en gentest for recessiv tilstand. Det kan være aktuelt i enkelte tilfeller der mor er kjent bærer av anlegg for recessiv sykdom. Det samme gjelder tilfeller der begge foreldrene har anlegg for samme recessive sykdom, og sæddonasjon brukes for å unngå at barnet får sykdommen.

Hvis dette skal være mulig, må sædgiver ha fått informasjon og veiledning om at det er en (svært liten) mulighet for at han blir testet for recessiv sykdom, og han må samtykke til det.

Alternativt må det sentrale sædgiverregisteret kunne ta kontakt med donor hvis situasjonen oppstår, og be om samtykke til gentesting. Donor har da krav på genetisk veiledning. Donor må få informasjon om at slike tilfeller kan oppstå når han rekrutteres.

I begge tilfeller vil donor ha rett til å få tilbakemelding om resultatet av gentesten hvis han ønsker det.

³⁰ Han var kimbane mosaikk for en mutasjon i genet for tilstanden.

³¹ C. Ejerskov, S. Farholt, F. Skovby, E. M. Vestergaard, A. Haagerup, Clinical presentations of 23 half-siblings from a mosaic neurofibromatosis type 1 sperm donor. *Clinical Genetics*, n/a-n/a (2015).

2.5.5 Barns rett til å få informasjon om donor

Bioteknologiloven § 2-7 sikrer barn som er født etter assistert befruktning med donorsæd en rett til informasjon om donorens identitet når barnet har fylt 18 år. Departementet har foreslått at barn som vet eller antar at de er unnfanget ved bruk av donorsæd skal kunne få opplysninger om dette og om sædgivers identitet når de har fylt 18 år. Det skal kun gis informasjon om navn og adresse i henhold til Folkeregisteret.

Denne ordningen ble innført fra 2005. Det betyr at det innen 2023 må være på plass ett system for å håndtere slike henvendelser.

Arbeidsgruppen som utredet hvordan ordningen med identifiserbare donorer skulle etableres og organiseres i Norge³² anbefalte følgende:

- det bør stilles krav om skriftlig henvendelse for å få utlevert slik informasjon
- det bør vurderes om det er nødvendig å forskriftsfeste hvordan barnet skal gå frem for å få utlevert informasjon om sædgivers identitet, og hvordan man skal sikre at det kun er barnet som får tilgang til informasjonen.

Dette er fremdeles relevante anbefalinger.

Det er flere problemstillinger som bør vurderes i denne sammenhengen:

- Det er et dilemma at barnet har rett til informasjon, men foreldre ikke har plikt til å informere. Det kan diskuteres om foreldre i større grad bør pålegges en plikt til å informere barnet³³.
- Det kan være hensiktsmessig å vurdere en veiledningstjeneste for donorbarna. Barna kan ha behov for veiledning når de ber om

informasjon, og de kan ha behov for råd og veiledning før eventuell kontakt med donor.

- En donor kan være opphav til flere barn i samme familie. Hvis ett av barna får informasjon om donors identitet, kan dette frata de andre barna en individuell rett til å bestemme om de ønsker denne informasjonen eller ikke.
- Hvis barnas individuelle rett til å velge om de ønsker informasjon om donor eller ikke skal ivaretas, kan ikke barnet få utlevert donorkoden for å spore opp ev. donorsøsken.

Det kan være relevant å høste erfaringer fra andre nordiske land som har tilsvarende ordning. Sverige avviklet ordningen med anonyme donorer i 1985. I Sverige er det per. april 2015 mer enn 400 som er gamle nok til å få informasjon om sædgivers identitet. Ifølge Karolinska instituttet er det ca. 15 som har tatt kontakt med klinikkene for å få informasjon om sædgivers identitet³⁴.

Socialstyrelsen ga i 2004 ut et informasjonsskriv til sosialnemndene, skolehelsetjenesten, IVF-klinikkene og andre relevante organer om barns rett til å få opplysninger om egg- eller sæddonor³⁵. Det fremgår at barn som vet eller tror at de kan være født etter behandling med donorsæd eller donoregg³⁶ har rett til å be om informasjon om donor, og sosialnemnden skal hjelpe barnet. Barnet kan også henvende seg direkte til klinikken. Det framgår at barnet også bør kunne få hjelp og støtte fra sosialnemnden eller sykehuset. Det framgår hva slags opplysninger om donor som kan utleveres til barnet (bl.a. informasjon om utseende, interesser, familieforhold mv). Det framgår også at sykehuset, hvis barnet ønsker det, bør ta

³² Assistert befruktning med donorsæd – oppheving av sædgivers anonymitet. IS-1149/2004.

³³ Barn av lesbiske foreldre har i de fleste tilfeller kunnskap om at de er blitt til ved hjelp av donorsæd. Det er ikke nødvendigvis tilfelle for barn av heterofile foreldre.

³⁴ Informasjon fra Karolinska Institutet ved Prof. Claudia Lampic.

³⁵ Meddelandeblad april 2004: Barnets rätt att få kännedom om sitt ursprung efter en assisterad befruktning med donerade ägg eller spermier. Socialstyrelsen, se www.socialstyrelsen.se

³⁶ Ikke aktuelt før tidligst 2020 siden eggdonasjon først ble tillatt i 2003.

kontakt med donor for å høre hvordan han stiller seg til at barnet tar kontakt.

En veileder fra 2013, «*Nationell vävnads-dokumentation. Donation av könsceller från tredjepartsdonator – främjande av en enhetlig rekrytering och hantering inom Sverige*», anbefaler at det i tillegg lages nasjonale rutiner for hvordan barn født etter assistert befruktning med donorsæd kan gå fram for å få informasjon om donoren. Det anbefales også at det opprettes et nettsted med informasjon. Videre sier veilederen at det er viktig at legen som møter barnet oppfordrer til at informasjonen om donors identitet håndteres med varsomhet, og ikke legges ut for eksempel på sosiale medier. Veilederen anbefaler også at donoren får beskjed dersom et barn som er blitt til ved hjelp av hans sæd har bedt om å få informasjon.

Helsedirektoratet har vært i kontakt med Universitetssykehuset i Linköping for å undersøke om fagmiljøene har etablert felles rutiner for formidling av donors identitet i tråd med disse anbefalingene. Vår kontakt kjenner ikke til at det finnes bestemte rutiner, men påpeker at både barnet og donoren kan ha behov for en samtale med lege³⁷.

En studie fra Sverige har sett på donorers holdninger til mulig framtidig kontakt med eventuelle barn som er blir til ved hjelp av deres donerte sæd eller egg. I denne studien ble det innhentet informasjon ved hjelp av spørreskjema til 210 egg- eller sæddonorer før de donerte, og 5–8 år etter donasjon. Resultatene viste at 65 % av kvinnene og 70 % av mennene var positive til ev. kontakt med «donorbarn». Mer enn halvparten av de spurte donorene ønsket at klinikken ga dem beskjed dersom et barn hadde kontaktet klinikken for å få informasjon om dem. En av fire uttrykte et

ønske om veiledning med tanke på framtidig kontakt med donorbarn³⁸.

En ev. veiledningstjeneste for donorer i Norge, utover den veiledningen de får i forbindelse med donasjon, kunne kobles til en varsling om at et donorbarn har bedt om å få informasjon om donorens identitet. Men, en slik løsning kan være i konflikt med nåværende tolkning av § 2-7, som gir barnet kontrollen over informasjon om sin donors identitet og ev. informasjon om barnets eksistens til donoren: donor har ikke rett til å vite om det er født barn ved hjelp av hans sæd før han ev. blir kontaktet av barnet.

2.6 Eggdonasjon

Noen kvinner kan ikke bli gravide med egne egg. Det kan være fordi de fra naturens side har få eller ingen egg, eller at eggstokkene ikke fungerer som normalt. Noen kvinner kommer for tidlig i overgangsalder – kanskje allerede i slutten av 20-årene eller begynnelsen av 30-åra. Sykdomsbehandling kan også skade egganleggene. I mange tilfeller kan kvinnen likevel bli gravid og føde barn hvis hun får assistert befruktning og egg fra en donor.

Eggdonasjon kan også være aktuelt i disse tilfellene:

- for kvinner som produserer dårlige egg som ikke lar seg befrukte,
- for kvinner som har hatt gjentatte spontanaborter,
- for kvinner som har gjennomgått flere forsøk med IVF/ICSI uten å lykkes,
- hvis kvinnen har eller er disponert for å få en alvorlig arvelig sykdom som hun ikke ønsker å overføre til barna sine³⁹.

³⁷ Personlig meddelelse fra Prof. Gunilla Sydsjö, University Hospital Linköping.

³⁸ S Isaksson et al. Preferences and needs regarding future contact with donation offspring among identity-release gamet donors: results from the Swedish sStudy on Gamete Donation. Fertility and sterility vol. 102, 2014.

³⁹ Kilde: www.hfea.gov.uk

Eggdonasjon innebærer at kvinnen som føder barnet har biologisk men ikke genetisk tilknytning til barnet.

2.6.1 Utvikling

Tidligere ble det primært brukt «ferske» egg ved eggdonasjon. Vanligvis innebærer det at uttak av donoregg og behandling av mottaker skjer synkronisert (egg befruktes for å settes inn i mottaker når det har delt seg i 2–5 dager). Da må donor og mottakers menstruasjonssyklus synkroniseres. Alternativt kan donoregg befruktes med sæd og lagres. I slike tilfeller er det ikke nødvendig å synkronisere donor og mottakers menstruasjonssyklus, og dette kan redusere stress ved behandlingen⁴⁰.

De siste fire-fem årene⁴¹ har metoder for oppbevaring av ubefruktede egg blitt mye bedre, pga. den nedfrysingsmetoden som kalles vitrifikering. Vitrifikering forenkler praktiske forhold fordi donor og mottaker ikke trenger å synkroniseres. Donerte ubefruktede egg kan lagres, og man kan også tenke seg muligheten for transport av nedfrosne egg slik at mottakerkvinne kan få behandling utført på en klinikk som er nær hennes eget bosted.

Det finnes eggbanker bl.a. i Spania, på Kypros og i Ukraina. Det er usikkert om de har egg for bruk ved andre klinikker enn sin egen.

Eggdonasjon er tillatt i Danmark, Sverige (siden 2003) og Finland.

Data om eggdonasjon i Sverige og Danmark er presentert tidligere. I Finland utføres ca. 7–800 behandlingssykluser med eggdonasjon hvert år. Tallene inkluderer både bruk av ferske donoregg, og tilbakeføring av lagret embryo.

Data fra ESHRE viser at det ble utført mer enn 25 000 behandlingssykluser med eggdonasjon i

2010⁴². Det var en økning på 16.6 % sammenlignet med 2009. Graviditetsraten per behandlingssyklus var 47.4 % ved bruk av ferske egg og 33.3 % ved bruk av tint embryo eller tint, ubefruktet egg. Data om eggdonasjon var samlet inn fra 20 land.

2.6.2 Hvem kan være eggdonor?

I land som tillater eggdonasjon er eggdonor som regel en ung kvinne, gjerne mellom 18 og 35/36 år, og i mange tilfeller har hun egne barn. Eggdonor kan, på samme måte som sæddonor, være «åpen», slik at barnet senere kan få vite hvem hun er. Hun kan også være anonym. I noen land kan donor være en nær venn eller slektning av kvinnen som skal bære fram barnet.

I land som Spania, Latvia og Tsjekkia er det vanlig at eggdonor gjennomgår tre runder med hormonstimuleringer og egguthenting⁴³. Ved behandling brukes ferske egg fra donoren, og eggene deles mellom 2–3 pasienter. Befruktede donoregg kan lagres.

I Storbritannia befruktes ferske egg fra donor, og de befruktede eggene kan bli satt inn i mottakers livmor (synkronisert behandling), eller de lagres for å settes tilbake på et senere tidspunkt.

I Finland er det mulig å bruke egg både fra anonyme donorer, og fra en kvinne som kjenner kvinnen/paret hun skal hjelpe. Finsk lov krever at donor er registrert, slik at barnet kan få informasjon om hennes identitet når barnet fyller 18 år. Sverige har tilsvarende regelverk.

I Danmark ble loven som regulerer assistert befruktning nylig endret⁴⁴. Endringene innebærer blant annet at eggdonor kan donere til en kvinne hun kjenner (dette var forbudt i en periode), eller hun kan «kryssdonere».

⁴⁰ Kilde: www.hfea.gov.uk «Using donated eggs in your treatment».

⁴¹ Primært i etterkant av rapporten «Evaluerings av bioteknologiloven – status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven. 2011».

⁴² Kupka et al (2014). Human reproduction vol. 29 no. 10 pp. 2099–2113.

⁴³ Spania: eggdonor gi opphav til inntil 6 barn født i Spania. I tillegg kan hun donere til par som kommer fra andre land. <http://www.institutmarques.com/egg-semen-donation.html>

⁴⁴ LBK nr. 93 af 19/01/2015.

Faktaboks 2.5 Krav til eggdonor

Fagpersonene som har deltatt i arbeidet med denne rapporten mener at eggdonor bør være gammel nok til å forstå konsekvensene av å donere sine egg, og hun må ha gode eggreserver. Dette kan vurderes med ultralydundersøkelse og måling av s-AMH (Anti-Müller hormon målt i blodprøve)⁴⁵. Familieanamnese bør inngå i vurderingen. Det ideelle er at hun har født (minst) ett barn, men det er få land som følger dette. Det ikke er gjort studier som viser om det er forskjell i psykologiske og sosiale konsekvenser for eggdonorer med eller uten egne barn. På den annen side bør hun være såpass biologisk ung at eggkvaliteten er god. Fagpersonene indikerer alder mellom 22 og 32 år.

Fagpersonene vektlegger at eggdonor må få veiledning, hennes egnethet må vurderes, og hun bør være altruistisk motivert.

«Kryssdonasjon» innebærer at eggdonoren og kvinnen, som donoren kjenner og som trenger behandling med donoregg, danner et «to-spann». Eggdonor gir sine egg til en «eggpool». Den behandlingstrengende kvinnen får et egg fra en «eggpool» som kommer fra donor i et tilsvarende «tospann», dvs. en hun ikke kjenner.

De fleste land har regler for vurdering av kvinner som ønsker å være eggdonor. Det er selvfølgelig nødvendig å gjøre en medisinsk vurdering for å finne ut om kvinnen kan være eggdonor. Hun må ha nok egg som kan modnes, og hun må tåle hormonbehandlingen. Eggdonorer testes for ulike smittsomme sykdommer, bl.a. hiv og hepatitt. Det gjøres også en psykososial vurdering.

⁴⁵ Generelt er det slik at jo lavere AMH, jo mindre eggreserver. I motsatt fall vil svært høye nivåer av AMH representere økt risiko for å bli overstimulert i forbindelse med prøverørsbehandlingen.

I enkelte land kan kvinner som selv skal få behandling med assistert befruktning velge å gi bort noen av sine egg, såkalt «egg sharing», og det er egne regler for hvordan dette skal foregå. Ordningen innebærer at kvinnen som gir bort eggene betaler mindre for sin behandling med assistert befruktning.

En problemstilling ved «egg sharing» er at det ikke finnes metoder for å vurdere på forhånd hvilke egg som lar seg befrukte og som har potensial til å bli et barn. Det er først når egget er befruktet og har begynt å dele seg at det er mulig å gjøre en slik vurdering.

Fagpersonene som har deltatt i arbeidet med denne rapporten advarer mot «egg sharing», som anses uheldig av flere grunner:

- Donasjon må gjøres på et tidspunkt i behandlingen der paret ikke vet om de selv vil ha mulighet til å lykkes.
- Parene som er til behandling med assistert befruktning er i en svært sårbar fase. Det kan være problematisk psykologisk for dem å skulle donere egg.
- Kvinnene som kommer til assistert befruktning er ofte litt eldre (også biologisk), og er derfor ikke ideelle donorer.
- Erfaringer fra utlandet for eksempel fra Danmark har vist at «egg sharing» ikke er et optimalt behandlingstilbud.

I Danmark opplevde man en signifikant nedgang i antall behandlinger med eggdonasjon i perioden hvor dette ble gjort med «egg sharing»⁴⁶.

2.6.3 Informasjon og veiledning til og om eggdonor

Storbritannia har tillatt eggdonasjon i en årrekke, og brukes her som et eksempel på hva slags informasjon og veiledning som gis til donor, og hva slags informasjon barnet og paret kan få om henne.

⁴⁶ Opplysninger innhentet av Liv Bente Romundstad.

I 2005 ble det bestemt at donorer av egg, sæd eller embryo ikke lenger kan være anonyme. Barn født etter behandling med donerte kjønnseller har rett til å få informasjon om donoren(e) når barnet når myndighetsalder.

HFEA (Human Embryology and Fertility Agency) har nettsider med grundig informasjon til donorer⁴⁷. Her framgår at informasjonen som registreres om donorer er: etnisitet, sivilstatus, fysiske karakteristika, testresultater og medisinsk historie, donors egen beskrivelse av seg selv, og hvis donor har egne barn: antall og kjønn. Donor kan, hvis hun ønsker det, skrive en melding til donorbarn som blir født ved hjelp av hennes egg. Barn og barnets foreldre har tilgang på denne informasjonen, men det er barnet som eventuelt må be om å få vite donors identitet.

Eggdonor får veiledning før hun donerer egg, og informasjon om alt det praktiske rundt donasjonen. Hun får vite at det er kvinnen som føder barnet, som er barnets mor. Eggdonor har ingen sosiale eller juridiske rettigheter overfor barnet. Hun kan be om å få informasjon om at det er født barn ved hjelp av hennes egg, men hun har ikke rett til informasjon om verken barnet eller foreldrene.

Det framgår av EU-direktivene om celler og vev at donorer kan få dekket utgifter og få en kompensasjon for ulemper, men beløpet skal ikke være så høyt at betalingen i seg selv er en motivasjon for å donere. Det åpnes også for at medlemsland kan innføre regler om at donor ikke skal motta kompensasjon. I Storbritannia får eggdonorer 750 £ for hver syklus med egguttak.

2.6.4 Erfaringer med rekruttering av eggdonorer

Den danske sædbanken, European sperm bank er godkjent som eggbank av den danske Sundhedsstyrelsen.

European sperm bank opplyser at det er vanskelig å rekruttere eggdonorer⁴⁸. En årsak kan være at det er ikke lov til å gi donorene en tilfredsstillende kompensasjon. Danske myndigheter opplyser at eggdonor ikke får høyere kompensasjon enn ved sæddonasjon; altså får eggdonorer cirka 500 kroner.

2.6.5 Aldersgrense for behandling med donoregg

Fra naturens side er det en naturlig grense for når en kvinne kan bli gravid. Frukthbarheten synker med alderen, og etter overgangsalder er det ikke mulig å bli gravid på naturlig måte.

I de fleste europeiske land går grensen for behandling med eggdonasjon ved 45–55 års alder. I USA behandles fremdeles kvinner som har vært i overgangsalderen.

Hensynet til barnet er et viktig argument i diskusjonen om aldersgrense for å motta donoregg. I tillegg, risiko for kvinnen som mottar eggene og skal bære fram og føde barnet. Kvinner i 40-årene får oftere komplikasjoner i løpet av svangerskapet. Det kan for eksempel være høyt blodtrykk, svangerskapsforgiftning eller svangerskapsdiabetes. Det er større risiko for lav fødselsvekt hos barna, for tidlig fødsel og fødsel ved keisersnitt. En grunn til det er at kvinnene i denne aldersgruppen som blir spontant gravide oftere får tvillinger, men den økte risikoen gjelder også for svangerskap med ett foster.

2.6.6 Norske kvinner får behandling med eggdonasjon i utlandet

I forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven har fagmiljøene vært i kontakt med kolleger i Finland for å få informasjon om antall norske kvinner som har fått behandling med eggdonasjon de siste tre årene.

⁴⁷ Kilde: <http://www.hfea.gov.uk/donor-information.html>

⁴⁸ Personlig meddelelse til Karin Hallman.

Kontaktpersonen i Finland har samlet data fra 12 klinikker. To av klinikkene (Turku/Åbo og Helsinki) har ca. 5 norske par hvert år. En annen klinikk rapporterte at de hadde behandlet ett norsk par i denne perioden. Ifølge disse opplysningene har 31 norske par fått behandlinger med eggdonasjon i Finland siste 3 år⁴⁹.

Det finnes ikke gode oversikter over norske kvinner som behandles med eggdonasjon i utlandet, men fagmiljøene får stadig forespørsler om slik behandling. I en del tilfeller vil det være åpenbart at kvinnen må ha fått behandling med eggdonasjon, for eksempel der den gravide har Turners syndrom.

Så lenge det er et forbud mot eggdonasjon i Norge er fagmiljøene svært tilbakeholdne med å gi kvinnene konkrete anbefalinger om klinikker i utlandet som utfører behandlingene.

2.6.7 Argumenter for og imot eggdonasjon

I rapporten fra 2011 diskuterte vi om det er relevante forskjeller på eggdonasjon og sæddonasjon, vi omtalte resultater ved behandlinger med eggdonasjon, og vi omtalte noen etiske problemstillinger.

Hovedmomentene i diskusjonen om eggdonasjon oppsummeres her.

Momenter som taler for å tillate eggdonasjon:

- Eggdonasjon vil gi likebehandling av fertilitetsproblemer hos menn og kvinner. Med dagens forbud kan par få assistert befruktning hvis mannen ikke kan bruke egen sæd. Kvinner som ikke kan bruke egne egg får ikke et tilbud.
- Man kan unngå gjentatte behandlinger av kvinner med svært få egg eller dårlig eggkvalitet.

- Kvinner som har risiko for å få barn med alvorlig sykdom kan velge eggdonasjon i stedet for PGD hvis hun vil unngå å overføre sykdommen til barnet. Kan også være aktuelt ved bærertilstand (for eksempel fragilt X-syndrom), eller i tilfeller der begge foreldrene har anlegg for samme alvorlige recessive sykdom.
- Rapportering og registrering av behandling med eggdonasjon i Norge vil gi bedre oversikt og kontroll.

Momenter som taler for å opprettholde forbud mot eggdonasjon:

- Eggdonor må gjennomgå behandling som ikke er til nytte for henne selv. Det gjelder ikke hvis det legges opp til «egg sharing», men denne formen for eggdonasjon er forbundet med andre problemstillinger (se ovenfor).
- Eggdonasjon skaper et skille mellom barnets biologiske og genetiske mor. Dette rokker ved etablerte prinsipper: det har til nå aldri vært tvil om at kvinnen som føder barnet er barnets biologiske og genetiske mor⁵⁰.
- Det kan stilles spørsmål om det er hensiktsmessig å innføre tilbud om eggdonasjon når man vet at det kan bli vanskelig å skaffe donorer.

2.7 Embryodonasjon

Når par blir gravide ved befruktning utenfor kroppen, blir det som regel befruktede egg – embryo – til overs. Embryo av god kvalitet kan frys ned til seinere bruk. Hvis paret har bestemt at de ikke skal ha flere barn, blir overtallige embryoer destruert. Alternativt kan paret velge å donere overtallige befruktede egg til forskning.

⁴⁹ Kilde: Viveca Söderström-Anttila, Väestöliittos barnlöshetsklinik, Helsingfors, Finland.

⁵⁰ Dette er ikke et like etablert prinsipp at genetisk far alltid er sikker.

I noen land kan overtallige befruktede egg doneres til kvinner eller par som trenger både donor-egg og donorsæd for å få barn. Aktuelle mottakere kan for eksempel være kvinner eller par som har for dårlig egg- og/eller sædkvalitet til at det er mulig å framstille et embryo, men kvinnen er i stand til å bære fram og føde et barn.

Embryodonasjon er ikke lov i Norge, Sverige eller Danmark, men det er tillatt i blant annet Finland, Spania og Storbritannia.

Omfang av embryodonasjon er beskjedent sammenlignet med for eksempel eggdonasjon og sæddonasjon. I 2010 rapporterte 12 land data om embryodonasjon til ESHRE⁵¹. Det ble utført 1420 embryooverføringer til sammen. Gjennomsnittlig graviditetsrate var 34.5 % og gjennomsnittlig fødselsrate var 24.4 %.

Embryodonasjon gir ikke noen ekstra medisinsk belastning for paret som donerer. Paret har allerede fått behandling med assistert befruktning.

Kvinnen og/eller paret som får embryoet opplever graviditet og fødsel; kvinnen som føder barnet er biologiske mor.

Barn som fødes etter egg- eller sæddonasjon har som regel en genetisk tilknytning til en av foreldrene. Det er ikke tilfelle ved embryodonasjon. Ved embryodonasjon er barnet som blir født genetisk i slekt med begge donorene.

2.8 Assistert befruktning til enslige

Tilbud om sæddonasjon til lesbiske par innebærer i mange tilfeller assistert befruktning uten at det foreligger medisinsk indikasjon for infertilitet. Er det da en vesentlig forskjell mellom sæddonasjon til lesbiske par og enslige kvinner?

Vi vet at enslige, norske kvinner får behandling med donorsæd i utlandet. I rapporten fra 2011

viste vi at Stork-klinikken (Danmark) i perioden 2006–juni 2010 utførte (minst) 1820 inseminasjonsbehandlinger til enslige, norske kvinner. Tall fra Danmark viser at 58 % av inseminasjonsbehandlingene med donorsæd som ble utført i 2012 var til kvinner bosatt utenfor Danmark. I disse tallene er behandlinger av enslige kvinner inkludert, men rapporten fra Det danske fertilitetsselskapet sier ikke hvor stor andel dette utgjør.

Stork-klinikken utfører ca. 3000 inseminasjonsbehandlinger i året. Behandling av enslige kvinner utgjør en betydelig andel av aktiviteten. Kvinnene som kommer er gjerne mellom 38 og 41 år, de er ressurssterke, høyt utdannet og har hatt et barneønske over lenger tid. Stork-klinikken gjør en evaluering av kvinnene, blant annet for å sikre seg at kvinnen har et godt sosialt nettverk.

2.9 Surrogati

Surrogati innebærer at en kvinne bærer fram og føder et barn for paret, kvinnen eller mannen som skal være foreldre til barnet. Det er vanlig å omtale kvinnen som føder barnet for andre som «surrogatmor». Den/de som skal være foreldre til barnet omtales gjerne som den intenderte faren/moren/foreldrene.

I det følgende gis det for sammenhengens skyld en kort omtale av surrogati og hva det innebærer. Resten av delkapittelet er i hovedsak oppdatering om regelverk.

I Evalueringsrapporten fra 2011 er det en grundigere gjennomgang av surrogati som fenomen, og diskusjon av etiske problemstillinger. Vi viser til denne rapporten for mer informasjon.

2.9.1 Fakta om surrogati

Surrogati er en mulighet for kvinner som av medisinske årsaker ikke kan bære frem sitt eget barn, eller menn uten en kvinnelig partner som ønsker barn.

⁵¹ Kupka et al (2014). Human reproduction vol. 29. no. 10 pp 2099–2113.

Surrogati kan foregå på mange ulike måter. Noen surrogatmødre blir gravide ved eggdonasjon (fordi egget kommer fra en annen kvinne enn hun som skal bli gravid – ofte fra den intenderte moren) og assistert befruktning, mens andre bruker egne egg og selvinseminasjon. Det vanligste er at egg og/eller sæd stammer fra den/de intenderte foreldrene, og at surrogatmoren ikke har genetisk tilknytning til barnet.

Surrogati kan skje gratis eller mot betaling. Noen kan velge å være surrogatmor for par de ikke kjenner, andre for par de kjenner, fordi de ønsker å hjelpe familie eller venner. Noen blir surrogatmor fordi det er den muligheten de har for å tjene penger til seg og familien.

Bruk av surrogati ser ut til å øke i omfang. En av grunnene til dette er at parene har et sterkt ønske om å få egne, biologiske barn, men at dette av årsaker som nevnt ovenfor ikke er mulig uten surrogati. En annen grunn kan være at det stadig blir vanskeligere å adoptere barn.

Vi kjenner ikke til eksakt hvor mange norske barn som er født ved hjelp av en surrogatmor. Eksemplene vi kjenner til omfatter enslige menn som har fått egne biologiske barn ved hjelp av surrogati og eggdonasjon; homofile par som har fått barn på samme måte, der en av mennene er biologisk far til barnet; heterofile par som begge er genetiske foreldre til barnet, men der kvinnen måtte fjerne livmoren og ikke kunne bli gravid; osv.

Surrogati er forbudt i Norge, men det er ikke forbudt å være foreldre eller etablere foreldreskap til barn som er født ved hjelp av surrogati. Det er ingen særregler for etablering/overføring av foreldreskap etter bruk av surrogati. Dette innebærer at den som føder barnet er barnets mor, og at farskap etableres på de måter som barneloven bestemmer⁵².

2.9.2 Oppdatering: Regelverk i land som tillater kommersiell surrogati

De fleste land har en lovfestet (som Norge) eller ulovfestet regel om at kvinne som føder barnet er barnets juridiske mor. Dette gjelder også land som tillater surrogati.

Land som legger til rette for kommersiell surrogati, kan ha regler som gir morskapet til den pretenderende moren uten å måtte gå veien om adopsjon. I USA er kommersiell surrogati tillatt i noen delstater, og det finnes egne byråer som spesialiserer seg på å formidle kontakt mellom mulige surrogatmødre og de intenderte foreldrene.

Kommersiell surrogati finnes også i land som India, Russland, Ukraina og Thailand. Mange europeere velger å inngå surrogatiavtaler i disse landene fordi det er lavkostland hvor lovgivning er tilrettelagt for surrogati.

I flere land som legger til rette for kommersiell surrogati, kan avtalene gjennomføres med tvang dersom surrogatmoren ombestemmer seg og ønsker å beholde barnet.

India skjerpet reglene for surrogati i 2013. Ifølge de nye retningslinjene kan ikke enslige, ugifte par eller homofile/lesbiske par få barn gjennom surrogati. Utenlandske par må ha vært gift i minst 2 år. Parene må søke om et «medisinsk visum» for å få barn gjennom surrogati. Det innebærer at paret må legge ved et dokument fra ambassaden eller fra utenriksdepartementet i det landet de kommer fra, som sier at landet anerkjenner surrogati, og at barnet som er født gjennom surrogatmor, vil få innreise til det utenlandske parets hjemland. Den norske ambassaden i New Delhi og utenriksdepartementet kan ikke utstede slike dokumenter, ettersom surrogati ikke er tillatt i Norge

⁵² Kilde: <https://www.regjeringen.no/nb/tema/familie-og-barn/innsiktsartikler/surrogati/id660199/>

Norske myndigheter⁵³ fraråder norske borgere å benytte surrogati i utlandet, og informerer om dette på nettsider til ambassadene i land der surrogati er tillatt.

2.9.3 Danmark og Sverige

Danmark fikk nytt regelverk om assistert befruktning i 2011⁵⁴, som forbyr surrogati.

Sverige tillater heller ikke surrogati. Statens medicinsk-etiske råd (SMER) uttalte seg om altruistisk surrogati i 2013⁵⁵. Et flertall av rådets medlemmer mente at altruistisk surrogati i noen tilfeller kan være akseptabelt. En av forutsetningene de nevnte er at det er en nær relasjon mellom surrogatmoren og den intenderte moren; surrogatmoren bør ha gjennomgått ett svangerskap og ha egne barn, og hun bør ikke være genetisk mor til det kommende barnet. Videre forutsatte flertallet i SMER at både surrogatmoren og paret må gjennomgå en «egnethetsvurdering», og må ha tilgang til støtte og veiledning gjennom prosessen.

Mindretallet mente at surrogati ikke skal tillates i Sverige fordi det ikke er etisk akseptabelt, verken utfra hensyn til barnet eller surrogatmoren. Hvis altruistisk surrogati tillates, kan det skape aksept for kommersielle former for surrogati, ifølge mindretallet.

⁵³ På regjeringens informasjonsside om surrogati er dette begrunnet på følgende måte:
«Bruk av surrogati i utlandet reiser flere dilemmaer. Surrogatmødre kommer ofte fra fattige land og vanskelige kår, og i tillegg til barna, kan også pretenderende foreldre som sterkt ønsker seg barn, være sårbare. Surrogatmødre, barna og pretenderende foreldre kan som følge av dette bli utnyttet, og det kan være risiko for menneskehandel og trafficking. Norske myndigheter fraråder derfor norske borgere å benytte surrogati i utlandet. Hvis en surrogati-avtale likevel blir inngått, må en være oppmerksom på at barnet kan komme i en situasjon hvor det ikke får juridisk tilknytning til en norsk forelder, og følgelig ikke norsk statsborgerskap eller annen rett til opphold i Norge.»

⁵⁴ <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=167647>

⁵⁵ Assisterad befruktning – etiske aspekter. SMER rapport 2013: 1.

2.9.4 Regelverk i land som tillater altruistisk surrogati

Surrogati er den mest omdiskuterte formen for assistert befruktning, men noen former for surrogati aksepteres i flere Vest-Europeiske land, som for eksempel Belgia, Nederland og Storbritannia. Altruistisk surrogati er likevel lite utbredt i en del av disse landene fordi en avtale om surrogati ikke er bindende for surrogatmoren. Surrogatmor kan trekke seg og beholde barnet. Dette må ses i sammenheng med at de fleste landene anser kvinnen som føder barnet som barnets juridiske mor.

Vi gir her eksempler på regelverk for altruistisk surrogati i Hellas og på Island (lovforslag). Landene er valgt fordi de har et tydelig og ganske detaljert regelverk/forslag til regelverk. I tillegg har begge landene regler om opphold i landet som helt eller delvis hindrer «reproduksjonsturisme».

Hellas har to lover som regulerer altruistisk surrogati. Den ene loven (fra 2005) regulerer assistert befruktning. Ifølge denne loven er altruistisk surrogati tillatt. Loven tillater altruistisk surrogati i tilfeller der kvinnen som ønsker barnet ikke kan bære fram barnet. Surrogatmoren kan ikke få betaling, men det er tillatt å gi kompensasjon for tapt arbeidsfortjeneste, for kostnader forbundet med svangerskap og fødsel og ev. andre former for kompensasjon som myndighetene bestemmer. Loven stiller krav om at både surrogatmoren og de intenderte foreldrene må gå gjennom en medisinsk og psykososial vurdering. I Hellas stilles det ikke krav om at egg eller sæd som brukes i forbindelse med surrogati må komme fra intendert mor og/eller far⁵⁶.

Det er krav om at surrogatmoren må ha god helse. Kvinnen som ønsker barnet, hennes partner (hvis hun har en) og surrogatmoren må samtykke til avtalen. En rettslig instans må godkjenne avtalen, og gi tillatelse til surrogati.

⁵⁶ Personlig meddelelse fra Dr Tina Garani-Papadatos; National School of Public Health; Athen.

Den andre loven fra 2002 har regler om fastsettelse av foreldreskap i forbindelse med surrogati. Loven sier at ved surrogati er det den intenderte moren som skal regnes som barnets juridiske mor. Dette kan omgjøres hvis surrogatmoren eller den intenderte moren bestrider avtalen. Begjæring om omgjøring av foreldreskap må fremmes innen 6 måneder etter at barnet er født.

Hellas har fastsatt regler om at surrogatmoren eller den intenderte moren må ha fast eller midlertidig oppholdstillatelse i Hellas.

Islandske myndigheter⁵⁷ har utarbeidet et forslag til lov som skal regulere altruistisk surrogati. Hovedelementene i lovforslaget er:

- Behandlingen med surrogati skal godkjennes av en egen komite/nemnd. De intenderte foreldrene og surrogatmoren (og hennes partner) søker sammen om å få godkjent behandlingen.
 - Det kreves en medisinsk og psykososial vurdering av surrogatmoren og den/de intenderte foreldrene.
 - Surrogatmoren må ha minst ett barn over 2 år, og hun må ikke være i nær slekt med(søster til, direkte etterkommer av) personene (intenderte foreldrene) som egg og/eller sædcellene kommer fra. Hun kan heller ikke bruke egne egg.
 - De intenderte foreldrene må ha bodd sammen i minst tre år. I spesielle tilfeller kan enslige kvinner eller menn få godkjent surrogati.
 - Det er krav om medisinsk indikasjon, det vil si at de intenderte foreldrene ikke kan få barn uten hjelp av surrogatmor.
 - Egg eller sæd må stamme fra en av de intenderte foreldrene (eller begge).
- De intenderte foreldrene må være mellom 25 og 45 år, og de må ha permanent oppholdstillatelse på Island, og må ha bodd der sammenhengende i minst 5 år.
 - Foreldreskap overføres til de intenderte foreldrene to måneder etter at barnet er født. Surrogatmoren regnes som barnets mor inntil dette er gjort.
 - De intenderte foreldrene må informere barnet om at han/hun er født ved hjelp av surrogatmor før barnet fyller 6 år.

2.9.5 Livmortransplantasjon som alternativ til surrogati

Fagmiljøet ved Sahlgrenska universitetssykehus i Göteborg har blitt et ledende senter for livmortransplantasjon og har hittil gjennomført 9 operasjoner. Fagmiljøet har nylig rapportert om vellykket svangerskap og fødsel hos en kvinne behandlet for utviklingsfeil av livmor (Rokitansky syndrom)⁵⁸. På tross av fremskritt, er det fremdeles en rekke medisinskfaglige, vitenskapelige og etiske utfordringer ved livmortransplantasjon, knyttet til kirurgisk teknikk og risiko ved uttak og innsetting av organ, immunsuppresjon, fertilitetsbehandling, svangerskapskomplikasjoner, mv.

2.10 Behandling i utlandet

Både denne rapporten og rapporten fra 2011 viser data som bekrefter at mange norske par reiser til utlandet for å få assistert befruktning. Omfang, årsaker og problemstillinger knyttet til ulik praksis diskuteres i rapporten fra 2011.

I det følgende diskuterer vi noen problemstillinger knyttet til EUs direktiv om pasientrettigheter. Direktivet er gjennomført i norsk rett i forskrift om stønad til helsetjenester mottatt i et annet EØS-land⁵⁹.

⁵⁷ Kilde: Personlig meddelelse, Ása Þórhildur Þórðardóttir, lögfræðingur / Legal Advisor, Velferðarráðuneyti / Ministry of Welfare.

⁵⁸ Brannstrom, M., Johannesson, L., Bokstrom, H., Kvarnstrom, N., Molne, J., Dahm-Kahler, P.,... Nilsson, L. (2015). Livebirth after uterus transplantation. Lancet, 385(9968), 607–616.

⁵⁹ <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2010-11-22-1466>

2.10.1 Rettigheter for pasienter som søker behandling i utlandet⁶⁰

Norske par som velger å få behandling med assistert befruktning i utlandet kan få refundert utgifter til legemidler som skal brukes ved infertilitetsbehandling i et annet EU/EØS-land, [tilsvarende](#) det de [ville fått i Norge](#). Nærmere vilkår for slik stønad følger av NAVs rundskriv til folketrygdloven § 5-22. Når behandlingen foregår i utlandet er det et tilleggskrav at «en lege som utøver sin praksis i Norge» bekrefter at vilkårene i bioteknologiloven §§ 2-3 eller 2-4 er oppfylt og at det er gjort en egnethetsvurdering etter § 2-6. Videre må legen bekrefte at det anbefales at assistert befruktning gjennomføres.

Norske par kan også kreve refusjon for utgiftene til assistert befruktning utført i et annet EU/EØS-land ut over utgifter til legemidler. For å få refusjon må de oppfylle vilkårene som gjelder for å få assistert befruktning på det offentlige bekostning i Norge⁶¹. Det betyr at par ikke har krav på å få refundert utgifter til assistert befruktning i utlandet hvis de ikke oppfyller kravene i bioteknologiloven kapittel 2 eller 2A. HELFO kan kreve nødvendig dokumentasjon for at vilkårene er oppfylt. HELFO benytter samme skjema for disse kravene som for stønad til utgifter til legemidler, og i praksis gjelder derfor samme krav om bekreftelse fra en lege som utøver sin praksis i Norge.

Avgjørelse om det skal foretas behandling med sikte på assistert befruktning treffes av lege etter bioteknologiloven § 2-6. Det følger av forarbeidene til bestemmelsen⁶² at dette vil være lege ved en virksomhet som utfører assistert befruktning, det vil si en virksomhet som er godkjent i henhold til bioteknologiloven § 7-1. Det innebærer at det bare er leger ved godkjente virksomheter som kan vurdere om vilkårene i loven er oppfylt, og som kan dokumentere dette overfor HELFO.

Når par blir henvist til spesialisthelsetjenesten skal det også vurderes om de har rett til helsehjelp fra det offentlige. Spesialistene vurderer paret i henhold til prioriteringsforskriften⁶³.

Når pasient- og brukerrettighetsloven endres slik at alle som har behov for spesialisthelsetjeneste får rettigheter, vil par som henvises få rett til helsehjelp i form av utredning. Helsedirektoratet mener det bør avklares og fremgå tydeligere av regelverket om den offentlige spesialisthelsetjenesten (eller eventuelle private den har avtale med) må ha utredet paret ferdig (inkludert vilkårene i bioteknologiloven) og besluttet at paret får tilbud om assistert befruktning før paret kan påberope seg rett til å få dekket kostnader til behandling i utlandet.

Hvis et par som står på venteliste for assistert befruktning i det offentlige ønsker å benytte en utenlandsk virksomhet, må paret selv finne behandlingssted, og forsikre seg om at virksomheten har nødvendige godkjenninger etter regelverk i sitt land og at den behandlingen som skal mottas også kan tilbys i den norske offentlige helse- og omsorgstjenesten.

For å få refundert utgiftene til assistert befruktning med donorsæd må paret for eksempel bekrefte overfor HELFO at bruk av donorsæd er i samsvar med norsk regelverk, og at det ikke er benyttet donoregg. Det er ikke anledning til å få refundert utgiftene til behandling ved hjelp av anonym donor.

2.10.2 Faglige utfordringer

Fagpersoner som har deltatt i arbeidet med denne rapporten har pekt på følgende utfordringer knyttet til denne ordningen:

- Kontroll og retningslinjer for hvordan behandlingene skal utføres, for eksempel innsetting av flere embryo enn det som

⁶⁰ Mer informasjon på helsenorge.no

⁶¹ [Forskrift om stønad til helsetjenester i EØS § 2](#)

⁶² Ot.prp. nr. 64 (2002–2003), merknader til § 2-6.

⁶³ <http://lovdata.no/forskrift/2000-12-01-1208>

anbefales er vanskelig. Virksomheten skal være godkjent etter regelverk i det aktuelle landet, men det er ingen garanti for at klinikkene forholder seg til samme praksis som i Norge (eksempelvis at kun ett embryo settes tilbake når det er mulig).

- Ordningen kan føre til at flere pasienter reiser utenlands. Det er uklart om henvisende lege da har oppfølgingsansvar overfor pasientene, og om data om disse svangerskapene/behandlingene skal rapporteres til Medisinsk fødselsregister og Helsedirektoratet. Hvis det ikke er plikt til å rapportere, går vi glipp av viktige data om barna som blir født.

Norske pasienter som av ulike grunner velger behandling ved en privat klinikk i Norge (selv om de ville ha fått tilbud i den offentlige helsetjenesten), får ikke refundert utgifter på samme måte. Private virksomheter i Norge følger samme praksis som offentlige klinikker, og er underlagt samme rapporteringsplikter mv.

2.11 Nye og fremtidige metoder

2.11.1 Mulighet for å vurdere embryo – «Time lapse»

Seleksjon av embryo til innsetting og frysing er i dag basert på øyeblikksvurdering av embryoers morfologi og delingshastighet. Embryo tas daglig ut av dyrkningsskap og plasseres under mikroskop for vurdering. Dette er en statisk observasjon av en dynamisk prosess og utføres til bestemte klokkeslett. Metoden medfører endrede/ustabile dyrkingsforhold for embryoene og kan være uheldig.

For bedre å kunne forutsi utviklings- og implantasjonspotensiale til embryo har man prøvd å finne andre metoder til å understøtte valg av embryo til innsetting og frysing. Ikke-invasive metoder som for eksempel analyser av brukt dyrkingsmedium (embryoets metabolske profil) eller invasive metoder som

preimplantasjonsgenetisk screening (PGS) har vært prøvd.

Kromosomale anomalier (aneuploidi) er vanlig i humane embryo. Redusert morfologisk scoring og unormale delingsmønstre er korrelert med forekomst av aneuploidi. Overføring av aneuploide embryo vil ofte kunne resultere i manglende implantasjon, tidlige spontanaborter eller misdannelser.

Utstyr for TLM (Time Lapse Monitoring) er kommet på markedet og muliggjør hyppig billedopptak (hvert 5.–20 min.) av embryo uten å forstyrre/endre dyrkingsforholdene. Dette bidrar til en kontinuerlig evaluering av tidlig embryoutvikling. Embryo utsettes ikke for endringer i lys, fuktighet, temperatur og pH og metoden medfører også mindre behov for manuell håndtering av embryo.

TLM virker lovende som seleksjonsverktøy og mange klinikker rapporterer om økte implantasjons- og graviditetsrater, men større studier bør gjennomføres.

Pasientgrupper som ser ut til å ha best nytte av metoden så langt er de med høy alder, tidligere implantasjonssvikt, spontanaborter og redusert embryokvalitet. Seleksjon av embryo med høyt implantasjonspotensiale og eliminasjon av de med lavt kan føre til økt implantasjonsrate og reduksjon i tallet på tidlige svangerskapsavbrudd og/eller spontanaborter.

2.11.2 Aktiv oocytte aktivering

Enkelte pasienter oppnår svært lav eller ingen befruktning av oocytten etter en behandling med assistert befruktning, selv etter forsøk med ICSI. Det finnes en del publiserte studier som viser at årsaken kan skyldes en feil i aktiveringen av eggcellen (oocytten) ved befruktningen av en spermie. En slik aktiveringsfaktor er PLCzeta som produseres i testiklene, og spermien overleverer denne faktoren til oocytten ved befruktningen. Dette fører til kalsiumfrigjøring i oocytten og aktivering og modning av oocytten, og videre

utvikling til en befruktet oocyt (zygote) og et embryo som kan settes tilbake i kvinnen.

Aktiv oocyt aktivering (AOA) kan være en løsning hvis tidligere mislykkede forsøk med ICSI ikke kan forklares eller det for eksempel er påvist mangel på PLCzeta.

Faktaboks 2.6

Aktiv oocytaktivering

Metoden innebærer at eggcellene injiseres med en spermie (ICSI-behandling) og legges i en kommersiell Ca²⁺-ionofor løsning i 15 min. Oocytene vaskes så i et fertiliseringsmedium og dyrkes videre ved hjelp av standardprosedyrer som brukes rutinemessig ved assistert befruktning.

Det finnes flere studier som dokumenterer at metoden er effektiv. Det framgår også at det har vært noe bekymring om bruk av metoden i forbindelse med assistert befruktning; det er for lite dokumentasjon om langtidseffekter hos barn født etter bruk av metoden. En multisenterstudie publisert i februar 2015⁶⁴ konkluderer med at metoden er effektiv, men den må fremdeles regnes som eksperimentell.

HFEA har godkjent metoden til bruk ved assistert befruktning, men stiller strengere vilkår til bruk av AOA enn øvrige metoder⁶⁵.

Helsedirektoratet har mottatt en søknad fra virksomhet som ønsker å ta i bruk metoden på

nærmere bestemte indikasjoner. Søknaden er ikke ferdigbehandlet.

2.11.3 Mulighet for å produsere kjønnsceller fra stamceller

Spermier og egg dannes fra spesialiserte stamceller (gonadale stamceller) i testikkelens og eggstokkens vevsmiljø. Stamcellene må gå gjennom en nøye regulert, dels uoppklart, modningsprosess for å bli til befruktningsdyktige kjønnsceller. Spermier dannes kontinuerlig etter puberteten. Nye eggceller oppstår bare i fosterlivet, og eggstokkens reserver forsvinner gradvis fram mot overgangsalderen.

Dyrkning av kunstige kjønnsceller fra stamceller er teknologisk komplisert⁶⁶.

Kunstige spermier og egg vil kunne ha klinisk betydning for enkelte spesielle problemstillinger. Kjønnsceller fremstilt fra stamceller kan erstatte tapte spermier eller egg hos pasienter som gjennomgår steriliserende behandling for kreftsykdom eller som har en sykdom som fører til sterilitet, for eksempel kromosomavvik eller tidlig aldring av eggstokkene. Metoden vil spesielt kunne være interessant for prepubertale gutter som behandles for kreft, siden disse ikke har modne sædceller som kunne fryses for fremtidig bruk.

I teorien vil kunstige kjønnsceller også kunne anvendes for å forebygge overføring av arvelig sykdom i familier, som et alternativ til preimplantasjonsdiagnostikk. For eksempel, kunne genfeilen rettes i gonadale stamceller med hjelp av molekylærbiologiske metoder. Deretter kunne spermier og egg uten genfeilen fremstilles. Mer kontroversiell og høyst teoretisk er bruk av kunstige gameter vil være hos

⁶⁴ Montag et al, Repr. Biomed. Online 2015, 30.

⁶⁵ «The HFEA's Scientific and Clinical Advances Advisory Committee considered the use of Calcium Ionophore as an egg activation technique and highlighted the theoretical risks relating to embryo viability (eg, premature activation and triploid embryos). Given the theoretical risks of using Calcium Ionophore, centres using it are expected to do so only in selected patients, such as those with PLCz deficiency. Centres are expected to document their rationale for using Calcium Ionophore for individual cases. As with all treatments and processes, centres should ensure that patients are fully informed about the efficacy and potential risks and that validation is carried out.»

⁶⁶ Det forutsetter metoder for isolering, anrikning og dyrking av gonadale stamceller eller differensiering av disse fra mer umodne stamceller; gjenskaping av gonadenes spesialiserte vevsmiljø utenfor kroppen eller transplantasjon av gonadale stamceller til en utarmet gonad; og metoder for modning av befruktningsdyktige, genetisk normale gameter som bærer et riktig epigenetisk program.

likekjønnede par som ønsker et barn som er genetisk relatert til begge foreldrene. Det ville innebære fremstilling av spermier ev. egg fra omprogrammerte stamceller eller kroppsceller.

Kunstig fremstilling av humane spermier og egg er meget spekulativ på nåværende tidspunkt. Det er en rekke etiske og medisinske problemstillinger knyttet til mulig bruk av egg- eller sædceller produsert på denne måten. Hos mennesker mangler vi etterprøvbare metoder for isolering, dyrkning og sluttmodning av gonadale stamceller. Videre må en fremtidig teknologi valideres med tanke på barnets helse før den tas i bruk, spesielt når det gjelder genetiske og epigenetiske endringer.

2.12 PGS – preimplantasjons-genetisk screening for å bedre resultater ved assistert befruktning

Metoder for å oppdage strukturelle kromosomfeil og velge eggceller med normalt antall kromosomer kan tenkes å øke suksessraten ved IVF, spesielt ved aldersrelatert infertilitet. I det følgende beskriver vi to metoder for å undersøke antall kromosomer i befruktede egg; PGS ved analyse av en celle fra embryo og pollegemebiopsier.

2.12.1 Hvorfor benytte PGS ved assistert befruktning?

Egg fra mennesker har høy frekvens av aneuploidier; feil antall kromosomer⁶⁷. Etter befruktning ser dette ut til å øke slik at over halvparten av alle befruktede egg (embryo) inneholder minst en celle (blastomer) som har feil antall kromosomer⁶⁸. Antall egg og embryo med feil kromosomtall øker med kvinnens alder, og det er ikke uvanlig at over halvparten av

eggene til en kvinne over 40 år er aneuploide⁶⁹. Humane embryo er svært ofte mosaikker; dette betyr at det er en blanding av celler med riktig antall kromosomtall og feil antall kromosomtall (euploide og aneuploide celler) i samme embryo. Dette opptrer så ofte at man antar det er fysiologisk og at embryo som inneholder noen unormale celler godt kan utvikle seg til et friskt barn. Det er også akseptert at embryo hvor alle blastomerer har feil antall kromosomer sjelden resulterer i gjennomførbar graviditet; ofte ender en eventuell graviditet med spontanabort.

Aneuploide embryo er relativt vanlig ved IVF behandlinger og er en viktig årsak til reduserte implantasjonsrater, avbrudd under behandling samt gjentatte spontanaborter. Hensikten med å teste embryoene før tilbakeføring til kvinnens livmor er å finne det best egnede embryoet (et embryo med normalt antall kromosomer).

2.12.2 Oppdatert kunnskap om PGS

Det er utviklet nye strategier for å teste for aneuploidi i embryo før de settes tilbake. Metodene omtales som PGS Versjon 1 og 2, se faktaboks 2.7.

Som nevnt over er humane embryo svært ofte mosaikker. I forbindelse med PGS skaper dette problemer i tolkningen av resultatet. Er den cellen man har tatt ut og analysert representativ for resten av cellene i samme embryo? Andelen falske positive eller negative resultat er derfor høyere enn man normalt aksepterer ved en diagnostisk test.

I flere prospektive randomiserte studier er det vist at PGS versjon1 (FISH, biopsi på 8-celle stadiet) fører til *redusert* implantasjonsrate. Til tross for dette har metoden vært anvendt i stor utstrekning sannsynligvis av rene kommersielle

⁶⁷ Pellestor 2005.

⁶⁸ Ziebe et. al 2003, Johnson et. al 2010.

⁶⁹ Kuliev A, Verlinsky Y. Meiotic and mitotic nondisjunction: lessons for preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod 2004; 401–407; Pellestor F, Andreo B, Anahory T, Hamamah S. The occurrence of aneuploidy in humans: lessons from cytogenetic studies of human oocytes. Eur J Med Genet 2006; s. 103–116.

hensyn. Temaet har vært svært kontroversielt og ført til tilspissede faglige diskusjoner mellom grupper med ulike interesser innen assistert befruktning.

Faktaboks 2.7 PGS versjon 1 og 2⁷⁰

Ved PGS Versjon1 tas biopsi på dag 3, og det gjøres analyse av 1–2 blastomerer med fluorescence-in-situ hybridiserings (FISH) teknologi. Når man bruker FISH er det vanskelig å detektere alle kromosomer samtidig, slik at man i praksis velger å undersøke et utvalg av kromosomer. I tillegg er det vist at biopsiprosessen vil redusere implantasjonsraten for dette embryoet når det gjøres på dag 2–3 etter befruktning (embryoet har da på dette stadiet normalt 4–8 celler). En mulig forklaring er at i et 8-celle embryo kan skjebnen til hver enkel celle være bestemt, og hvis feil celle fjernes kan det hindre implantasjon av et ellers friskt embryo.

I PGS versjon 2 er det gjort to endringer: biopsien gjøres på blastocyststadiet (dag 5 eller 6 etter befruktning) og den genetiske analysen gjøres ved mer moderne metoder. Ved biopsieringen tar man ut flere celler fra trofektodermen. Fordelen er at man har flere celler enn ved dag 2 eller dag 3 til å kunne gjøre en analyse på slik at problemet med mosaikker er mindre. Det er også data som tyder på at trofektodermbiopsi er mer skånsom enn en biopsi på et 8-cellers embryo. I tillegg bruker man moderne metoder for å gjøre den genetiske analysen (CGH, SNP-array, Q-PCR, NG sequencing). Man kan da lete etter numeriske kromosomavvik, strukturelle avvik og ulike genvarianter. En annen fordel med å utføre biopsi på blastocyst-stadiet er at denne utføres på trofektodermen, den indre cellemassen forblir urørt.

⁷⁰ Se f.eks. Preimplantation genetic screening (PGS) still in a search of a clinical application: a systematic review. Gleicher, Kushnir & Daeid. *Pepr. Biol. Endocrinol.* 2014.

Noen studier kan tyde på positiv effekt på graviditetsrate ved PGS versjon 2 på bestemte indikasjoner⁷¹: tiden det tar før kvinnen blir gravid kan reduseres. Det er imidlertid ingen holdepunkter for at PGS har en positiv effekt på kumulativ graviditetsrate. Effekten av PGS versjon 2 skal nå testes av en svensk gruppe gjennom en prospektivt randomisert studie.

Med bakgrunn i kunnskapen som forelå ved forrige evaluering i 2010/2011 konkluderte vi med at det ikke var tilstrekkelig grunnlag for å si at PGS for å analysere DNA/kromosomer i tidlige embryo kan hjelpe til å selektene de beste embryoene.

Selv med nye metoder for å undersøke kromosomtall i enkeltceller fra embryo anses kunnskapsgrunnlaget for å være usikkert og ikke tilstrekkelig til å ta i bruk PGS ved norske klinikker.

2.12.3 Pollegemebiopsi

Pollegemebiopsi (PBB) er en alternativ metode for å påvise kromosomfeil, spesielt feil som oppstår under meiotiske celledelinger i egget.

En pilotstudie i regi av ESHRE fant lovende resultater ved PBB⁷², men metoden har ikke hittil vært validert i en randomisert klinisk studie. En betydelig begrensning av PBB i forhold til PGS er at mange kromosomfeil oppstår under celledelinger i embryoet, og at slike mitotiske feil⁷³ ikke kan påvises med PBB. Kunnskapsgrunnlaget anses foreløpig ikke tilstrekkelig til å ta i bruk PBB ved norske klinikker.

⁷¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599824>.

⁷² Geraedts, J., Montag, M., Magli, M. C., Repping, S., Handyside, A., Staessen, C.,... Gianaroli, L. (2011). Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I: clinical results. *Human Reproduction*, 26(11), 3173–3180.

⁷³ McCoy, R. C., Demko, Z., Ryan, A., Banjevic, M., Hill, M., Sigurjonsson, S. Petrov, D. A. (2015). Common variants spanning PLK4 are associated with mitotic-origin aneuploidy in human embryos. *Science*, 348(6231), 235–238.

Faktaboks 2.8 Pollegemebiopsi

Rett før befruktningen gjennomgår eggcellene meiotisk deling i to faser: i delingens første fase, som fullføres etter egggløsning, deles de maternelle og paternelle kromosomparene mellom egg og det første pollegeme (PB1); i den andre fasen, som skjer kort tid etter at spermien trenger seg inn i egget, deles søsterkromatidene videre mellom eggcellen og det andre pollegeme (PB2). Celledelingen pågår nøyaktig, slik at genetiske materialer i eggcellen og i PB1 og PB2 er komplementære. Ut fra kromosomantall i PB1 og PB2 kan derfor eggcellens genetiske status forutsies. Pollegemer ligger under eggcellens kapsel men utenfor selve egget, og kan fjernes med mikromanipulasjon uten skade på egget. Pollegemer har ingen kjent funksjon i videre embryo-utvikling. Kromosomantall i pollegeme kan analyseres med genomundersøkelser⁷⁴ eller en annen metode.

2.13 «Sosial indikasjon» for lagring av ubefruktede egg

2.13.1 Behov

Vitrifisering gjør det mulig å fryse ned ubefruktede egg også på sosialt grunnlag. Det er spesielt aktuelt for kvinner som ikke har en sosial situasjon som egner seg for å danne familie, se faktaboks 2.9. Eksempelene er fiktive, men ikke usannsynlige.

I Sverige kan enslige kvinner få lagret ubefruktede egg mot egenbetaling. Ved Fertilitetssentrum i Göteborg har man notert at det hittil er et storbyfenomen. Det er i hovedsak kvinner som er bosatte i Stockholm som har reist til Göteborg for å få lagret ubefruktede egg (i Stockholm hadde man ikke et tilbud).

⁷⁴ For eksempel matrisehybridisering, se kapittelet om genetiske undersøkelser.

Faktaboks 2.9

Lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon – eksempler

Kvinne 30–35 år. Hun er kjent med at sjansen for å bli gravid vil avta med tid, pga. at eggkvalitet og eggstokksfunksjon avtar, og ønsker derfor å forsøke bevare sin fruktbarhet gjennom å fryse ned egg. Ikke minst kan dette gjelde kvinner som pga. personlige, etiske, eventuelt religiøse grunner, ikke anser det som aktuelt å dra til land som tillater eggdonasjon for behandling. Selv om ingen kvinne kan garanteres å oppnå graviditet, verken ved bruk av ferske eller tinte egg, er det sannsynlig at et økende antall kvinner vil etterspørre dette.

Kvinne 33 år. Har sammen med sin partner forsøkt å få barn i ett år. Mannen får uventet beskjed om at han kreft. Paret beslutter å vente med graviditetsforsøk/lykkes ikke med å bli gravide. Dessverre har mannens sykdom et alvorlig forløp og når kvinnen er 35 år finnes det ikke lenger muligheter for kurativ eller livsforlengende behandling. Hun vil fortsatt være ved hans side den tid han har igjen, men innser at risikoen er stor for at hun ikke kan bli gravid hvis hun senere treffer en ny partner. Hvis kvinnen hadde fått kreft, kunne hun fått tilbud om lagring av ubefruktede egg eller eggstokkvev.

Fertilitetssentrum i Göteborg rapporterer også at de har behandlet kvinner ved hjelp av tinte vitrifiserte ubefruktede egg, med godt resultat (fullført svangerskap og fødsel).

Studier viser at metoden synes trygg for barn som fødes etter befruktning av opptining av ubefruktede egg.

2.13.2 For eller mot lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon?

Her oppsummeres de viktigste momentene i diskusjonen om lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon.

Momenter som taler for å tillate lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon:

- Hvis kvinner får lagret ubefruktede egg kan dette erstatte hennes behov for eggdonasjon ved et senere tilfelle.
- Et forbud vil ikke hindre at kvinner får lagret egg på sosialt grunnlag i utlandet⁷⁵.
- Adgang til å lagre ubefruktede egg på sosial indikasjon i Norge vil sikre at norske kvinner ikke blir villedet om behandlingens effektivitet, og samtidig sikre at myndighetene har både innsyn og kontroll.

Momenter som taler mot å tillate lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon:

- Et tilbud om lagring av ubefruktede egg på sosial indikasjon kan føre til at kvinner bevisst utsetter å få barn.
- Selv om et eventuelt tilbud ikke finansieres av det offentlige vil det kreve ressurser i form av personell, lagringskapasitet mv.
- Det er ikke sikkert at kvinnen senere vil få bruk for de lagrede eggene. Dermed utsettes hun for en medisinsk behandling som hun kanskje ikke har nytte av.

Det har vært drøftet om samfunn som har et offentlig tilbud om IVF bør vurdere å tilby lagring (vitrfisering) av ubefruktede egg til kvinner som ønsker dette⁷⁶. Man understreker der at ved IVF-behandling av kvinner over 37 år vil adgang til

tidligere vitrfiserte egg kunne redusere antall IVF-forsøk som trengs for å oppnå ønsket resultat og derfor medføre mindre belastning av behandling, både fysisk, mentalt og økonomisk.

Hvis lagring av ubefruktede på sosial indikasjon skulle bli lovlig bør det være en øvre aldersgrense for bruk av de lagrede eggene. Det er ikke gitt at et ev. tilbud bør finansieres av den offentlige helsetjenesten.

2.14 Registrering og rapportering av data

Virksomheter som er godkjent for assistert befruktning rapporterer både etter bioteknologiloven og etter celleforskriften til Helsedirektoratet. I tillegg rapporteres data etter forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Medisinsk fødselsregister til Medisinsk Fødselsregister (MFR).

Systemene for innsamling og registrering av data er ikke optimale. Det er vanskelig å få oversikt over hele behandlingsforløpet til et par. Parene registreres for hver behandling. Hvis et par får mer enn en behandling samme år; for eksempel IVF med ferske befruktede egg, og senere behandling med tint embryo, blir de registrert to ganger. Det er dermed vanskelig å få god oversikt over hvor mange par som faktisk får behandling med assistert befruktning hvert år. Systemene tillater heller ikke at par som har fått behandling ved ulike virksomheter identifiseres⁷⁷. Derfor er det for eksempel

⁷⁵ Fertilitetssentrum i Göteborg svarer at de foreløpig ikke har hatt forespørsel fra norske kvinner. Nordic IVF forteller at noen norske kvinner har fått frosset ned ubefruktede egg. Det er allikevel sannsynlig at også norske kvinner vil reise utenlands for å få dette utført, hvis metoden ikke blir tilgjengelig i Norge.

⁷⁶ Mertes og Pennings, Human Reproduction 2012.

⁷⁷ Helseregisterloven gir i visse tilfeller grunnlag for å behandle helseopplysninger med personidentifiserende kjennetegn. Samtykke fra pasienten / den registrerte er som hovedregel et krav ved slik behandling av helseopplysninger. Helseregisterloven åpner både for at Datatilsynet kan gi konsesjon til behandlingen, og for at opplysningene kan behandles i medhold av forskrift. I registre som etableres i medhold av forskrift er det åpnet for at opplysningene kan behandles enten uten at databehandlingsansvarlig har tilgang til personidentifiserende kjennetegn, eller ved at det etableres et register med direkte personidentifiserbare kjennetegn der blant annet den registrerte har rett til å motsette seg behandlingen. Nasjonale kvalitetsregistre er ment å reguleres i sistnevnte alternativ.

vanskelig å få oversikt over hvor mange par som har fått flere enn tre behandlinger, og evaluere utfall av behandlingene.

Fagmiljøene har flere ganger påpekt disse problemstillingene overfor Helsedirektoratet. Det er i fagmiljøene et ønske om et nasjonalt system for registrering av opplysninger. Mer om problemstillingen nedenfor.

2.14.1 Rapportering til MFR

MFR har ansvar for å samle inn, registrere og analysere data om barn født etter assistert befruktning i Norge. Alle offentlige og private institusjoner som har konsesjon til å gjennomføre assistert befruktning skal melde behandlinger som medfører graviditet til MFR. Hensikten er å kartlegge hvorvidt assistert befruktning representerer en økt risiko for helseproblemer i svangerskapet og ved fødselen (perinataltiden).

Alle norske klinikker melder inn svangerskap fortløpende og senest en måned etter påvist foster i tråd med forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Medisinsk fødselsregister. MFR har mottatt slike opplysninger siden 1984 og tilnærmet komplette data foreligger fra 1988.

Det eksisterer per i dag ikke en elektronisk løsning for melding av svangerskapene som er resultat av assistert befruktning.

Dersom kvinnen blir gravid etter behandlingen sendes det melding med personidentifiserbare data til MFR. Det er en forutsetning at kvinnen/paret har samtykket til det. I noen tilfeller ønsker kvinnen/paret ikke at opplysningene skal sendes MFR. I slike tilfeller vil utfallet av svangerskapet inngå i materialet som skal utgjøre kontrollgruppen, nemlig spontant unnfangede barn. Kontrollgruppen vil også omfatte fødsler som er resultat av ulike behandlinger i utlandet (ordinær assistert befruktning, PGD, PGS, donorbehandling, mm.), samt av lavdosestimuleringer i Norge. Dette svekker kontrollgruppen.

2.14.2 Nasjonalt kvalitetsregister/Syklus for syklusregister

Klinikkene er pålagt å sende inn en årsrapport med summarisk behandlingsutfall etter assistert befruktning. For å få bekreftet om metodene er sikre/trygge trengs det god oppfølging av barn og kvinners helse (misdannelser, sykdom, dødfødsler hos barn, kreft m.m. hos mor).

De norske klinikkene har siden 2006, gjennom Norsk forening for assistert befruktning (NOFAB), arbeidet for en felles registrering av opplysninger om hver syklus. Fagmiljøet ønsker gjennom et nasjonalt kvalitetsregister å bidra til økt kunnskap om IVF i samfunnet og til å gi myndighetene et bedre beslutningsgrunnlag for kvalitet og prioriteringer i denne delen av helsetjenesten. Informasjon om behandlingskvaliteten bør gjøres tilgjengelig for pasientene, dvs. parene i behandling og barna som er resultat av slik behandling.

Et nasjonalt syklusbasert kvalitetsregister vil kunne gi raske og oppdaterte data om behandlinger med assistert befruktning utført i Norge. Man vil dermed kunne overvåke utviklingen kontinuerlig og raskt kunne gi tilbakemelding til fagmiljøet/klinikkene dersom man blir oppmerksom på negative utviklingstrekk nasjonalt eller på klinikknivå. Dette vil kunne bidra til å høyne kunnskap og kvalitet ved tilbudt behandling. Et syklusbasert register vil kunne forenkle arbeidet med rapportering.

Representanter fra fagmiljøene i Norden samarbeider om å studere svangerskap og barn født etter assistert befruktning. Det er etablert en felles Nordisk database med data fra de respektive land sine fødselsregister. Et godt nasjonalt kvalitetsregister vil kunne bedre samarbeidet og heve kvaliteten på disse studiene.

NOFAB har sammen med KITH utført en kartlegging ved alle klinikkene og i 2009 ble en kravspesifikasjon for et IVF-fagsystem som kan gi bedre oversikt over behandlingene (se over), og hvor det er mulig å trekke ut data til et

kvalitetsregister. Kostnadene til kravspesifikasjonen ble fordelt på alle klinikkene, men å finansiere selve anskaffelsen og innføringen av et IVF-fagsystem har vist seg svært krevende for mange klinikker. I løpet av 2013/2014 har bare 3 offentlige klinikker fullført anbudsrunder og innført nytt fagsystem.

Det valgte fagsystemet benyttes av flere svenske klinikker og uttrekk fra dette gjøres til det svenske kvalitetsregisteret. Det burde derfor være fullt mulig å få til en tilsvarende løsning i Norge med tanke på å bygge opp et framtidig nasjonalt kvalitetsregister i Norge. En arbeidsgruppe med representanter fra ulike klinikker arbeider med etablering av et slikt register.

2.15 Behov for endringer i loven

2.15.1 Tidsbegrensning for lagring av befruktede egg

De første årene var det i Norge tillatt å lagre befruktede egg i ett år. Dette gjorde det vanskelig for parene å benytte seg av de lagrede embryoene dersom graviditet ble oppnådd i ferskt forsøk. Lagringstiden ble derfor utvidet til 3 år og senere til 5 år. En 5-årsregel gir de fleste parene tilstrekkelig med tid til å benytte seg av det lagrede materialet.

For noen par er lagringstiden på 5 år allikevel for kort. Det kan gjelde par som har fått barn i ferskt forsøk og deretter søsken fra lagrede embryo og som ønsker ytterligere søsken fra samme egguttak. Tanken på at embryo må destrueres kan for noen par være vanskelig. De kan føle seg presset til å gjennomføre tettere behandlinger enn de ønsker.

Klinikkene har ved flere anledninger vært nødt til å destruere frosne embryo som parene har hatt ønske om å benytte, men ikke rukket å benytte seg av før de har gått ut på dato. Etter destruksjonen må parene gjennomgå ny behandling med egguthenting for å få søsken.

Det burde være unødvendig for kvinnen å gjennomgå ny hormonstimulering når man kunne ha benyttet seg av lagrede embryo fra tidligere uttak. Egg fra en ny stimulering vil også være 5 år eldre og dermed kunne ha noe lavere kvalitet enn de som måtte destrueres.

For kvinner som har lagret befruktede egg før start av for eksempel kreftbehandling kan 5 års lagringstid oppleves som kort tid. Selve kreftbehandling kan ta tid og etter friskmelding bør kvinnen ha en tilstrekkelig periode som frisk/god prognose før tilbakeføring av lagrede egg.

I Sverige er også den lovfestede oppbevaringsperioden 5 år. Dersom det foreligger gode grunner til forlenget lagringstid kan paret søke Socialstyrelsens rettslige råd om dispensasjon.

Danmark har siden 2006 hatt 5-årsregel for både ubefruktede og befruktede egg, uten mulighet for å søke dispensasjon. I 2014 ble det besluttet at oppbevaringstiden kunne forlenges ved alvorlig sykdom, men bare inntil kvinnen fyller 46 år. Det er den ansvarlige legen som treffer beslutningen om forlenget lagringstid.

Fagmiljøene og Helsedirektoratet anbefaler at lagringstid bestemmes ut fra hvor lenge kvinnen er fertil eller etter en individuell vurdering og en maksimumsgrense (5 år fra nedfrysingsdato med mulighet for å søke om forlengelse). Dette bør besluttet lokalt dvs. av behandlende/ansvarlig lege som kjenner pasienten og hennes situasjon. Eggene bør destrueres når det ikke lenger er bruk for dem. Det er ingen holdepunkter for at befruktede egg forringes dersom de lagres i mer enn 5 år.

Det kan for eksempel være aktuelt å bruke samme formulering som i nåværende § 2-17 tredje ledd:

«Lagrede ubefruktede egg og lagret eggstokkvev kan bare oppbevares så lenge hensynet til kvinnen som har avgitt materialet, tilsier det og det kan anses medisinsk forsvarlig.»

Det kan være hensiktsmessig å tydeliggjøre kriterier for videre lagring (ut over 5 år), for eksempel i retningslinjer eller forskrift. Hensiktsmessige kriterier vil for eksempel være:

- Oppbevaring i mer enn 5 år dersom det i utgangspunktet var en medisinsk indikasjon for nedfrysing (kreft m.m.)
- Medisinsk indikasjon/alvorlig sykdom oppstått etter egguttak
- I tilfeller der paret ønsker flere barn, men behandling vurderes å bli ugunstig tett i forhold til siste fødsel. Dette for å unngå situasjoner der egg destrueres og kvinnen må gjennomgå ny hormonbehandling og egguttak.

HFEA har detaljerte regler for lagring av befruktede egg, og det kan være relevant å se til dette hvis det skal utarbeides slike kriterier⁷⁸.

2.15.2 Vilkår for assistert befruktning

Assistert befruktning er i § 2-1 bokstav a definert som inseminasjon og befruktning utenfor kroppen. Gjeldende vilkår for behandling med assistert befruktning fremgår av §§ 2-2, 2-3 og 2-4.

Fagmiljøet opplever vilkårene for å få assistert befruktning som uhensiktsmessige.

Slik dette fremstår i dag gir bestemmelsene uttrykk for en slags prioritering i metodevalget. Helselovgivningen for øvrig skal sikre at det foretas en konkret vurdering av hvilken behandlingsmetode som anses som mest forsvarlig gitt situasjonen, se blant annet helsepersonelloven § 4 og spesialisthelsetjenesteloven § 2-2. Videre skal helsepersonell etter helsepersonelloven § 6 sørge for at helsehjelpen ikke påfører pasienter, helseinstitusjon, trygden eller andre unødvendig tidstap eller utgift.

Hensynet bak inndelingen slik den fremstår i dag, ser etter forarbeidene ut til å være av historisk art, og stamme fra den gangen da man ikke ville tillate befruktning utenfor kroppen med donorsæd.

Helsedirektoratet mener loven ikke bør ha bestemmelser som definerer hvilke metoder som skal brukes. Dette bør baseres på en medisinsk vurdering. Det kan derfor være hensiktsmessig å definere vilkårene for assistert befruktning i en overordnet bestemmelse, som ikke skiller mellom befruktning utenfor kroppen og inseminasjonsbehandling.

2.15.3 Indikasjon for lagring av eggstokkvev og ubefruktede egg

Lagring av ubefruktede egg, oocytter, er i dagens lovverk regulert i § 2-17 hvor det fremgår at dette er tillatt ved spesielle indikasjoner.

Som vist tidligere får mellom 13 og 26 kvinner hvert år lagret eggstokkvev fordi de skal gjennomgå en medisinsk behandling som kan skade eggcellene. De fleste pga. en kreftdiagnose. Med nye metoder for lagring (vitrifisering) er det også muligheter for å lagre ubefruktede egg. For noen av kvinnene kan det være et alternativ å hente ut ubefruktede egg i stedet for eggstokkvev. Kvinnens utgifter til stimulering og egguttak for nedfrysing av oocytter i forkant av medisinsk behandling refunderes ikke av Helfo.

I forarbeidene til gjeldende bestemmelse har ikke departementet diskutert om det er aktuelt å utvide den medisinske indikasjonen for å få lagret ubefruktede egg eller eggstokkvev.

Det finnes medfødte tilstander som også skader befruktningsdyktigheten, men hvor bioteknologiloven ikke gir tillatelse til lagring med mindre kvinnen oppfyller lovens vilkår for assistert befruktning (hun må være gift eller samboer, jf. § 2-2). En slik tilstand er prematur menopause, som innebærer at eggstokkfunksjonen vil opphøre betraktelig tidligere enn vanlig, pga.

⁷⁸ <http://www.hfea.gov.uk/505.html?fldSearchFor=storageperiod>.

arvelige faktorer. Det virker urimelig at kvinner med denne tilstanden ikke skal få samme tilbud som de kvinnene som mister muligheten til å bli gravide med egne egg pga. en medisinsk behandling. Fagmiljøene anbefaler at medisinske indikasjoner for lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev utvides slik at både medisinsk behandling og medisinske tilstander som kan skade egganleggene og føre til at kvinnen mister muligheten til å bli gravide med egne egg er omfattet. Dette kan redusere behovet for eggdonasjon hos deler av denne gruppen. Det er rimelig at tilbudet har en øvre aldersgrense.

Helsedirektoratet er enig i fagmiljøenes vurdering, og anbefaler at lovens ordlyd utvides som beskrevet over.

2.16 Uklarheter i loven

I forbindelse med evaluering av bioteknologiloven i 2011 foretok Helsedirektoratet en gjennomgang av erfaringene med administrering og praktisering av loven.

Helsedirektoratet ga en oversikt over problemstillinger som direktoratet har vurdert, blant annet om kravet til samlivsform, informasjon og samtykke, bruk av sæd fra avdød giver, lagring av befruktede egg og flere problemstillinger i tilknytning til avgjørelse om behandling.

Nedenfor gis en gjennomgang av aktuelle problemstillinger som er vurdert etter forrige evaluering. Vi tar i tillegg opp en problemstilling som primært gjelder personvern og taushetsplikt, men som er spesielt relevant i forbindelse med assistert befruktning.

2.16.1 Lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev – § 2-17

Lovens ordlyd er generell og åpner for at all behandling som kan skade befruktningsevnen må vurderes. Det framgår av forarbeidene til loven at lagring av ubefruktede egg eller eggstokkvev først og fremst vil være et tilbud til kvinner som skal gjennomgå kreftbehandling

som kan gjøre dem infertile. Det er en forutsetning at behandlingen kan skade befruktningsdyktigheten. Videre må det ikke foreligge kjente forhold som medfører at eventuelle befruktede egg ikke kan settes tilbake i kvinnen som egget/eggstokkvevet kommer fra. Denne siste forutsetningen følger av bioteknologiloven § 2-15, som regulerer tilbakeføring av befruktede egg, og av forbud mot eggdonasjon i bioteknologiloven § 2-18.

Verken lagring av ubefruktede egg, eggstokkvev eller sæd vil automatisk gi en rett til å få tilbud om assistert befruktning senere.

Når det gjelder lagring av ubefruktede egg fra personer i transspekteret som skal gjennomgå hormonbehandling som vil gjøre dem infertile så vil § 2-17 også åpne for dette. Ifølge bestemmelsen er lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev et tilbud til kvinner som skal gjennomgå behandling som kan skade befruktningsdyktigheten. Men forutsetningen er at egget kan settes tilbake i kvinnen som det ble hentet ut fra ettersom eggdonasjon er forbudt.

Hvis forbud mot eggdonasjon opprettholdes etter en eventuell revisjon av bioteknologiloven bør det vurderes å presisere i lovteksten at egg/eggstokkvev bare kan lagres for å settes inn i livmoren til den personen eggene stammer fra.

2.16.2 Avgjørelse om behandling § 2-6

Det er stilt spørsmål om assistert befruktning og rett til nødvendig helsehjelp. Helsedirektoratet har vurdert at dette er en behandlingsform som tilbys som en del av de regionale helseforetakenes «sørge for» ansvar, men som ikke er en prioritert behandlingsform og som derved ikke gir rett til nødvendig helsehjelp, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 2-1 b. Behandling med assistert befruktning ligger i prioriteringsgruppe III – altså lavt prioriterte helsetjenester. Selv om behandling med assistert befruktning er en lavt prioritert helsetjeneste er det likevel bestemt at hver helseregion skal ha et offentlig tilbud om

assistert befruktning. I gjeldende prioriteringsveileder for kvinnesykdommer anbefales som hovedregel at infertilitet ikke gir rett til nødvendig helsehjelp.

Pasient- og brukerrettighetsloven § 2-1 b endres i løpet av 2015 slik at pasienter enten får rett eller ikke får rett til nødvendig helsehjelp. Pasienter som i dag anses å ha «behov, men ikke rett», vil få rett etter nytt regelverk. I ny prioriteringsveileder er det foreslått at infertilitet som hovedregel gir rett til nødvendig helsehjelp i form av utredning.

Det har vært et spørsmål om det er et vilkår for assistert befruktning at paret ikke må ha barn fra før. Dette er verken i lov eller forarbeider nevnt som et vilkår, men det kan likevel være anledning til å legge vekt på dette dersom sykehuset synliggjør for parene at det er slik de prioriterer dersom for eksempel kapasitetshensyn gjør seg gjeldende. Sykehuset må unngå vilkårlig eller usaklig forskjellsbehandling mellom par som henvises til assistert befruktning.

2.16.3 Bruk av overtallige befruktede egg i forskning, jf. bioteknologiloven § 3-2

Mye av forskningen på overtallige befruktede egg i forbindelse med assistert befruktning er knyttet til utprøvende behandling. Bioteknologiloven § 3-2 setter vilkår for bruk av overtallige befruktede egg til forskning. Her fremgår det blant annet at befruktede egg som har vært gjenstand for forskning, ikke kan settes tilbake til en kvinne, men må destrueres.

Helsedirektoratet har fått spørsmål knyttet til bestemmelsen i en konkret sak. De relevante spørsmålene saken reiste var:

- **Spørsmål 1:** Kan forskning som starter før behandlingen er ferdig betraktes som forskning på *overtallige befruktede egg*? Dette er en aktuell problemstilling for forskningsprosjekter som for eksempel tester

ut ulike dyrkingsmetoder for ferske, befruktede egg, eller ved utprøvning av nye medier.

Vurdering: Helsedirektoratet kom fram til at befruktede egg i visse tilfeller kan betraktes som overtallige selv om behandlingen ikke er ferdig. Det er en forutsetning at det er overveiende sannsynlig at befruktningen gir et tilstrekkelig antall gode embryo som kan benyttes til behandling; slik at det også blir overtallige befruktede egg.

- **Spørsmål 2:** Kan embryo som det er forsket på, for eksempel embryo som er dyrket i et nytt medium som del av et forskningsprosjekt, settes tilbake i kvinnens livmor?

Vurdering: Helsedirektoratet uttalte dette:

«(...) I og med at lovteksten så klart sier at befruktede egg som har vært gjenstand for forskning ikke må settes tilbake til kvinnen, skal det etter vårt syn svært mye til for å åpne for at dette likevel kan gjøres, jf vurderingene i forarbeidene. Samtidig ser vi at det bør være mulighet for å gjøre sammenlignende studier av den typen som her er planlagt, nettopp for å kunne tilby best mulig fertilitetsbehandling.

En viktig forutsetning for å kunne sette tilbake et befruktet egg som det har vært forsket på, er at metoden skal være godt utprøvd og dokumentert; og at det skjer for å gi best mulig behandling til kvinnen (...).

For det aktuelle prosjektet, som gjaldt utprøving av nytt medium til dyrking av befruktede egg, var konklusjonen at det var mulig å gjøre forsøk med overtallige befruktede egg, men eggene kunne ikke settes tilbake i kvinnens livmor.

Det kan argumenteres for at hensynet bak § 3-2 tredje ledd er å hindre tilbakeføring av befruktede egg som kan ha blitt skadet i forbindelse med forskning.

Det bør imidlertid være mulighet for å gjøre sammenlignende studier og metodeutvikling for å kunne tilby best mulig fertilitetsbehandling. En streng tolkning av bestemmelsen, som gjengitt ovenfor, kan være til hinder for dette.

Det er uklart om de samme reglene gjelder for kvalitetssikring. Forarbeidene gir flere eksempler på kvalitetssikring og metodeutvikling som anses å være nødvendig for å kunne gi et godt behandlingstilbud, men knytter dette først og fremst til forbudet mot å fremstille befruktede egg for forskningsformål alene, jf. § 3-2. Det er uklart om befruktede egg som har inngått i kvalitetssikring eller metodeutvikling kan settes tilbake i kvinnens livmor. Det er viktig at en eventuell revidering av bioteknologiloven avklarer dette, og i tillegg, om det i noen tilfeller kan være mulig å bruke befruktede eller ubefruktede egg som det har vært forsket på i videre behandling. Det må videre avklares hvilke vilkår som i så fall skal gjelde.

2.16.4 Samtykke til forskning, jf. bioteknologiloven § 3-4

Det følger av bioteknologiloven § 3-4 at overtallige befruktede egg bare kan brukes til forskning dersom paret som mottar assistert befruktning har gitt et frivillig, uttrykkelig og informert samtykke. Hvis det er brukt donorsæd, må det også foreligge et informert, uttrykkelig og frivillig samtykke fra donoren.

I skjema som i dag brukes⁷⁹ for å innhente samtykke fra sæddonorer er det et eget felt for samtykke til at egg som er befruktet med donorsæd kan bli brukt til forskning. Opplysninger om hvorvidt donor samtykker til forskning eller ikke blir ikke registrert andre steder, derfor er det i praksis ikke mulig å vite hva som er donors holdning.

⁷⁹ IS 12/2008, Rundskriv fra Helsedirektoratet. Assistert befruktning med donorsæd *Rutiner og retningslinjer i kraft fra 1. januar 2009.*

Det er flere mulige løsninger på problemstillingen:

- Ha samme regler som i dag, men registrere om donor har samtykket til forskning. Opplysninger om donors samtykke til forskning ev. kan registreres hos sædbanken som har rekruttert donor. Hvis dette skal fungere i praksis kan det også være nødvendig å registrere opplysningene i mors journal.
- Man kan innføre en «opt out» mulighet, tilsvarende § 28 i helseforskningsloven. Det forutsetter at donor har fått nødvendig informasjon om at materialet kan bli forsket på hvis bestemte krav er oppfylt, og han må ha fått informasjon om at han har rett til å reservere seg. Denne modellen forutsetter registrering av donors eventuelle reservasjon mot forskning.
- Ikke bruke embryo som er laget ved hjelp av donorsæd til forskning. Det innebærer en endring av nåværende § 3-4 annet ledd.

Vi antar at problemstillingen er marginal, men det kan likevel være grunn til å se nærmere på dette i forbindelse med en eventuell revidering av bioteknologiloven.

2.16.5 Personvern og taushetsplikt

Det er en utfordring for par som behandles med donorsæd at helseinformasjon om ektefellene/paret kobles sammen. Helseopplysninger i journal er som hovedregel underlagt taushetsplikt og utlevering av slike opplysninger krever samtykke. Videre er det et krav at utlevering av opplysninger skal begrenses til hva som anses som nødvendig. Helsepersonell som behandler par for barnløshet møter utfordringer når det gjelder hvilke opplysninger som kan formidles til paret både i fellesskap og enkeltvis. Den generelle informasjonsplikten og medvirkningsretten tilsier at paret får informasjon om hvordan helseopplysninger blir håndtert. Dette gjelder både opplysninger fra tidligere og fremtidige behandlingsopphold.

Det er nødvendig for en forsvarlig behandling med assistert befruktning at helsepersonellet har tilstrekkelige helsemessige opplysninger for å kunne igangsette rett behandling. Hvis behandlende helsepersonell etablerer et tillitsforhold basert på informasjon og medvirkning vil begge i parforholdet kunne kjenne seg trygge på at de kan formidle relevante og nødvendige opplysninger til behandler.

Det bør vurderes om innholdet i informasjonsplikten i tilknytning til behandling med assistert befruktning kan tydeliggjøres.

2.17 Assistert befruktning – regelverk i andre land

Helsedirektoratet gjorde en oppsummering av regelverk om assistert befruktning i en rekke europeiske land i 2011, i forbindelse med rapporten om status og utvikling på bioteknologiområdet. Vi viser til denne oppsummeringen. Av vesentlige endringer kan det nevnes at Østerrike nå tillater assistert befruktning til lesbiske par, men ikke til enslige. Eggdonasjon er nå også tillatt i Østerrike.

Vi har oppsummert regelverk om eggdonasjon og surrogati i noen land tidligere i dette kapitlet.

3 GENETISK UNDERSØKELSE AV BEFRUKTEDE EGG (PGD)

PGD brukes for å undersøke genetiske egenskaper hos det befruktede egget. Hvis det er risiko for å få et barn med alvorlig arvelig sykdom, kan PGD være et alternativ til fosterdiagnostikk. PGD-behandling av norske par foregår i utlandet, derfor har verken helsetjenesten eller myndighetene god nok oversikt over tilbudet, og vi vet ikke hvor mange av parene som lykkes med å få et barn uten den aktuelle sykdommen. Hvilke tiltak kan bedre tilbudet? Det er ulike kriterier for tilbud om PGD og genetisk fosterdiagnostikk. Bør parene i større grad kunne velge hvilket tilbud som er best for dem?

3.1 Innledning

Kapittelet om PGD bygger på evalueringsrapporten fra 2011. Tema som er grundig diskutert i evalueringsrapporten fra 2011 tas ikke opp her med mindre det er spesielt viktige problemstillinger som fremdeles er uavklart og trenger videre oppfølging. Dette gjelder blant annet utfordringer ved dagens organisering av tilbudet til norske pasienter, og tiltak for å bedre tilbudet. Vi tar også opp igjen diskusjonen om kriterier for PGD sammenlignet med kriterier for fosterdiagnostikk, og om det fremdeles er hensiktsmessig at en nemnd avgjør om paret får tilbud om behandling med PGD.

Utvikling i bruk av PGD i Norge og ellers i verden er oppdatert med nye tall. I denne rapporten beskrives i tillegg en ny metode for behandling av mitokondriesykdom.

Vi viser til rapporten fra 2011 for en nærmere beskrivelse av historikk og behandlingsforløp, og diskusjon om medisinske og etiske utfordringer ved PGD (og PGD med vevstyping – PGD/HLA).

3.2 Regelverk

Gjeldende regler for bruk av PGD trådte i kraft 1. januar 2008. Før lovendringen var PGD bare tillatt ved alvorlig kjønnsbundet sykdom uten behandlingsmuligheter.

Ifølge lovens ordlyd kan PGD nå tilbys

«(...) par der en eller begge er bærer av alvorlig monogen eller kromosomal arvelig sykdom og det er stor fare for at sykdommen kan overføres til et kommende barn.»⁸⁰

Bioteknologiloven tillater bruk av PGD for å unngå spesielle genfeil eller strukturelle kromosomfeil som gir høy risiko for alvorlig sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret eller et fremtidig barn.

Loven tillater også at PGD i visse tilfeller kan brukes for å undersøke vevstypen til det befruktede egget (PGD/HLA). PGD/HLA er bare

⁸⁰ Bioteknologiloven § 2A-1 annet ledd.

tillatt hvis det kommende barnet risikerer å få en alvorlig arvelig sykdom *og* samtidig har en bror eller søster som har den aktuelle sykdommen og trenger stamceller fra en donor for å bli frisk. Når det er HLA-forlikelighet mellom giver og mottaker av stamceller, øker sjansen for en vellykket stamcelletransplantasjon. PGD/HLA er aktuelt hvis sykdommen til en bror eller søster kan behandles med stamceller fra navlestreng og/eller benmarg fra det nye barnet.

Bioteknologiloven tillater ikke at PGD brukes for å velge kjønn – med mindre det er fare for en alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom.

Loven tillater ikke at PGD brukes for å undersøke kopitall av spesifikke kromosomer (PGS, se kapittel om assistert befruktning). Det er heller ikke tillatt å undersøke befruktede egg for flere ulike genetiske egenskaper, for eksempel ved bruk av genomsekvensering (genetisk screening av befruktede egg).

PGD er et alternativ til fosterdiagnostikk når problemstillingen er risiko for alvorlig arvelig sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret. Se egen diskusjon om dette pkt. 3.9.

3.3 Dagens tilbud til norske pasienter

Norske par som søker PGD utredes i Norge, og må søke PGD-nemnda om tillatelse til å få behandlingen. Selve PGD-behandlingen foregår i utlandet. De fleste parene får behandling i Sverige eller Belgia. Behandlingssted velges ut fra virksomhetens erfaringer med den aktuelle genfeilen.

Utgiftene til PGD blir i hovedsak dekket av den offentlige helsetjenesten, og paret betaler egenandel som ved assistert befruktning. PGD-nemndas vedtak om behandling varer i ett år, og faller bort dersom paret ikke har gjennomført første konsultasjon ved det aktuelle sykehuset

innen den tid. Dette følger av PGD-nemndas vedtak.

PGD-behandlinger utført i utlandet følges ikke opp systematisk i Norge, og det er svært usikkert hvordan pasienter som får slik behandling følges opp videre i svangerskapet, se pkt. 3.7.

3.3.1 Utredning

De ulike trinnene i PGD-utredningen er stort sett de samme for alle, men hendelsesforløpet varierer avhengig av om indikasjonen er kjent arvelig enkeltgensykdom eller arvelig kromosomfeil. Ulike regioner (RHF) har også noe ulike rutiner for hvordan behandlingen i utlandet organiseres rent praktisk.

Alle par skal utredes ved en medisinskgenetisk avdeling. Alle skal få genetisk veiledning, og informasjon om behandlingen, risiko forbundet med behandlingen, belastningen for kvinnen og sannsynligheten for å lykkes med behandlingen. Paret får også informasjon om alternative muligheter.

PGD krever assistert befruktning, som regel med ICSI, derfor skal par som søker om PGD vurderes og utredes ved en fertilitetsavdeling. Legen skal foreta en medisinsk og en psykososial vurdering av parene, på samme måte som ved assistert befruktning.

PGD-nemnda krever dokumentasjon for at paret er utredet både ved medisinskgenetisk avdeling og en virksomhet som er godkjent for assistert befruktning. Ofte er det ingen kontakt mellom de to avdelingene som utreder paret.

Kjent arvelig sykdom: Parene vet som regel om sin egen risiko eller bærertilstand for alvorlig arvelig sykdom, og mange har allerede et sykt barn. Parene har som regel ikke behov for assistert befruktning for å bli gravide. For disse parene kan fosterdiagnostikk være et alternativ til PGD. Sæddonasjon kan også være et alternativ hvis det er mannen som har det aktuelle sykdomsgivende genet eller kromosomfeilen.

Strukturelle kromosomfeil: I de fleste tilfeller gir strukturelle kromosomfeil gjentatte spontanaborter, og det er sjelden at paret tidligere har fått et barn med alvorlig sykdom eller misdannelse som skyldes den aktuelle kromosomfeilen. En del av disse parene har allerede gått gjennom en eller flere behandlinger med assistert befruktning uten at de har lyktes med å bli gravide. For disse parene er ikke fosterdiagnostikk et alternativ. Sæddonasjon kan være et alternativ hvis det er mannen som har den aktuelle kromosomfeilen.

I land som tillater eggdonasjon kan dette være et alternativ hvis kvinnen er den som har den aktuelle kromosomfeilen, eller kvinnen (dominant arvelig sykdom) eller begge (recessiv arvelig sykdom) har en genfeil som gir risiko for arvelig sykdom.

3.3.2 Vurdering av søknad og videre prosess

Søknaden til PGD-nemnda må inneholde dokumentasjon for utredning ved fertilitetsavdeling, og for medisinskgenetisk utredning. Det må også dokumenteres at paret har fått genetisk veiledning.

PGD-nemndas vedtak oversendes det regionale kontoret for utenlandsbehandling. Kontoret har ansvar for å kontakte behandlingsstedet, og gjøre de nødvendige administrative og økonomiske avtalene. I noen tilfeller mottar utenlandskontoret de nødvendige medisinske opplysningene om paret, og formidler opplysningene til behandlingsstedet i utlandet. I andre tilfeller utveksles medisinske opplysninger om paret direkte mellom medisinskgenetisk avdeling/fertilitets-klinikken og behandlingsstedet i utlandet.

Kontorene for utenlandsbehandling får ingen tilbakemelding om utfallet av behandlingen, men vet om paret har fått et eller flere behandlingsforsøk, og om det er søskenforsøk.

Helsedirektoratet har lagt til grunn at PGD-nemnda ikke skal gjøre nytt vedtak etter bioteknologiloven § 2A-4 for hvert av de tre forsøkene som finansieres av det offentlige. Et vedtak gjelder for inntil tre forsøk. Søskenforsøk vil være å anse som en del av første forsøk dersom eggene ble hentet ut, befruktet og undersøkt da paret fikk assistert befruktning første gang. Helsedirektoratet mener derfor at paret ikke trenger ny godkjenning fra PGD-nemnda for å bruke allerede befruktede egg i et søskenforsøk. Dersom lagrede egg fra tidligere uttak blir brukt til søskenforsøk må paret betale ny egenandel når de starter behandlingen.

3.4 Utvikling i Norge

3.4.1 Oversikt over PDG-nemndas vedtak

I perioden 2004 til og med 2014 har PGD-nemnda behandlet 276 søknader om PGD (og PGD/HLA). Av disse er 247 søknader innvilget, 20 søkere har fått avslag, og 9 søknader ble avvist.

I årene 2005–2010 var antall søknader om PGD eller PGD/HLA mellom 20 og 25 hvert år. I årene etter 2010 har antall søknader steget jevnt, og i 2014 behandlet PGD-nemnda 40 søknader. Behandlingssted framgår i PGD-nemndas vedtak. Nemnda vurderer behandlingssted ut fra sykehusets kompetanse, og tar hensyn til parets ønske.

I evalueringsrapporten fra 2011 er det detaljerte oversikter over nemndas vedtak fordelt på sykdommer i perioden 2004–2009. Nedenfor følger tilsvarende informasjon om nemndas vedtak i perioden 2010–2014.

I rapporten fra 2011 gjennomgikk vi nemndas vedtak fra 2005–2010, og så nærmere på hvilke tilstander som fikk godkjenning for PGD-behandling, og hvilke som ble avvist. Det er ikke store endringer i dette mønsteret.

Tabell 3.1 Oversikt over antall søknader som er behandlet av PGD-nemnda i perioden 2004–2014

År	Innvilget	Avslag	Avvist
2004	1	0	0
2005	19	0	1
2006	21	1	3
2007	17	2	2
2008	22	3	0
2009	17	3	0
2010	24	1	0
2011	30	2	0
2012	32	2	0
2013	31	2	0
2014	33	4	3
Totalt	247	20	9

Kilde: Årsrapporter og vedtak fra PGD-nemnda som publiseres på nemndas nettside.

<http://www.klagenemnda.no/pgd-nemnda/>

Inntrykket er at de fleste søknadene er i tråd med vilkårene for PGD, og godt begrunnet. Når søkere får avslag eller søknader blir avvist er det stort sett fordi søknadene har formelle feil (for eksempel mangler dokumentasjon), det finnes gode behandlingsmuligheter for tilstanden, eller fordi søkeren ikke kan prioriteres, for eksempel fordi paret allerede har egne barn som er friske, men ikke felles barn.

Fram til nå har det vært mulig å klage på vedtak i PGD-nemnda etter reglene i tvisteloven, men det har ikke vært noen klar frist for klager. I Prop. 125 L (2014–2015) om endringer i spesialisthelsetjenesteloven m.m. foreslår departementet tydeligere regler for domstolsprøving av PGD-nemndas vedtak ved at det innføres en seks måneders frist for å bringe saken inn for domstolene fra det tidspunkt vedtak fra nemnda har kommet frem til vedkommende, jf. ny § 2A-9⁸¹.

⁸¹ «I lov 5. desember 2003 nr. 100 om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) blir det gjort følgende endring:

3.4.2 Norske par får PGD-behandling i utlandet

Evalueringsrapporten fra 2011 viste at 62 norske par fikk behandling med PGD i perioden 2005 til juni 2010. Av disse fikk 49 par behandling ved Karolinska sjukhuset i Stockholm, de øvrige ved Universitair Ziekenhuis Brussel i Belgia. Unntaksvis foregikk behandlingen andre steder. Behandlingene ved Karolinska sjukhuset resulterte i 15 graviditeter. Fire av svangerskapene endte med spontanabort, og ett svangerskap måtte avbrytes. Da tallene ble innhentet i 2010 var det født 8 barn, og to svangerskap var underveis.

Ny § 2A-9 skal lyde:

§ 2A-9 Domstolsprøving

Den som har fremmet søknad til nemnd oppnevnt etter § 2A-4, kan bringe saken inn for domstolene når vedtak fra nemnda foreligger.

Søksmål må reises innen seks måneder fra det tidspunkt vedtak i nemnda har kommet fram til vedkommende. Når denne fristen er utløpt uten at søksmål er reist, har vedtaket samme virkning som rettskraftig dom».

Tabell 3.2 Oversikt over vedtak i årene 2010–2014 fordelt på sykdom

	Sykdom	Antall søknader	Innvilget	Avslag
2010	dystrofia myotonika	2	2	0
	Huntingtons sykdom	2	2	0
	sjelden form for arvelig kreft	1	1	0
	sjelden alvorlig arvelig sykdom	4	4	0
	PGD/HLA	2	2 PGD, 1 HLA	1 HLA a
	ikke påvist arvelig sykdom	1	0	1 b
	arvelig kromosomfeil	13	13	0
2011	nevrofibromatose	2	2	0
	dystrofia myotonika	2	2	0
	fragilt X-syndrom	3	3	0
	cystisk fibrose	1	1	0
	Huntingtons sykdom	2		
	spinal muskelatrofi	1	0	1c
	sjelden form for arvelig kreft	1	1	0
	sjelden arvelig sykdom	5	5	0
	PGD/HLA	1	0	1d
	arvelig kromosomfeil	15	15	0
2012	dystrofia myotonica	2	2	0
	Huntingtons sykdom	3	3	0
	fragilt x-syndrom	1	1	0
	hemofili A	1	0	1e
	Duchennes muskeldystrofi	2	2	0
	sjelden arvelig sykdom	9	9	0
	arvelig kromosomfeil	16	15	1f
2013	nevrofibromatose	1	1	0
	dystrofia myotonica	1	1	0
	Huntingtons sykdom	4	2	2h
	fragilt x-syndrom	1	1	0
	hemofili A	1	1 g	0
	Duchennes muskeldystrofi	1	1	0
	PGD/HLA for beta-thalassemi	1	1	0
	mitokondriesykdom	1	1i	0
	sjelden form for arvelig kreft	1	1	0
	sjelden arvelig sykdom	9	9	0
	arvelig kromosomfeil	12	11	1

(forts.)	Sykdom	Antall søknader	Innvilget	Avslag
2014*	nevrofibromatose	2	2	0
	dystrofia myotonica	2	2	0
	cystisk fibrose	2	2	0
	Huntingtons sykdom	5	4	1 j
	fragilt x-syndrom	1	1	0
	Duchennes muskeldystrofi	1	1	0
	PGD/HLA	1	1	0
	sjelden arvelig sykdom	15	13	2 k
	arvelig kromosomfeil	18	17	1 l

* Informasjon fra PGD-nemndas sekretariat.

Kommentarer:

- Avslag på HLA-typing fordi det fantes en mulig ubeslektet donor av stamceller som var blitt brukt til å behandle et søsken som hadde den aktuelle sykdommen.
- Arvelig sykdom var ikke påvist hos noen av foreldrene
- Paret hadde fra før to barn uten sykdommen, og tilbud ble derfor ikke prioritert.
- Sykdommen var ikke påvist hos noen av foreldrene, og kunne dermed skyldes en nyoppstått mutasjon hos parets syke barn.
- Det finnes gode behandlingsmuligheter for sykdommen.
- Paret hadde allerede to barn uten kromosomfeilen, og ble ikke prioritert.
- Et mindretall mente at det fantes tilfredsstillende behandling for tilstanden. Søknaden ble innvilget med dissens.
- Søknaden ble avvist fordi det ikke var påvist bærertilstand hos paret. Kvinnens mor hadde Huntingtons sykdom, og datteren ønsket ikke å vite om hun var bærer.
- Innvilget med dissens. Mindretallet mente at et barn født etter behandling med PGD også kunne få sykdommen.
- Søknaden ble avvist fordi det ikke var påvist bærertilstand hos paret. Det var umulig å vite om det faktisk var en risiko for å få et barn med sykdommen
- I to av sakene om sjelden arvelig sykdom var alvorlighetskriteriet var ikke oppfylt, da personer med sykdommen kunne leve tilnærmet normale liv med behandling og oppfølging.
- I en av sakene om arvelig kromosomfeil var ikke vilkåret om at kostnadene sto i et rimelig forhold til den forventede nytten av behandlingen oppfylt (sjansen for å oppnå graviditet var nær lik null)

Kilde: Årsrapporter og vedtak fra PGD-nemnda som publiseres på nemndas nettside.

<http://www.klagenemnda.no/pgd-nemnda/>

I perioden 2011–2014 innvilget PGD-nemnda til sammen 126 søknader om PGD- eller PGD/HLA-behandling i utlandet. I denne perioden fikk 102 par behandling med PGD i utlandet. Tabell 3.2 viser en oversikt for 2011–2014 fordelt på sykdom. Data for perioden 2004–2009 finnes i evalueringsrapporten fra 2011 og i årsrapportene fra PGD-nemnda.

I årene 2005–2010 benyttet ca. halvparten av parene som fikk innvilget PGD-behandling seg av tilbudet. I årene 2011–2013 er tallet på behandlinger i utlandet nesten like høyt som antall vedtak. Tallene for 2014 viser at antall vedtak er om lag dobbelt så høyt som antall registrerte behandlinger i utlandet.

Tabell 3.3 Samlet oversikt 2011–2014: Antall vedtak fordelt på år og region sammenlignet med antall par som har fått behandling med PGD i utlandet

År	Region	Antall søkere	Behandlingssted	Kommentar
2011	Helse Nord RHF	ingen		
	Helse Midt-Norge RHF	3	1 til Karolinska 1 til VS Brussel	En søker benyttet ikke tilbudet
	Helse Vest RHF	4	4 til Karolinska	
	Helse Sør-Øst RHF	22	20 til Karolinska 2 til VS Brussel	
Antall par til behandling i 2011: 29				
2012	Helse Nord RHF	3	3 til Karolinska	
	Helse Midt-Norge RHF	1	1 til Karolinska	
	Helse Vest RHF	6	6 til Karolinska	
	Helse Sør-Øst RHF	17	15 til Kaolinska 2 til Brussel	
Antall par til behandling i 2012: 27				
2013	Helse Nord RHF	6	6 til Karolinska	
	Helse Midt-Norge RHF	6	5 til Karolinska	Et søskenforsøk. En søker benyttet ikke tilbudet.
	Helse Vest RHF	10	7 til Karolinska 1 til Brussel 1 til Istanbul	
	Helse Sør-Øst RHF	10	8 til Karolinska 2 til Brussel	Tre av forsøkene var søskenforsøk. En søker trakk seg.
Antall par til behandling i 2013: 32				
2014	Helse Nord RHF	2	2 til Karolinska	
	Helse Midt-Norge RHF	5	4 til Karolinska	Et søskenforsøk. En søker har ikke startet behandling.
	Helse Vest RHF	4	3 til Karolinska	
	Helse Sør-Øst RHF	8	6 til Karolinska 2 til Brussel	En søker har ikke startet behandling
Antall par til behandling i 2014: 19				

Kilde: RHFenes kontorer for utenlandsbehandling

Helseforetakene har ikke informasjon om årsakene til at en del par ikke benytter tilbudet. Helseforetakene får ingen tilbakemelding om utfallet av behandlingene⁸².

Ved PGD/HLA er det aktuelt å høste stamceller fra navlestrengen til barnet/barna som blir født, for å behandle en syk søster eller bror. Selv etter PGD HLA er det opp til paret selv å opprette kontakt med sykehus som tilbyr fosterdiagnostikk for sikker bekreftelse av at fosteret ikke er affisert. Paret må selv søke om og sørge for å få fødeplass ved sykehus som tilbyr høsting av navlestrengsblod.

Ved OUS-Rikshospitalet som er eneste sted i Norge som tilbyr navlestrengsblodhøsting for stamcelletransplantasjon, er det ikke utført noen transplantasjoner med stamceller høstet etter PDG/HLA. Vi kjenner til ett tilfelle der et par som fikk godkjent PGD/HLA valgte å gjennomføre fødselen i Sverige, og sykt søsken fikk gjennomført transplantasjon med stamceller samme sted.

3.4.3 Tilbud om fosterdiagnostikk til par som er behandlet med PGD

Ved PGD kan feildiagnose oppstå, både på grunn av tekniske årsaker og fordi det naturlig kan forekomme mosaikker⁸³ i de undersøkte cellene. I henhold til internasjonale retningslinjer⁸⁴, skal pasienter som gjennomgår PGD informeres om

diagnostisk usikkerhet og tilbys prenatal diagnostikk. Det framgår også at PGD sentrene bør etablere egne rutiner for kvalitetssikring og oppfølging av diagnostisk nøyaktighet. Dette kan for eksempel innebære testing av overtallige befruktede egg, testing av biologisk materiale hentet ved fosterdiagnostikk, eller testing av navlestrengsblod.

3.5 Utvikling og trender internasjonalt

3.5.1 Hvor mange barn er født etter PGD?

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) har en egen faggruppe for PGD. Faggruppen publiserer årlige rapporter med data fra klinikker både i og utenfor Europa. I evalueringsrapporten fra 2011 viser vi oversikter over antall barn født etter PGD som dekker tidsrommet 1997–2007. I 2012 publiserte faggruppen en oversikt over data gjennom 10 år⁸⁵, som dekker samme periode.

I denne perioden har virksomhetene rapportert om 23 830 PGD behandlingssykluser med ICSI og 3113 sykluser med IVF. Dette resulterte i 5187 kliniske svangerskap, med oppfølgingsdata fra 4994. Data viser at 17 % av svangerskapene resulterte i (spontan)abort (ifølge rapporten «losses») i første eller andre trimester; 86 % av tilfellene i første trimester.

Det ble rapportert om 4140 fødsler. Av disse var 3182 fødsler med ett barn, 921 var tvillingfødsler og 37 var trillingfødsler.

Andel tvillingfødsler etter PGD er høyt; ca. 22 % av fødslene. ESHRE har satt som mål at andel tvillingfødsler etter assistert befruktning ikke skal være høyere enn 10 %. Vi antar at dette målet også gjelder fødsler etter PGD. Andel trillingfødsler var ca. 1 %. Det er også et høyt tall.

Det ble født 5135 barn etter PGD (og PGD/HLA) i hele perioden.

⁸² Helse Nord RHF kommenterer det slik i sin tilbakemelding: «Medisinsk genetisk avdeling får, i likhet med IVF-seksjonen ved UNN, ingen systematisk tilbakemelding etter at pasienten har vært til PGD. Vi har heller ingen mulighet å finne ut av dette da pasienten kommer fra forskjellige regioner i Helse Nord».

⁸³ En **mosaikktilstand** er en blandingstilstand. Individet har både normale celler og celler som inneholder en nymutasjon. Den aktuelle nymutasjonen kan oppstå forholdsvis langt ut i individets utvikling. Hvor mange celler mutasjonen har og hvilke vev som blir rammet, kan variere. Kilde: www.frambu.no

⁸⁴ Anonymous, Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertility and sterility* **90**, S136–143 (2008). Anonymous, The Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS): guidelines for good practice in PGD. *Reproductive biomedicine online* **9**, 430–434 (2004). G. L. Harton et al., ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reproduction* **26**, 33–40 (2011).

⁸⁵ JC Harper et al (2012) The ESHRE PGD consortium: 10 years of data collection. Human reproduction 2012.

Ifølge rapporten ble det påvist 157 misdannelser blant de 4021 barna som det finnes data om. Av disse var 2 % alvorlige misdannelser. Det ble rapportert om komplikasjoner hos den nyfødte i 10 % av tilfellene. Ifølge rapporten er dette tilsvarende som for andre barn født etter behandling med ICSI.

Rapportene fra PGD-faggruppen for 2008 og 2009 viser følgende data:

- **2008:**⁸⁶ Det ble rapportert om 5641 behandlingssykluser, og det er data om 1418 svangerskap. Det var 950 fødsler, og totalt ble det født 1169 barn. Andel tvilling-/trillingfødsler var høy; 23 %. Det betyr at 37 % av barna født etter PGD var tvilling/ trillinger. Det rapporteres også om fosterreduksjon i en del tilfeller. Det gjaldt to svangerskap med firlinger (reduksjon til tvilling); seks svangerskap med trillinger (fire til tvillinger, to til svangerskap med ett foster); og seks svangerskap der tvillinger ble redusert til ett foster.
- **2009:**⁸⁷ Det ble rapportert om 6160 behandlingssykluser, og det er data om 1607 svangerskap. Det var 1062 fødsler, og totalt ble det født 1287 barn. Andel tvilling-/ trillingfødsler var fremdeles høy; 22 %. Det betyr at 34 % av barna født etter PGD var tvilling/trillinger.

I perioden 1997–2010 er det ifølge rapportene født 7542 barn etter PGD og PGD/HLA ved de virksomhetene som rapporterer til ESHRE. Dette må regnes som minimumstall på verdensbasis, siden det er mange klinikker og land som ikke rapporterer sine data.

I evalueringsrapporten fra 2011 diskuteres helserisiko for barn født etter assistert

befruktning. Direktoratet påpekte også i den rapporten at økt sykkelighet og dødelighet i all hovedsak er knyttet til den høye andelen tvilling- og trillingfødsler. Med bakgrunn i rapportene fra ESHRE er grunn til å tro at det samme gjelder for PGD.

3.5.2 Indikasjoner for bruk av PGD, PGS og PGD/HLA

Siste publiserte oversikter fra ESHRE inneholder data fra behandlinger utført i 2008 og 2009, med oppfølgingsdata på graviditet og barn født til og med oktober 2010 (se over).

Figur 3.1 og 3.2 på neste side viser antall behandlingssykluser og antall fødsler fordelt på indikasjon.

PGS undersøker for unormale kromosomtall i cellene (aneuploidi), og brukes for å forbedre resultatene. Indikasjoner for PGS omfatter bl.a. maternell alder (nær 30 % av syklusene), manglende implantasjon, og tilfeller der kvinnen har hatt flere spontanaborter. Metoden er grundigere omtalt i kapittelet om assistert befruktning.

PGD for å velge kjønn (PGD som familiebalansering) er kontroversielt. Omfanget av slike behandlinger er lavt ifølge rapportene fra ESHRE, men er trolig underrapportert.

3.5.3 Ny analysemetode: Genomsekvensering av enkeltceller

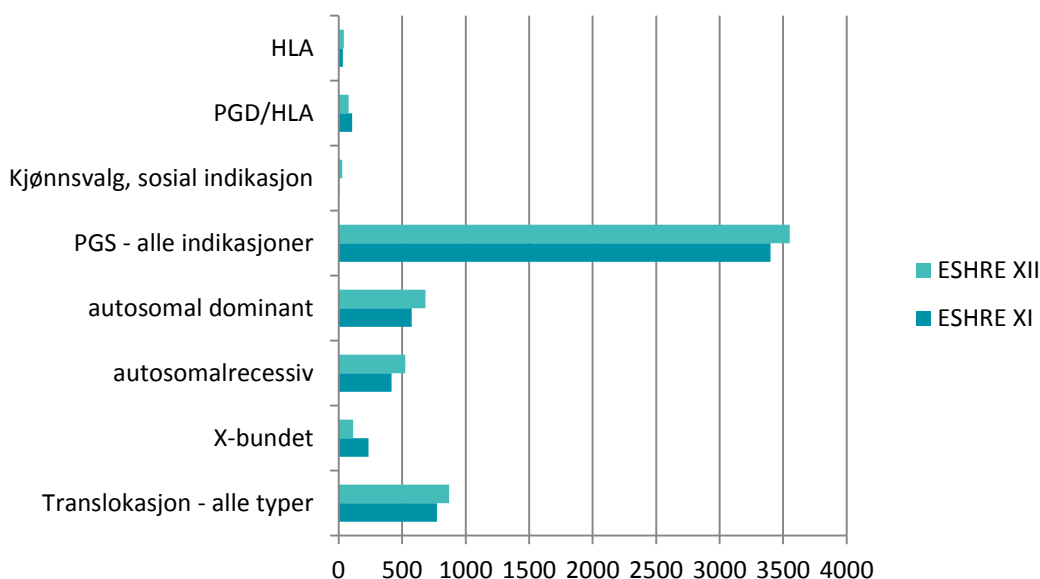
Metoder for genomsekvensering av pollegemer eller celler som er fjernet for PGD kan forventes å være tilgjengelig i klinikken innen noen år⁸⁸. I tillegg til å påvise en sykdomsfremkallende mutasjon, kan metoden brukes til å undersøke kromosomtall (aneuploidi) og ev. strukturelle kromosomfeil i embryo. Dette kan bidra til bedre behandlingsresultater, men er fremdeles ikke tilstrekkelig dokumentert. Se diskusjon om PGS i delrapporten om assistert befruktning.

⁸⁶ V. Goossens et al. ESHRE PGD Consortium data collection XI: cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009. Hum. Reproduction vol 27 (2012).

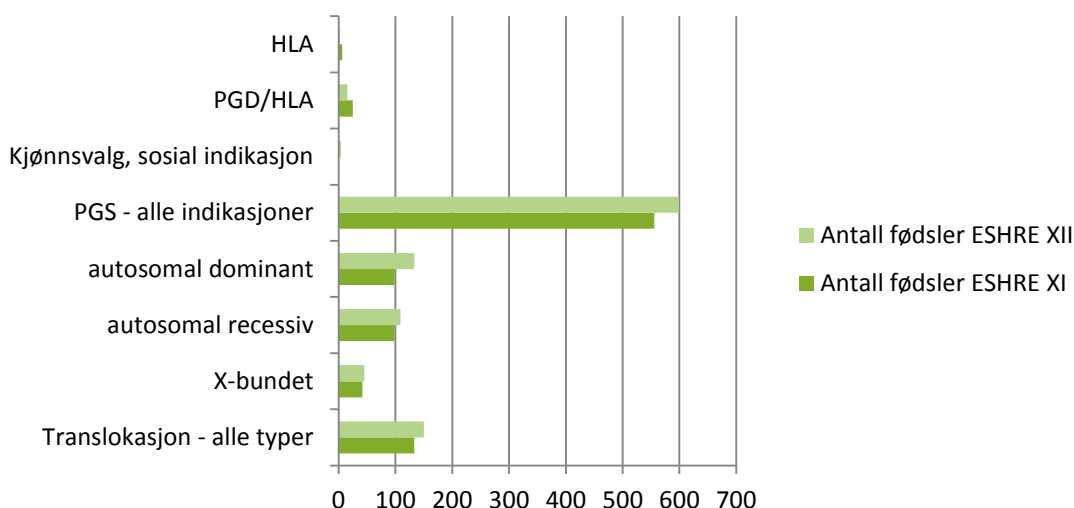
⁸⁷ C Moutou et al. ESHRE PGD Consortium data collection XII: cycles from January to December 2009 with pregnancy follow-up to October 2010. Hum. Reproduction vol. 29 (2014).

⁸⁸ Hou, Y., Fan, W., Yan, L., Li, R., Lian, Y., Huang, J., ... Qiao, J. (2013). Genome Analyses of Single Human Oocytes. Cell, 155(7), 1492–1506.

Figur 3.1 PGD-data fra ESHRE. Antall behandlingssykluser med eggthenting fordelt på indikasjoner i årene 2008 (blå) og 2009 (rød)



Figur 3.2 Antall fødsler etter PGD fordelt på indikasjon. ESHRE data for behandlinger utført i årene 2008 (mørk grønn) og 2009 (lys grønn)



Genomsekvensering av enkeltceller kan i prinsippet gi informasjon om alle kjente sykdomsgivende genvarianter som finnes i embryo. For en del av dem vil det være vanskelig å forutsi embryos risiko for sykdom. Det vil ikke være mulig å velge embryo basert på mer enn to til tre egenskaper. Dette, sammen med etiske utfordringer ved genomsekvensering i forbindelse med PGD er drøftet i rapporten fra 2011.

3.6 Tiltak for å forbedre nåværende PGD-tilbud til norske pasienter

I evalueringsrapporten fra 2011 pekte vi på noen utfordringer knyttet til organiseringen av tilbudet om PGD til norske par;

- Det mangler kunnskap om hvordan pasienter som får PGD følges opp videre i svangerskapet. Vi vet for eksempel ikke om norske

pasienter som behandles med PGD i utlandet får tilbud om fosterdiagnostikk.

- Det er ingen oversikt over utfall av behandlingene. Vi vet ikke hvor mange som lykkes i å bli gravide og om det er ett eller flere fostre, og vi vet ikke hvor mange norske barn som fødes etter PGD-behandling.
- Det er ingen oppfølging av norske barn som blir født etter PGD eller PGD/HLA, og vi mangler kunnskap om deres helsetilstand.
- Myndighetene har liten mulighet til å vurdere kvaliteten på de ulike PGD-institusjonene basert på den behandlingen norske par har gjennomgått. Slik informasjon er svært viktig for å sikre kvaliteten i tilbudet og unngå feilbehandling.

Dette anses som uheldig både fra et faglig ståsted og fra et myndighetsperspektiv.

En like viktig problemstilling er oppfølging av par som ikke lykkes med behandlingen. Med dagens organisering får heller ikke disse parene oppfølging.

Situasjonen er fremdeles den samme: Vi har ikke oversikt over den delen av PGD behandlinger som er utført i utlandet. PGD behandlinger utført i utlandet følges ikke opp systematisk i Norge. Antallet barn som fødes og deres helsetilstand kan heller ikke dokumenteres. Det er ønskelig å kunne gi et helhetlig tilbud og bedre oppfølgingen.

3.6.1 Rapportering og oppfølging av parene

Det bør etableres et system som sikrer oppfølging av par som henvises til PGD, både de som lykkes og de som ikke lykkes med å bli gravide.

Det er nødvendig å avklare hvem som skal ha ansvar for medisinsk oppfølging av parene og informasjon om videre oppfølging bør formidles til parene tidlig i prosessen.

Det er naturlig at ansvaret for medisinsk oppfølging og innsamling av data om behandlingen, ev. graviditet og utfall legges til spesialisthelsetjenesten, tilsvarende som ved assistert befruktning. Ansvar kan for eksempel legges til fertilitetsklinikken som har utredet paret.

Som ledd i oppfølgingen bør virksomheten innhente informasjon om utfall av svangerskapet. Dette gjøres i dag i forbindelse med assistert befruktning, og kan organiseres på tilsvarende måte (se kapittelet om assistert befruktning).

PGD-nemnda rapporterer om antall saker og type problemstilling. Som nevnt over, og i rapporten fra 2011, er det ingen tilsvarende rapporteringsplikt som for de andre områdene som reguleres av bioteknologiloven. Dette til tross for at PGD er en kostbar behandling.

Vi viser for øvrig til direktoratets anbefalinger i pkt. 3.8.1 i rapporten fra 2011. Dette gjelder fortsatt.

3.6.2 Alternativ organisering av PGD-behandlingen

Helse- og omsorgsdepartementet ba i 2010 Helsedirektoratet om å utrede muligheten for å etablere et PGD-senter i Norge. Helsedirektoratet diskuterte tre alternative løsninger:

- opprettelse av et nasjonalt PGD-senter i Norge, med sikte på at de aktuelle pasientgruppene kan behandles i Norge,
- opprettelse av en nasjonal behandlingstjeneste for PGD som utreder og følger opp alle norske pasienter som får PGD behandling i utlandet,
- en virksomhet i hver helseregion får ansvar for utredning og oppfølging av PGD-pasienter fra egen region (fortsatt behandling i utlandet).

Alle de tre modellene vil gi bedre oppfølging av parene gjennom hele PGD prosessen og

påfølgende svangerskap. Det første og siste alternativet anses for å være de mest aktuelle.

Ifølge fagmiljøene er det i tillegg svært aktuelt å vurdere behandlingstilbud for PGD inn i et tettere nordisk samarbeid. Utredning foregår i dag regionalt, i noen tilfeller også deler av behandlingen (hormonstimulering for eksempel). Hvis det opprettes fellesnordiske behandlingstilbud for PGD, kan utredning og deler av behandlingen til norske PGD-pasienter foregå regionalt; det samme gjelder oppfølging av parene. Forutsatt at det er et tett samarbeid mellom virksomhetene i Norge som utreder parene og behandlingsstedet, kan en slik ordning gi en mye bedre monitorering og oversikt over PGD-behandlinger og utfall enn det vi har i dag.

Antall søknader til PGD-nemnda har økt jevnt de siste årene. I 2014 behandlet nemnda 40 søknader; 33 ble innvilget. Det er rimelig å anta at antall par som ønsker behandling med PGD vil fortsette å øke, og det forventes også at flere vil benytte seg av tilbudet de får gjennom PGD-nemndas vedtak dersom behandlingen kan utføres i Norge.

OUS har sendt søknad om å få etablere en Nasjonal behandlingstjeneste for PGD til Helse- og omsorgsdepartementet.

3.7 Eksklusjonstesting – PGD ved ukjent bærerstatus

Det er mulig å utføre både PGD og fosterdiagnostikk uten at det avdekkes om mor eller far til det kommende barnet har den genfeilen som gir opphav til sykdommen. Metoden omtales som eksklusjonstesting.

I evalueringsrapporten fra 2011 har vi omtalt eksklusjonstesting, og en sak der PGD-nemnda innvilget søknad om PGD for Huntingtons sykdom. I etterkant av vedtaket presiserte departementet at bioteknologiloven ikke åpner for PGD ved ukjent bærerstatus. Departementet

viste til ordlyden i § 2A-1 andre ledd som sier at PGD bare kan tilbys hvis paret er bærer av en alvorlig monogen eller kromosomal arvelig sykdom. Dette innebærer at den sykdomsgivende genvarianten må være påvist hos en av foreldrene.

Faktaboks 3.1 Eksklusjonstesting

Eksklusjonstesting innebærer test på markører som stammer fra det kommende barnets syke bestemor eller bestefar (foreldre til barnets mor eller far). Metoden er bare aktuell ved dominant arvelig sykdom, og i de tilfellene vi kjenner til, dreier det seg om svært alvorlige sykdommer med nær 100 % penetrans⁸⁹, der det ikke er behandlingsmuligheter (eksempelvis Huntingtons sykdom).

Kort fortalt kan metoden påvise om det befruktede egget (eller fosteret) har genetiske markører som stammer fra den syke eller friske slektningen, og dermed påvise eller utelukke en 50 % risiko for at barnet arver sykdomsgenet.

Som vist i evalueringsrapporten fra 2011 er PGD med eksklusjonstesting omdiskutert. Vi oppsummerer her diskusjonen, med noen tilleggsmomenter:

- Det er 50 % sjanse for at kvinnen behandles med assistert befruktning med PGD uten at det er nødvendig. Dette gjelder enten det er henne selv eller mannen som kan ha arvet sykdomsgivende mutasjon fra en av sine foreldre. Eksklusjonstesting kan være lettere å akseptere hvis sykdommen finnes i kvinnens familie. Da er det hun selv som har fordelene av ikke å vite om sin egen risiko, og denne fordelene kan veie opp for den belastningen

⁸⁹ Det vil si at en person som arver genfeilen har høy risiko for å få sykdommen.

hun utsettes for i forbindelse med behandlingen.

- PGD er en kostbar metode. Ved eksklusjonstesting er det 50 % sjanse for at kostnadene utløses uten at det var nødvendig.
- PGD kan innebære en risiko for barnet. Resultater over mange år tyder på at risiko ikke er høyere enn ved ICSI. Man kan likevel si at det ved eksklusjonstesting er 50 % sjanse for at barnet utsettes for en risiko som ikke var nødvendig eller til barnets fordel. Det kan være en stor belastning for det kommende barnets far eller mor å få vite om sin egen risiko for en sykdom som de kjenner fra sin familie; som de vet innebærer lidelse og smerte, og som ikke kan behandles. Respekt for deres rett til å velge, og deres rett til ikke å vite om egen risiko, kan tale for at eksklusjonstesting bør tillates i enkelttilfeller, for noen typer sykdommer.
- Kravet om at genfeilen må være påvist innebærer at det bare er par der en av foreldrene vet at de har risiko for eller vil få en alvorlig sykdom som kan få hjelp. Det kan oppfattes som problematisk at samfunnet legger til rette for en slik omsorgssituasjon.

Forarbeidene til dagens bioteknologilov omtaler ikke eksklusjonstesting i forbindelse med fosterdiagnostikk. Vi vet fra praksis ved de medisinsk-genetiske avdelingene at eksklusjonstesting, hvis det er mulig⁹⁰, i noen tilfeller tilbys i forbindelse med fosterdiagnostikk.

Ved en eventuell revisjon av bioteknologiloven bør det diskuteres om eksklusjonstesting ved PGD kan tillates i helt spesielle tilfeller. For mange vil dette være et mye bedre alternativ enn fosterdiagnostikk ved eksklusjonstesting, der det er 50 % sannsynlighet for at fosteret som får påvist genmarkører fra en syk «besteforelder» ikke har arvet det aktuelle

sykdomsgenet. Mye taler for at det i så fall bør være andre kriterier for bruk av eksklusjonstesting enn for annen bruk av PGD. En mulighet kan være å ta utgangspunkt i at kunnskap om fremtidig arvelig sykdom uten behandlingsmuligheter erfaringsmessig er en svært stor belastning for dem det gjelder.

3.8 Avgjørelse om behandling

I evalueringsrapporten fra 2011 diskuterte direktoratet ulike modeller for godkjenning av PGD:

- opprettholde dagens ordning
- fase ut nemndsbehandling gradvis for deretter å videreføre nemndas etablerte praksis
- legge ned PGD-nemnda og delegere godkjenningsmyndighet til én medisinsk-genetisk avdeling
- godkjenne sykdommer som kan gjøres til gjenstand for PGD, tilsvarende ordningen som brukes i Storbritannia

Vi viser til rapporten fra 2011 for grundigere omtale av de ulike modellene.

Her følger en ny diskusjon om hva som kan være hensiktsmessig basert på oppdatert informasjon. Utgangspunktet må være å gi parene som har risiko for å få et barn med alvorlig arvelig sykdom et mest mulig helhetlig tilbud. Det er også viktig å ivareta de hensyn som ligger bak opprettelse av PGD-nemnda. Vi redegjør derfor også kort for bakgrunnen for at PGD-nemnda ble opprettet.

Diskusjonen må ses i sammenheng med 3.9.

3.8.1 Om bakgrunnen for opprettelse av PGD-nemnda

Før lovendringen i 2008 var det allerede etablert et system for godkjenning av PGD-behandlinger

⁹⁰ Eksklusjonstesting er ikke alltid mulig å tilby, det forutsetter blodprøver fra relevante slektninger.

ved alvorlig kjønnsbundet sykdom.⁹¹ Dispensasjons- og klagenemnda for behandling i utlandet hadde myndighet til å avgjøre søknader om behandling. Nemnda skulle vurdere om de generelle vilkårene for rett til nødvendig helsehjelp etter § 2 og rett til behandling i utlandet etter § 3 i daværende lov om pasientrettigheter var oppfylt. Samtidig skulle den ta stilling til om vilkårene for dispensasjon etter bioteknologiloven § 2-14 er oppfylt. Dispensasjons- og klagenemnda behandlet sakene i første instans uten klageadgang.

I forarbeidene til nåværende regler om PGD (kapittel 2A i bioteknologiloven) understreker departementet at lovendringen skal innebære en begrenset bruk av PGD og PGD/HLA⁹². Departementet peker på at PGD er en ressurskrevende og høyteknologisk metode, den innebærer behandling som kan være en stor fysisk og psykisk påkjenning for paret, og det kan være vanskelig å lykkes med å få et barn. Departementet peker også på at behandlingen reiser en rekke etiske spørsmål. Dette taler også for at metoden kun skal benyttes i begrensede tilfeller, når nærmere bestemte vilkår er oppfylt.

I forarbeidene til bioteknologiloven kapittel 2A argumenterte departementet for å videreføre systemet med nemndsbehandling av søknader om PGD. Departementet pekte bl.a. på at nemndsbehandling i disse sakene skal sikre likebehandling og forutsigbarhet. Departementet pekte videre på at PGD reiser etisk vanskelige spørsmål som bør sikres en tverrfaglig behandling. Derfor ble PGD-nemnda opprettet med kompetanse innen medisinsk genetikk, pediatri og IVF/gynekologi, samt

juridisk og etisk kompetanse og en lekrepresentant.

Departementet videreførte ved opprettelse av PGD-nemnda praksis fra Dispensasjons- og klagenemnda. Dersom nemnda kommer til at PGD skal tilbys, understreket departementet at helseforetaket skal sørge for at behandlingen blir gjennomført.

3.8.2 Alternativ til nemndsbehandling

PGD-nemnda fungerer i dag helt løsrevet fra sykehusenes fagmiljøer innen medisinsk genetikk og fostermedisin.

Nemnda skal vurdere parets egnethet og alvorlighetsgrad av sykdom, og foreta en bredere medisinsk, etisk, juridisk og sosial vurdering. Derfor har PGD-nemnda en tverrfaglig sammensetning.

I de 10 årene som ordningen har eksistert, er stort sett alle søknader som oppfyller de formelle kravene innvilget. Det er et tegn på at vurderingene som foretas på forhånd forholder seg til de strenge kriteriene som er fastsatt i bioteknologiloven, og den praksis som er etablert gjennom snart 10 år med PGD-nemnd. Dette gjelder både den medisinskgenetiske utredningen og den medisinske og psykososiale vurderingen knyttet til assistert befruktning.

Store ressurser ved de genetiske avdelinger går allerede i dag med til å bistå parene i søknadsprosessene. Vurderingen av om PGD er den rette behandlingen for et aktuelt par er ikke et rent medisinsk spørsmål, men det er heller ikke et rent etisk-politisk spørsmål. En del av de etiske vurderingene avhenger av den kliniske vurderingen, og det er derfor gode grunner for at de kliniske og etiske vurderingene integreres. En løsning der vurderingen foregår i sykehusavdelinger og fagmiljø som allerede er vant til saker av denne typen, kan gi parene en mer helhetlig vurdering og legge til rette for god oppfølging.

⁹¹ Forskrift 1. desember 2000 nr. 1208 om prioritering av helsetjenesten, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd er gitt med hjemmel i bioteknologiloven § 2-14 tredje ledd og lov 2. juli 1999 nr. 63 om pasientrettigheter §§ 1-2 og 2-1.

⁹² Ot.prp. nr. 26 (2006–2007). Om lov om endringer i bioteknologiloven (preimplantasjonsdiagnostikk og forskning på overfartede befruktete egg).

3.9 Et helhetlig tilbud til par med risiko for å få et barn med alvorlig arvelig sykdom

Som nevnt tidligere, kan PGD være et alternativ til fosterdiagnostikk når paret har risiko for å få et barn med en alvorlig arvelig sykdom.

I rapporten fra 2011 viste vi til studier som belyser årsaker til at par velger PGD framfor fosterdiagnostikk, eventuelt med abort som en mulighet. Årsaken(e) er i hovedsak

- at paret ikke ønsker abort
- at paret tidligere har opplevd abort av foster med alvorlig arvelig sykdom
- at paret trenger assistert befruktning for å bli gravide

Hovedinntrykket fra studiene var at parene så på PGD som et bedre og mindre psykisk stressende alternativ enn fosterdiagnostikk med eventuell abort av et affisert foster. Ulempene med PGD var først og fremst den lave suksessraten (se evalueringsrapporten fra 2011), og den fysiske belastningen ved IVF/ICSI behandlingen.

I det følgende diskuteres om det er grunnlag for å videreføre de strenge kriteriene for PGD ved risiko for alvorlig arvelig sykdom eller om det er bedre at parene i større grad får velge mellom PGD og genetisk fosterdiagnostikk (ved alvorlig arvelig monogen sykdom eller kjønnsbundet sykdom).

3.9.1 Ulike vurderingskriterier og ulik beslutningsprosess for fosterdiagnostikk og PGD

Det er stor forskjell på antall par som søker om og får innvilget PGD og antall par som får utført fosterdiagnostikk på genetisk indikasjon. I 2013 fikk 31 par innvilget søknad om PGD. Tilsvarende ble fosterdiagnostikk på genetisk indikasjon (alvorlig arvelig sykdom, X-bundet recessiv sykdom eller bærer av kromosomfeil eller

alvorlig arvelig sykdom) utført i 276 svangerskap (se kapittelet om fosterdiagnostikk).

Vurderingskriteriene for PGD og fosterdiagnostikk er ulike, til tross for at begge undersøkelsene er et tilbud som gjelder par med risiko for å få et barn med alvorlig arvelig sykdom eller utviklingsavvik.

PGD kan bare tilbys når det er stor fare for å overføre en arvelig, monogen sykdom eller en arvelig kromosomfeil, jf. bioteknologiloven § 2A-1. Før den beslutter om PGD skal tilbys, skal PGD-nemnda gjøre en konkret vurdering av sykdommens alvorlighetsgrad.

Dette framgår av § 2A-4. I forarbeidene⁹³ til bestemmelsen har departementet uttalt:

«Departementet mener det er relevant å se hen til i hvilken grad sykdommen eller tilstanden antas å redusere barnets livslengde, herunder hvilke smerter og belastninger tilstanden kan medføre for det syke barnet. Et viktig moment, som Sosial- og helsedirektoratet påpekte i sin høringsuttalelse, er at det i vurderingen skal tas hensyn til aspektet «hvordan leve med sykdommen».

Departementet har uttalt at det er naturlig å se vurderingen av alvorlig, arvelig sykdom i sammenheng med hvordan begrepet forstås i forbindelse med vilkår for svangerskapsavbrudd etter abortloven § 2 tredje ledd bokstav c og indikasjoner for genetisk fosterdiagnostikk. Og at

«Forståelsen av abortlovens vilkår om «alvorlig sykdom, som følge av arvelige anlegg» skal legges til grunn for vurderingen av hva som kan anses som alvorlig, arvelig sykdom etter § 2A-1».

Kriterier for hvem som kan få tilbud om fosterdiagnostikk er ikke lovregulert. Det

⁹³ Ot.prp. nr. 26 (2006–2007) Om lov om endringer i bioteknologiloven (preimplantasjonsdiagnostikk og forskning på overtallige befruktede egg).

foreligger retningslinjer som helsetjenesten forholder seg til. Kriteriene ble sist vurdert i 2004, i forbindelse med Stortingets behandling av veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet. Retningslinjene ble godkjent av Stortinget, og må derfor tillegges stor vekt. Det følger av retningslinjene at genetisk fosterdiagnostikk kan tilbys hvis kvinnen eller hennes partner tidligere har fått et barn eller foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik eller det er økt risiko for alvorlig arvelig sykdom hos fosteret.

Det er noen vesentlige forskjeller i kriterier, vurderinger og beslutninger i forbindelse med PGD og fosterdiagnostikk:

- **Ved PGD er det krav om «stor fare» for å overføre alvorlig arvelig sykdom eller kromosomfeil til barnet.** Det presiseres i forarbeidene at «stor fare» innebærer en vurdering av risiko for at barnet arver den aktuelle genfeilen og stor risiko for at barnet blir sykt.

Det er ikke tilsvarende krav om «stor fare» (for å overføre arvelig tilstand) for å få tilbud om fosterdiagnostikk, men ifølge retningslinjene må sykdommen eller kromosomfeilen være alvorlig.

- **Beslutningsprosessene er ulike.** Ved PGD bestemmer PGD-nemnda om paret skal få tilbud om behandling, og nemnda vurderer sykdommens alvorlighet og belastning for et kommende barn (og barnets familie)⁹⁴. Naturlig nok skjer dette før det avgjøres om paret skal få tilbud om behandlingen. PGD-nemnda skal også vurdere kostnytte ved behandlingene, bl.a. hvor sannsynlig det er at PGD kan gi paret et friskt barn (uten den aktuelle sykdommen).

Ved fosterdiagnostikk må legen som utreder paret gjøre en vurdering av om det foreligger

indikasjon for fosterdiagnostikk. Er det tilfelle, får paret tilbud om fosterdiagnostikk. Hvis resultatet viser at fosteret har den aktuelle tilstanden, må paret ta stilling til om de ønsker å fortsette svangerskapet. Hvis paret kommer fram til at de ønsker abort, vil det i de fleste tilfeller⁹⁵ innebære at en abortnemnd vurderer om sykdom og belastning for barnet (og familien) vil være så stor at det kan innvilges abort (oppfyller kravene abortloven § 2 tredje ledd bokstav c).

3.9.2 Er det relevante forskjeller mellom fosterdiagnostikk og PGD?

I evalueringsrapporten fra 2011 har vi diskutert om det er vesentlige forskjeller mellom PGD og fosterdiagnostikk som gir grunnlag for å skille mellom tilbudene, slik regelverket gjør i dag. Noen av momentene gjentas her.

Momenter som taler for å opprettholde et skille mellom genetisk fosterdiagnostikk og PGD:

- PGD-vurderingen er mer kompleks og omfatter ofte en bredere faglig utredning enn den som kreves for fosterdiagnostikk under svangerskapet.
- De økonomiske kostnadene ved PGD er mye høyere, og suksessraten er relativt lav.
- Noen mener at PGD gir et sterkere sorteringssignal fordi metoden innebærer en mer systematisk leting etter et bestemt avvik.

Momenter som taler for å sidestille tilbud om PGD og fosterdiagnostikk på genetisk indikasjon:

- Pasientene har i de fleste tilfelle det samme utgangspunktet: risiko for å få et barn med en alvorlig arvelig sykdom.

⁹⁴ Kriteriene for PGD vurderes også i forbindelse med utredning av parene.

⁹⁵ Resultat fra morkakeprøve foreligger ikke alltid før utgangen av 12. uke, og paret kan trenge tid for å ta en avgjørelse. Med ev innføring av NIPT for å undersøke risiko for alvorlig arvelig sykdom hos fosteret, kan resultatet av undersøkelsen være klart på et tidligere tidspunkt. Se omtale av NIPT i kapittelet om fosterdiagnostikk.

- Ved å sidestille kriteriene tas det i større grad hensyn til parets etiske, moralske eller medisinske grunner for å ønske den ene løsningen framfor den andre.

Diskusjonen om hva som er etisk mest problematisk av de to metodene trekker i ulike retninger.

Fosterdiagnostikk kan gi mulighet for å behandle alvorlige sykdommer hos fosteret eller forberede en vanskelig fødsel. Muligheten for fosterdiagnostikk gjør også at enkelte kvinner med risiko for alvorlig arvelig sykdom kan fullføre et svangerskap fremfor å abortere et foster av frykt for eventuelle fosterskader.

Den nære sammenhengen mellom fosterdiagnostikk og abort er etisk vanskelig. Det er ikke mulig å diskutere fosterdiagnostikk uten å erkjenne at fosterdiagnostikk i mange tilfeller innebærer et valg om abort på medisinsk indikasjon – noen ganger sent i svangerskapet. Mange oppfatter dette som mer problematisk enn å velge bort et embryo før det settes inn i livmoren fordi et mer utviklet foster tilskrives høyere moralsk status. Mange opplever flere slike situasjoner fordi de gjentatte ganger blir gravide med et affisert foster.

Tidsbruken og kostnadene ved PGD er større enn ved fosterdiagnostikk. Runder med genetisk veiledning og nemndbehandling og involvering av mange ulike helsepersonell kan også oppfattes som en påkjenning, særlig når suksessraten er relativt lav. Mange mener også at PGD er mer etisk problematisk fordi det ikke gir noen mulighet for behandling eller tilrettelegging for det kommende barnet: Det er, som nevnt over, kun et spørsmål om å velge bort et embryo som kan gi opphav til et barn med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik.

Det er spørsmål om ulikhetene i dagens ordninger gir parene mulighet til å ta det valget som er best for dem. For noen par vil muligheten til å unngå en eventuell abort veie tungt. For andre vil for eksempel den lave

suksessmuligheten ved PGD og belastningen ved assistert befruktning gjøre at de foretrekker å bli gravid «på gamlemåten» og heller vurdere fosterdiagnostikk. Andre igjen vil vurdere sæddonasjon (hvis det er mulig).

Ved en eventuell revisjon av loven er det relevant å drøfte om kriterier for bruk av genetisk fosterdiagnostikk og PGD ved risiko for alvorlig, arvelig sykdom bør sidestilles, slik at parene i større grad har valgmuligheter. Det er rimelig at helsepersonell som har oversikt over alle tilgjengelige muligheter for diagnostikk, og som har erfaring med disse vurderingene, veileder paret om hvilke muligheter som finnes for deres spesielle problemstilling.

3.10 Behandling ved mitokondriesykdom

3.10.1 Om mitokondriesykdom

Mitokondrier er celleorganeller som produserer det meste av cellens energi. Arvelige skader i mitokondrier kan forårsake uhelbredelig sykdom som påvirker flere organer, med spesielt alvorlige konsekvenser for muskel- og nervesystemet. Mitokondriesykdom er vanskelig å oppdage, den samlede forekomsten er trolig 1:5400 eller høyere⁹⁶.

Det finnes ingen målrettet behandling for mitokondriesykdom. Hvis et par vet at de har risiko for å få et barn med mitokondriesykdom (ofte par som allerede har et sykt barn), finnes følgende muligheter:

- Assistert befruktning med donoregg. Dette er ikke tillatt i Norge.
- Gentesting av embryo (PGD)
- PGD kan redusere risiko for å overføre sykdommen, men kan ikke utelukke sykdom

⁹⁶ Schaefer, A. M., Taylor, R. W., Turnbull, D. M., & Chinnery, P. F. (2004). The epidemiology of mitochondrial disorders – past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*, 1659(2–3), 115–120.

hos barnet. Ved en del former for mitokondriesykdom er PGD ikke et alternativ⁹⁷.

- Fosterdiagnostikk, og eventuell abort. Ut i fra prøven som tas kan det være vanskelig å forutsi hvor hardt rammet barnet blir.
- Adopsjon

Faktaboks 3.2

Mer om mitokondriesykdom

Mitokondrier bærer flere kopier av sitt eget arvestoff (mtDNA). mtDNA koder for 13 gener som bare er aktive i mitokondrien. Disse genene bidrar i liten grad til menneskets arvelige egenskaper, som for det meste bestemmes av DNA i cellekjernen⁹⁸. DNA i mitokondriene har en spesiell, utelukkende maternell arvegang, slik at en kvinne som bærer sykdomsfremkallende mutasjonen som regel overfører det til alle sine barn. Sykdomsgraden hos barna vil imidlertid variere, fordi cellene gjerne får en blanding av syke og friske mitokondrier. Kvinner som har noen unormale mitokondrier, kan selv være symptomfrie, eller kun ha milde symptomer. Kvinnene kan likevel ha egg med høyt antall unormale mitokondrier, og dermed kan eventuelle barn bli hardt rammet av mitokondriesykdom.

3.10.2 Om metoden

Mitokondriedonasjon er en samlebetegnelse for ulike metoder som kan brukes i klinikken for å hindre at et framtidig barn får overført mitokondrier med sykdomsfremkallende mutasjon. Metoden innebærer at mitokondrier med mutasjon (fra mor) erstattes med mitokondrier fra en frisk donor. Dette kan i dag

skje på to måter som innebærer bruk av eggcelle eller befruktet egg fra en frisk donor, se faktaboks 3.3.

I dyreforsøk, bl.a. i macaque aper, har mitokondriedonasjon vist seg å være effektiv. Det er dokumentert at overføringsmetoden minimaliserer nedarv av sykdomsfremkallende mitokondrier, slik at avkom født etter behandlingen er beskyttet mot utvikling av mitokondriesykdom.

Metoden er utprøvd på egg/embryo fra mennesker, men etter det vi kjenner til er ikke befruktede egg/egg som er behandlet med mitokondriebytte satt tilbake til en kvinne.

Faktaboks 3.3

Mer om mitokondriedonasjon

I metoden som kalles «Maternell spindel-overføring» fjernes cellekjernen som inneholder donors genomiske DNA fra den friske eggcellen, så overføres bare kjerne-materialet (cellekjernen) fra pasientens eggcelle til givers egg (dvs. at de «syke» mitokondriene ikke overføres), og dette egget befruktes⁹⁹. Alternativt kan cellekjernen overføres fra et befruktet egg med unormale mitokondrier til en befruktet donoregg (zyogote), der donors cellekjerne er fjernet.

3.10.3 Regulering i Storbritannia

Storbritannia har, som det første land i verden, innført lovverk som tillater mitokondriedonasjon med formål å hindre overføring av alvorlig mitokondriesykdom mellom mor og barn. Loven trer i kraft 29. oktober 2015¹⁰⁰.

HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority) holder nå på å utvikle et godkjenningssystem for klinikker som skal bruke

⁹⁷ Mitochondrial donation: an introductory briefing note. Human Fertilisation and Embryology Authority, October 2014.

⁹⁸ Mitochondrial donation: an introductory briefing note. Human Fertilisation and Embryology Authority, October 2014.

⁹⁹ Bredenoord & Braude (2010). BMJ 341.

¹⁰⁰ Human Fertilisation and Embryology Authority 24. February 2015: Statement on mitochondrial donation.

de aktuelle teknikkene. Selve behandlingen skal godkjennes fra sak til sak av en komite underlagt HFEA. Komiteen skal vurdere om det er risiko for unormale mitokondrier hos den enkelte pasienten eller familien; og om det er signifikant risiko for at et barn som arver mitokondriefeilen kommer til å utvikle alvorlig fysisk eller psykisk funksjonsnedsettelse, alvorlig sykdom eller annen alvorlig medisinsk tilstand.

I forkant av denne beslutningen, utførte HFEA på oppdrag fra den britiske regjeringen en bred høring og offentlig dialog som resulterte i konkrete teknologiske krav som fagmiljøene måtte adressere før regjeringen drøftet mitokondriedonasjon hos mennesker. Høringen ble oppdatert, senest i 2014, med nyeste forskningsfunn. Utredningen har hittil konkludert med at det ikke er bevis for at mitokondriedonasjon vil være utrygg hos mennesker.

I norsk perspektiv vil eventuell bruk av mitokondriedonasjon kreve lovendring, siden metoden innebærer bruk av donoregg og endring av eggcellens arvestoff, det vil si erstatning av skadet mtDNA. Norge har ratifisert Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin (biomedisinkonvensjonen), hvor det er forbud mot å gjøre endringer i genomet hos en person som kan overføres til personens etterkommere, jf. biomedisinkonvensjonen artikkel 13. Mitokondriedonasjon kan være i strid med denne bestemmelsen.

3.10.4 Status i Nordiske land

Statens medisinsk-etiske råd (Smer) i Sverige publiserte en rapport om mitokondriedonasjon i november 2013. Smers rapport kan oppsummeres slik:

- Kunnskap om medisinsk risiko ved mitokondriedonasjon er usikker, derfor mente rådet at metoden ikke er etisk akseptabel. Smer la vekt på at de aktuelle parene kan få barn på andre måter.

- Et flertall i Smer mente at metoden kan være etisk akseptabel hvis den er sikker, og medisinsk risiko og effekt på kort og lang sikt er akseptable.
- Et mindretall i Smer mente at teknikken i seg selv ikke er etisk akseptabel. Genetisk modifisering av kjønnsceller innebærer en altfor stor risiko for uønsket utvikling. Mindretallet mener at forbud mot genetisk modifisering av kjønnsceller må videreføres.
- Smer anbefalte at den vitenskapelige utviklingen på området følges, og peker på behov for en bred samfunnsdebatt om bruk av generoterapi for å unngå alvorlig arvelig sykdom.

Det etiske råd i Danmark uttalte seg om mitokondriedonasjon i 2010. Rådet uttalte den gang at metoden ikke bør tillates i Danmark fordi det ikke må være tillatt å manipulere menneskeegg som brukes ved assistert befruktning¹⁰¹. Rådet begrunnet dette med at metoden kan innebære risiko for det kommende barnet, og at metoden kan misbrukes. Formann i Det etiske råd uttalte til danske medier i 2015 at metoden ikke bør tillates. Vi kjenner ikke til at Det etiske råd har behandlet spørsmålet på nytt.

3.10.5 Etiske utfordringer ved mitokondriedonasjon

Mitokondriedonasjon stiller oss overfor en hel rekke etiske utfordringer, både nye og gamle. For det første utfordres det generelle forbudet mot terapeutiske inngrep på kjønnsceller, dvs. inngrep som kan gå i arv. Den type inngrep det her er snakk om skjer ikke på DNA-nivå. Det foregår ingen genmodifisering, men mitokondrier som inneholder sykdomsfremkallende mutasjoner erstattes med normale mitokondrier.

Dersom man skulle tillate terapeutiske inngrep på kjønnscellenivå, vil en føre-var-tilnærming tilsa at nettopp mitokondriedonasjon blir første-

¹⁰¹ Etiske aspekter ved nye typer av stamceller og befruktningsteknikker. Det etiske råd 2010.

valget. Metodene for slik utskifting har blitt stadig bedre og sikrere gjennom dyreforsøk. Per i dag har man derfor en mye bedre oversikt over risikoen knyttet til slike inngrep enn hva man har for inngrep med direkte genmodifisering som formål. Det er grunn til å tro at det nettopp er slike overveielser som ligger til grunn for lovendringen i Storbritannia.

To andre ankepunkter som anføres mot mitokondriedonasjon er at slik donasjon bryter med den maternelle nedarving av mitokondrier og at barn vil bli tilført genetisk materiale fra tre personer. En slik argumentasjon er av flere grunner problematisk: Det er et biologisk faktum at utskifting av mitokondrier vil representere et brudd med den maternelle nedarving av mitokondrier. Det er imidlertid ikke godtgjort hvorfor og eventuelt i hvilken grad et slikt brudd bør tilkjennes etisk relevans. Litteraturen er særdeles sparsom hva angår forholdet mellom mtDNA og barns utvikling av egen identitet.

Heller ikke ankepunktet om at mitokondriedonasjon vil føre til at barn vil bli tilført genetisk materiale fra tre personer synes holdbart. For det første målbærer dette en biologisk forståelse av familiebegrepet. Det står i motstrid til utviklingen i familielovgivning i de fleste land, som preges mer og mer av et sosialt familiebegrep. Mot tre-personers-ankepunktet kan i tillegg anføres følgende: Vi er alle bærere av genetisk materiale fra langt flere enn våre biologiske fedre og mødre. Et barn kan «arve en sykdom» som barnets bestefar eller grandtante led av, men som ingen av foreldrene hadde (men en av foreldrene må ha det aktuelle sykdomsgenet). I dagligspråket sier vi ikke at barnet har arvet sykdommen fra en av sine foreldre, men tvert i mot at sykdommen igjen har dukket opp i slekten.

For å summere opp: Det er risiko- og sikkerhetsargumentet som synes å ha størst tyngde hva angår mitokondriedonasjon. Hvis metoden skal brukes, bør det utvikles sosialt og etisk robuste rutiner for vurdering av sikkerhet og risiko. Den sak til sak-tilnærming som er

foreslått i Storbritannia kan representere en farbar vei framover.

3.11 Uklarheter i regelverk

Det er stilt spørsmål om egenandel og refusjon for forsøk med IVF og PGD skal vurderes samlet, eller om det skal vurderes adskilt slik at paret kan få tilbud om inntil tre forsøk med IVF og inntil tre forsøk med PGD.

IVF og PGD har ulike behandlingsformål. Dette er begrunnelsen for at Helsedirektoratet mener at tilbud om IVF og PGD etter gjeldende regelverk skal vurderes adskilt. Ved tilbud om IVF vil paret få refusjon for inntil tre forsøk, og refusjon for inntil tre nye forsøk dersom de får tilbud om PGD. Det betyr en egenandel for IVF og en egenandel for PGD.

Par som får PGD på grunn av strukturelle kromosomfeil (translokasjoner) har ofte en forhistorie med mislykkede forsøk med assistert befruktning. Disse parene kan få dekket utgifter til PGD selv om de allerede har fått tre forsøk med assistert befruktning.

Regelverket må klargjøres på dette området og aktuelle pasienter må få tydelig informasjon om hvilke mulige alternativer som finnes samt kostnadene ved de ulike metodene.

3.12 Behov for endringer i bioteknologiloven

3.12.1 Ansvar og oppfølging

Forarbeidene til gjeldene lov sier dette om oppfølging:

«Når det gjelder oppfølging av par som har blitt behandlet i utlandet, vil departementet understreke betydningen av en god forankring i Norge.»¹⁰²

¹⁰² Ot.prp. nr. 26 (2006–2007) pkt 4.10.3.

Dette har vist seg ikke å bli fulgt opp i praksis. Det bør etter Helsedirektoratets oppfatning vurderes om dette skal presiseres i lovgivningen.

3.12.2 Godkjenning og rapportering

Det er behov for å avklare om virksomheter som utreder parene bør ha godkjenning etter bioteknologiloven § 7-1, dvs. om de skal oppfattes som en rekvisitent. I så fall vil virksom-

hetene også ha ansvar for å rapportere data om parene, jf. bioteknologiloven § 7-2.

Med dagens ordning kan man si at PGD-nemnda ivaretar rekvisitentens rolle. Nemnda mottar ikke informasjon om utfallet av behandlingene, og har derfor ikke mulighet til å rapportere om annet enn søknadene som de mottar og vedtakene som fattes.

4 FOSTERDIAGNOSTIKK

Fosterdiagnostikk brukes for å få informasjon om fosterets helsetilstand eller genetiske egenskaper. I dag er fosterdiagnostikk forbeholdt gravide som har økt risiko for å få et foster med alvorlig arvelig sykdom eller utviklingsavvik. Nye metoder gjør at fosterdiagnostikk kan utføres tidlig i svangerskapet, med liten risiko for komplikasjoner. Dermed øker også etterspørselen fra gravide. Det er nødvendig å diskutere om fosterdiagnostikk fortsatt skal tilbys etter fastsatte kriterier, eller om kvinnen i større grad skal kunne velge hvilke undersøkelser som gjennomføres i løpet av svangerskapet.

4.1 Innledning

Dette kapitlet bygger videre på kapittel 4 i evalueringsrapporten fra 2011. Noen tema diskuteres på nytt mens andre er nye. For mer inngående historikk og bakgrunn vises det til rapporten fra 2011. Vi har tatt videre diskusjonen om kriterier for fosterdiagnostikk. Vi diskuterer utviklingen i Norge og i utlandet siden forrige rapport. Vi ser på bruken av fosterdiagnostikk utenfor det offentlige regi og ser nærmere på begrepet «tidlig ultralyd». NIPT (Non-Invasive Prenatal Test) som nå er blitt mer aktuelt gjennomgås og anvendelse av metoden diskuteres. Avslutningsvis går vi grundig igjennom genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk.

4.2 Fakta om fosterdiagnostikk

Fosterdiagnostikk eller prenataldiagnostikk (PND) gir informasjon om fosterets genetiske egenskaper, sykdom eller risiko for utviklingsavvik. Fosterdiagnostikk gjøres ved å undersøke fosterets anatomi ved hjelp av ultralyd, eller

fosterets genetiske egenskaper ved hjelp av fostervannsprøve, morkakeprøve eller en blodprøve av den gravide.

Fosterdiagnostikk kan avdekke tilstander som kan behandles, noen allerede før fødselen. De fleste tilstander eller utviklingsavvik kan ikke behandles, men det er antatt at det er en fordel for foreldrene å være informert før fødselen. Det er lovfestet at kvinnen eller paret skal få informasjon om undersøkelsene og om mulige utfall og valg før de bestemmer seg for om de ønsker fosterdiagnostiske undersøkelser. Hvis det er mistanke om genetisk sykdom skal de få tilbud om genetisk veiledning. Dersom undersøkelsen viser at fosteret kan ha sykdom eller utviklingsavvik, skal kvinnen/paret også få informasjon om gjeldende rettigheter og aktuelle hjelpetiltak.

I 2013 ble det født omkring 59 000 barn og det ble utført fosterdiagnostikk i omtrent 11 % av svangerskapene. Den største andelen av undersøkelsene ble utført på aldersindikasjon.

Faktaboks 4.1

Indikasjoner for å få tilbud om fosterdiagnostikk i Norge

- Kvinnens alder (38 eller eldre ved termin).
- Kvinnens/parets livssituasjon.
- Funn ved ultralyd.
- Foreldre som tidligere har fått barn med kromosomsykdom.
- Foreldre som tidligere har fått barn med alvorlig misdannelse/ syndrom.
- Foreldre som tidligere har fått barn med alvorlig arvelig sykdom som kan diagnostiseres i fosterlivet.
- Foreldre som tidligere har fått et barn med alvorlig X-bundet recessiv sykdom.
- En av foreldrene er bærer av en kromosomanomali eller alvorlig arvelig sykdom.
- Inntak av fosterbeskadigende legemiddel.

4.3 Utvikling og bruk av fosterdiagnostiske undersøkelser

4.3.1 Godkjente metoder

Fosterdiagnostiske undersøkelser kategoriseres ofte ut fra om de kan innebære risiko for fosteret og mor, eller ikke. Fostervannsprøve og morkakeprøve (invasive prøver) medfører en liten risiko for abort, mens ultralydundersøkelse og blodprøver av mor ikke er risikofylt verken med hensyn til infeksjoner eller abort (ikke-invasive undersøkelser).

Ultralydundersøkelsen ved 18 uker inngår som tilbud i den ordinære svangerskapsomsorgen for alle gravide. Det er også en fosterdiagnostisk undersøkelse, men anses ikke som fosterdiagnostikk etter bioteknologiloven.

Godkjente ikke-invasive metoder

- Fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse
- Dobbel- og trippeltest (blodprøver av mor)
- NIPT for RhD-typing av foster (se kap. 4.7.3)

Godkjente invasive metoder

- Fostervannsprøve
- Morkakeprøve

4.3.2 Utvikling

Fosterdiagnostiske undersøkelser økte fra ca. 8 % i 2006 til 10 % av svangerskapene i 2009, men har siden ligget stabilt på ca. 10–11 %. Fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i uke 11–13 (med måling av nakkeoppklaring) kombinert med blodprøver (KUB-test) benyttes hyppigst. Invasive tester (fostervannsprøver og morkakeprøver) utgjorde 18 % av alle undersøkelsene i 2013.

Selv om antall kvinner som gjennomfører fosterdiagnostiske undersøkelser har vært stabilt, har antall invasive prøver gått ned med 4 % siden 2009.

Det ble påvist sykdom, eller fosteravvik ved ca. 15 % av de fosterdiagnostiske undersøkelsene i 2013. Ifølge årsrapportene valgte ca. 30 % av de gravide som fikk påvist avvik å avbryte svangerskapet.

Andelen svangerskapsavbrudd varierte ut fra type og alvorlighetsgrad av fosteravviket. Svangerskapet ble avbrutt i 47 % av tilfellene der foster hadde multiple avvik og 82 % av tilfellene med trisomi 21. Ingen av de 61 kvinnene der det hos fosteret ble påvist isolert avvik knyttet til mage/tarmsystemet valgte å avbryte svangerskapet.

4.3.3 Godkjente virksomheter

Alle helseregioner (RHF) har godkjente virksomheter som tilbyr fosterdiagnostiske undersøkelser.

- OUS – Rikshospitalet og Ullevål
- Haukeland universitetssjukehus

- St. Olavs Hospital HF
- Kvinneklinikken UNN Tromsø
- Stavanger universitetssykehus

4.3.4 Geografisk variasjon i etterspørsel

Andelen gravide som får utført fosterdiagnostikk ved virksomheter som er godkjent etter bioteknologiloven varierer mellom fylkene, og etterspørselen har vært størst i fylker øst og nord i Norge hvor det er byer med universitetssykehus (Oslo/Akershus, Sør-Trøndelag og Troms). Sør-Trøndelag har i flere år pekt seg ut med et høyt antall gravide hvor det er utført fosterdiagnostikk. Etter evalueringen av bioteknologiloven i 2011 har antallet kvinner som går igjennom fosterdiagnostiske undersøkelser økt signifikant i Hordaland og er mer enn doblet i Oslo. I Finnmark er tallet nesten halvert. Det er også en sterk nedgang i Telemark. Ellers i landet er det ikke særlige endringer siden 2011.

4.3.5 Diagnostiske metoder ved fosterdiagnostikk

Fosterdiagnostikk gjør bruk av flere ulike analysemetoder for å stille en diagnose eller beregne risiko for sykdom hos fosteret. Den genetiske veiledningen som gis i forkant må tilpasses til den aktuelle analysemetoden som skal brukes.

Undersøkelse av trisomier¹⁰³ er den analysen som blir oftest gjort. Undersøkelsen kan gjøres på fosterceller, morkakeprøve eller fostervannsprøve. Svaret er klart etter alt fra 24 timer til 3 uker avhengig av metoden som brukes. Fostervannsprøven eller morkakeprøven er antatt å innebære en risiko for spontanabort på ca. 0,5 %. En systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse på undersøkelser utført etter år 2000 har imidlertid vist lavere risiko (ca. 0,1 %

for fostervannsprøver og 0,2 % for morkakeprøver¹⁰⁴).

En undersøkelse av fritt føtalt DNA i den gravides blod (NIPT, se senere i kapittelet), kan påvise trisomier. Denne undersøkelsen kan gjøres fra svangerskapsuke 9. Den innebærer ingen risiko for spontanabort.

NIPT er den undersøkelsen som vil føre til størst forandring i måten fosterdiagnostisk veiledning blir organisert på, hvis den blir innført i Norge (se kap. 4.7).

Faktaboks 4.2

De forskjellige metodene

- Nakkeoppklaringsmåling og dobbeltest (KUB)
- Fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse
- DNA trisomitest
- Kromosomundersøkelse/ karyotype
- Sekvensering av enkeltgener/ enkeltexoner, mutasjonsanalyse
- MLPA
- aCGH
 - Som rutine kromosomundersøkelse
 - Satt opp til å sjekke trisomer og en del kjente delesjons- og duplikasjonsyndromer
- Undersøkelse av fritt føtalt DNA (NIPT)
 - Bestemme fosterets RHD-status
 - Undersøkelse for trisomier
 - Undersøkelse for trisomier og et sett av andre tilstander
 - Undersøkelse av fosterets kjønn ved kjønnsbundne sykdommer
 - (NIPT er foreløpig bare godkjent for RhD-typing av fostre)

¹⁰³ Trisomi betyr at det er tre av et kromosom istedenfor et par. Dette er trisomi 21 (Down syndrom), trisomi 18 (Edward syndrom) og trisomi 13 (Patau syndrom).

¹⁰⁴ Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16–26.

4.4 Ultralydundersøkelser i svangerskapet

Ultralydundersøkelse i første halvdel av svangerskapet gir viktig informasjon om svangerskapets utvikling.

Ultralydundersøkelse i første halvdel av svangerskapet gjøres bl.a. for å vurdere fosterets beliggenhet og vitalitet, fosterstørrelse og datering av svangerskapet, antall fostre og korionisitet (antall morkaker), måling av nakkeoppklaring, påvisning av myke markører¹⁰⁵, utviklingsavvik hos fosteret og egenskaper knyttet til morkake og navlesnor. Innholdet i en ultralydundersøkelse vil være relatert til svangerskapets alder, hensikten med undersøkelsen og kvalifikasjoner hos den som undersøker.

Dagens praksis har vært å dele undersøkelsen inn i tre hovedgrupper.

- 1 Klinisk indikasjon for å avklare en medisinsk problemstilling.
- 2 Rutine ultralyd i svangerskapsuke 17–19.
- 3 Fosterdiagnostisk undersøkelse i henhold til bioteknologiloven. Ultralydundersøkelser som måler nakkeoppklaring regnes som fosterdiagnostikk etter bioteknologiloven¹⁰⁶.

Helsedirektoratet utarbeidet i 2004 faglige retningslinjer for grensedragningen mellom ultralyd som fosterdiagnostikk og ultralyd i den alminnelige svangerskapsomsorgen. I forbindelse med en eventuell revisjon av bioteknologiloven kan det være behov for å revidere disse retningslinjene.

4.4.1 Ultralydundersøkelser på klinisk indikasjon og rutineundersøkelse i andre trimester

Undersøkelser på bakgrunn av klinisk indikasjon og rutineundersøkelsen i andre trimester reguleres ikke av bioteknologiloven.

Ultralydundersøkelse på bakgrunn av klinisk indikasjon omfatter gjerne problemstillinger knyttet til spontanabort og svangerskap utenfor livmoren, morkakestatus ved mistanke om flerlinger, og tidlig datering av risikosvangerskap. I siste halvdel av svangerskapet utføres undersøkelsen oftest for å vurdere fosterets vekst, blodsirkulasjon og fostervannsmengde. Mot slutten av svangerskapet gjøres ultralydundersøkelser ofte for å vurdere fosterleie og morkakens beliggenhet (utelukke placenta previa; foranliggende morkake, en tilstand der morkaken helt eller delvis dekker den indre åpningen i livmoren).

Målinger og funn som avdekkes ved en ultralydundersøkelse vil ha betydning for videre kliniske vurderinger og oppfølging, uavhengig av indikasjon for undersøkelsen.

Alle gravide har tilbud om rutineultralyd i svangerskapsuke 17–19 og dette hører med til den alminnelige svangerskapsomsorgen. Formålet med rutineultralydundersøkelsen er i henhold til Konsensuskonferansen i 1995¹⁰⁷ og Helsedirektoratets Retningslinjer for svangerskapsomsorgen fra 2014¹⁰⁸, å undersøke antall foster, undersøke morkakens beliggenhet, bestemme termin og gjøre en orienterende undersøkelse av fosteranatomen. I praksis omfatter denne undersøkelsen i dag en detaljert undersøkelse av fosterets utvikling og anatomi.

¹⁰⁵ Plexus koroideuscyste (cyste som kan vokse i hjernen til et foster under utvikling), nakkeoppklaring, utvidet nyrebekken, kort overarmsben, kort lårben.

¹⁰⁶ Undersøkelsen kan bl.a. gi informasjon om risiko for trisomi hos fosteret.

¹⁰⁷ Backe B. Bruk av ultralyd i svangerskapet. Komiteen for medisinsk teknologivurdering. Konsensuskonferanse 28 februar–1 mars 1995.

¹⁰⁸ <https://helsedirektoratet.no/folkeshelse/graviditet-fodselse-og-barsel/screening-og-rutineundersokelser-i-svangerskapet>

Det er viktig å gjøre målinger av fosterets størrelse. Ved undersøkelse i første trimester måler man fosteret lengde (CRL = crown rump length) mens man i andre trimester måler størrelsen på fosterhodet, abdomen (magen) og lengden av lårbeinet. Det finnes i dag ingen prospektive studier som har evaluert terminbestemmelse i 1. trimester på populasjonsbasis. Nasjonal veileder i fødselshjelp¹⁰⁹ anbefaler en aldersbestemmelse i 1. trimester hos kvinner som på klinisk indikasjon får utført ultralyd. Dette forutsetter at undersøkelsen er utført av ultralydkompetent personale og dokumentert.

I Norge anvendes i dag målinger i første og andre trimester. Velger man å benytte rutine ultralydundersøkelsen til fastsettelse av svangerskapsalder og termin er det viktig at kvinner med stort sprik mellom datering beregnet ved rutineundersøkelsen i andre trimester og datering beregnet enten fra siste menstruasjon, assistert befruktning eller ultralyd utført tidligere i svangerskapet, tilbys ekstra oppfølging for å følge med på fosterets vekstutvikling. Mistanke om patologi ved en klinisk undersøkelse bør følges opp med henvisning til undersøkelse ved et fostermedisinsk senter.

Norske myndigheter har ikke ønsket å tilby rutineundersøkelse til alle gravide i første trimester. Mer enn 50 % av de gravide får i dag likevel utført ultralydundersøkelser i første trimester på klinisk indikasjon, som ledd i fosterdiagnostikk eller fordi de selv ønsker det. De fleste av undersøkelsene gjort etter eget ønske blir utført som «villscreening» (kap. 4.6) utenfor spesialavdelingene og kan ikke systematisk kvalitetssikres.

Fra fagmiljøenes side er det ønskelig at helsemyndighetene vurderer om det er hensiktsmessig at alle gravide skal tilbys en undersøkelse i første trimester og om dette bør

inngå i den alminnelige svangerskapsomsorgen med mulighet for kvalitetssikring.

4.4.2 Fosterdiagnostiske ultralydundersøkelser

Skillet mellom ultralyd brukt i klinisk sammenheng og som ledd i fosterdiagnostikk er relatert til indikasjonen for undersøkelsen. Fosterdiagnostiske ultralydundersøkelser er regulert i bioteknologiloven. Ifølge bioteknologiloven er fosterdiagnostikk

«undersøkelse av føtale celler, foster eller en gravid kvinne med det formål å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper eller utviklingsavvik hos fosteret».

Bioteknologiloven stiller krav om godkjenning av virksomheter som kan utføre slike undersøkelser, krav om veiledning og krav om rapportering.

En detaljert ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11+0 til 13+6 for å vurdere sannsynlighet for kromosomavvik eller fosteravvik regnes som en fosterdiagnostisk undersøkelse. Ultralydundersøkelsen gir mange muligheter og kan gi en god vurdering av fosterets utvikling. Alvorlig fosteravvik kan bli oppdaget tidlig. Det er en fordel for gravide som bærer fostre med dødelige avvik å få vite dette tidlig i svangerskapet.

Tvillinger med felles morkake (monokoriote tvillingsvangerskap) har stor risiko for komplikasjoner og må følges nøye gjennom hele svangerskapet. Morkakestatus ved flerlingesvangerskap er derfor viktig. Dette er enkelt å undersøke i første trimester, men kan være vanskeligere å vurdere ved rutineundersøkelsen i andre trimester.

Det er imidlertid uklart hva en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse skal inneholde.

Fagmiljøene peker på at det er uheldig at diskusjonen om ultralydundersøkelsen i uke 11–

¹⁰⁹ <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/>.

13 har vært sterkt knyttet til vurdering av om fosteret har trisomi 21.

Innholdet i og tidspunkt for en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse bør samsvare med indikasjonen for undersøkelsen.

4.4.3 Indikasjoner for fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i første trimester

Gravide med økt risiko for kromosomfeil hos fosteret undersøkes best mellom svangerskapsuke 11+0 og 13+6. Ved denne undersøkelsen vil man spesielt undersøke nakkeoppklaring (diameter) og andre markører (manglende nesebein og unormal hjertesirkulasjon). For å gi den gravide en bedre risikovurdering mht. kromosomavvik hos fosteret kombineres ofte ultralydundersøkelsen med en blodprøve (duotest) tatt mellom svangerskapsuke 8 og 14 (KUB test: duotest og ultralyd).

For mange indikasjoner vil det være mer hensiktsmessig å få utført en målrettet undersøkelse noen uker senere i svangerskapet. Tidspunktet må også avveies mot muligheten til å avbryte svangerskapet ved funn av alvorlige utviklingsavvik.

Nye studier har vist at ultralydundersøkelser i første trimester kombinert med blodprøver fra mor kan gi en risikovurdering av svangerskapskomplikasjoner seinere i svangerskapet (risiko for utvikling av alvorlig svangerskapsforgiftning – preeklampsi).

I de tilfeller der det foreligger økt risiko for utviklingsavvik relatert til maternelle forhold (f.eks. fedme, diabetes) eller arvelig disposisjon, bør den gravide tilbys målrettet undersøkelse relatert til konkret risiko på det tidspunkt i svangerskapet som synes optimalt for aktuell diagnostikk.

Mistanke om patologi ved en klinisk undersøkelse bør følges opp med henvisning til undersøkelse ved et fostermedisinsk senter.

4.4.3.1 Begrepet «tidlig ultralyd»

Begrepet «tidlig ultralyd» brukes ofte feilaktig om fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse før tidspunkt for rutine ultralydundersøkelsen. Begrepet sier egentlig bare noe om når i svangerskapet undersøkelsen blir utført og ingenting om innholdet i undersøkelsen.

Mange gravide har en urealistisk formening om hva som kan avdekkes med en ultralydundersøkelse utført mellom svangerskapsuke 11 uker + 0 dager og 13 uker + 6 dager. Dette kan skyldes mangel på informasjon om de undersøkelser som tilbys og at de gravide ikke blir forklart forskjellen på fosterdiagnostikk og ultralydundersøkelse med annet formål, for eksempel for å konstatere liv.

I dag har det derfor utviklet seg en praksis hvor andre enn de som har økt risiko for kromosomfeil kommer til en undersøkelse mellom 11 uker + 0 dager og 13 uker + 6 dager. Undersøkelse på dette tidspunktet vil kunne gi mistanke om strukturelle avvik ved fosteret og ikke bare kromosomsykdom, for eksempel vil et foster med forøket væskemengde i nakkeregionen ha økt risiko for hjertefeil. En nærmere diagnose må stilles på et senere tidspunkt i svangerskapet.

Hvis man i stedet brukte begreper som fokuserer på hensikten med undersøkelsen, f.eks. «ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring», ville feilaktige oppfatninger om undersøkelsene kunne endres.

4.4.3.2 «Uro» kriteriet

En problemstilling knyttet til bioteknologiloven er skillet mellom ultralyd som ledd i den alminnelige svangerskapsomsorgen og ultralyd som fosterdiagnostikk. Mange kvinner er engstelige for at noe skal være galt med fosteret. Dette gir ikke indikasjon for fosterdiagnostikk, men det gir indikasjon for ultralydundersøkelse på klinisk indikasjon. Hvis denne undersøkelsen gir mistanke om at noe er

galt, skal kvinnene henvises til fostermedisinske senter.

Dette gir grunnlag for individuelle vurderinger og ulik behandling. I en studie publisert i Tidsskrift for den norske legeforening konstruerte man ulike problemstillinger, og dokumenterte at legene vurderte eksemplene som ble presentert ulikt og at de ikke alltid forholdt seg til retningslinjene. Halvparten av legene som deltok i studien mente at «angst og uro» var indikasjon for fosterdiagnostikk¹¹⁰.

Spørsmålet om «angst og uro» bør være en indikasjon for å foreta en tidlig fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse har vært gjenstand for atskillig diskusjon. Helsedirektoratet har uttalt seg om dette i veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet (IS-23/2004), der det fremgår at angst og uro ikke i seg selv er indikasjon for fosterdiagnostikk, men kan være en medisinsk indikasjon for å avklare en klinisk situasjon i svangerskapet. Ultralydundersøkelse på medisinsk indikasjon kan foretas når som helst i svangerskapet, men er ikke å anse som fosterdiagnostikk.

4.4.4 Tilbud til gravide i Sverige og Danmark

I Sverige tilbys alle gravide generell informasjon om fosterdiagnostikk¹¹¹. En gravid kvinne som har en medisinsk konstatert forhøyet risiko for å få et sykt barn skal tilbys ytterligere informasjon om genetisk fosterdiagnostikk.

Danmark har utgitt egne retningslinjer for fosterdiagnostikk¹¹² som inneholder nærmere bestemmelser om at den gravide i forbindelse med svangerskapsoppfølging skal tilbys informasjon om fosterdiagnostikk.

Samtidig med ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 12 (KUB test) utføres det en risikovurdering med hensyn til utvikling av svangerskapsforgiftning (pre-eklamsi) og/eller veksthemning hos fosteret senere i svangerskapet. Danmark har foreløpig ikke innført preeklamsi prediksjon i første trimester som screening, men har en pågående diskusjon. Dette gjøres ved blodstrømsmålinger (Doppler) av blodkarene som går til livmoren (arteria uterina) og ved blodprøve av den gravide. For tiden utføres studier på om man med enkel behandling (acetylsalicylsyre) kan redusere forekomsten av svangerskapsforgiftning og veksthemning og forenkle oppfølgingen i svangerskapet. Foreløpige resultater tyder på at en slik behandling må starte tidlig i svangerskapet for å ha effekt^{113,114}.

4.4.5 Kompetansekrav til helsepersonell som gjør ultralydundersøkelser

Forsvarlighetskravet i helsepersonelloven innebærer at det enkelte helsepersonells kvalifikasjoner er styrende for hvilke oppgaver hun/han kan utføre. I tråd med den generelle informasjonsplikten og medvirkningsretten må helsepersonellet i alle tilfeller informere den gravide om hva som er hensikten med undersøkelsen og hva undersøkelsen kan avdekke.

For at den gravide skal kunne samtykke til undersøkelsen som skal foretas er det nødvendig at hun er informert om formålet med ultralydundersøkelsen. Det gjelder både hvis hun er henvist til ultralyd og hvis hun på eget initiativ oppsøker for eksempel en privat virksomhet. For undersøkelser som faller inn under definisjonen fosterdiagnostikk skal samtykket være skriftlig og det skal gis

¹¹⁰ Roe K, Salvesen KA, Eggebo TM. Are the Norwegian guidelines for ultrasound in prenatal diagnosis followed? *Tidsskrift for den Norske lægeforening* : 2012; **132**: 1603.

¹¹¹ Lag (2006: 351) om genetisk integritet m.m. 1 §.

¹¹² Risikovurdering og fosterdiagnostik, Sundhedsstyrelsen 2004

¹¹³ Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29:183–96.

¹¹⁴ Baschat AA. First trimester screening for preeclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 119–29.

informasjon. Hvis det er mistanke om genetisk sykdom skal den gravide/paret få genetisk veiledning.

Ultralydundersøkelse i svangerskapet på klinisk indikasjon kan utføres av gynekolog, leger i utdannelsesstilling ved gynekologiske og obstetriske avdelinger eller av jordmor med spesialopplæring i ultralyd.

Rutineultralyd i uke 17–19 kan utføres av gynekolog med spesialkunnskap eller av jordmor med spesialopplæring i denne type undersøkelser.

Generelt utføres i dag fosterdiagnostisk ultralyd ved fostermedisinske sentre av gynekologer med kompetanse for denne type diagnostikk. Ifølge bioteknologiloven kan fosterdiagnostikk bare utføres ved godkjente sentre. I dag gjelder dette ved regionsykehusene samt Stavanger universitetssykehus. Ved de fleste sykehusene tar spesialopplærte jordmødre del i diagnostikk og veiledning knyttet til KUB-test på aldersindikasjon. De som utfører KUB-test bør ha godkjenning fra Fetal Medicine Foundation eller tilsvarende kompetanse.

Hvis grensen for fosterdiagnostikk på aldersindikasjon settes lavere enn 38 år, må det antas at omfanget av fosterdiagnostiske undersøkelser øker betydelig. Dette kan igjen få konsekvenser for organiseringen knyttet til KUB-diagnostikk og veiledning.

4.5 Indikasjoner og retningslinjer for bruk av fosterdiagnostikk

Som nevnt tidligere er ikke indikasjoner for fosterdiagnostikk lovregulert. Helsetjenesten forholder seg til retningslinjer om bruk av fosterdiagnostikk, som ble fastsatt i rundskriv fra daværende Helsedirektorat i 1983, og justert i 2004. Det ble da presisert at fosterdiagnostikk kan tilbys hvis en ultralydundersøkelse viser tegn på utviklingsavvik hos fosteret. I spesielle

tilfeller kan fosterdiagnostikk også tilbys kvinner eller par som er i en vanskelig livssituasjon, og som mener de ikke vil være i stand til å ta hånd om et ev. barn med funksjonsnedsettelse, alvorlig sykdom e.l. Kriteriene ble sist vurdert i 2004, i forbindelse med Stortingets behandling av veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet. Retningslinjene ble godkjent av Stortinget, og må derfor tillegges stor vekt.

Gjeldende indikasjoner for tilbud om fosterdiagnostikk er listet opp i faktaboks 4.1 (side 83) og tabell 4.1 (neste side). Kort oppsummert er fosterdiagnostikk et tilbud til gravide som har økt risiko for å få barn med alvorlig arvelig sykdom eller kromosomavvik.

Risiko for kromosomavvik hos fosteret, og spesielt trisomier¹¹⁵, øker med kvinnens alder. I rundskriv fra 1983 står det at «det har hittil vært mulig å tilby slike undersøkelser for kvinner over 38 år». Hovedbegrunnelsen for å sette en aldersgrense på 38 år var kapasitetsmessige og ressursmessige hensyn. Aldersgrensen må også ses i sammenheng med risiko for trisomier, som er ca. 1/400 ved 35 år og ca. 1/100 ved 40 år, og risiko for spontanabort som følge av morkakeprøve eller fostervannsprøve.

4.5.1 Indikasjoner for fosterdiagnostikk

I evalueringsrapporten fra 2011 har vi diskutert etiske utfordringer ved fosterdiagnostikk. Kort oppsummert: Tilbud om fosterdiagnostikk til familier med alvorlig syke eller funksjonshemmede barn eller gravide med høy risiko for å få barn med alvorlig arvelig sykdom synes å være lite kontroversielt. Det er nærliggende å hevde at fosterdiagnostikk kan representere et tilbud om trygghet for kvinner som har en begrunnet engstelse for å få et alvorlig sykt barn, og at dette tilbudet er allment akseptert. Alderskriteriet for fosterdiagnostikk er omdiskutert, jf. vår diskusjon i rapporten fra 2011.

¹¹⁵ Tre kopier av et kromosom, vanligste er trisomi 13, 18 og 21.

Tabell 4.1 Relevante fosterdiagnostiske undersøkelser relatert til indikasjon for fosterdiagnostikk

Indikasjon	Kommentar	Aktuelle metoder	Tidspunkt
Dagens indikasjoner			
a) Kvinnens alder (eggdonasjon unntatt)		KUB	11–13.6
		NIPT og UL	rundt uke 12?
		Invasiv diagnostikk	uke 11 -->
c) Funn ved ultralyd		Utvidet UL ev. NIPT	uke 12 -->
		Invasiv diagnostikk	uke 11 -->
d) Tidligere barn med kromosomfeil	punkt d–i: Spørs hva som er ønsket:	CVS/amniocentese	uke 11/15
e) Tidligere barn med alvorlige misdannelser/syndrom	1. Se om aktuelle foster er affisert av arvelig tilstand	Utvidet UL	tilpasses individuelt
f) Tidligere barn med alvorlig arvelig sykdom	2. Sjekke at fosteret generelt er friskt, ikke feiler andre ting	KUB/NIPT + UL	11–13.6
g) Tidligere barn med alvorlig X-bundet recessiv sykdom			
h) Foreldre bærer av kromosomanomali			
i) Foreldre bærer av alvorlig arvelig sykdom			
j) Legemiddels som kan skade fosteret		Utvidet UL	Tilpasses individuelt avhengig av legemiddelets potensielle fosterskademekanisme
b) Foreldres livssituasjon	Avhenger av hva en ønsker å undersøke for: trisomier/misdannelser?	Utvidet UL	Tilpasses individuelt
k) Annet		KUB/NIPT+UL	11–13.6
		Invasiv diagnostikk	uke 11-->
Nye indikasjoner			
Pregestasjonell diabetes type 1 og type 2	Hvis dårlig regulert: HbA1c ≥ 8	Utvidet UL	uke 15–16
Hvis aldersgrensen faller:			
Alle tilbud om risikoberegning trisomier		KUB eller UL+NIPT	11–13.6 uke 12?
		Invasiv diagnostikk	uke 11 -->
Hvis aldersindikasjonen opprettholdes:			
Flytte rutine UL til et tidligere tidspunkt?	Mye bedre UL utstyr i dag, vil ha kliniske fordeler relatert til flerlingediagnostikk, oppdage store misdannelser tidlig, datering, risikoprofil	UL: antall fostre/chorionisitet morkakebeliggenhet datering	uke 14–16?

Indikasjonene for fosterdiagnostikk og retningslinjer for bruk av fosterdiagnostisk ultralyd bør gjennomgås. Det er vesentlig at diagnostikken som tilbys er hensiktsmessig for den aktuelle problemstillingen. For noen tilstander er det for eksempel ikke hensiktsmessig å tilby kromosomundersøkelse.

Genetisk indikasjon

Gravide som har risiko for å få et barn med en alvorlig arvelig sykdom (genetisk indikasjon for fosterdiagnostikk) bør få tilbud om fosterdiagnostikk så tidlig som mulig i svangerskapet. Det kan diskuteres om det er hensiktsmessig å gjøre en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i tillegg; det avhenger av problemstillingen.

I kapittelet om PGD har vi argumentert for at PGD og genetisk fosterdiagnostikk bør anses som likeverdige tilbud til par med risiko for å få barn med alvorlig arvelig sykdom. Dette bør vurderes nærmere i forbindelse med revisjonen av bioteknologiloven.

Gravide som tidligere har fått barn med alvorlig utviklingsavvik

Gravide som har barn med alvorlige utviklingsavvik, eller har fått påvist utviklingsavvik i tidligere svangerskap, bør få tilbud om fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse dersom det er hensiktsmessig. Tidspunkt for og innholdet i undersøkelsen må tilpasses den tilstanden det dreier seg om.

Hvis den aktuelle tilstanden kan avdekkes ved en genetisk analyse, bør kvinnen få tilbud om fosterdiagnostikk med egnet metode tidlig i svangerskapet.

Fosterdiagnostikk til kvinner som har brukt et medikament som kan skade fosteret

Hvis det er økt risiko for utviklingsavvik hos fosteret pga. den gravides medikamentbruk bør kvinnen få tilbud om en målrettet ultralydundersøkelse for å avdekke avvik som er relatert til bruk av det aktuelle medikamentet.

Undersøkelsen bør utføres på det tidspunktet i svangerskapet hvor man tidligst og med stor grad av sikkerhet kan påvise det aktuelle avviket. Fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse for å påvise evt. ryggmargsbrokk kan for eksempel være vanskelig i første trimester, og bør heller gjøres omkring uke 15–16.

I disse tilfellene er det ofte ikke nødvendig å gjøre en kromosomundersøkelse; det avhenger av hva som avdekkes ved ultralydundersøkelsen.

Sosial indikasjon

Gravide eller par som har en vanskelig livssituasjon kan få tilbud om fosterdiagnostikk. Dette punktet er uklart, og gir rom for tolkninger. Det kan være hensiktsmessig å gi parene tilbud om fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse, men det kan være ulike meninger om når det er mest hensiktsmessig å gjøre en slik undersøkelse.

Det kan være naturlig å se dette vilkåret i sammenheng med § 2 tredje ledd bokstav b i Lov om svangerskapsavbrudd (abortloven). I Helsedirektoratets Håndbok for abortnemndarbeid, sist revidert i 2013, er det nærmere beskrevet hva abortnemndene bør legge vekt på ved behandling av søknader etter abortloven § 2 tredje ledd bokstav b. Ved revisjonen av bioteknologiloven bør det diskuteres om det er behov for en tilsvarende klargjøring av vurderingstema når gravide ønsker fosterdiagnostikk på sosial indikasjon. Det er ikke dermed sagt at vilkårene for tilbud om fosterdiagnostikk på sosial indikasjon og vilkår for abort etter abortloven § 2 tredje ledd bokstav b bør være like.

4.5.2 Aldersindikasjon og risiko for trisomier

Aldersindikasjon for fosterdiagnostikk er stadig oppe til diskusjon. Som nevnt tidligere i kapittelet, er diskusjonen om fosterdiagnostikk på aldersindikasjon noe annet enn diskusjonen om hvorvidt det bør tilbys ultralydundersøkelse til alle gravide tidlig i svangerskapet. Når vi

snakker om fosterdiagnostikk på aldersindikasjon, snakker vi om et tilbud til gravide som er over 38 år ved forventet termin, og som ikke har annen indikasjon for fosterdiagnostikk. Da er et av formålene med undersøkelsen å beregne risiko for at fosteret har en trisomi; altså det som i dag er innholdet i KUB-undersøkelsen (kombinasjon av blodprøve og måling av nakkeoppklaring).

Hvis aldersgrensen på 38 år faller bort, er det aktuelt å diskutere hvem som skal få tilbud om fosterdiagnostikk pga. økt risiko for kromosomfeil/trisomier hos fosteret. Det er minst to forhold å ta hensyn til:

- 1 For at en undersøkelse skal tilbys til alle må den gi riktige svar.
- 2 Ved alle medisinske undersøkelser er det risiko for feilsvar.

Hvis man tilbyr en undersøkelse til en gruppe som har liten sannsynlighet for å ha den tilstanden man tester for, vil man få flere falsk positive svar. Dette gjelder alle medisinske undersøkelser, både kliniske undersøkelser og laboratorieundersøkelser.

4.5.3 Fosterdiagnostikk ved eggdonasjon fra utlandet, eller ved bruk av lagret «ungt egg». Hvordan virker alderskriteriet?

Aldersrelaterte feil i eggcellers kromosomanlegg er den viktigste biologiske årsaken til utviklingsavvik¹¹⁶. Økt maternell alder er også en hyppig henvisningsgrunn til fosterdiagnostikk.

Risikoberegning ved ikke-invasiv fosterdiagnostikk er basert på kvinnens alder og hormonverdier. Når kvinnen får satt tilbake egne eggceller som har vært nedfrosset med tanke på fertilitetsbevaring, eller er behandlet med donoregg fra yngre kvinner, trengs det vurderingsvariabler for å tilpasse fosterdiagnostikk.

¹¹⁶ T. Hassold, P. Hunt, To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* **2**, 280–291 (2001).

Hormonelle endringer under assistert befruktning kan også påvirke risiko-beregningen¹¹⁷. Undersøkelser viser også at hormonstimulering som gis til eggdonorer for å øke antall modne eggceller, kan påvirke forekomst av kromosomavvik i befruktede egg¹¹⁸.

Det er godt dokumentert at risikoberegning ved fosterdiagnostikk må ta utgangspunkt i donors og ikke mottagers alder for å redusere forekomst av feildiagnostikk¹¹⁹. Det er derfor hensiktsmessig at øvrige alderskriterier følger donors fremfor mottagers alder.

Eggdonasjon er ikke tillatt i Norge, derfor er det liten mulighet til å identifisere kvinner som er gravide med donoregg, med mindre hun selv forteller dette til legen som ev. henviser henne til fosterdiagnostikk.

4.5.4 Kromosomanalyse ved fosteravvik påvist av ultralyd

Mange av de strukturelle fosteravvikene er assosiert med kromosomforandringer, og det har vært vanlig praksis å tilby standard mikroskopbasert kromosomanalyse når man finner organavvik hos fosteret ved ultralyd. Med nye, raskere DNA baserte teknikker har dette endret seg. Vanlig er først å tilby DNAbasert trisomi-hurtigtest (test for trisomi 13, 18, 21 samt kjønnskromosomavvik) og deretter en test som detekterer større og mindre kromosomavvik, inkludert kjente mikrolelesjonsyndromer. Dette undersøkes ved MLPA eller arrayCGH (se faktaboks 4.3 og 4.4).

¹¹⁷ S. Gupta et al., Biochemical screening for aneuploidy in patients with donor oocyte pregnancies compared with autologous pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **27**, 1418–1421 (2014).

¹¹⁸ C. Rubio et al., Prospective cohort study in high responder Oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development. *Human Reproduction* **25**, 2290–2297 (2010).

¹¹⁹ A. E. Donnenfeld, K. V. Icke, C. Pargas, C. Dowman, Biochemical screening for aneuploidy in ovum donor pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* **187**, 1222–1225 (2002).

Faktaboks 4.3 MLPA

MLPA (multiplex ligation probe amplification) er en alternativ metode for å oppdage spesifikk genomisk ubalanse i arvematerialet. Metoden påviser dele-sjoner og duplikasjoner i gener/mindre kromosomområder. I motsetning til aCGH som er genomvid, og sjekker alle kromosomer på en gang, vil en MLPA undersøkelse bare kunne sjekke et par tilstander og kromosomområder om gangen. Noen spesifikke hjertefeil knyttet til unormal avgang av de store kar er assosiert med DiGeorge syndrom og Williams-delesjon og begge disse tilbys i enkelte MLPA-kit. Før MLPA og aCGH ble tilgjengelig ble FISH analyse utført ved spørsmål om spesifikk mikrolelesjonstilstand som DiGeorge, denne metoden krever dyrking av celler, er ressurskrevende og har lang svartid.

Feilkilder ved MLPA er dårlig DNA-kvalitet og for liten mengde. Det er viktig at DNA blir rensset samme sted som analysen utføres. Ved bruk hos født person benyttes DNA rensset fra blodprøve. Ved bruk i fosterdiagnostikk renses DNA direkte fra CVS (morkakeprøve) eller fostervann.

Faktaboks 4.4

Kromosomal microarray – aCGH

Kromosomal microarray (aCGH) er et mer nøyaktig, DNA basert og raskere alternativ til mikroskopbasert kromosomanalyse. Trisomier og ubalanserte translokasjoner kan identifiseres ved denne metoden, men balanserte translokasjoner og triploidi blir ikke diagnostisert¹²⁰. Ved aCGH kan man påvise små kromosomfeil (kopitallsavvik) og

dermed påvise mikrolelesjonssyndromer som ikke ville blitt oppdaget ved mikroskopbasert kromosomanalyse. Vanligvis benyttes en grovere oppløsning ved aCGH for fosterdiagnostikk for å minske risikoen for å påvise kopitallsavvik med usikker klinisk betydning, slik som familiære normale kopitallsvarianter. Internasjonalt er det anbefalt å tilby aCGH til par som har fått påvist organavvik hos fosteret ved ultralyd. Dette er for eksempel vanlig i Danmark. aCGH tilbys som ledd i syndromutredning av fosteret og foregår i tett samarbeid med klinisk genetiker. Genetisk veiledning kan være en utfordring til de som får påvist forandringer ved aCGH, spesielt når det påvises forandringer med usikker klinisk betydning.

En spesiell situasjon er utredning ved sterkt økt nakkeoppklaring (>3,5mm) og normal trisomitest. Økt nakkeoppklaring er ikke et avvik i seg selv, men kan være assosiert med kromosomforandringer. Og risikoen for kromosomavvik eller annen genetisk tilstand er større når nakkeoppklaring > 3,5 mm. aCGH er aktuell som diagnostisk undersøkelse i denne situasjonen, og tilbys ved Oslo Universitetssykehus. Genetisk avdeling ved Haukeland tilbyr MLPA mhp. DiGeorge og noen andre mikrolelesjonssyndromer ved denne indikasjonen

Det bør lages nasjonale retningslinjer med innspill fra fagmiljøene for bruk av ulike typer analyser ved påvist organavvik hos fosteret slik at de tilgjengelige diagnostiske testene brukes hensiktsmessig. Videre anbefales det at de fostermedisinske og genetiske miljøene i Norge samarbeider om å gjøre praksis mest mulig ensartet.

I noen sjeldne tilfeller kan det være aktuelt med målrettet sekvensering av enkeltgener som er relevante for de spesifikke funn av misdannelser ved ultralydundersøkelse. Dette gjøres for å avklare raskt om fosteret har en sykdomstilstand, og i så fall hvilken. Med enda raskere og

¹²⁰ Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet AL, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *The New England journal of medicine* 2012; **367**: 2175–2184.

tilgjengelige sekvenseringsteknikker vil det innen få år være mulig å teste alle relevante (kjente) sykdomsgener på indikasjon organavvik ved ultralyd.

Ved gjentatte spontanaborter eller ved intrauterin fosterdød kan det tilbys en utvidet DNA-basert kromosomanalyse som inkluderer analyse av kromosom 13, 15, 16, 18, 21, 22, XY. 50 % av tidligaborter er assosiert med kromosomavvik og 30 % av disse igjen med trisomi 16.

4.5.5 De gravides valgmuligheter ved fosterdiagnostikk

Kvinner som har aldersrelatert indikasjon for fosterdiagnostikk har muligheten til å få en test enten i første trimester (ultralydundersøkelse og dobbel test, dvs. KUB-test) eller i andre trimester (detaljert målrettet ultralydundersøkelse av fosteret og / eller trippel test) for å anslå risikoen etterfulgt av en invasiv diagnostisk test, som morkakeprøve (CVS) eller fostervannsprøve. Ved OUS kan kvinner med økt risiko for kromosomavvik velge om de vil ta KUB-test eller gå direkte til invasiv testing (morkakeprøve eller fostervannsprøve). I Bergen har også kvinner med økt risiko for trisomier mulighet for å velge invasiv testing direkte, men alle må ha veiledning først. Ved de andre fostermedisinske sentrene ønsker man at det alltid gjøres en risikovurdering ut fra ultralydundersøkelse eller KUB-test før invasiv testing. Grunnen til dette er at invasive tester er forbundet med risiko for spontanabort.

Det er to prinsipielle spørsmål som her berøres: Det ene dreier seg om gravides generelle rett til fosterdiagnostikk. Det andre dreier seg om de gravide som allerede tilhører en risikogruppe har muligheten for å velge fosterdiagnostisk metode. Det første spørsmålet har vært diskutert i offentligheten i mange år, og har i Norge blitt et politisk spørsmål. Aldersgrensen i Norge er nokså tilfeldig satt på 1980-tallet ut fra kapasitetsmulighetene for å tilby fostervannsprøver. Spørsmålet om alderskriteriet lar seg

etisk forsvare er nøye belyst i Helsedirektoratets forrige evaluering av bioteknologiloven i kapittel 4.7, hvor også fem alternative måter å forankre fremtidens fosterdiagnostikk ble presentert. Hovedkonklusjonen her kan kort oppsummeres til å være at alderskriteriet for fosterdiagnostikk (tilbud om ultralydundersøkelse i uke 11–13 /KUB) er vanskelig å forsvare utfra allmenne etiske og rettferdighetsmessige betraktninger.

Det andre spørsmålet har vært mindre diskutert og dreier seg om valgfriheten til den gruppen som allerede tilbys diagnostikk. Skal gravide over 38 år kunne velge fritt mellom KUB-test og invasiv test? Skal man kunne velge invasiv test selv om KUB-test er negativ? Som beskrevet ovenfor, så varierer praksis i Norge. Noen steder får gravide flere valg enn andre steder. Helsedirektoratet har tidligere konkludert med at den gravide kvinnen ikke kan kreve at en bestemt undersøkelse skal foretas dersom behandlende lege mener at undersøkelsen er unødvendig. Dette virker rimelig når det er snakk om behandlinger eller undersøkelser på medisinsk indikasjon. Men fosterdiagnostikk er neppe «medisinsk indisert» i samme grad som annen medisinsk behandling.

Sammenlikner vi med Danmark som har et tilbud om ultralydundersøkelse med KUB til alle gravide, angivelig for å fremme valgfrihet blant gravide, kan de gravide ikke velge i samme grad som i Norge. Bakgrunnen for dette er at det er strengere «screeninglogikk» i Danmark. Programmet er ikke bare begrunnet ut fra hensynet valgfrihet, men også ut fra hensynet om å få redusert antallet invasive tester (Danmark lå tidligere på Europa-toppen i antallet invasive tester). Valgfrihet forstås derfor «ikke som et valg på øverste hylle» som man selv har sagt i Sundhedsstyrelsen, men som valgfrihet innenfor de rammene som er trukket opp av screeningprogrammet hvis hensikt er å avdekke flest mulig fostre med trisomier med lavest mulig bruk av invasive tester.

Nettopp fordi tilbudet i Norge har vært forbeholdt et mindretall og uten en klar screeningprofil eller et klart formål, har man kunnet gi stor grad av individuell valgfrihet. Samtidig er det viktig å huske at også i Norge ble eksempelvis tilbudet av KUB til kvinner over 38 år, ledsaget av argumenter om at man skulle få ned antallet invasive tester. Dette ville ikke være mulig å få til om alle gravide skulle velge testen som ga sikkert svar. I tillegg vil det alltid være relevant å ta hensyn til at ressursene i et offentlig helsevesen er begrensede, samt at utilsiktede tap av fosterliv ved («unødvendig») invasiv testing ikke bare er en privatsak.

Spørsmålet om valgfrihet og retten til å velge type test, vil bli betydelig mer aktuell dersom fosterdiagnostikk tilbys til en større del av (eller hele) den gravide populasjonen. Da virker det både riktig og nødvendig at man definerer nærmere hva slags tester og hvilke valg som den offentlige helsetjeneste skal tilby. Men selv med dagens tilbud, hvor alderskriteriet utgjør majoritetsgruppen av henvisninger til fosterdiagnostikk, virker det rimelig at det, innenfor denne ensartede gruppen av gravide, eksisterer en ensartet testprosedyre.

4.5.6 Forholdet til abortloven § 2 tredje ledd bokstav c

Spørsmål om diagnose er relevant for alle tilstander som omfattes av abortloven § 2 tredje ledd bokstav c (stor fare for at barnet kan få alvorlig sykdom som følge av arvelige anlegg, sykdom eller skadelige påvirkninger under svangerskapet).

Helsedirektoratet har i arbeidet med aborthåndboken kommet til at det er rimelig å kreve at det er utført en fosterdiagnostisk undersøkelse dersom dette er en egnet metode for å fastsette/diagnostisere risiko for alvorlig sykdom eller utviklingsavvik som «kvalifiserer» for abort etter abortloven § 2 tredje ledd bokstav c.

Fra [Håndboken for abortnemndarbeid IS-1496](#):

«Dersom eventuell risiko for alvorlig sykdom eller utviklingsavvik kan påvises eller utelukkes ved hjelp av fosterdiagnostikk bør kvinnen henvises til utredning ved en virksomhet som er godkjent av Helsedirektoratet for å utføre slike undersøkelser (hovedsakelig universitetssykehusene). Resultatet av utredningen bør foreligge før nemnda fatter sitt vedtak. I andre tilfeller som omfattes av § 2 tredje ledd c skal avgjørelsen baseres på nemndas vurdering av innhentede opplysninger i saken. Den antatte sykdomstilstanden skal aldri alene utgjøre vurderingsgrunnlaget.»

4.6 Villscreening

Ultralyd som ledd i fosterdiagnostikk skal bare foregå ved institusjon som er godkjent til dette formålet av Helsedirektoratet. Ultralydundersøkelser som ledd i fosterdiagnostikk som utføres utenfor godkjent institusjon betegnes som villscreening. Slike ultralydundersøkelser utføres av helsepersonell med varierende kompetanse og uten kontroll med årlig rapportering til Helsedirektoratet. Omfanget av disse undersøkelsene er ikke kjent men antas å være mer uttalt i de store byene, spesielt i Oslo og Akershus, enn i landet forøvrig.

Før fosterdiagnostisk undersøkelse skal den gravide ha spesifikk informasjon. Ved villscreening er det ukjent i hvilke grad de gravide får informasjon og hvilken kvalitet denne informasjonen har, og om bioteknologiloven blir fulgt.

4.6.1 Omfanget av villscreening

Det er utført et estimat for å anslå omfanget av antall ultralydundersøkelser som utføres tidlig i svangerskapet på gravide som kommer til ultralydundersøkelse i uke 17–19 ved Universitetssykehusene med fostermedisinsk avdeling.

Over en periode på ca. 3 uker høsten 2014 var til sammen 165 kvinner til rutine ultralyd ved Fødeavdelingen ved Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet hvorav 130 hadde vært til en eller flere ultralydundersøkelser tidligere i svangerskapet (79 %). Av disse ble 98 undersøkelser sannsynligvis utført i svangerskapsuke 11 uker + 0 dager til 13 uker + 6 dager. Undersøkelsen regnes som fosterdiagnostikk (bl.a. pga. måling av nakkeoppklaring).

De resterende fikk utført en eller flere undersøkelser utenom dette tidspunktet. 43 av disse kvinnene var 38 år eller eldre ved estimert fødetermin. Hvis vi antar at alle med alder 38 år eller eldre ved antatt fødselstermin fikk utført tidlig ultralyd betyr dette at av de 122 kvinnene under 38 år fikk 55(45 %) utført ultralydundersøkelsen i uke 11–13.

Anslaget på 45 % som får utført denne undersøkelsen som villscreening er beheftet med usikkerhet:

- (a) Populasjonen som er forespurt er liten.
- (b) Rikshospitalet antas å ha en eldre populasjon og flere risikosvangerskap enn i Oslo for øvrig. Dette vil antagelig gi en større prosentandel som har fått utført tidlig ultralyd.
- (c) Innholdet av hver enkelt undersøkelse er ikke kjent.

Tabell 4.2 Andel gravide som har vært til en ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet over 2–5 uker i 2014 eller 2015

	Totalt	Tidlig ultralyd	Prosent
Trondheim	137	116	85 %
Tromsø	107	63	59 %
Oslo	165	130	79 %
Stavanger	142	118	83 %
Bergen	557	385	69 %

Det er også laget et estimat over antall morkakeprøver som utføres pga. funn ved disse ultralydundersøkelsene. I 2013 ble det utført 256 morkakeprøver ved Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet og Ullevål.

- 94 av morkakeprøvene ble utført pga. funn ved tidlig ultralyd på gravide som ville være 38 år eller eldre ved termin, eller på indikasjon alder alene (38 år eller eldre ved termin) uten spesifikke funn ved ultralyd.
- 68 av morkakeprøvene ble utført pga. ultralydfunn tidlig i svangerskapet hos gravide som ville være under 38 år ved fødselstermin. Tolv av disse kvinnene var mellom 35 og 38 år. Av disse 68 undersøkelsene ble 12 utført pga. foster med multiple alvorlige avvik påvist ved tidlig ultralydundersøkelse.

Fostermedisinsk seksjon ved Oslo Universitetssykehus dekker til sammen en bakgrunnspopulasjon på noe over 30000 fødsler per år (Helse Sør-Øst), dvs. at det ble utført en morkakeprøve ca. per hver 120 fødende kvinne. Ifølge Medisinsk Fødselsregister (MFR) var det i 2013 33101 fødsler i Helse Sør-Øst. Av disse var 6889 kvinner (20,8 %) på 35 år eller eldre. MFR skiller ikke antall fødsler på mors alder over/under 38 år. Derfor er det i dette estimatet benyttet en grense på 35 år.

I 2013 fikk 106 kvinner på 35 år eller eldre utført morkakeprøve pga. alder og/eller funn ved tidlig ultralydundersøkelse (94 over 38 år + 12 i alderen 35–38 år av totalt 7237 kvinner over 35 år) ved Oslo Universitetssykehus, dvs. ca. 1,5 % av den gravide populasjonen 35 år eller eldre. Av gravide under 35 år fikk 56 utført morkakeprøve pga. funn ved tidlig ultralydundersøkelse, dvs. 0,21 % av den aktuelle populasjonen (56 av 26.212 kvinner).

Hvis hele den gravide populasjonen får tilbud om en ultralydundersøkelse i uke 11–13 må man forvente å utføre invasiv diagnostikk på 3–5 % av populasjonen. De angitte tallene er beheftet med mange feilkilder:

- (a) Noen gravide som får forøket risiko ved tidlig ultralyd vil få utført fostervannsprøve og ikke morkakeprøve. Antall gravide som fikk utført fostervannsprøve på grunnlag av funn ved «villscreening» er ikke beregnet i det materialet vi presenterer ovenfor. Dette antallet er anslått til å være lavere enn de som får utført morkakeprøve.
- (b) Det er ikke tatt hensyn til geografisk fordeling innen Helse Sør-Øst. Man forventer at flere yngre bosatt i Oslo eller Akershus vil få utført ultralydundersøkelse i uke 11–13 enn i andre deler av regionen.

4.6.2 Behov for avklaring

Retningslinjene¹²¹ til bioteknologiloven gir indikasjoner på hvem som kan få tilbud om fosterdiagnostikk. De fleste indikasjonene er klare og konsise, andre gir store rom for tolkninger slik som f.eks. sosial indikasjon.

Faktaboks 4.5 Villscreening

I en fødepopulasjon i Oslo vil litt mindre enn halvparten av de gravide som ikke har tilbud om ultralydundersøkelse i uke 11–13 ha fått utført dette. Ut fra de aktuelle tallene synes det som villscreening ikke medfører et vesentlig antall invasive undersøkelser. Se tabell 4.3 og 4.4. Omfanget av villscreening er vanskelig å vurdere. I en mindre undersøkelse over tre uker høsten 2014 ved OUS-Rikshospitalet og over noen uker våren 2015 ved UNN og ved St Olavs Hospital var det 59 til 85 % som hadde vært til en ultralydundersøkelse tidligere i svangerskapet når de kom til rutineultralyd ved uke 18. Av de som var til undersøkelse ved OUS-Rikshospitalet viste det seg at 45 % av de gravide hadde vært til en undersøkelse på et tidspunkt som kunne passe med tidlig ultralyd som ledd i undersøkelse på mulig kromosomavvik. Imidlertid var det få av disse som endte opp med morkakeprøve eller fostervannsprøve.

Tabell 4.3 Fosterdiagnostikk ved St. Olavs hospital (Trondheim) 2014

	Antall	
KUB > 38 år:	383	
KUB < 38 år:	111	
Fosteravvik ved ultralyd	214	
	Antall	
Invasive prøver:	CVS	Amniocentese
KUB > 38 år:	39	31
KUB < 38 år:	8	5
Ultralydfunn	17	74
Uten KUB-test	0	11 (for seint til KUB)

KUB – kombinert ultralyd og blodprøve (HCG og PAPP-A)

CVS – morkakeprøve (Chorionic villus sampling)

Amniocentese = fostervannsprøve

Tabell 4.4 Fosterdiagnostikk ved Universitetssykehuset Nord-Norge (Tromsø) 2014

Invasiv prøver		Amniocentese
KUB > 38 år	lav risiko	3
	høy risiko	15
KUB < 38 år		0
Ultralydfunn		7
Uten KUB-test		9
Trippeltest, høy risiko		2

Det er etter Helsedirektoratets vurdering behov for å klargjøre indikasjonene for fosterdiagnostikk og hvilke kvalifikasjonskrav som bør stilles til de som utfører slike undersøkelser. Videre er det behov for å tydeliggjøre kravene til informasjon ved de ulike undersøkelsene.

¹²¹ Rundskriv IS-23/2004.

4.7 NIPT – analyse av fritt foster-DNA i den gravides blod

4.7.1 Om NIPT

NIPT er en metode som bruker fritt foster(placenta)-DNA som sirkulerer i mors blod for å undersøke den genetiske sammensetningen av fosteret allerede tidlig i første trimester. Det foster-DNAet som finnes i den gravides blod kalles føtalt DNA. Fordi dette DNAet ikke er inne i celler, kalles det fritt, altså fritt føtalt DNA – ffDNA. Når man ikke utfører morkakeprøve eller fostervannsprøve, kalles undersøkelsen ikke-invasiv, på engelsk Non-Invasive Prenatal Diagnosis, NIPD, eller Non-Invasive Prenatal Test, NIPT.

Det foster-DNAet som finnes i den gravides blod, kommer hovedsakelig fra morkaken, fra de cellene som kalles trofoblaster (syncytiotrofoblaster). Foster-DNA finnes i mors blod fra ca. fire uker. Ved ca. 9–11 uker er rundt 3–15 % av det frie DNAet i den gravides blod DNA fra fosteret. Ved 9–11 uker kan man gjøre undersøkelse av fritt føtalt DNA, og svaret er klart tidlig i svangerskapet. Denne undersøkelsen kan gjøres senere i svangerskapet også, men ulempen er at da har svangerskapet kommet lengre. Det kan være mulig å sekvensere hele genomet til fosteret ved hjelp av ffDNA fra morens blod for å anslå/forutsi risikoen for å utvikle en rekke tilstander og sykdommer senere i livet.

I motsetning til celler fra fosteret, vil DNA fra fosteret bli raskt nedbrutt. Timer til få dager etter fødsel, vil det ikke lenger være mulig å påvise DNA fra fosteret i mors blod. Analysen av fritt foster DNA vil derfor ikke gi problemer hvis den gravide ønsker en tilsvarende undersøkelse i et nytt svangerskap. Det vil ikke være slik at DNA fra forrige svangerskap lager mulighet for feilsvar.

En annen fordel med å undersøke en blodprøve fra den gravide er at det ikke er risiko for spontanabort

Analyse av fritt foster-DNA i mors blod kan brukes til ulike formål:

- 1 Å bestemme fosterets kjønn: Dette kan være aktuelt når fosterdiagnostikk tilbys fordi det er risiko for alvorlig, kjønnsbundet sykdom.
- 2 Å undersøke enkeltgensykdommer: Dette kan være aktuelt når fosterdiagnostikk tilbys fordi det er risiko for alvorlig, arvelig sykdom hos fosteret.
- 3 Å påvise trisomi (unormalt kromosomtall) hos fosteret – i hovedsak trisomi 13, 18 og 21: Dette kan erstatte KUB-testen som i Norge tilbys gravide med risiko for å få barn med kromosomavvik eller utviklingsavvik, i hovedsak trisomier.
- 4 Undersøkelse av Rhesusblodgruppe av foster: Dette er en undersøkelse som er aktuell hvis den gravide er Rh(D)-negativ og risikerer Rh(D)-alloimmunisering.

Nedenfor beskrives de ulike formålene nærmere.

Foreløpig er det bare NIPT for RhD-typing av fostre som er godkjent etter bioteknologiloven.

4.7.2 Regelverk

Ifølge bioteknologiloven § 4-1 omfatter fosterdiagnostikk undersøkelser av føtale celler, foster eller en gravid kvinne der formålet er å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper, eller å påvise eller utelukke utviklingsavvik hos fosteret.

Fosterdiagnostiske undersøkelsesmetoder skal godkjennes av Helsedirektoratet, jf. § 4-2. Godkjenningsordningen er et virkemiddel for å ivareta bioteknologilovens formål.

Formål 1, 2 og 3 for NIPT er fosterdiagnostikk i tradisjonell forstand.

I likhet med formål 1,2 og 3 er analysematerialet ved RhD-typing fritt foster-DNA i blodet til en

gravid, og analysen gir informasjon om genetiske egenskaper ved fosteret. RhD-typingen har et forebyggings- og behandlingsmessig formål og resultatene av denne analysen gir ikke informasjon som utfordrer de etiske normene bioteknologiloven skal ivareta. Analyse av fritt føtalt DNA kan som nevnt også benyttes til andre formål, som utfordrer hensynene bak bioteknologiloven i større grad enn RhD-typingen. På bakgrunn av dette, og fordi undersøkelsen faller innenfor formål som er definert av bioteknologilovens ordlyd «... å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper» har Helsedirektoratet konkludert med at metoden med RhD-typing av fosteret må godkjennes etter bioteknologiloven § 4-2 før den kan tas i bruk. Direktoratet har godkjent metoden for dette formålet, se 4.7.3.

4.7.3 RhD-typing av foster

Rhesus negativ (RhD-) mor, som bærer et rhesus positivt (RhD+) foster har en risiko for å utvikle RhD antistoffer som krysser morkaken og kan forårsake hemolytisk sykdom. Antistoffene vil ødelegge mange av fosterets blodlegemer og gi blodmangel/anemi. Siden en RhD- negativ mor ikke bærer en kopi av genvarianten, kan NIPT brukes til å avgjøre om fosteret har arvet RhD genet fra far. Dersom fosteret er RhD-, kan svangerskapet følges opp etter vanlige rutiner, men dersom fosteret er RhD+ vil tett oppfølging av en fostermedisinsk spesialist være nødvendig. Dersom fosteret utvikler anemi kan intrauterin blodoverføring og/eller fremskynding av fødsel være nødvendig.

RhD-typing hos fosteret ved hjelp av fDNA har vist seg å være svært nøyaktig. Rh-alloimmunisering under svangerskapet kan forebygges ved å administrere anti-D immunoglobulin til kvinner som bærer RhD-positivt foster. Rutinemessige svangerskaps anti-D profylakse for alle RhD-negative gravide kvinner har ikke vært praktisert i Norge. Nylig har selektiv profylakse basert på RhD-genotyping av fosteret blitt anbefalt i

retningslinjene for Norsk gynekologisk forening. Danmark og Nederland har innført dette.

NIPT for RhD-genotyping av foster er tilgjengelig i mange land. Noen virksomheter tilbyr også NIPT for c, E, C Rhesus og Kell antigen sensitive kvinner. NIPT genotyping av fosteret kan utføres så tidlig som 5–7 uker ut i svangerskapet, men Norsk gynekologisk forenings retningslinjer anbefaler for tiden at testen utføres ved uke 25 av svangerskapet, dvs. etter fosterets levedyktighet er nådd, for å unngå etiske kontroverser.

Analyse av fritt føtalt DNA for RhD-typing av foster muliggjør forebygging av en tilstand som kan være livstruende for både mor og barn. Selve undersøkelsen er ikke forbundet med risiko for den gravide eller fosteret.

Kunnskapssenterets konklusjon i metodevurderingen er at NIPT gir en svært treffsikker RhD-typing av fosteret. Norsk gynekologforening har foreslått at metoden blir tatt i bruk slik at gravide kan få forebyggende behandling i uke 29 av svangerskapet, i stedet for dagens praksis som er å gi behandlingen rett etter fødsel eller i nærmere angitte situasjoner.

Helsedirektoratet har godkjent metoden i henhold til bestemmelsene i bioteknologiloven. De regionale helseforetakene har gjennom Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten besluttet at metoden skal tas i bruk.

Av praktiske årsaker må det legges til rette for at virksomheter uten spesialkompetanse på fostermedisin og fosterdiagnostikk kan godkjennes for å rekvirere disse analysene. Helsedirektoratet er innstilt på å finne gode løsninger som kan gjennomføres i praksis, og samtidig ivaretar bioteknologilovens krav.

4.7.4 Kjønnbestemmelse ved arvelig kjønnsbundet sykdom og medfødt adrenal hyperplasi (forstørrende binyrer)

NIPT for klinisk anvendelse ble først utviklet for fastsettelse av kjønn. fDNA fra mors blod kan brukes til å fastslå fosterets kjønn i svangerskap der fosteret er i fare for å få en alvorlig kjønnsbundet tilstand eller medfødt adrenal hyperplasi (forstørrede binyrer).

NIPT for kjønnbestemmelse ved indikasjon er godt etablert og tilgjengelig i flere land. Testen er vist å være pålitelig etter svangerskapets uke 7 og er kostnadseffektivt. Når testen utføres for å påvise alvorlig X-bundet tilstand, hvor bare menn blir påvirket, vil NIPT redusere bruk av invasive tester reduseres betraktelig. Det kan likevel være nødvendig å gjøre en invasiv test for å påvise eller utelukke den aktuelle tilstanden hos et guttefoster.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) har fått i oppdrag å gjøre en metodevurdering av NIPT for kjønnbestemmelse av fostre når det er risiko for en alvorlig kjønnsbundet tilstand hos fosteret. Bestillingen er gitt på bakgrunn av forslag om metodevurdering gjennom Nasjonalt system (se innledningen pkt. 1.6).

4.7.5 Undersøke risiko for alvorlig arvelig monogen sykdom

Enkelte sykdommer kalles monogene sykdommer eller enkeltgen-sykdommer. Ved disse tilstandene forekommer det bestemte varianter eller mutasjoner i ett bestemt gen. Huntingtons sykdom er et eksempel på en slik sykdom. NIPT kan brukes til å undersøke risikoen for alvorlige arvelige sykdommer hos fosteret når spesifikke gensekvenser som forårsaker slik sykdom er kjent.

Dersom det kun er mulig å teste en av foreldrene, vil det være vanskeligere å avklare om barnet er en frisk bærer eller syk ved recessive tilstander (faktaboks 4.6). I praksis må

recessivt virkende gener arves fra begge foreldrene for å komme til uttrykk. I slike tilfelle vil veiledning bli svært viktig. Det vil være aktuelt å bekrefte funn med fostervanns- eller morkakeprøver.

Faktaboks 4.6

Recessiv arv (vikende arvegang på norsk)

Alle mennesker er bærere for noen recessive sykdommer og tilstander. Hvis man har bare ett slikt recessivt arveanlegg, er man frisk bærer. For å kunne bli syk med en recessiv sykdom, må man få arveanlegget både fra mor og far. Hvis barnet på denne måten får to «syke» arveanlegg, får barnet sykdommen. Recessive sykdommer er ofte alvorlige sykdommer. Hvis begge foreldre er bærere, vil i gjennomsnitt en fjerdedel av barna få sykdommen.

Ved dominante sykdommer er det nok å ha ett «sykt» arveanlegg for å bli syk. Halvparten av barna får dette arveanlegget fra den syke forelderen, og blir syke. Dominante sykdommer er ofte mildere eller kommer senere i livet enn recessive sykdommer. Dominante sykdommer kan være ny oppståtte. Da er ingen av foreldrene syke. Det kan likevel være slik at noen celler i mors eggstokker eller fars testikler har samme mutasjon. Sannsynligheten for at et nytt barn skal få samme tilstand, vil typisk være en til to prosent. Slike ny oppståtte sykdommer kan være alvorlige.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) har fått i oppdrag å gjøre en metodevurdering av NIPT ved risiko for alvorlig, arvelig monogen sykdom hos fosteret. Bestillingen er gitt på bakgrunn av forslag om metodevurdering gjennom Nasjonalt system.

4.7.6 Undersøke sannsynlighet for trisomier

I Norge tilbys for tiden fosterdiagnostikk for å beregne risiko for trisomier bare til en utvalgt gruppe av gravide som er 38 år eller eldre ved termin eller som tidligere har hatt et barn med kromosomfeil.

Tradisjonelt har risikovurdering vært basert på indirekte markører for trisomi, f.eks. ultralydmarkører som nakkeoppklaring og biokjemiske markører (PAPP-A, hCG; duotest). Men med NIPT har det vært et grunnleggende paradigmeskifte siden føtal/morkake-DNA i mors blod er det som er direkte ansvarlig for fenotypen av interesse hos fosteret. NIPT som utføres etter svangerskapets uke 9 og 10 har ingen prosedyrerelatert risiko for spontanabort, og har en høyere sensitivitet og spesifisitet for trisomi 21 enn noen annen trisomi test. Testing for trisomier kan også utføres i tvillingsvangerskap og i svangerskap unnfanget ved bruk av assistert befruktning.

NIPT har en lav falsk positiv rate for påvisning av trisomi 13 (Patau syndrom), trisomi 18 (Edwards syndrom) eller trisomi 21 (Downs syndrom) sammenlignet med konvensjonell screening ved hjelp av biokjemi og ultralydabildning (KUB-test)¹²². Hvis sannsynligheten er lav for at en gravid kvinne har et foster med en trisomi, vil en undersøkelse for trisomi ha lavere utsagnskraft enn hvis hun i utgangspunktet har en høyere sannsynlighet for å ha et foster med trisomi. Denne utsagnskraften kalles positivt prediktiv verdi. Den positive prediktive verdien blir altså lavere når utsagnssannsynligheten for tilstanden er lavere. Antallet falske positive tester øker. Det betyr at en kvinne kan få beskjed om at hun har et foster med trisomi, mens det faktisk ikke er tilfelle. Dette er ikke noe spesielt for undersøkelsen med fritt føtalt DNA. Dette gjelder alle medisinske undersøkelser. Konsekvensen blir at en undersøkelse med fritt

føtalt DNA som tilsier at fosteret har en trisomi må følges opp med en morkakeprøve eller en fostervannsprøve (hvis kvinne ønsker det). Motsatt vil en negativ prøve – en prøve som sier at fosteret ikke har en trisomi være enda sikrere hvis sannsynligheten for at fosteret hadde en trisomi var lav i utgangspunktet.

Den diagnostiske nøyaktigheten til NIPT vil neppe overstige nøyaktigheten til morkakeprøver siden ffDNA i mors sirkulasjon i hovedsak kommer fra morkaken.

Per i dag kan NIPT ikke erstatte DNA basert trisomi test basert på morkakeprøve eller fostervannsprøve helt ettersom metoden ikke har tilsvarende diagnostisk nøyaktighet og mulighet til å detektere like mange avvik som med de konvensjonelle teknikkene.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) har fått i oppdrag å gjøre en metodevurdering av NIPT for trisomier. Bestillingen er gitt på bakgrunn av forslag om metodevurdering gjennom Nasjonalt system.

4.7.7 Genomsekvensering av fritt føtalt DNA

I nær fremtid vil det sannsynligvis være mulig å sekvensere hele fostergenomet eller alle kjente sykdomsgener ved hjelp av ffDNA fra mors blod. Et bredt spekter av genetiske tilstander hos fosteret kan potensielt bli diagnostisert ved hjelp av denne metoden. Dette vil være etisk kontroversielt.

Det vil trolig være dyrt per i dag, men kostnadene kan raskt bli redusert.

4.7.8 Behov for KUB-test og/eller ultralydundersøkelse ved ev. innføring av trisomitesting ved NIPT

Presset på tidlig ultralydundersøkelse blir kanskje uforandret, selv om målrettet NIPT for kromosomavvik skulle bli tilgjengelig for gravide i Norge. De gravide skaffer seg i større grad

¹²² Bianchi DW et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. NEJM 2014, 370(9):799–808.

informasjon om hvilke muligheter som finnes. Som i dag forventes det at gravide vil se barnet sitt, og mange ønsker en tidligst mulig bekreftelse på at alt står bra til.

Fostermedisinerne vil på sin side ønske å benytte tidlig ultralyd ikke bare som en teknologi for å berolige mor, men også som en teknologi for å avdekke risikosvangerskap. I slike tilfeller kan ultralydteknologien utgjøre en forskjell og bidra til bedre medisinsk oppfølging. Om en tidlig ultralydundersøkelse i tillegg til rutineultralyden i uke 18 skal foretas, vil fremdeles være et aktuelt spørsmål i overskuelig fremtid, helt uavhengig av debatten om testing for trisomi 21. Hvis NIPT innføres bør ultralydundersøkelse i uke 11–13 fortsatt være et fosterdiagnostisk tilbud. Denne undersøkelsen har et bredere fokus, og målet er ikke primært å finne trisomier.

Mange av kvinnene som undersøkes ved NIPT vil få et svært sikkert svar om at fosteret ikke har en trisomi. En del av disse kvinnene ville ellers ha gjennomgått en invasiv undersøkelse (fostervannsprøve eller morkakeprøve), og ville ha løpt en spontanabortrisiko på en halv prosent. En av to hundre gravide som gjennomgår fostervannsprøve eller morkakeprøve vil altså få en spontanabort som ellers ikke ville ha skjedd. Det bemerkes at en ny oversiktsstudie har vist lavere risiko for spontanabort på 0,1 % ved fostervannsprøve og 0,2 % ved morkakeprøve¹²³.

Hvis undersøkelsen med fritt føtalt DNA var feil (falsk positiv), og det kom en spontanabort etter en oppfølgingsundersøkelse med morkakeprøve, ville det kunne medføre å miste et sannsynligvis ønsket svangerskap. Mange feilsvar (falsk positive) vil føre til mange morkakeprøver. En halv prosent av disse vil ende med

spontanabort. Noen av disse spontanabortene vil være fostre uten den aktuelle genfeilen/kromosomfeilen.

Til tross for at det fortsatt må redegjøres bedre for den kliniske effekten av testen, er det land som har tilbud om KUB-test/ultralydundersøkelse i uke 11–13 som vurderer å erstatte disse med NIPT.

4.7.9 Ulike modeller for bruk av NIPT i kombinasjon med eller istedenfor KUB?

NIPT har nå blitt validert i flere store studier både i populasjoner med høy og lav risiko. Selv om debatten om kostnadseffektivitet fortsetter, blir testen stadig billigere. Det er derfor sannsynlig at NIPT blir det foretrukne alternativet for å undersøke risiko for trisomier. Det er imidlertid viktig å ha retningslinjer for å kvalitetssikre og standardisere tjenesten, og tilbudet bør være ensartet i hele landet.

Ultralyd i første trimester gir en generell undersøkelse av fosteret og sammen med blodprøver kan man på bakgrunn av ultralydfunn predikere sannsynligheten for noen komplikasjoner senere i svangerskapet. Det er også viktig å vite om det er et enkelt eller flerlingesvangerskap når man skal vurdere resultat av NIPT.

Nedenfor skisseres 3 ulike modeller for mulig bruk av NIPT for trisomier. I fagmiljøet er det uenighet om bruken av de ulike modellene med begrunnelse i at NIPT først og fremst er rettet mot å finne trisomier.

4.7.9.1 Modell 1: Konvensjonell KUB etterfulgt av NIPT til utvalgte grupper

Gravide med aldersindikasjon tilbys konvensjonell undersøkelse for trisomi (f.eks. KUB-test) i utgangspunktet, og de med moderat risiko for trisomi over et prespesifisert cut-off nivå tilbys NIPT, og eventuelt en invasiv test for å bekrefte unormalt funn (f.eks. ved risiko for trisomi mellom 1/50 og 1/1000). Et slikt regime

¹²³ Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16–26.

vil redusere antall invasive prøver. En positiv NIPT må bekreftes ved invasive prøver. Det er også å bemerke at tidlig ultralyd (som inngår i KUB-testen) kan indikere eller påvise alvorlige strukturelle avvik hos fosteret.

4.7.9.2 Modell 2: NIPT som en primærtest

Gravide kvinner kan tilbys NIPT i stedet for KUB. Det er vist at NIPT er bedre enn KUB-test for å påvise trisomi 21¹²⁴. Invasiv test (morkakeprøve eller fostervannsprøve) for å bekrefte diagnosen blir tilbudt de med unormale NIPT resultater.

NIPT kan benyttes til å diagnostisere ubalanserte translokasjoner, enten ved å gjøre spesialdesignet MLPA, eller ved eksomsekvensering slik at NIPT kan benyttes til å undersøke en lang rekke tilstander.

Om NIPT kan brukes effektivt som primærtest for trisomier uten ultralyd er ikke vurdert.

4.7.9.3 Modell 3: Ultralydundersøkelse i uke 11–13 sammen med NIPT

Det gis både ultralydundersøkelse og NIPT (men ikke KUB). NIPT for trisomi vil ha et klart formål i utgangspunktet.

Oppsummering

Fagmiljøet er delt i synet om hvorvidt undersøkelse med fritt føtalt DNA skal være en primærtest. Men der undersøkelsen avdekker trisomi er det enighet om at resultatet skal følges opp/bekreftes med en annen undersøkelse. Denne undersøkelsen ville vært en morkakeprøve, eller en fostervannsprøve.

4.7.10 Situasjonen for undersøkelse med fritt føtalt DNA (NIPT) og behov for regulering

Gynekologisk avdeling (Kvinneklinikken) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge har søkt om

å sende blodprøver fra gravide kvinner som har høy risiko for å ha foster med trisomi for undersøkelse på fritt føtalt DNA for trisomier til utlandet.

Mange kvinner og par får i dag gjort denne undersøkelsen privat i utlandet, og betaler selv de ca. 2000–4000 kronene undersøkelsen koster. Det er flere firmaer som tilbyr dette. Det er også mulig å få gjort undersøkelsen i andre lands offentlige helsetjeneste mot betaling. Noen universitetssykehus i Sverige og Danmark jobber allerede med samarbeidsavtaler mellom seg og laboratorier i andre land om bruk av deres bioinformatiske verktøy. Spørsmålet vil da være om det vil være mulig å begrense tilgang på NIPT for trisomier i praksis.

I Norge ønsker man å ha oversikt over hvordan fosterdiagnostikk utføres og hvilke konsekvenser den får. Både NIPT og fosterdiagnostiske ultralydundersøkelser er regulert av bioteknologiloven. Dette gir myndighetene rett til å be om rapportering fra de fostermedisinske sentrene. NIPT er en enkel blodprøve fra den gravide, og det er lett å sende denne prøven til utenlandske laboratorier. NIPT er i denne sammenhengen først og fremst en test som er rettet mot å finne trisomier. Men man trenger et system som kan veilede kvinnene om prøveresultatet. Hvis myndighetene ønsker å regulere denne diagnostikken, bør det gjøres gjennom lov og forskrifter for å være effektivt.

Oppsummering NIPT

- De invasive undersøkelser som brukes i dag (morkakeprøve og fostervannsprøve) medfører en økt abortrisiko på en halv prosent.
- Undersøkelse med blodprøve (duotest) og ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring, gir et sannsynlighetssvar, ikke et sikkert svar.
- Undersøkelse av fritt føtalt DNA (NIPT) i den gravides blodprøve kan gjøres fra svangerskapsuke 9–11.
- NIPT gir et svar med høy grad av sikkerhet.

¹²⁴ Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *The New England journal of medicine* 2015; **372**: 1589–1597.

- NIPT medfører ingen økt abortrisiko.
- Ved NIPT kan man undersøke for trisomier (trisomi 13, 18 og 21), for mikrodelesjonssyndromer og mikroduplikasjonssyndromer, og for noen arvelige sykdommer.
- NIPT kan tilbys som screening. Kostnadseffektiviteten er ikke evaluert.
- NIPT kan ikke erstatte ultralydundersøkelse, men kan erstatte nakkeoppklaring (NT-måling) og duotest rettet i mot screening for trisomier.
- NIPT kan tilbys kvinner som har fått påvist moderat risiko for trisomier ved ultralyd eller KUB-test.
- Funn ved NIPT må bekreftes med invasiv prøve.

4.7.11 Erfaringer fra andre land: Sverige og Danmark

Få europeiske land har tilbud om test for trisomier til alle gravide. Resultatene fra et slikt tilbud har nylig blitt publisert fra Danmark¹²⁵. Denne studien viser at bruk av KUB-test er > 90 % på landsbasis og tyder på at gravide i Danmark ønsker trisomitesting. Sensitiviteten for trisomi 21 varierte mellom 82–90 % i løpet av 2008–2012 med en falsk positiv rate på 3,6 til 4,7 % (kvinner med risiko høyere enn 1:300 ble tilbudt invasiv testing med morkakeprøve eller fostervannsprøve).

I Sverige har bare noen fylker tilbud om trisomitest til alle gravide. Ifølge en fersk rapport, bor mer enn halvparten av alle gravide

kvinner i fylker hvor KUB-test ikke tilbys eller tilbudet er basert på alder¹²⁶.

En svensk studie¹²⁷ som evaluerte kostnadseffektiviteten av ulike testmetoder første trimester, viser at det å tilby NIPT basert på risiko estimert fra mors serumbiokjemi alene og uten måling av nakkeoppklaring, ville gi tilsvarende resultater som ved en full KUB-test for å finne foster med trisomi. Dette kunne redusere behovet for avansert ultralydundersøkelse av sertifisert kompetent personell for 54 % av kvinnene og holde samme oppklaringsprosent på 88 %. Imidlertid var NIPT ikke et kostnadseffektivt alternativ når det skulle brukes som en «reserve test».

Ellers utføres det studier i Nederland og England, Den nederlandske studien heter TRIDENTstudien: «Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing»¹²⁸. Den engelske studien¹²⁹ er utført under NHS/ National Health Service.

4.8 NIPT-tester direkte til forbrukerne

Når en test tilbys direkte til forbrukeren uten at helsepersonell er involvert, kalles denne testen en «selvtest» (Direct to Consumer Testing). Det er en realitet at NIPT blir brukt som en selvtest i enkelte land. Det er sterkt behov for regler og etiske retningslinjer på dette området.

¹²⁵ Ekelund CK, Petersen OB, Jørgensen FS, Kjaergaard S, Larsen T, Olesen AW, Skibsted L, Skovbo P, Sommer S, Sperling L, Stavstrup B, Størup B, Zingenberg H, Uldbjerg N, Miltoft CB, Noergaard L, Wulff CB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Research Group. The Danish Fetal Medicine Database: establishment, organization and quality assessment of the first trimester screening program for trisomy 21 in Denmark 2008–2012. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Jun;94(6):577–83.

¹²⁶ Ingvoldstad C, Georgsson Öhman S, Lindgren P. Implementation of combined ultrasound and biochemistry for risk evaluation of chromosomal abnormalities during the first trimester in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 Sep;93(9):868–73.

¹²⁷ Conner P, Gustafsson S, Kublickas M. First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Apr;94(4):368–75.

¹²⁸ <http://www.emgo.nl/research/quality-of-care/research-projects/1451/trident-study-trial-by-dutch-laboratories-for-evaluation-of-non-invasive-prenatal-testing-nipt/background/>

¹²⁹ <https://www.genomeweb.com/clinical-sequencing/uk-netherlands-report-findings-national-nipt-studies-eshg-conference>

I dag tilbyr flere selskaper NIPT tjenester, for eksempel BGI (Nifty), Natera (Panorama), Ariosa (Harmony), Illumina (Verifi) og Sequenom (Materniti21). Retningslinjer og tilbud om hva som kan bli testet, varierer avhengig av teknologien som brukes.

En viktig sak er å kreve at alle selskaper som tilbyr NIPT opptrer ansvarlig, og gir nødvendig og tilstrekkelig informasjon til forbrukerne av tjenesten. Kommersielle interesser må vike for hensynet til pasienten, og selskaper må sørge for veiledning til pasienter og bekreftelse av diagnoser ved både positive og negative resultater av invasive tester. Dette er spesielt viktig hvis svangerskapsavbrudd kan være aktuelt.

Det er viktig å være klar over at sterke kommersielle interesser er involvert. Markedet domineres av fem store firmaer (et i Kina, fire i USA). Man bør tenke på hvordan overgangen fra «Direct to consumer»-aspektet til det offentlige blir. Så langt vi er bekjent er det ingen andre land som har tatt dette i bruk på nasjonalt nivå, derimot på klinikknivå.

4.8.1 Regler ved testing i utlandet

Det ser ut til at i de fleste land hvor testen er lett tilgjengelig, blir gravide enten henvist til eller oppsøker sentrene som tilbyr NIPT tjenester på eget initiativ. I de fleste tilfeller synes det å være en slags ordning for rådgivning eller veiledning før og etter at testen er utført, enten hos en genetisk veileder eller en lege. En ultralydundersøkelse tilbys vanligvis for å bekrefte fosterets levedyktighet, antall fostre og hvor langt svangerskapet har kommet, etter at en blodprøve er tatt. Prøvene blir vanligvis sendt til USA eller Kina for analyse, og resultatene kan være tilgjengelige i løpet av 10 dager.

4.8.2 Regler hvis test selges direkte til gravide

Pre og post-test rådgivning må være obligatorisk. En andel (3–5 %) av prøvene gir

ikke konkluderende svar og en del utredning gjenstår¹³⁰. Disse må ta fornyet blodprøve som vil forsinke prøveresultatet, evt. er det bare mulig å få et svar ved å ta en invasiv test. En positiv test må verifiseres av en invasiv test i alle tilfeller før et eventuelt svangerskapsavbrudd. Men dette vil være svært vanskelig om ikke umulig for myndighetene å ha kontroll på, da man kan få tilsendt testsett, få svar på under en uke og svar på epost til enten sin lege eller hjem for en pris på rundt 200–300 Euro.

4.9 Farskapstesting på fosterstadiet

Farskapstesting på fosterstadiet er regulert i bioteknologiloven § 4-6. Bestemmelsen gir et generelt forbud mot slike undersøkelser, men forbudet gjelder ikke når svangerskapet kan være resultat av et seksuallovbrudd.

Faktaboks 4.7 Farskapstesting

Det biologiske farskapet til et barn kan bestemmes ved å utføre en DNA-test av prøver fra barn, mann og eventuelt mor. Når mor, barn og mulig far testes, vil resultatene av DNA-analysene som benyttes enten vise at han ikke er far eller støtte hans farskap med en betydelig sannsynlighetsovervekt (større enn 1 000 000 : 1). Det vil si at analysen alene gir en sjanse for farskap større enn 99,999 %.

Ved bestilling av DNA-test legges det til grunn at alle som skal delta har samtykket i utredningen.

¹³⁰ Borrell A, Stergiotou I: Cell free DNA testing: inadequate implementation of an outstanding technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:508–511.

4.9.1 Forslag til endringer – Farskapsutvalgets utredning

I NOU 2009: 5 «Farskap og annen morskap» foreslo Farskapsutvalget å oppheve forbudet, og tillate farskapstesting på fosterstadiet, etter 12. uke. Utvalget mente det er viktig for kommende foreldre å få kunnskap om hvem som er barnets far så tidlig som mulig i svangerskapet. Hvis kvinnen er usikker på hvem som er barnets far, kan hun velge å ta abort for sikkerhets skyld. Derfor kan mulighet for farskapstesting virke abortforebyggende.

Helsedirektoratet gikk i sin høringsuttalelse mot Farskapsutvalgets forslag om å endre reglene for farskapstesting på fosterstadiet, dvs. åpne for testing etter 12. uke selv om det ikke foreligger et seksuelt overgrep. Helsedirektoratets begrunnelse var blant annet at forslaget var mangelfullt utredet. Utvalget drøftet ikke konsekvensene av en farskapstesting i situasjoner hvor kvinnen er usikker på hvem som er far: det er ikke tilstrekkelig å teste materiale fra fosteret – det må sammenlignes med materiale fra mulige fedre – i det minste fra den kvinnen ønsker er far til barnet. Aktuell(e) far(fedre) må nødvendigvis informeres om usikkerheten i forbindelse med at det innhentes materiale til farskapstesting.

Farskapsutvalget foreslo også en presisering som innebærer at farskapstesting kan foregå før 12. uke når graviditeten kan være resultat av et overgrep. Helsedirektoratet støttet denne delen av forslaget og uttalte i høringen at det er gode grunner for at farskapstesting i situasjoner hvor graviditet kan være resultat av et overgrep kan utføres før 12. uke av svangerskapet. Abort tidlig i svangerskapet antas å være mindre belastende for kvinnen enn abort senere i svangerskapet. Kvinnen er allerede i en vanskelig situasjon pga. overgrepet, og trolig vil behandling av abortspørsmål i abortnemnd være en tilleggsbelastning.

4.9.2 Farskapstesting ved hjelp av NIPT

Risiko for spontanabort etter fostervannsprøve og morkakeprøve angis å være ca. 0,5%. Dette anslaget bygger på delvis historiske data. Nyere analyser har vist lavere risiko på ca. 0,1 % etter fostervannsprøve og 0,2 % etter morkakeprøve¹³¹. Nå er det vist at det er mulig å gjøre farskapstesting på fritt foster-DNA i mors blod, altså NIPT med formål å teste farskap. Vi antar at dette ikke omfattes av bioteknologilovens vilkår for bruk av fosterdiagnostikk, med bakgrunn i at formålet med fosterdiagnostikk er å undersøke genetiske egenskaper ved fosteret eller påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik. En nærmere presisering av dette i loven kan være hensiktsmessig. NIPT for bestemme farskap er likevel omfattet av forbudet, jf. § 4-6.

Forskningsartikler viser noe ulike resultater om metodens nøyaktighet: I en studie er metoden prøvd ut på 20 gravide i svangerskapsuke 6 til 21 (fostre i gestasjonsalder 6 til 21 uker). Testen identifiserte biologisk far som riktig far i alle testene. Samme test ble gjort mot et stort panel med nesten 2000 kontrollpersoner. I 99,95 % av tilfellene ekskluderte testen den aktuelle mannen som far, i 0,05 % var testen ikke konkluderende¹³². En annen studie viser resultatene fra test av 30 gravide i svangerskapsuke 12–36 (fostre i gestasjonsalder 12–36), der 20 var gravide med guttefostre og 10 kontroller med jentefostre. Resultatene viste at test markører på Y-kromosomet identifiserte rett far til alle guttefostre, med en sikkerhet på mellom med mellom 95,70 % og 99,98 %¹³³.

Det er ikke gjort omfattende litteratursøk for å belyse dette. Det er behov for mer kunnskap for

¹³¹ Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.

¹³² Ryan et al. *Genetics in Medicine* vol. 15 nr. 6, 2013.

¹³³ Barra et al. *Forensic Science International: Genetics*. 15, 2015.

å kunne vurdere om denne metoden skal tas i bruk i de tilfellene der det er aktuelt å gjøre farskapstesting på fosterstadiet.

Tilbudet om farskapstesting på fosterstadiet finnes allerede i form av NIPT-tester som kan bestilles over Internett.

4.10 Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk (se også 5.2.12)

4.10.1 Bioteknologiloven

Helse- og omsorgstjenestens informasjonsplikt overfor pasienter er regulert flere steder i helselovgivningen og bestemmelsen om informasjon og genetisk veiledning må ses i sammenheng med disse reglene. En sentral bestemmelse er pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2 om at pasienter har en generell rett til informasjon om sin egen helsetilstand, helsehjelpen og mulige risikoer og bivirkninger. Regelverket stiller også noen krav til informasjonens form og det fremgår blant annet av pasient- og brukerrettighetsloven § 3-5 at informasjonen skal være tilpasset mottakerens individuelle forutsetninger som alder, modenhet, erfaring og kultur- og språkbakgrunn. Informasjonen skal gis på en hensynsfull måte og personellet skal så langt som mulig sikre seg at mottakeren har forstått innholdet og betydningen av opplysningene.

Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk er regulert i bioteknologiloven § 4-4. Bestemmelsen regulerer både den generelle informasjonsplikten og genetisk veiledning.

Loven omtaler to viktige situasjoner

- Veiledning før den gravide velger, eller ikke velger, å få gjort en fosterdiagnostisk undersøkelse. Genetisk veiledning skal gis for å gjøre kvinnen/paret i stand til å gi informert samtykke.

- Veiledning etter at den gravide har fått svar på undersøkelsen.

Når undersøkelsen viser at fosteret kan ha en sykdom eller et utviklingsavvik, skal kvinnen eller paret gis informasjon og genetisk veiledning om den aktuelle sykdommen eller funksjonshemmingen, samt om gjeldende rettigheter og aktuelle hjelpetiltak.

4.10.2 Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk

Målet med informasjonen og veiledningen før eventuell fosterdiagnostikk er å gi kunnskap slik at kvinnen/paret kan gjøre et informert valg, om hun/de ønsker fosterdiagnostikk eller ikke. Det må informeres om hva som kan, og ikke kan, avdekkes ved undersøkelsesmetoden. Det er ofte stramme tidsfrister og kvinnen/paret har ikke god tid på å bestemme seg. Dette gjør prosessen særlig krevende.

I genetisk veiledning/informasjon ved fosterdiagnostikk skal den som veileder/informerer

- forklare hva man kan finne ut ved en undersøkelse tidlig i svangerskapet
- forklare hvordan gynekologen gjør en morkakeprøve eller fostervannsprøve
- forklare hva laboratoriet kan finne ut av undersøkelsene (som blir gjort på den gravides blodprøve, eller ved undersøkelse av celler fra fostervannsprøve eller morkakevev)
- forklare hva som kan være valgmuligheter ved et eventuelt dårlig svar (videre undersøkelser, tilrettelegging av fødsel, abort).

Kvinnen/paret skal før undersøkelsen forklares at tilbudet er frivillig, hvilken risiko som er forbundet med gjennomføringen av undersøkelsen -bivirkninger og begrensninger (abortrisiko, sensitivitet og spesifisitet).

Hvis undersøkelsen er ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring og duotest (KUB) på blodprøve fra den gravide, får den gravide i dag snakke med en jordmor eller genetisk veileder, eventuelt en gynekolog.

Hvis indikasjonen er en arvelig eller mulig arvelig tilstand eller sykdom i familien, vil den gravide få snakke med en lege med spesialisering i medisinsk genetikk, en genetisk veileder, eller en overlege i medisinsk genetikk. Forholdsvis mange kvinner og par som kommer til veiledning har spørsmål av denne typen, hvor de bekymrer seg om en sykdom i familien.

4.10.3 Veiledning før det er gjort noen undersøkelse

Før veiledningen må veileder avklare bakgrunnsopplysninger om familien, sette seg inn i journalopplysninger, og gå gjennom resultatet av tidligere undersøkelser i familien, dersom dette er gjort.

Veilederen må vurdere undersøkelser som er gjort, vurdere metodebegrensninger i undersøkelsene, og vurdere om det er behov for å gjøre supplerende undersøkelser. Vurderingen av undersøkelser og undersøkelsesresultater blir gjort delvis på bakgrunn av veilederens egen erfaring og kunnskap, delvis i samarbeid med laboratoriet, og delvis på bakgrunn av litteratursøk og søk i databaser.

Veilederen sammenfatter informasjonen om pasienten, pasientens familie, resultatet av undersøkelsene, og den samlede informasjonen formidles til pasienten. Dette innebærer å forklare vanskelige medisinske forhold på en enkel måte, f.eks. recessiv arvegang, utsagnskraft av funn ved ultralydundersøkelser, translokasjoner (strukturelle kromosomfeil) o.l. Veilederen må gjenta, og forsikre seg om at pasienten har forstått. Veileder må ofte bruke tid på å forstå hvordan den gravide/paret har det, hva hun/paret vet på forhånd og hvilke forventninger hun/paret har til undersøkelsen. Veilederen må forklare hva det betyr for den

som veiledes å gjennomgå fosterdiagnostikk og hva svaret på undersøkelsen kan bety. Valg som må tas er ofte av eksistensiell og irreversibel karakter. Informasjon om risiko er en viktig del av den genetiske veiledningsprosessen.

Det er krevende å forklare risiko. For pasienten vil ofte forståelsen av risikovurderingen være av avgjørende betydning for de valg som tas.

4.10.4 Veiledning og oppfølging etter at resultat av den fosterdiagnostiske undersøkelsen er kjent

For kvinner som har en alvorlig, arvelig sykdom i familien, vil risikoen for at fosteret har denne sykdommen, være opptil 25 %, og i noen tilfelle 50 %.

En kvinne/et par kan, ved et dårlig svar, komme i en situasjon hvor de må velge mellom å søke om abort, eller å føde et barn med en alvorlig tilstand. De kan få beskjed om at det er økt risiko for en alvorlig tilstand. De kan måtte velge mellom å leve med den økte risikoen, eller f.eks. få gjort ytterligere undersøkelser med f.eks. en morkakeprøve hvor spontanabortrisiko er på en halv prosent.

Kvinnen/paret som har fått et svar om en alvorlig tilstand hos fosteret, får tilbud om en samtale med en medisinsk genetiker for å gå igjennom svaret og hva svaret innebærer. Det vil ofte være aktuelt å snakke med en gynekolog med tanke på fødsel, og en barnelege med tanke på oppfølging etter at barnet er født. I noen tilfelle kan det være aktuelt for kvinnen/paret å få tilbud om samtale med en psykolog/psykiater.

Noen kvinner og par velger å fortsette svangerskapet selv om fosteret har et alvorlig avvik. Mange kvinner/par velger å søke om abort etter at de har fått beskjed om at fosteret har en kromosomforandring, eller en alvorlig sykdom. De får tilbud om en oppfølgingssamtale fra ca. åtte uker etter svangerskapsavbruddet, hvis de velger abort.

Kvinnene og parene bør få tett oppfølging i svangerskapet og de trenger støtte både i svangerskapet, omkring fødselen og etter at barnet er født. Det vil oftest være best å føde ved et sykehus med en barneavdeling.

For den som gir den genetiske veiledningen, er det viktig at kvinnen/ paret får hjelp til å ta en avgjørelse som er basert på riktige forutsetninger, riktige antagelser om fremtidig sykdom hos fosteret/ barnet, og hvor sykt barnet vil bli. Motsatt må de få vite om hvilke muligheter barnet vil kunne ha for å leve med sykdommen, og hva slags hjelpe- og støttetilbud familien og barnet kan få. Å søke om abort er aldri en lett avgjørelse. Det brutale ved dette valget er at avgjørelsen er et ja/nei spørsmål. Det er ingen angrefrist.

De fleste alvorlige tilstandene påvist ved fosterdiagnostisk undersøkelse innebærer et strukturelt avvik, for eksempel hjertefeil hos fosteret. Ved disse tilstandene koordineres den videre veiledningen av spesialister innen fostermedisin (dvs. spesialister i fødselshjelp med spesialkunnskap og ferdigheter innen bruk av ultralyd og med kunnskap om medfødte avvik) med bidrag fra genetiker, spesialister i barnemedisin og barnekirurgi og evt. andre spesialiteter avhengig av hvilke tilstand som foreligger. De samme fagpersonene kan også være involvert i det diagnostiske arbeidet. Dette innebærer at både den diagnostiske utredningen og den etterfølgende veiledningen er et team-arbeid hvor flere spesialister er involvert. Det krever en infrastruktur svarende til et regionsykehus for å ivareta dette på en god måte.

Å få påvist et fosteravvik påfører den gravide og hennes partner et betydelig stress¹³⁴. Reaksjonene er målt til å være like uttalte som ved å få alvorlige kreftdiagnoser eller etter

voldtekt. Den gravide er i en situasjon hvor hun skal ta viktige avgjørelser i løpet av et begrenset tidsrom. Dette stiller store krav til den som skal veilede når det gjelder å nå frem med riktig informasjon og i empatisk kommunikasjon. Psykologer og sosionomer blir involvert i dette arbeidet etter behov. Flere norske forskningsprosjekter har gjennomført studier omkring disse stressreaksjonene. Det er kjent bl.a. at stressreaksjonene er avhengig av svangerskapsalder ved diagnose, alvorlighet av diagnosen og hvor stor usikkerhet som er knyttet til diagnosen¹³⁵. Reaksjonene vil avta i løpet av det første halvåret etter fødselen, men vil da være avhengig av helsetilstanden til barnet¹³⁶.

4.10.5 Hvordan skal genetisk veiledning organiseres?

Det foreligger et svært begrenset omfang av evalueringsstudier som gir klart grunnlag for å avgjøre hvilken metode for informasjon om fosterdiagnostikk som er best egnet¹³⁷. De studiene som er utført har dessuten til dels sprikende resultat. Det er for eksempel beskrevet at skriftlig informasjon og video ikke gir godt nok kunnskapsgrunnlag for kvinnen til å kunne foreta valg¹³⁸, at det er for lite informasjon om f.eks. Down syndrom, og at det er vanskelig å forstå sannsynlighetsberegning¹³⁹. En annen studie viser at 92 % gjennom en

¹³⁴ Kaasen A, Helbig A, Malt UA, Næs T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. BJOG 2010;117: 1127–1138.

¹³⁵ Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Næs T, Skari H, Haugen G. Acute maternal dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of fetal structural anomaly. BJOG 2010;117(9):1127–38.

¹³⁶ Skari H, Malt UF, Bjørnland K, Egeland T, Haugen G, Skreden M, Dalholt Bjørk M, Bjørnstad Ostensen A, Emblem R. Prenatal diagnosis of congenital malformations and parental psychological distress – a prospective longitudinal cohort study. Prenat Diagn 2006;26:1001–1009.

¹³⁷ Skjoth, M. M., et al. 2015, Providing information about prenatal screening for Down syndrome: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 94(2):125–32.

¹³⁸ Green, J. M., et al. 2004, Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. Health Technol Assess 8(33):iii, ix-x, 1–109.

¹³⁹ Dahl, K., et al. 2006, Informed consent: providing information about prenatal examinations. Acta Obstet Gynecol Scand 85(12):1420–5.

skriftlig informasjon hadde fått klar og tilstrekkelig informasjon om Down syndrom¹⁴⁰. Disse evalueringene av ulike informasjonsmetoder vil både avspeile kvaliteten på informasjonsmaterialet og selve metodens styrke eller svakhet.

Det er rimelig å anta at «én til én» veiledning er den beste metoden for å sikre at den gravide foretar et informert valg om fosterdiagnostikk. Dersom fosterdiagnostikk ønskes utført f.eks. på grunn av den gravides alder, vil informasjonen være av mere generell art og vil kunne bli gitt gjennom et nettsted, i gruppe, i en video, i en informasjonsbrosjyre eller ved en kombinasjon av noen av disse. Den metoden man velger å benytte for denne informasjonen bør kvalitetssikres og det bør være en instans hvor disse kvinnene kan henvende seg for å få mere informasjon eller forklaring dersom de har behov for dette.

I land som har innført fosterdiagnostikk for alle som ønsker det, har det vært argumentert for at det har ført til en økt kunnskap i befolkningen om undersøkelsen, uten at dette grunnlaget har vist seg tilstrekkelig for et informert valg¹⁴¹.

4.10.6 Genetisk veiledning ved fosterdiagnostikk i framtida

Hvis det ikke skjer en forandring enten i bestemmelsene om hvem som kan få tilbud om fosterdiagnostikk, eller i hvilke metoder man bruker, kunne man tenke seg at veiledningen fortsatt skjer som i dag.

Hvis forutsetningene endres, vil det mest sannsynlig ha betydning for kvinner som i dag får tilbud om fosterdiagnostikk på aldersindikasjon. Man kan da tenke seg flere muligheter:

- Alle gravide får tilbud om fosterdiagnostikk ved hjelp av ultralyd og blodprøver (KUB) for å påvise flerlingesvangerskap, for å undersøke med tanke på alvorlige fosteravvik og for å undersøke sannsynligheten for kromosomavvik.
- NIPT blir innført som en primær fosterdiagnostisk metode for å påvise foster med trisomier hos kvinner med aldersindikasjon.
- NIPT blir innført som en sekundær fosterdiagnostisk metode der NIPT er en oppfølgingstest etter ultralyd for de som er over 38 år og/eller har høyere risiko.

Hvem skal veilede/informere?

Hvis aldersgrensen for fosterdiagnostikk utvides, vil det kreve en omfattende økning av kapasiteten for å gjennomføre veiledning slik det blir gjort i dag.

Man kan også vurdere om noe av dagens veiledning kan gjøres ved de medisinske genetiske avdelingene, men det meste av veiledningen vil måtte gjøres av andre, for eksempel fastleger/allmennpraktikere og jordmødre. Dersom informasjonen som gis skal være tilstrekkelig for et informert valg, må systemet kvalitetssikres. Dette vil kreve betydelig ressurser bl.a. til opplæring.

Kvinner og par med risiko for kjente arvelige/genetiske tilstander bør fremdeles veiledes ved medisinske genetiske avdelinger.

Kurs for fastleger, jordmødre

For å gjennomføre veiledning ved fastleger/jordmødre, må det organiseres **kurs**. Det må avklares hvem som skal ha ansvar for dette.

Nettside

Det kan være aktuelt å opprette en **nettside** som inneholder grunnleggende kvalitetssikret informasjon om fosterdiagnostikk, kontaktinformasjon for pasientorganisasjoner for mennesker med genetiske sykdommer og

¹⁴⁰ Muller, M. A., et al. 2006, Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 26(2):105–11.

¹⁴¹ Dahl, K., et al. 2011, First-trimester Down syndrome screening: pregnant women's knowledge. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(2):145–51.

tilstander, og ofte stilte spørsmål (FAQ). Det er også viktig å informere om det som ikke kan påvises gjennom fosterdiagnostikk. Ingen kan få en 100 % garanti for å få et friskt barn!

Hvis betydelig flere kvinner får tilbud om, og ønsker, fosterdiagnostikk, vil det bety at man må øke kapasiteten ved de medisinske genetiske avdelingene og sentre for fostermedisin.

Det er videre svært lenge siden takstene for genetisk veiledning ble revidert, noe som innebærer at dagens takstsystem i liten grad speiler de reelle kostnadene i dag og fremover.

4.10.7 Oppsummering – genetisk veiledning

Bioteknologiloven fastslår at gravide skal få informasjon før fosterdiagnostikk og genetisk veiledning hvis undersøkelsene viser at fosteret har en genetisk tilstand.

To forhold kan forandre hvordan genetisk veiledning skal gis ved fosterdiagnostikk:

- Nye diagnostiske metoder innføres, som fritt føtalt DNA (NIPT, non invasive prenatal diagnosis).
- At tilbudet om fosterdiagnostikk utvides til større grupper av befolkningen, f.eks. ved at aldersgrensen for fosterdiagnostikk fjernes.

De medisinske genetiske avdelingene må forberede seg på de forandringene som kan komme, og som vil kreve at veiledning ved fosterdiagnostikk gis på en annen måte enn i dag.

Det vil være nødvendig å bygge opp en nettside med kvalitetssikret informasjon, og avklare hvem som har ansvar for å holde siden oppdatert. Informasjonsmaterieell som gjelder for hele landet må utarbeides, også på andre språk. Det må lages kurs for allmennpraktikere og jordmødre om prenataldiagnostikk.

Fosterdiagnostikk bør få en større plass i utdannelsen av medisinske genetikere, og bør utgjøre en større del av medisinske genetiske avdelinger.

5 GENETISKE UNDERSØKELSER

Norsk helsetjeneste tilbyr i dag et bredt utvalg av genetiske undersøkelser, både for å stille diagnose og for å vurdere risiko for fremtidig sykdom. Bruk av genetiske undersøkelsesmetoder som kan gi informasjon om alle kjente gener – såkalte genomundersøkelser – tas i bruk i diagnostikk og behandling. Dette krever høy kompetanse om genetikk hos helsepersonell. Bruk av genomundersøkelser i forskning gir spesielle utfordringer: Man kan ikke utelukke at forskere finner genvarianter med kjent betydning for sykdom hos forskningsdeltakere. Hvordan skal dette håndteres?

5.1 Innledning

Dette kapittelet har 3 hoveddeler: 5.2 omhandler bruk av genetiske undersøkelser i klinikken og 5.3 omhandler bruk av genetiske undersøkelser i forbindelse med forskning. Bruk av genetiske undersøkelser utenfor helse-tjenesten og bruk av gentester som selges direkte til forbrukeren er diskutert i del 5.3 og 5.4. Hver del gir en beskrivelse av dagens situasjon, utviklingstrekk, og diskuterer juridiske utfordringer knyttet til bioteknologiloven og behov for endringer eller presiseringer av regelverket.

5.2 Bruk av genetiske undersøkelser i klinikk

5.2.1 Status

Bruk av genetiske undersøkelser gir mulighet for hurtig og presis diagnostikk, noe som først og fremst gjør at riktig behandling kan iverksettes tidlig i sykdomsforløpet. Teknologiske nyvinninger koblet med ny molekylær viten har ført til at bruken av genetiske tester øker kraftig i norsk

helsevesen. Eksempelvis foretok man ved Haukeland sjukehus genetiske undersøkelser av noen få hundre pasientprøver i 1994. I 2014 hadde dette tallet oversteget 8000. Nasjonale tall viser at det i 2014 ble utført genetisk testing av omtrent 50 000¹⁴² pasienter ved norske sykehuslaboratorier. For utfyllende informasjon om bruk av genetiske undersøkelser før og nå, se Evalueringsrapporten fra 2011¹⁴³.

De regionale helseforetakene tilbyr i dag et bredt utvalg av genetiske undersøkelser, og utfører genetisk utredning innenfor store og viktige sykdomskategorier som kreft, kardiovaskulær sykdom, syndromer, nerve/muskelsykdom og immunologiske sykdommer¹⁴⁴.

Det finnes cirka 5000 kjente gener hvor genfeil kan føre til enkeltgensykdom. Inntil nylig kunne man teste for i underkant av 400 av disse sykdommene i Norge. Dette er i ferd med å

¹⁴² Rapport om bruk av genetiske undersøkelser 2015, Helsedirektoratet.

¹⁴³ Helsedirektoratets rapport om bioteknologiloven, IS-1897, 2011.

¹⁴⁴ <http://www.genetikkportalen.no/>.

endre seg drastisk med innføring av ny sekvenseringsteknologi. Økt bruk av slik teknologi forventes å føre til at man i nær fremtid kan tilby diagnostikk for alle enkeltgensykdommer

Bioteknologiloven setter et tydelig skille mellom diagnostisk og prediktiv gentesting. Når en gentest utføres som et ledd i den kliniske utredningen av symptomer hos pasienten defineres testen i utgangspunktet som diagnostisk. Hvis testen utføres på friske personer for å påvise eller utelukke risiko for fremtidig utvikling av sykdom, blir den definert som prediktiv. Når prediktiv gentesting skal utføres krever bioteknologiloven

- godkjenning av virksomheten som rekvirerer gentesten,
- godkjenning av gentesting for gitt sykdomsdisposisjon og
- genetisk veiledning.

Genetisk variasjon (mutasjoner) som er assosiert med sykdom har ulik penetrans. Penetransen av en sykdomsassosiert mutasjon bestemmes ut fra hvor mange av de som har mutasjonen som faktisk blir syke. Eksempelvis, hvis en spesifikk mutasjon i gen A fører til at 90 % av de som har mutasjonen utvikler sykdom B, er penetransen til mutasjonen 90 %. Mutasjoner som gir høy sannsynlighet for å utvikle sykdom kalles høypenetrante. Mutasjoner som gir rundt 20 % sannsynlighet eller lavere refereres ofte til som lavpenetrante.

Sykdomsutvikling hos pasienter med en lavpenetrant mutasjon vil i stor grad være avhengig av tilleggsfaktorer som miljø, livstil, øvrig genetisk komposisjon, etc.

Tabell 5.1 gir en oversikt over omfanget av høypenetrante prediktive gentester utført i norsk helsetjeneste i 2014.

Tabell 5.1 Bruk av høypenetrante prediktive gentester i 2014

Sykdomsgruppe	Antall personer undersøkt	Antall funn*
Arvelig kreft	6561	733
Endokrine tilstander	162	21
Gastrointestinale tilstander [§]	75	62
Hematologiske og immunologiske tilstander ^{&}	1222	401
Hjertegenetikk	1220	541
Hudsykdommer	2	1
Kromosomsykdommer	260	41
Lungesykdommer	65	26
Lærevansker	0	0
Metabolske sykdommer	153	47
Nevrologiske sykdommer	289	89
Nyresykdommer	8	2
Skjelettdysplasier/ kraniosynostoser	31	4
Kromosomsykdommer/ syndromer	481	53
Øyesykdommer	1	0
Annet	138	17

* Funn = man har identifisert mutasjon som er sikkert sykdomsfremkallende

Oversikten viser at omtrent 10500 pasienter fikk utført en slik gentest, noe som tilsvarer rundt 20 % av alle gentester som ble utført. Pasienter som får utført denne typen testing er ofte friske medlemmer i en familie hvor et annet familiemedlem har fått påvist en arvelig sykdom. Genetisk testing kan bekrefte eller avkrefte om øvrige familiemedlemmer også har arvet mutasjonen. I de tilfeller hvor mutasjonen blir påvist, kan det ofte tilbys programmer for overvåkning og kontrollopplegg, samt forebyggende behandling i form av medisiner eller kirurgi. Helsegevinsten ved slik gentesting er dermed potensielt stor, da den kan gi mulighet for å forbygge sykdom.

En stor del av den totale mengden genetiske undersøkelser som utføres årlig blir imidlertid gjort for å påvise eller avkrefte tilstedeværelsen

av lavpenetrante mutasjoner. Tallene i tabell 5.2 viser at tester av denne typen utgjør omtrent halvparten av alle gentester som blir utført årlig i norsk helsetjeneste.

Tabell 5.2 Bruk av lavpenetrante prediktive tester i 2014

Type undersøkelse	Antall personer undersøkt
Laktoseintoleranse	11686
Hemokromatose	3490
Faktor V Leiden-mutasjon	9297

Den medisinske nytteverdien av denne typen testing kan i noen tilfeller være tvilsom. Hvis lavpenetrante genetiske tester blir foretatt på symptomfrie pasienter og analysen påviser en mutasjon, kan det være vanskelig å foreta et rasjonelt valg rundt videre medisinsk oppfølging med basis i testsvaret. Dette gjelder spesielt i de tilfeller hvor det ikke foreligger noen øvrig familiehistorikk for den spesifikke sykdomstilstanden. Uønskede effekter av slik gentesting er bl.a.:

- Overdiagnostikk og overbehandling
- Økt helseangst og frykt hos pasienter
- Økte samfunnsøkonomiske kostnader forbundet med unødig gentesting

Lavpenetrante tester blir oftest rekvirert av helsepersonell med ansettelsesforhold utenfor universitetssykehusene, inkludert fastleger. Mange av rekvirentene er dermed ikke ansatt i virksomheter som er godkjent for rekvirering av prediktiv gentesting. Ifølge de medisinske genetiske laboratoriene ved Haukeland og OUS er det grunn til å tro at ikke-godkjente virksomheter rekvirerer prediktiv gentesting av lavpenetrante tilstander som eksempelvis Faktor V Leiden-mutasjon og hemokromatose. Slik aktivitet synes å ha utspring i særlig to forhold; 1) rekvirenten har ikke tilstrekkelig kunnskap om bioteknologilovens bestemmelser vedrørende

prediktiv gentesting, 2) rekvirenten har liten kunnskap om når slik gentesting er medisinsk relevant.

Det er i dag 6 virksomheter som har godkjenning for rekvirering av prediktive genetiske undersøkelser. Oslo Universitetssykehus, Haukeland universitetssjukehus, Sykehuset Telemark, St. Olav hospital, og Universitetssykehuset Nord-Norge har brede godkjenninger og utfører prediktiv gentesting innenfor et vidt spekter av sykdomsgrupper. I tillegg ble en privat virksomhet i 2014 godkjent for å utføre/rekvirere prediktiv gentesting for arvelig bryst- og eggstokkreft og mage- og tarmkreft¹⁴⁵.

De godkjente virksomhetene sender hvert år rapporter til direktoratet. Rapportene bidrar til at direktoratet får en oversikt over utviklingen.

For prediktive genetiske undersøkelser er det krav om genetisk veiledning før undersøkelsen, og personen gir et skriftlig samtykke i den forbindelse. Plikten til å innhente og dokumentere samtykke ligger hos virksomheten som rekvirerer undersøkelsen og som har ansvar for oppfølging av den som er undersøkt. Laboratoriet vil ha mulighet til å be rekvirenten om bekreftelse på at genetisk veiledning er gitt og skriftlig samtykke innhentet, men vil ikke ha plikt til dette.

For genetiske undersøkelser som er ledd i diagnostikk er det ikke et krav om skriftlig samtykke. Da gjelder samtykkereglene i pasient- og brukerrettighetsloven. Hvis undersøkelsen også er prediktiv må skriftlig samtykke innhentes.

Foreldre eller andre med foreldreansvar må samtykke til helsehjelp på vegne av barn. Som hovedregel må begge foreldre samtykke til prediktive undersøkelser av barn under 16 år, i den grad slike undersøkelser er tillatt jf. § 5-7.

¹⁴⁵ Denne virksomheten hadde i følge rapport ingen aktivitet i 2014.

5.2.2 Utviklingstrekk: Økt bruk av sekvenseringsteknologi og risiko for tilfeldige funn

Evalueringsrapporten fra 2011 gir en innføring i de forskjellige genetiske analysemetodene som brukes i klinisk virksomhet i den norske helsetjenesten. De metodene som beskrives i rapporten vil etter all sannsynlighet fortsatt være i bruk de nærmeste årene, men det forventes at bruk av sekvenseringsteknologi etter hvert vil dominere.

Den første fullstendige sekvensen av et humant genom ble publisert i 2003. Sekvenseringen hadde tatt 10 år og kostet over 10 milliarder kroner. Utviklingen av ny sekvenseringsteknologi har siden vært svært hurtig, og et humant genom kan i dag sekvenseres i løpet av få dager til en kostnad under 10 000 kroner. I tråd med denne utviklingen, er det forventet at bruk av sekvenseringsteknologi vil erstatte de fleste andre genetiske analysemetoder som er i bruk (se faktaboks 5.1–5.4).

Faktaboks 5.1 Enkeltgenanalyser

Ved denne metoden sekvenseres ett eller noen få gener for mutasjoner. Denne metoden brukes typisk når man ut fra øvrig sykdomsbilde har en sterk hypotese om den genetiske årsaken til sykdom, eller når man skal påvise tilstedeværelse eller fravær av arvelig sykdom som tidligere er påvist hos ett eller flere familiemedlemmer.

Faktaboks 5.2 Genpaneler

Genpaneler brukes til å undersøke et større sett av gener for mutasjoner. Panelet som undersøkes kan variere fra noen få til mange tusen gener. Metoden brukes når det er ønskelig å undersøke alle kjente gener knyttet til en sykdomsgruppe eller tilstanden pasienten har er kjent å kunne være forbundet med mange ulike gener (heterogen tilstand). Ved bruk av

genpaneler sekvenserer man kun de genene/variantene som er relevante for den aktuelle sykdomsgruppen. Det er vanlig å skille mellom to typer av genpaneler

Fysisk anrikede genpaneler

Det gjøres en fysisk anrikning («utfisking») av de genene man ønsker å undersøke i prøvematerialet fra pasienten. Det er dermed kun de anrikede genene som undersøkes ved sekvensering og man vil ikke få sekvensdata for andre gener.

Fysisk anrikede genpaneler gir høy sensitivitet, noe som resulterer i sikre og raske prøvesvar for påvisning av mutasjoner i hittil kjente sykdomsgener. Ulempen er at man ikke kan utvide undersøkelsen til andre gener enn de man i utgangspunktet har fisket ut.

Datafiltrerte genpaneler

Her gjør man først en eksom sekvensering (sekvenserer alle gener som finnes i pasientens genom). Etter at alle gener er sekvensert, lastes sekvensdata over i et dataprogram som gjør det mulig å velge ut de genene man vil studere sekvensen hos. På samme måte som ved fysisk anrikede genpaneler, velger man ut et sett med gener man ønsker å undersøke ved den aktuelle kliniske problemstillingen. All annen sekvensinformasjon filtreres vekk av dataprogrammet.

Sammenlignet med fysisk anrikede paneler gir metoden lavere sensitivitet for mutasjonspåvisning i de gener man velger å undersøke (genene i panelet).

Det er mulig i etterkant av paneltesten å hente frem de øvrige sekvensdata og undersøke hvilket som helst annet gen, siden man i utgangspunktet har sekvensert hele eksomet. Ved eksombasert panel trenger en ikke å etablere nye oppsett for fysisk anrikning for hver sykdomsgruppe, noe som for de svært sjeldne sykdommer kan være uforholdsmessig ressurskrevende.

Faktaboks 5.3 Eksomsekvensering

Det humane genomet inneholder ca 20 000 proteinkodende gener. Det totale antall proteinkodende gener i det humane genom kalles ofte for eksomet. Sekvensering av alle gener hos pasienten refereres til som eksomsekvensering.

Eksomsekvensering brukes først og fremst i tilfeller hvor man har mistanke om genetisk sykdom, men mangler en god hypotese om hvor i eksomet genfeil(ene) ligger.

Eksempler på sykdomsbilder som ofte er mindre godt definerte inkluderer bl.a. alvorlig utviklingshemning, sjeldne sykdommer og syndromer.

Ved undersøkelse av antatt nyoppstått genetisk tilstand (ikke nedarvet) benyttes triotest, det vil si at prøver fra barnet og begge foreldre eksomsekvenseres og at det fokuseres på nytilkomne genetiske avvik. Vanligvis er det 1–3 sjeldne nyoppståtte varianter i eksomet per generasjon (i gjennomsnitt 1,3). Triotest der eksomsekvensens fra barnet sammenliknes med sekvens fra begge foreldre er aktuelt å utføre hos barn med alvorlig medfødt sykdom og/eller forsinket psykomotorisk utvikling. I vel halvparten av tilfellene vil det kunne påvise den molekylærgenetiske årsaken til barnets tilstand.

Faktaboks 5.4 Genomsekvensering

Kartlegging av hele det menneskelige arvematerialet. Foreløpig lite utbredt som klinisk-diagnostisk verktøy. Det er forventet at genomsekvensering innen 5–10 år vil erstatte andre analysemetoder for test av kopitallsavvik (mikromatrisetesting som arrayCGH og SNP array), og eksomsekvensering for påvisning av genfeil. Årsaken til dette er at metoden på sikt forventes å gi lavere sekvenseringskostnad, bedre datakvalitet (jevnere lesedybde, mer komplette data), forenklet metodikk (pasient-DNA kan brukes direkte) og bedre dataverktøy for sekvensanalyse.

Flaskehalsen kan bli tolkning av resultater i forhold til pasientens sykdomstilstand. Det er per i dag utviklet programvare for tolkning av gensekvensvarianter i forhold til klinisk sykdom og symptomer. Sertifisert EU og FDA-godkjent programvare til bruk for tolkning og lagring av humane sekvensdata er allerede tilgjengelig på markedet og i bruk ved medisinsk genetiske avdelinger ved flere sykehus i Norge. Dette fagfeltet innen bioinformatikk er i rivende utvikling, og muliggjør at tolkning av sekvensdata kan foregå i en klinikk- og pasientnær setting fremover.

Genom/eksom sekvensering samt bruk av andre genetiske undersøkelsesmetoder som innebærer at mange gener blir analysert, øker muligheten for funn av sykdomsgivende genvarianter som ikke er relatert til den kliniske problemstillingen som utredes, såkalte tilfeldige funn.

Eksempelvis kan bruk av eksomsekvensering i forbindelse med utredning for metabolsk sykdom også avdekke en genfeil som gir svært høy risiko for fremtidig utvikling av brystkreft. Jo flere gener som undersøkes hos pasienten, desto større er sjansen for å gjøre tilfeldige funn (se evalueringsrapporten fra 2011 for mer utdypende informasjon om tilfeldige funn).

Tabell 5.3 viser en oversikt over rapporterte tilfeldige funn ved klinisk bruk av ulike typer genomanalyser i perioden 2012–2014.

Tabell 5.3 Tilfeldige funn ved bruk av genomanalyser

Teknologi	Personer undersøkt	Tilfeldig funn
SNP matriser	2186	0
CGH array	3248	3
Sekvensering	751	0

Som vist i tabellen forekommer tilfeldige funn relativt sjelden. Også internasjonal erfaring antyder at risikoen for tilfeldige funn ved eksomsekvensering som utføres for å påvise nyoppståtte mutasjoner eller sjelden recessiv sykdom, er langt under 1 %.

5.2.3 Utviklingstrekk: Persontilpasset medisin

Persontilpasset medisin (også kalt skreddersydd medisin) er en medisinsk modell hvor bruk av molekulære metoder gjør at diagnostikk og behandling blir bedre tilpasset den enkelte pasient. Formålet er først og fremst å oppnå bedre samsvar mellom medisinsk behandling og individets biologi, slik at sjansene for et godt behandlingsresultat øker, samtidig som risikoen for bivirkninger reduseres.¹⁴⁶

Tradisjonell diagnostikk er basert på klinisk sykehistorie med symptomer, samt supplerende undersøkelser i form av biokjemiske analyser av blodprøver/vevsprøver, funksjonstester og bildediagnostikk. Denne typen diagnostikk vil alltid være sentral og viktig, og utredning har alltid vært individuelt tilpasset basert på pasienten symptomer og kliniske funn. I persontilpasset medisin er målet å gjøre diagnostikk og utredning enda mer finmasket,

og å skreddersy et behandlingsopplegg til den enkelte pasienten, basert bl.a. på hennes/hans spesifikke molekulære data.

Innføring av persontilpasset medisin muliggjøres i dag hovedsakelig av to faktorer:

- Nyvinninger innenfor diagnostiske teknologier
- Økt forståelse av sykdomsmekanismer på molekylært nivå.

Utviklingen av såkalte «high throughput» teknologier gjør det nå mulig å generere store mengder molekulære data om den enkelte pasient til en overkommelig pris. Dette er teknologier som i stedet for å undersøke ett og ett molekyl undersøker «alle» molekyler av en bestemt type i en og samme pasientprøve. DNA-sekvensering kan for eksempel brukes til å undersøke alle gener hos pasienten, massespektrometri alle proteiner osv. Disse teknikkene gir en voldsom datarikdom om den enkelte pasient, og man ser nå at store diagnosekategorier kan deles opp i stadig mindre undergrupper.

Eksempelvis er det nå vist at overvekt i noen tilfeller skyldes genfeil i ett av genene som regulerer appetitten. Barn med denne genfeilen blir svært overvektige allerede fra første levemåneder og forblir vanligvis svært overvektige livet ut uten at noen god behandling kan tilbys. Ett av genene som påvirker regulering av appetitt er genet som koder for Leptin, og barn med feil i dette genet kan få behandling med Leptin slik at appetittreguleringen normaliseres.

Sykdommen cystisk fibrose er en alvorlig sykdom med blant annet gjentakende lungebetennelser og nedsatt absorpsjon fra tarm. Sykdommen skyldes genfeil i genet CFTR. Pasienter med en bestemt genfeil i CFTR (G551D) kan tilbys behandling med en spesifikk medisin (ivacaftor, KalydecoTM). Om lag 4 % av

¹⁴⁶ Persontilpasset medisin i helsetjenesten, rapport fra nasjonal utredning 2013/2014 (http://www.helse-sorost.no/fagfolk/forskning/persontilpasset-medisin/Documents/rapport_persontilpasset%20medisin_korr.pdf).

pasienter med cystisk fibrose har denne genfeilen som en av sine to genfeil i CFTR¹⁴⁷. Disse pasientene responderer godt på behandling med ivacaftor.

Persontilpasset medisin har som mål at de medikamentene som benyttes skal nå sine mål med størst mulig presisjon, i riktig mengde, og med størst mulig effekt. Utviklingen av såkalte målrettede terapier har skutt fart de siste 10 årene som følge av omfattende studier av sykdomsmekanismer. Man har i dag tilgang til flere slike terapeutika, spesielt innenfor kreftbehandling. Slike terapier er utviklet for å blokkere eller rette opp spesifikke defekter på molekylært nivå, og baserer seg på en presis forståelse av sykdomsmekanismen. Målrettede terapier innenfor de fleste sykdommer er fortsatt på forskningsstadiet.

Teknologiene som brukes til molekylær profilering/diagnostikk innen persontilpasset medisin har ulik klinisk modenhet – noen er rene forskningsverktøy, andre er i ferd med å bli implementert i klinisk utredning av pasienter. Tilsvarende er det kliniske kunnskapsgrunnlaget for ulike sykdomsgrupper ulikt. For noen pasientgrupper har man mye kunnskap, og det som gjenstår er implementering i klinisk praksis, for andre pasientgrupper trengs mer forskning.

Storskalerte undersøkelser av DNA er muligens den undersøkelsesmetoden som har den største kliniske modenhetsgraden av «high-throughput» teknologiene som brukes, og implementering av persontilpasset medisin i norsk helsetjeneste forventes å føre til økt bruk av sekvenseringsteknologi i diagnostikk av sykdom.

Persontilpasset medisin forventes å gi behandlingsregimer som er mer treffsikre for den enkelte pasienten. Det kan i større grad bli mulig å identifisere pasienter som ikke vil ha nytte av behandlingen, og unngå at disse utsettes for potensielle bivirkninger av

(uvirksom) behandling. Man kan også håpe på at mer treffsikker behandling gir færre langvarige bivirkninger. Samlet sett forventes det at persontilpasset medisin på sikt vil gi betydelig reduserte kostnader for helsetjenesten¹⁴⁸.

Kostnadene ved bruk av enkelte legemidler kan også øke betydelig fordi det er kun små pasientgrupper som har nytte av behandlingen. Det kan stilles spørsmål om dagens modell for prioritering passer denne typen helsehjelp, eller om økt bruk av persontilpasset medisin vil tvinge fram nye modeller for prioritering i helsetjenesten.

Det er store forventninger knyttet til Persontilpasset Medisin som konsept. Imidlertid er det også nødvendig å se på hele dette nye konseptet med kritisk blikk¹⁴⁹.

Samtidig som storskalerte genetiske undersøkelser og persontilpasset medisin åpner opp for en medisinsk behandling som er langt bedre og mer treffsikker enn dagens, er det også mange muligheter for å bruke storskalerte genombaserte undersøkelser på en måte som ikke bidrar til bedre folkehelse, snarere det motsatte.

Overdiagnostikk er et tema som har fått økt oppmerksomhet den siste tiden. En studie om genomsekvensering av presumptivt friske individer fant at genomsekvensering førte til at man anbefalte i gjennomsnitt tre supplerende medisinske undersøkelser for å følge opp genetiske funn.

I dag mangler man mye kunnskap om nytteverdien av/ hvordan man skal tolke gentestresultater hos friske individer uten familiehistorie med arvelig sykdom. I norsk helsetjeneste har man nylig innført bruk av systematiske metodevurderinger for å evaluere kost-nytte før nye metoder eventuelt innføres. Dette vil muligens kunne motvirke overdiagnostisering i den offentlige helsetjenesten.

¹⁴⁷ Ramsey BW et al, NEJM 2011.

¹⁴⁸ Personalized Medicine Coalition, Washington DC, 4th Edition.

¹⁴⁹ JAMA. Juni 2015. doi:10.1001/jama.2015.7725.

5.2.4 Utviklingstrekk: Fremtidig bruk av genetiske analyser i helsetjenesten

Utviklingen av ny teknologi og kunnskap om genetiske årsaker til sykdommer vil trolig føre til at ulike typer genetiske undersøkelser tas i bruk også ved mindre sykehus. En slik alminneliggjøring fordrer kunnskap om hvilke variasjoner i DNA som er sikkert sykdomsgivende.

Selv om vår kunnskap på dette området stadig øker, er analyse av et prøvesvar fra genetiske undersøkelser ofte krevende (se 5.2.6). Mangel på tolkningskompetanse vil være den viktigste grunnen til at mindre sykehus i nærmeste fremtid vil ha vanskelig for å ta metodene i bruk, annet enn til standardiserte diagnostiske tester av velkjente mutasjoner og infeksijøse agens (f.eks. ved patologiske og mikrobiologiske avdelinger).

Prediktiv testing for alvorlig høypenetrant sykdom som skyldes feil i ett gen (monogen sykdom, f.eks. nedarvet kreftsykdom eller nevrologisk sykdom) krever bred, tverrfaglig kompetanse som kan ivareta pasienten og familien. Slike fagmiljøer vil neppe kunne etableres ved mindre sykehus, men etablering på «sentralsykehusnivå» kan tenkes – i hvert fall som del av et større faglig nettverk.

5.2.5 Utfordring: Behov for økt kompetanse og kapasitet i helsetjenesten

Genetiske undersøkelser rekvireres i dag både fra spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten. For at pasientforløpet ved en genetisk utredning skal kunne forgå på en forsvarlig måte, er det nødvendig at rekvirenten besitter en minimumskompetanse i medisinsk genetikk. Dette er nødvendig for sikre effektiv kommunikasjon mellom rekvirenten og det medisinskgenetiske laboratoriet, og ikke minst mellom pasient og rekvirent. Det er derfor nødvendig å sikre at morgendagens medisinerere

utdannes i emner som i tilstrekkelig grad gjør dem i stand til å forstå prinsippene innenfor medisinsk genetikk, og hvordan disse anvendes på ulike pasienter.

Allerede nå ser man en økning i bruken av eksomsekvensering i klinisk virksomhet. Slike undersøkelser krever langt mer analytisk kapasitet enn enkeltgenundersøkelser.

Det er i dag omtrent 50 spesialister i medisinsk genetikk i Norge. Rundt 30 av disse praktiserer spesialiteten. Dette antallet spesialister gir for liten kapasitet til å tolke genetiske data og gi pasientene ønsket oppfølging, og kapasiteten kan forventes å bli ytterligere utfordret i fremtiden.

Kapasitetsutfordringene kan forventes å øke ytterligere dersom man systematisk implementerer persontilpasset medisin i norsk helsetjeneste.

5.2.6 Utfordring: Tolking av data

Et premiss for bruk av resultater fra genetiske undersøkelser er at man klarer å skille mellom normal genetisk variasjon i en populasjon og sykdomsgivende varianter (mutasjoner) hos pasientene.

Sekvensvarianter klassifiseres i 5 kategorier:

- 1 Ikke sykdomsfremkallende (= polymorfismer)
- 2 Høyst sannsynlig ikke sykdomsfremkallende (håndteres som polymorfismer)
- 3 Variant med usikker betydning/signifikans, VUS
- 4 Høyst sannsynlig sykdomsgivende (håndteres som mutasjoner)
- 5 Sikker sykdomsgivende (er mutasjoner)

Tolking av testresultatene kan være raskt og enkelt når varianter i kategori 5 påvises. Dette er mutasjoner som tidligere er registrert/rapportert/ publisert som sikkert sykdomsgivende, eller der mutasjonens natur klart tilsier at genet er ødelagt.

Tolkingen er også enkel for varianter i kategori 1 og 2. Vanskeligere er det med varianter i kategori 3 og 4. Spesielt kategori 3-varianter (varianter med usikker betydning) byr på store utfordringer. Tolking av kategori 3-varianter krever tverrfaglig samarbeid, hvor høy molekylærbiologisk og klinisk kompetanse inngår. Den tverrfaglige gruppen må sammen tolke prøvesvarene og sammenholde disse med pasientens sykdomshistorikk.

Kategori 3-varianter er meget hyppig forekommende, og inkluderer varianter som aldri er rapportert tidligere. Dette skyldes delvis at en del av genvariantene man finner hos norske pasienter er særnorske genvarianter som ikke er registrert i internasjonale databaser. Fagmiljøene understreker at det er viktig å få samlet norske data i tillegg til dataene man har tilgang til gjennom internasjonale databaser. Nasjonale databaser for lagring av sykdomsgivende varianter sammen med normal genetisk variasjon kan gjøre tolkningen av diagnostiske data enklere. I fremtiden vil slike oversikter være helt nødvendige for korrekt tolkning av prøvesvar og bidra til kvalitetssikring av tjenesten.

Problemer knyttet til tolkning av varianter er vanligvis den viktigste grunnen til ikke å tilby alle med en sykdom en gentest som viser om sykdommen er arvelig. Sannsynligheten for å påvise en mutasjon er i utgangspunktet lav, derfor vil de fleste funn være uavklarte varianter. Dette kan føre til usikkerhet både hos rekvirent og pasient. Tolkning av varianter er kanskje det største hinderet for utbredt bruk av sekvenseringsteknologi i helsetjenesten. På bakgrunn av dette er det tatt bredt internasjonalt initiativ for å samle variantdata fra hele verden, kalt Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH). Alle de større aktørene i humangenetikfeltet (>250) er partnere i dette store prosjektet¹⁵⁰.

¹⁵⁰ www.genomicsandhealth.org.

5.2.7 Utfordring: Håndtering av tilfeldige funn

Eksomsekvensering og bruk av genpaneler som dekker mange gener øker muligheten for funn av sykdomsgivende genvarianter som ikke er relatert til den kliniske problemstillingen som utredes.

Skal det gis tilbakemelding til pasienten om tilfeldige funn, og i så fall, skal det gis tilbakemelding kun når behandling eller forebygging kan tilbys? Bør pasienten kunne reservere seg for informasjon om tilfeldige funn? Dette er spørsmål man må ta stilling til når man åpner opp for analyser av mange eller alle gener hos en pasient.

De medisinskgenetiske avdelingene i Norge har liten erfaring med tilfeldige funn i forbindelse med eksom-/genom-sekvensering. Kun et lite antall sekvenseringer er foreløpig blitt utført, og genvarianter som tilsier høy risiko for utvikling av en alvorlig, arvelig sykdom er sjeldne.

Medisinskgenetiske avdelinger har drøftet problemstillingen, og har utarbeidet rutiner for bruk av genomsekvensering og håndtering av tilfeldige funn. Det gjøres en helhetsvurdering av selve mutasjonen som er påvist, sykdommens alvorlighetsgrad, og muligheter for behandling.

Før det blir utført eksom-/genom-sekvensering i forbindelse med sykdomsdiagnostikk i klinikken, får pasienten/familien det gjelder genetisk veiledning, og de samtykker skriftlig til at undersøkelsen blir utført. I forbindelse med veiledningen informeres det også om tilfeldige funn.

Pasienten/familien får informasjon om at de kan få tilbakemelding om funn av genvarianter som tilsier høy risiko for alvorlig sykdom som kan behandles, dersom de samtykker til det. De får også informasjon om at de ikke får tilbakemelding om funn av genvarianter med lav risiko for sykdom, eller funn av genvarianter for sykdom hvor det ikke eksisterer behandling.

Hvordan man skal forholde seg til tilfeldige funn er også diskutert i utlandet. I USA ble det først

foreslått å forholde seg kategorisk til en «minimumsliste» på drøyt 50 sykdommer/gener hvor det er «tvungen» tilbakemelding om funn til rekurent og pasient. I begynnelsen kunne pasienten ikke avstå fra tilbakemelding om tilfeldige funn i henhold til listen, men senere ble en aktiv reservasjonsrett innført (hovedregelen er at pasienten får tilbakemelding).

Når genomsekvensering brukes i utredning av barn i USA, er hensynet til foreldre/slektningers behov for å vite om en mutasjon i familien tillagt større vekt enn hensynet til barnets rett til ikke å vite om tilstander som manifesterer seg først i voksen alder. Et eksempel: Et barn som utredes for et ukjent syndrom og man utilsiktet finner en BRCA1-mutasjon. Her vil man opplyse om mutasjonsfunnet for å gi slektningene mulighet til å teste seg, selv om barnet ikke har nytte av informasjonen på mange år.

The European Society of Human Genetics anbefaler ikke å operere med en liste tilsvarende den amerikanske. Det er flere grunner til dette. Bl.a. har det vist seg at den amerikanske listen utløser tilbakemelding ved så mye som 3 % av alle genomsekvenseringer¹⁵¹. Tilfeldige funn er altså ikke noe som bare vil gjelde et svært lite antall dersom man forholder seg til de amerikanske retningslinjene.

Europeiske fagmiljøer satser mer på å skille mellom diagnostisk/klinisk bruk av genomsekvensering og forskning. For eksempel: Et barn utredes for psykisk utviklingshemming (PU) og syndrommistanke. Dette utløser leting etter mutasjoner i kjente gener forbundet med PU, men ikke hele genomet. Resten av genomet filtreres vekk i analysen. Hvis undersøkelsen ikke gir funn, kan det bli aktuelt å gå videre, altså gjennomse hele eksomet eller genomet. Videre utredning rigges da som et klinikknært forskningsprosjekt (se 5.3.3.). Foreldrene må få

informasjon om, og samtykke til, undersøkelsen. De får informasjon om muligheten for å gjøre tilfeldige funn, men ikke i henhold til en liste. Ved tilfeldige funn gjøres en helhetlig vurdering om tilbakemelding skal gis eller ikke (klinikk, familieanamnese, etc.).

5.2.8 Hensiktsmessig finansiering

Variantklassifisering baserer seg på molekylærbiologisk kunnskap og erfaring, samt klinisk diagnostisk kunnskap. For molekylærbiologisk vurdering finnes etter hvert nyttige retningslinjer og IT-verktøy for dataanalyser som kan benyttes, men erfaring med varianttolkning og eksperimentell verifisering vil likevel være nødvendig for tolkning av gendata.

En funksjonsdeling mellom helseregionene, basert på at hver region «spesialiserer» seg på «indikasjonspakker», har blitt diskutert i fagmiljøet¹⁵². Et hovedargument for denne typen ordning, er at «alle ikke kan være spesialist på alt» hvis man skal sikre best mulig kvalitet på de tjenestene man tilbyr. Implementering av en slik ordning vanskeligjøres imidlertid av dagens takster for genetiske laboratorietjenester.

Helseforetakene er finansiert gjennom rammetilskudd og innsatsstyrt finansiering. For laboratorietjenester kan det for polikliniske pasienter kreves refusjon fra Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) basert på takster. Det er svært lenge siden laboratorietakstene for genetiske laboratorietjenester ble revidert, noe som innebærer at dagens takster i liten grad speiler de reelle kostnadene. Utvikling og implementering av ny teknologi innenfor genetiske analyser har eksempelvis gjort at

¹⁵¹ ESHG sequencing patient information. August 2014. https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/documents/ESHG_Patient_leaflet_on_NGS.pdf.

¹⁵² Persontilpasset medisin i helsetjenesten, rapport fra nasjonal utredning 2013/2014 (http://www.helse-sorost.no/fagfolk/_forskning_/persontilpasset-medisin/Documents/rapport_persontilpasset%20medisin_korr.pdf)

analyser som før var meget kostbare i dag kan utføres for en brøkdel av den egentlige prisen.

Når prøver «krysser» regionsgrensene, utløses for polikliniske pasienter både HELFO-takst og et avtalt tillegg fra rekvirerende region. Hvis pasienten er innlagt, betaler pasientens sykehus både et beløp som tilsvarer poliklinisk takst og et tillegg. Tillegget, som beregnes ut fra taksten for analysen, refunderes ikke av HELFO. I tilfeller hvor taksten er satt for høyt, vil dette også gjenspeile tillegget som betales. Dette har noen ganger fått den konsekvensen at innlagte pasienter i regioner som ikke selv tilbyr en gitt gentest (f. eks. en matrisebasert genomundersøkelse) ikke får utført denne testen av rent økonomiske grunner – selv om det er en klar medisinsk indikasjon for undersøkelsen.

Fagmiljøene beskriver en situasjon hvor dagens system i beste fall har gitt ulikheter i det medisinskgenetiske helsetilbudet i ulike helseregioner.

Samlet er det derfor mye som tyder på at det er behov for en gjennomgang av gjeldende laboratorietakster. Helsedirektoratet arbeider med en omlegging av refusjonsordningen for poliklinisk laboratorievirksomhet, med sikte på en endring fra 2017. Den nye finansieringsordningen skal baseres på norsk laboratoriekodeverk. En hensikt med omleggingen er bedre samsvar mellom aktivitetsbaserte kostnader og refusjon.

5.2.9 Godkjenning av virksomheter

Prediktive genetiske undersøkelser kan bare tilbys av virksomheter som er godkjent av direktoratet etter bioteknologiloven § 7-1. Krav om godkjenning er et verktøy for styring og kontroll ved bruk av prediktive genetiske undersøkelser og er med på å gi en god oversikt over virksomhetene som tilbyr tjenesten. Ved vurdering av om godkjenning skal gis, er det

ifølge bioteknologilovens forarbeider¹⁵³ bl.a. faglige ressurser, rettferdig fordeling og samfunnsmessige hensyn som bør vektlegges.

Når søknader om virksomhetsgodkjenning skal vurderes, legges det vekt på at virksomheten har riktig kompetanse, god kvalitet og forsvarlige rutiner for tjenestene. Innenfor medisinsk genetikk er tverrfaglig samarbeid av stor betydning, Helsedirektoratet legger derfor stor vekt på at tilbudet er organisert rundt et miljø med tilstrekkelig kompetanse innenfor medisinsk genetikk med tilgang til andre fagspesialiteter. For prediktiv gentesting av arvelig kreft er det eksempelvis viktig å kunne vise til samarbeid med spesialister innen onkologi, røntgen og kirurgi. Dette er nødvendig for at kvaliteten på tjenesten skal bli god nok.

Det er også viktig å sikre at de virksomheter som godkjennes har god kompetanse innen genetisk veiledning.

Virksomhetsgodkjenningen kan dermed ses på som et viktig virkemiddel for å opprettholde kvaliteten på tilbudet innen prediktiv gentesting. Et alternativ til dagens ordning kan være å stille krav om akkreditering/sertifisering av virksomheter som skal utføre prediktiv gentesting. Akkreditering/sertifisering vil da måtte være basert på kvalitetskrav og kompetansekrav, kombinert med krav om rapportering. Ved en slik løsning flyttes ansvaret vedrørende godkjenning til institusjonene selv. I vurderingen av en slik ordning, må man diskutere hvorvidt akkreditering/sertifisering kan ivareta helheten i det medisinskgenetiske tilbudet på samme måte som dagens ordning gjør.

5.2.10 Godkjenning av sykdommer

Bioteknologiloven krever en særskilt godkjenning av hver enkelt sykdom/sykdomsdisposisjon som gjøres til gjenstand for undersøkelse før en prediktiv undersøkelse tas i bruk. Godkjenning

¹⁵³ Ot.prp. nr. 64 (2002–2003).

skal gis av Helsedirektoratet¹⁵⁴. Før direktoratet godkjenner undersøkelsen skal søknaden forelegges Bioteknologirådet.

Godkjenningsordningen skal bidra til å ivareta samfunnets og myndighetenes behov for kontroll og styring. Forarbeidene sier at ordningen først og fremst skal bidra til at departementet følger med på hvilke arvelige sykdommer/sykdomsdisposisjoner det skal være anledning til å teste for.

I forbindelse med godkjenningen skal det bl.a. vurderes hvor sikre resultatene av en genetisk undersøkelse er, om det foreligger en dokumentert sammenheng mellom det arvelige sykdomsanlegget og utvikling av sykdom og hvilke konsekvenser resultatet av undersøkelsen vil kunne få for den enkelte.

Slik praksis har utviklet seg godkjenner direktoratet sykdomsgrupper og ikke enkeltsykdommer. De fleste nye gentester som tas i bruk i klinikk faller inn under en allerede godkjent sykdomsgruppe.

Tidligere var det en meldeordning der direktoratet fikk meldinger når det ble testet prediktivt for nye sykdommer innenfor en godkjent sykdomsgruppe, men dette gjøres ikke lenger.

Det er grunn til å stille spørsmål om godkjenningsordningen for sykdommer skal videreføres eller om andre mekanismer kan ivareta de samme hensynene.

Alle som yter helsetjenester har plikt til å sørge for at tjenestene er forsvarlige. Hva som er forsvarlig vil endre seg over tid, blant annet på bakgrunn av faglig utvikling. Med dagens godkjenningsordning vil Helsedirektoratet forelegge spørsmålet om godkjenning av en ny sykdom for fagmiljøet.

OECD har utviklet retningslinjer for kvalitetssikring av genetiske undersøkelser, og mye tyder på at disse kan ivareta intensjonen bak bioteknologilovens godkjenningsordning for sykdommer på en god måte.

Refusjonsordningen er også et mulig verktøy for kvalitetssikring, ved at det stilles kvalitetskrav til gentester som skal gi grunnlag for refusjon. Nasjonalt system for godkjenning av nye metoder kan også tas i bruk med tanke på implementering av nye gentester i den offentlige helsetjenesten.

Det er grunn til å tro at man i fremtiden vil se et økende antall private aktører som også ønsker å tilby tjenester innenfor genetisk testing. Slike aktører vil være organisert på en annen måte, og kan delvis forventes å styre etter andre mål enn den offentlige helsetjenesten.

Helsedirektoratet konkluderer med at det er viktig å ha tydelig regelverk og gode virkemidler for å sikre at de tilbudene som blir gitt, blir gitt til de riktige pasientene og er av tilstrekkelig kvalitet.

Vi anbefaler at ordningen med godkjenning av sykdommer avvikles og erstattes av en annen ordning for kvalitetssikring av de genetiske undersøkelsene som tilbys.

5.2.11 Skillet mellom prediktiv og diagnostisk test – § 5-1

Genetiske undersøkelser er definert i bioteknologiloven § 5-1. I bestemmelsens andre ledd skilles det mellom ulike grupper av genetiske undersøkelser: genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose i bokstav a, genetiske presymptomatiske undersøkelser, genetiske prediktive undersøkelser og genetiske undersøkelser for å påvise/utelukke bærertilstander i bokstav b og undersøkelser for å bestemme kjønnstilhørighet i bokstav c.

Genetiske undersøkelser skal generelt bare brukes til medisinske formål for å diagnostisere eller behandle pasienter jf. § 5-2.

¹⁵⁴ Delegert fra departementet. Godkjenningskrav er i henhold til bioteknologiloven § 5-3 jf. § 5-1.

Hvis en undersøkelse er omfattet av § 5-1 bokstav b (det vil si at den er presymptomatisk, prediktiv eller bærerdiagnostisk, heretter brukes samlebegrepet prediktiv) stiller bestemmelsene i kapittel 5 flere tilleggskrav som må være oppfylt for at undersøkelsen skal kunne foretas. Hvorfor er de prediktive testene skilt ut og særregulert?

I forarbeidene til loven står det:

«... Dette er undersøkelser av friske menneskers arveanlegg for å vurdere arvelige disposisjon for sykdom. Selv om undersøkelsen bekrefter at en person har et arveanlegg som gir økt risiko for en arvelig sykdom, vil det være usikkert om og eventuelt når personen får sykdommen. (...) Resultatet av en prediktiv genetisk undersøkelse må derfor ses i sammenheng med en rekke andre forhold. Det er derfor viktig å stille krav til de som skal tolke resultatet av slike undersøkelser. Mens presymptomatiske og bærerdiagnostiske undersøkelser i første rekke er aktuelle for enkeltgen-sykdommer og dermed for en liten gruppe mennesker, vil de prediktive undersøkelsene være aktuelle for å undersøke arvelige komponenter i store folkesykdommer som bl.a kreft, hjerte/kar og astma/allergi. Omfanget av undersøkelsene og behovet for rådgivning og veiledning vil derfor være langt større for disse undersøkelsene. (...)»

Fagmiljøene gir uttrykk for at grenseoppgangen mellom diagnostiske og prediktive undersøkelser er vanskelig. Noen diagnoser som stilles ved hjelp av genetiske undersøkelser gir også prediktiv informasjon om risiko for annen sykdom, selv om den genetiske undersøkelsen er diagnostisk. For eksempel vil pasienter med brystkreft som har en spesiell mutasjon i BRCA-genet også ha økt risiko for eggstokkreft. Denne dobbeltheten var man klar over da loven ble vedtatt, og slike undersøkelser anses i praksis som prediktive slik som forarbeidene forutsetter.

Etter hvert som det blir samlet mer kunnskap om sammenhengene mellom sykdommer og genetikk vil det bli stadig vanskeligere å skille diagnostiske og prediktive undersøkelser fra hverandre på en konsistent måte ut fra kriteriene loven stiller opp. Problemet i praksis er at veldig mange gentester etterhvert har denne «doppeltheten». Eksempler er hyppige tilstander som nevrofibromatose (1:3500), rasopatier (1:1000), kromosomfeil (1:200) og vekstavvik (unormal lengdevekst og/eller hodeomkrets, f.eks. Beckwith-Wiedemann syndrom og PTEN hamartoma tumor syndrom), der genetiske funn også kan være prediktive for psykiatrisk sykdom eller malignitetsrisiko – i tillegg til å forklare selve syndromtilstanden eller vekstavviket.

Fordi grensedragningen mellom diagnostiske og prediktive gentester har konsekvenser for hvilke regler som gjelder, blir vurderingen av om enkeltundersøkelser anses som diagnostiske eller prediktive et spørsmål om lovfortolkning. Helsedirektoratet blir i dag bedt om å vurdere om konkrete genetiske undersøkelser anses som prediktive eller ikke.

Hvis det er ønskelig å regulere gentesting som gir informasjon om fremtidig risiko for sykdom hos friske personer, mener fagmiljøene at dette må gjøres uten at man samtidig inkluderer alle diagnostiske tester som også kan være prediktive for andre sykdomsmanifestasjoner.

En mulighet er å skille på formål: Hvis hensikten er å finne årsaken til symptomer og funn som pasienten allerede har, er testen diagnostisk. Hvis hensikten med undersøkelsen er å stille en diagnose hos en (hittil) symptomfri person, er undersøkelsen prediktiv. En slik formålsstyring av om en test er prediktiv eller diagnostisk kan være hensiktsmessig, også fordi den vil gjelde for andre undersøkelser som kan gi prediktiv informasjon og som ikke er gentesting.

5.2.11.1 Særlig om bruk av genomanalyser
Moderne sekvenseringsteknologi er nå i ferd med å bli «allmannseie», og snart er det like billig å sekvensere et helt genom som noen få

enkeltgener. Fordi eksom- og genomsekvensering er langt bedre tester ved utviklingsavvik og sjeldne sykdommer (der det å gjette på årsaksgenet er fra vanskelig til umulig), er dette i ferd med å bli internasjonal standard ved en rekke medisinskgenetiske problemstillinger.

Helsedirektoratet har vurdert bruk av genomsekvensering i klinisk virksomhet (og klinikknære forskningsprosjekter). Typisk for slike situasjoner er at pasienten/deltakeren er i en utredningsprosess med tanke på arvelig sykdom, er/har vært i kontakt med medisinskgenetisk avdeling som ledd i diagnostikk og behandling mv, og samtidig deltar i forskningsprosjekt. Helsedirektoratet har konkludert med at genomanalyser i denne sammenhengen som et utgangspunkt må anses som prediktive undersøkelser jf. § 5-1 annet ledd bokstav b. Avgjørende for denne konklusjonen er muligheten for tilfeldige funn som kan ha helsemessig betydning.

Selv om man ved genomsekvensering i utgangspunktet sekvenserer alt genetisk materiale, vil man i selve dataanalysen kun studere en svært begrenset mengde av sekvensen. Eksempelvis vil man ved mistanke om en nyoppstått genfeil gjøre en sammenlignende dataanalyse opp mot DNA fra foreldrene, noe som effektivt filtrerer bort mesteparten av sekvensen hos pasienten. Bruk av genomsekvenseringsteknologi trenger dermed ikke å generere mer prediktiv informasjon enn andre typer DNA-analyser. Helsedirektoratet har derfor påpekt at dersom det er mulig å filtrere bort de genvariantene som gir slik informasjon, herunder kjente sykdomsgener, vil undersøkelsen ikke nødvendigvis være å anse som prediktiv.

Graden av informasjon og genetisk veiledning som gis ved genomanalyser bør tilpasses risikoen for tilfeldige funn, eksempelvis utdeling av brosjyre eller informasjonsskriv ved risiko <

1 % og krav om test genetisk veiledning før undersøkelsen ved risiko > 1 %.

5.2.12 Genetisk veiledning

Både pasient- og brukerrettighetsloven, helsepersonelloven og spesialisthelsetjenesteloven har bestemmelser om informasjon til pasienter. Pasienter skal for eksempel ha den informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2.

Bioteknologiloven fastsetter en rett til genetisk veiledning ved prediktiv gentesting. Bioteknologilovens krav om genetisk veiledning i § 5-5 går lenger enn det som følger av annen helselovgivning, både fordi det forutsettes en spesialisert kompetanse hos den som skal gi veiledningen, og fordi genetisk veiledning foregår over tid. Den som skal veiledes skal ikke bare ha informasjon om sin helsetilstand eller om helsehjelp, men også om konsekvenser undersøkelsen kan få for andre enn personen selv.

Som omtalt over, øker omfanget av genetiske undersøkelser, og i tråd med denne utviklingen peker Evalueringsrapporten fra 2011 på at det er lite sannsynlig at all veiledning for prediktive genetiske undersøkelser i fremtiden kan ivaretas gjennom medisinskgenetiske avdelinger¹⁵⁵.

5.2.12.1 Regulering av genetisk veiledning

Flere forhold gjør at det kan være grunn til å vurdere endringer i kravet til genetisk veiledning.

Til nå har begrepet «genetisk veiledning» vært forbeholdt veiledningsvirksomheten ved spesialavdelingene for medisinsk genetikk ved universitetssykehusene. Pasienter, eventuelt med familie, blir henvist fra fastlege eller fra en sykehusavdeling, eventuelt fra legespesialist

¹⁵⁵ Helsedirektoratets rapport om bioteknologiloven, IS-1897, 2011.

utenfor sykehus. Årsak til henvisning er for eksempel en påvist sjelden, arvelig sykdom, hvor det er behov for omfattende informasjon og veiledning til pasienten/familien om arvegang, prognose og gjentakelsesrisiko for neste generasjon eller ved senere svangerskap. Informasjonen som skal gis er ofte kompleks, og det er essensielt at pasienten/familien får god nok forståelse til at de selv kan treffe sine valg, enten det dreier seg om gentesting av familiemedlemmer eller situasjoner hvor fosterdiagnostikk er aktuelt. Dette krever at genetikeren/den genetiske veilederen har god oversikt over kompleks genetikk og resultater av gentester, og samtidig kan omsette dette til et forståelig språk.

Bioteknologiloven § 5-5 stiller krav om genetisk veiledning «før, under og etter» prediktive undersøkelser. Bakgrunnen for veiledningskravet er en erkjennelse av at informasjon om egen fremtidig, alvorlig sykdom er en type informasjon som personen det gjelder må være grundig forberedt på, før han eller hun tar gentesten. Tidligere gjaldt prediktiv gentesting først og fremst høypenetrante enkeltgensykdommer. Situasjonen ved gentesting av friske personer som har risiko for Huntington sykdom ble nok brukt som modell da bestemmelsen ble utformet.

Mange gentester som tilbys angir bare en viss økt risiko for sykdom men kan ikke si noe om personen kommer til å utvikle sykdom, fordi eventuell sykdomsutvikling avhenger av mange faktorer. Et eksempel er på en slik lavpenetrant test er gentesting for faktor V Leiden-mutasjonen (faktaboks 5.5). Denne gentesten angir en moderat økt risiko for venøse blodpropper for de som har mutasjonen. Gentesting for faktor V Leiden-mutasjonen er en av de hyppigste gentestene som utføres i dag, og et typisk eksempel på en gentest for en multifaktoriell sykdom, hvor både arvelige og miljømessige faktorer medvirker for å gi sykdom.

Faktaboks 5.5 Faktor V-Leiden

Denne testen blir brukt både diagnostisk til testing av personer som har fått påvist venøs blodpropp, og prediktivt for å teste friske slektninger. I tillegg blir testen ofte brukt for å vurdere risiko for blodpropp i spesielle situasjoner som ved svangerskap og hormonbehandling (inkludert P-piller). Leidenmutasjonen forekommer hos 5–7 % av befolkningen, og er en gentest med lav prediktiv verdi. Kun en meget liten andel av de som har mutasjonen, får venøse blodpropper.

Etter Helsedirektoratets vurdering kan det være grunn til å vurdere om kravet om genetisk veiledning bør få en annen innretning slik at det ikke er krav om genetisk veiledning «før, under og etter» alle prediktive undersøkelser.

I artikkel 8 i tilleggsprotokollen til Europarådets konvensjon om biomedisin, som Norge har ratifisert, stilles det krav om «hensiktsmessig» genetisk veiledning. Videre står det at «den genetiske veiledningens form og omfang skal bestemmes ut fra testresultatenes konsekvenser og deres betydning for den som undersøkes eller for medlemmene av hans eller hennes familie, herunder eventuelle konsekvenser for valg med hensyn til forplantning.» Det er dermed en faglig vurdering når en person skal få genetisk veiledning og i hvilken form.

Det er spørsmål om bioteknologiloven bør ha en tilsvarende utforming.

Fagmiljøene vil selv ha forutsetningene for å vurdere behov for genetisk veiledning. Samtidig er det viktig å sikre et enhetlig nasjonalt tilbud for genetisk veiledning. Utvikling av nasjonale retningslinjer kan være et godt virkemiddel for å oppnå dette.

Faktaboks 5.6

Behov for genetisk veiledning

Ved å sammenligne gentesting for Huntington sykdom med gentesting for Leiden-mutasjonen, illustrerer vi i dette eksemplet at skillet mellom diagnostisk og prediktiv testing ofte blir lite hensiktsmessig. La oss si at en pasient uten kjent sykdom i familien utvikler et symptombilde med ustøhet og glemsomhet. Han legges inn på en nevrologisk avdeling for utredning, og som ledd i utredningen blir det tatt gentest for Huntington sykdom. Gentesten viser at han har sykdommen. I denne situasjonen vil pasienten ha behov for genetisk veiledning. I praksis vil legen på den nevrologiske avdelingen henvise pasienten til dette, men loven i dag stiller ingen krav, siden pasienten har symptomer og testen dermed er definert som diagnostisk.

En kan videre se for seg følgende situasjon: en 17 år gammel kvinne vurderer å begynne med p-piller, men er usikker fordi hennes eldre søster, som har fått påvist Leiden-mutasjonen, fikk blodpropp et år etter at hun begynte med p-piller. I denne situasjonen er det ifølge loven et krav om at kvinnen henvises til genetisk veiledning før hun testes for Leiden-mutasjonen, siden testen er prediktiv.

Sammenlikner man de to situasjonene, er det imidlertid et mye større behov for at pasienten med påvist Huntington sykdom får omfattende genetisk veiledning, enn at syttenåringen som ønsker å teste seg for Leiden-mutasjonen får det. Syttenåringen kan i praksis få god og tilstrekkelig informasjon av fastlegen, mens pasienten med Huntington er best tjent med å henvises til en medisinsk-genetisk avdeling som har spesialkompetanse innenfor genetikk og genetisk veiledning.

Loven stiller krav om genetisk veiledning bare ved prediktiv testing. I praksis kan det imidlertid være like nødvendig med genetisk veiledning ved gentesting i forbindelse med utredning av symptomer. Direktoratet påpekte i evalueringsrapporten fra 2011 at *behovet* for veiledning bør være styrende for når og i hvilket omfang genetisk veiledning skal gis, (se eksemplene i faktaboks 5.6).

Helsedirektoratet mener at retten til genetisk veiledning fortsatt skal være lovfestet, og at bestemmelsen bør utformes på tilsvarende måte som i Europarådets protokoll om genetiske undersøkelser. Krav om genetisk veiledning «før, under og etter» at det er foretatt en prediktiv genetisk undersøkelse bør tas ut.

5.2.13 Oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet

Oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet er regulert av bioteknologiloven § 5-9.

Bestemmelsen fastslår i hvilke tilfeller helsepersonell kan informere en pasients berørte slektninger om arvelig sykdom, enten med eller uten pasientens samtykke. Det er strenge vilkår for å gjøre dette og hovedregelen er at pasienten selv skal informere slektningene sine.

Hovedregelen er at pasienten har råderett over egne helseopplysninger – inkludert genetiske opplysninger som også kan ha betydning for andre familiemedlemmer.

I de aller fleste tilfellene informerer pasienter sine slektninger. De medisinskgenetiske fagmiljøene opplyser at dette i de fleste tilfeller er uproblematisk.

I de tilfeller hvor pasienten ikke selv vil eller kan gi informasjon til relevante slektninger, kan pasienten samtykke til at helsepersonellet informerer berørte slektninger. For at helsepersonell kan gi informasjonen må sykdommen være godkjent for oppsøkende genetisk virksomhet. I tillegg må

helsepersonellet vurdere om kravene i § 5-9 femte ledd er oppfylt:

- 1 Det gjelder en sykdom med vesentlige konsekvenser for den enkeltes liv eller helse,
- 2 det er en rimelig grad av sannsynlighet for at også slektningene har et arvelig sykdomsanlegg som kan føre til sykdom senere i livet,
- 3 det foreligger en dokumentert sammenheng mellom det arvelige sykdomsanlegget og utvikling av sykdom,
- 4 de genetiske undersøkelser som benyttes for å fastslå det arvelige sykdomsanlegget, er sikre, og
- 5 sykdommen kan forebygges eller behandles med god effekt.

Kompetansen til å gi godkjenningen er delegert til Helsedirektoratet. Per i dag er det ikke gitt noen generell godkjenning om genetisk oppsøkende virksomhet for en gitt sykdomsgruppe. Direktoratet har kun mottatt to søknader om godkjenning for oppsøkende genetisk virksomhet hvor begge var enkelttilfeller. Dette er sannsynligvis et tegn på at pasienten som regel gir informasjon til de slektningene som er berørt, og at hovedregelen fungerer.

Helsepersonell kan ikke informere berørte slektninger dersom pasienten nekter. I forarbeidene til bioteknologiloven presiserer departementet følgende:

«Det vil nå ikke lenger være adgang for helsepersonell til å informere slektninger når pasienten ikke vil samtykke til dette. Departementet antar at denne situasjonen sjelden vil oppstå, men dersom den blir aktuell bør etter departementets syn pasientens personverninteresser og retten til å ikke vite veie tyngst».

5.2.13.1 Utfordringer – oppsøkende genetisk virksomhet

Nedenfor omtaler vi noen utfordringer knyttet til bestemmelsen:

- **Situasjoner der pasienten ikke vil informere berørte slektninger**

Helsedirektoratet er informert om at man ved OUS har opplevd situasjoner hvor pasienten ikke har samtykket til at nære slektninger informeres, men dette skjer bare unntaksvis. En kan se for seg situasjoner hvor sykdommen er av en slik art at det kan være umiddelbare fare for liv og helse for slektninger dersom de ikke får relevant informasjon om mulig risiko for sykdom. Det kan i slike tilfeller være et behov for å vurdere bioteknologilovens forbud mot genetisk oppsøkende virksomhet opp mot nødretten.

- **Pasienten ønsker at legen gir informasjon til familiemedlemmer**

Bioteknologiloven stiller i § 5-9 krav om at det også i disse tilfellene må foreligge en godkjenning av sykdommen for oppsøkende genetisk virksomhet. Hensynet bak regelen er at det ikke skal drives systematisk oppsøkende genetisk virksomhet. Spørsmålet er om denne begrensningen også er ment å gjelde de tilfellene hvor pasienten ønsker at familien skal informeres, men ikke vil være den – av ulike årsaker – som gjør det?

5.2.13.2 Regulering av oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet

Begrunnelsen for å regulere informasjon av genetiske opplysninger særskilt er opplysningenes sensitive karakter. Loven åpner for at helsepersonell kan informere pasientens berørte slektninger dersom vilkårene i § 5-9 femte ledd er oppfylt.

Helsepersonellet skal bl.a. vurdere om det er en sykdom som kan behandles eller forebygges og hvor sikker den genetiske testen man skal bruke

for å påvise sykdomsrisiko er. Dette skal gjøres i tillegg til at sykdommen skal være godkjent for genetisk oppsøkende virksomhet.

Når det ikke er gitt noen generelle godkjenninger av genetisk oppsøkende virksomhet i dag, kan pasienten i praksis ikke avgjøre om helsepersonell skal ta kontakt med hennes/hans berørte slektninger og gi dem informasjon.

Ved en eventuell revisjon av bioteknologiloven kan det være grunn til å forenkle prosessene i de tilfeller der pasienten samtykker til at legen gir informasjonen til berørte slektninger.

Hvis pasienten ikke kan samtykke til at opplysningene gis, må det også søkes om godkjenning i hvert enkelt tilfelle.

§ 5-9 gir en mulighet for å godkjenne spesifikke sykdommer for oppsøkende genetisk virksomhet i forskrift. Hjemmelen er ikke særlig diskutert og begrunnet i forarbeidene, og man bør se på muligheten for å oppheve den. Begrunnelsen for dette er hovedsakelig at en og samme mutasjon kan ha ulik gjennomslagskraft i ulike familier. Ved oppsøkende genetisk virksomhet må det tas hensyn til dette, og hvert tilfelle/familie må uansett vurderes separat.

5.2.14 Farmakogenetiske undersøkelser

Farmakogenetikk kan defineres som studiet av variasjon i medikamentrespons på bakgrunn av arv. Variasjon i medikamenteffekt eller opplevelse av bivirkninger kan skyldes både farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold¹⁵⁶. Mange faktorer påvirker hvordan vi reagerer på et legemiddel, bl.a. hvor effektivt legemiddelet transporteres til målorganet, hvor hurtig kroppen bryter ned det aktive virkestoffet i medikamentet, samt tilstedeværelse eller fravær av reseptor for medikamentet. Proteiner er viktige for både transport og metabolsk nedbrytning av legemidler. Siden genene våre inneholder oppskriften på hvilke proteiner

kroppen kan lage, vil genetisk variasjon noen ganger føre til at ulike pasienter responderer forskjellig på ett og samme legemiddel. Genetisk variasjon kan gi utslag både på hvor effektivt en medisin virker, men også hvor kraftige bivirkninger man får.

Farmakogenetiske undersøkelser foretas for å undersøke forventet respons på et gitt legemiddel. Målet med undersøkelsen er å tilpasse dose og type legemiddel til hver enkelt pasient på best mulig måte, slik at manglende medikamentrespons eller alvorlige bivirkninger unngås.

Noen få behandlingsregimer inkluderer rutinemessig farmakogenetisk undersøkelse før oppstart, men i de fleste tilfeller utføres analysen hvis manglende effekt eller uventet bivirkning av legemiddelet observeres.

Den vanligste farmakogenetiske undersøkelsen er per i dag telling av antall funksjonelle *CYP2D6* kopier, som er med på å bestemme omsetningshastigheten av en rekke legemidler, herunder rundt 20 % av våre vanligste legemidler (som kodein, mange psykoformaka og visse hjertemedisiner). Et annet eksempel er *CYP2C9*, der genetiske undersøkelser kan ha betydning for rett dosering av Marevan.

Farmakogenetiske undersøkelser har potensiale til å spille en betydelig rolle i utviklingen av persontilpasset medisin. Det er imidlertid fortsatt usikkert hvor stor betydning slike undersøkelser vil få, og usikker kost-nytte ved bruk av slike undersøkelser. En norsk studie har vist at rekvirentene har dårlig kunnskap om når denne typen undersøkelser har relevans – dvs. om hvilke farmaka som omsettes via *CYP2D6*¹⁵⁷. Flere nyere studier publisert i *N Engl J Med* klarte ikke å demonstrere bedre nytteverdi av *CYP2C9* testing enn tradisjonell klinisk oppfølging av Marevan-dosering¹⁵⁸.

¹⁵⁶ Vetti et al.; Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 2224–8.

¹⁵⁷ Vetti et al.; Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 2224–8.

¹⁵⁸ <http://dig.pharm.uic.edu/faq/2014/Mar/faq1.aspx>.

5.2.14.1 Regulering av farmakogenetiske tester

Farmakogenetiske tester er i bioteknologiloven definert som prediktive, jf. § 5-6.

Slike tester benyttes når pasienter behandles/skal behandles for en sykdom eller tilstand og predikerer dermed ikke sykdom. En farmakogenetisk test er derfor, i motsetning til en prediktiv test, alltid knyttet til en ekstern betingelse, nemlig eksponering for en miljøfaktor, i dette tilfellet legemidler.

Mye taler for at tester som forteller hvordan medikamenter bør doseres, og hvilken medikamenttoleranse som kan forventes, skal defineres som terapeutisk veiledende tester. Hvis man legger dette til grunn, bør farmakogenetiske undersøkelser reguleres på samme måte som andre diagnostiske undersøkelser (undersøkelser som ikke er prediktive mv). Dermed faller også behov for forskriftshjemmel for farmakogenetiske undersøkelser bort. Helsedirektoratet foreslår at bestemmelsen som omhandler farmakogenetiske undersøkelser fjernes ved en eventuell endring av bioteknologiloven.

5.3 Bruk av genetiske undersøkelser i forskning

5.3.1 Status

Bruksområdene og metodene for genetiske undersøkelser i forskning er i ferd med å endre seg. Fra å studere ett eller noen få gener i prosjekter med få deltakere, har den teknologiske utviklingen nå gjort det mulig å utføre eksom- eller genomsekvensering i prosjekter med mange tusen deltakere (for mer informasjon om biobanker og befolkningsundersøkelser, se evalueringsrapporten fra 2011¹⁵⁹).

¹⁵⁹ Helsedirektoratets rapport om bioteknologiloven, IS-1897, 2011.

Bioteknologiloven synes først og fremst å være laget for å regulere virksomhet i klinikk og den klinikknære forskningen. Loven og fortolkningen av denne blir dermed utfordrende når det gjelder genetisk årsaksforskning i store biobanker og befolkningsstudier (som innbefatter helgenom- eller eksomsekvensering). Når studien ikke lenger rommer 10, men 10.000 eller 100.000 deltakere, får man andre relasjoner mellom forskere og deltakere og andre formål med forskningen. Det store antallet deltakere i befolkningsstudier gir også utfordringer med hensyn til genetisk veiledning og eventuell tilbakemelding av (tilfeldige) funn.

5.3.2 Regelverk for bruk av genetiske opplysninger i forskning

Helseforskningsloven regulerer all medisinsk og helsefaglig forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger. Loven har som formål å fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning, jf. § 1. Forvaltningen av helseforskningsloven ligger i regional komite for medisinsk og helsefaglig forskning (REK).

Med helseforskningsloven ønsket man å forenkle regelverket for medisinsk og helsefaglig forskning, samtidig som hensynet til forskningsdeltakere og deres personvern skulle ivaretas. Man ønsket også en enklere og mer effektiv søknadsprosess ved at søknad om godkjenning av forskningsprosjekt som hovedregel bare må sendes til én instans, REK, for godkjenning.

Bioteknologiloven § 1-2 fastsetter lovens virkeområde. Om forskning er omfattet av bioteknologiloven eller ikke, følger av § 1-2 andre ledd som lyder:

«Loven gjelder ikke for forskning som ikke har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende. Unntatt fra dette er bestemmelsene i kap. 3.»

Bioteknologiloven kan dermed komme til anvendelse når det forskes innenfor fagområdene som reguleres av loven og forskningen har eller kan ha diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakerne eller den enkelte deltaker får tilbakemelding om sine egne resultater.

«Diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser» kan for eksempel være informasjon om (mulig risiko for) arvelig sykdom. Forskningsprosjekter som gir slik informasjon kan derfor være omfattet av bioteknologiloven selv om det ikke er planlagt å føre opplysningene tilbake til deltakerne.

Gjeldende rett for forskningsprosjekter med prediktive genetiske undersøkelser kan oppsummeres slik:

- Ved genetisk forskning må det gjøres en forhåndsvurdering av om forskningen som planlegges vil kunne få diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for den enkelte dersom den gjennomføres.
- Dersom det er grunn til å tro at det i løpet av forskningsperioden kan genereres kunnskap som kan være av diagnostisk eller behandlingsmessig betydning for den enkelte, gjelder bioteknologiloven for forskningsprosjektet. Relevante bestemmelser for slike forskningsprosjekter er blant annet bioteknologiloven §§ 5-3, 5-4, 5-5, 7-1 og 7-2.
- Dersom forskeren vurderer det slik at forskningsprosjektet ikke kan få diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for den enkelte, faller prosjektet utenfor loven, med mindre forskeren likevel planlegger å føre opplysningene tilbake til forsøkspersonen.
- Dersom opplysningene faktisk føres tilbake til den enkelte, har han eller hun rett til genetisk veiledning etter bioteknologiloven § 5-5.

Kulepunkt 2 og 4 må ses i sammenheng: Dersom det er grunn til å tro at forskningen vil gi kunnskap som kan ha diagnostisk eller behandlings-

messige konsekvenser for deltakeren, vil forskningsprosjektet som regel være organisert slik at deltakerne kan få tilbakemelding om resultatene dersom de ønsker det.

Til tross for avklaringer fra departementet, er bioteknologilovens virkeområde fortsatt gjenstand for diskusjon.

Det er klart at loven gjelder dersom prosjektet planlegger for eksempel å gi informasjon om genetiske funn til den enkelte deltaker, jf. siste alternativ. Problemet oppstår når genetiske funn ikke planlegges tilbakeført, men hvor man likevel må forvente at forskningen kan ha diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakerne (se over).

Ofte er det vanskelig å vurdere på forhånd om genetiske analyser som utføres i et forskningsprosjekt faktisk kommer til å gi informasjon om (fremtidig) arvelig sykdom (presymptomatiske, prediktive eller bærerdiagnostiske undersøkelser). Hvis det er lite sannsynlig, vil forskningsprosjektet i utgangspunktet ikke være omfattet av bioteknologiloven, jf. tredje kulepunkt over.

Med forskningsprosjekter som innebærer eksom- eller genomsekvensering av et stort antall deltakere er det for eksempel rimelig å forvente at det hos enkelte gjøres genetiske funn som har prediktiv, presymptomatisk eller bærerdiagnostisk betydning. Dersom det legges til grunn at slike funn har «diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser» vil forskningsprosjektet være omfattet av bioteknologiloven.

5.3.3 Bruk av genomsekvensering i klinikknære forskningsprosjekter

Klinikknær forskning kjennetegnes av at den er pasientnær og grenser opp mot helsehjelp. I klinikknære forskningsprosjekter er ofte lege med behandlingsansvar for pasientgruppen «tett på» prosjektet som medlem av forskningsgruppen. Ofte er det behandlende lege som rekrutterer deltakerne blant sine pasienter. Antall deltakere er få (typisk 1 til 100

deltakere). Ofte er det planlagt å gi tilbakemelding til pasienten ved eventuelle funn i prosjektet. I den grad dette ikke er planlagt, er det uansett slik at pasienten ofte kan identifiseres i materialet ut fra sine data. For forskerne kan det dermed bli vanskelig å holde tilbake kunnskap om genetiske varianter hos deltakerne som har betydning for sykdomsutvikling.

Bioteknologinemda tok i 2010 initiativ til et arbeid for å lage retningslinjer for bruk av genomsekvensering i forskning. Det ble opprettet en arbeidsgruppe med medlemmer fra Bioteknologinemda og nemndas sekretariat, samt andre fagpersoner (Fiskerstrandutvalget). Utvalget presenterte i 2012 et forslag til veileder om bruk av genomsekvensering i ulike typer av forskningsprosjekter. Utvalget konkluderte blant annet med at deltakere i klinikknære forskningsprosjektet bør få genetisk veiledning som er tilpasset mulighetene for funn (inkludert tilfeldige funn) og pasientens/deltakerens situasjon.

I mange klinikknære forskningsprosjekter inngår også genomsekvensering av materiale fra friske familiemedlemmer. Dette er bl.a. nødvendig for å skille normale genvarianter fra sykdomsgivende varianter. Utvalget mente at friske familiemedlemmer også skal ha genetisk veiledning. De som undersøkes må ta stilling til om de ønsker tilbakemelding om tilfeldige funn av genetiske varianter som er utenfor problemstillingen det forskes på, men som kan ha betydning for hans/hennes helse. Dersom man finner genetiske varianter som fyller kriteriene for tilbakemelding til pasienten, må det aktuelle funnet verifiseres med kvalitetssikret metode før det ev. gis tilbakemelding.

5.3.4 Bruk av genomsekvensering i befolkningsbaserte undersøkelser

Befolkningsbaserte biobanker kan bl.a. brukes til å studere sammenhengen mellom gener, miljøpåvirkning og utvikling av kompleks

sykdom. I de fleste slike studier er formålet å få kunnskap om variasjon og sammenhenger på gruppenivå, og ikke kunnskap om enkeltindivider. For mer informasjon om biobanker og biobankforskning, befolkningsundersøkelser m.v., se evalueringsrapporten fra 2011.

Forskningsprosjekter som bruker befolkningsbaserte biobanker benytter som regel biologisk materiale eller helseinformasjon fra flere tusen deltakere. Forskerne er som regel «fjernt fra» deltakerne i prosjektet.

Det gjøres flere og flere store genetiske studier i de nasjonale populasjonsbaserte biobankene. Slike studier reguleres av helseforskningsloven og må godkjennes på forhånd av REK. Deretter er det opp til REK å vurdere om studien også omfattes av bioteknologiloven. Inntil nylig har slike prosjekter ikke omfattet spesifikke studier av gener som det også analyseres for i klinikken (altså, genvarianter hvor sammenhengen mellom sykdom og genvarianten som undersøkes er godt dokumentert). REKs vurdering har vært at genstudier i populasjonsbiobankene ikke er omfattet av bioteknologiloven. REK har konkludert med at studiene ikke planlegger tilbakeføring av resultater til deltakerne, at sannsynligheten for prediktive funn er minimal samt at den genetiske informasjonen som analyseres ikke vil ha diagnostisk eller behandlingsmessig verdi for den enkelte.

Denne argumentasjonen støttes også delvis av Fiskerstrandutvalgets rapport. Deler av utvalget mente imidlertid at bioteknologilovens bestemmelser som hovedregel også skal gjelde for befolkningsbaserte genomstudier, blant annet fordi det i store populasjoner av forskningsdeltakere, uavhengig av problemstilling det forskes på, vil kunne avdekkes enkeltindivider med høy genetisk risiko for alvorlig genfeil.

Uavhengig av hvilken argumentasjon som har vært riktig frem til nå, er det grunn til å tro at

økt bruk av genomundersøkelser og økt viten om sykdomsfremkallende genvarianter resulterer i at man i fremtidige befolkningsbaserte genstudier vil gjøre genetiske funn som kan ha betydelig behandlingseffekt for den enkelte. De genetiske studiene i populasjonsbiobankene vil dermed komme inn under virkeområdet for bioteknologiloven slik denne er i dag.

REK har nylig sendt flere forskningsprosjekter til Helsedirektoratet for vurdering etter bioteknologiloven. Felles for prosjektene er at forskerne skal undersøke genvariasjon i materiale fra befolkningsbiobanker, herunder variasjon i gener hvor det er kjent sammenheng mellom genfeil og risiko for bl.a. kreft og diabetes. Kobling til data om diagnoser gjør at det kan være mulig å identifisere personer som har kjente, sykdomsgivende mutasjoner. Det foreligger bredt samtykke til forskning. Komiteen som har vurdert prosjektene mener at forskningen innebærer genetiske undersøkelser som kan regnes som prediktive, og har bedt Helsedirektoratet om å vurdere hvilke konsekvenser dette får. Helsedirektoratet har ikke konkludert i saken.

Forskningsprosjekter tar også i bruk statistiske metoder som kan gi utfyllende informasjon om genvarianter som mangler i et datasett, såkalt imputering (se faktaboks 5.7). Det er ikke uvanlig at store biobanker og befolkningsundersøkelser bruker denne metoden for å komplettere data om genvarianter¹⁶⁰. Det er uklart om denne typer «genetiske undersøkelser» er omfattet av bioteknologiloven.

Faktaboks 5.7 Imputering

Imputering¹⁶¹ beskrives som en essensiell metode ved analyse av genomdata. Det er en statistisk metode for å se på assosiasjoner mellom genetiske markører som ikke genotypes direkte i en genomanalyse. Metoden tar utgangspunkt i genetiske koblingsstudier og det faktum at familiemedlemmer som har samme versjon av (deler) korte kromosomområder (haplotyper) er mer genetisk like enn familiemedlemmer som ikke deler disse områdene. Kromosomområdene kartlegges i detalj hos en eller flere personer i en familie. Genotypene i disse områdene kan deretter beregnes for andre familiemedlemmer som bare er undersøkt for et lite sett av markører. Dermed blir datasettet for alle familiemedlemmene mer komplett.

5.3.5 Bioteknologiloven og befolkningsbaserte genstudier: noen utfordringer

Dersom bioteknologiloven gjelder fordi forskningen kan gi prediktiv eller presymptomatisk genetisk informasjon om den enkelte som kan ha behandlingsmessige konsekvenser hvis den meldes tilbake, blir neste spørsmål hva som er konsekvensen av at loven gjelder.

Bioteknologiloven kapittel 5 handler dypest sett om den enkelte risikopersons rett til å velge om man vil ta en gentest eller ikke, og den genetiske veiledningen skal bidra med et beslutningsgrunnlag før valget blir foretatt

Det gir dermed liten mening å si at loven skulle gjelde for et genetisk forskningsprosjekt fordi genetisk risikoinformasjon kan oppstå, og samtidig hevde at deltakerne ikke har en rett til

¹⁶⁰ http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2014/04/imputation_documentation_May2015.pdf;
<http://www.ukbiobank.ac.uk/scientists-3/genetic-data/>

¹⁶¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925172/>

å få vite om dette, og ta stilling til om de ev. ønsker tilbakemelding eller ikke.

Fra forskermiljøene er det pekt på en rekke etiske og praktiske utfordringer ved en slik anvendelse av bioteknologiloven:

- Grunnforskningen skifter karakter og blir til behandling
- Betydelige forskningsmidler som kunne ha bidratt til mer forskning kanaliseres til oppfølging og kvalitetssikring av funn
- Forskningsinstitusjoner driver en form for oppsøkende genetisk virksomhet
- Presumtivt friske deltakere sykeliggjøres
- Risikoinformasjon er vanskelig å formidle og forstå. Det kan være vanskelig å formidle at i de fleste prosjekter er sannsynligheten for å gjøre funn med helsemessige konsekvenser for den enkelte er svært liten. Dette kan føre til at presumtivt friske mennesker i store populasjoner utsettes for unødvendig uro og engstelse gjennom genetisk veiledning forut for studien, og/eller at tilfang av studiedeltakere reduseres.
- Prosjekter som reguleres av bioteknologiloven må gi genetisk veiledning før, under, og etter undersøkelsen. Dette kan by på så store utfordringer for prosjekter med mange deltakere at de i praksis ikke blir gjennomførbare.

5.3.6 Samtykke til forskning

En utfordring ved bruk av eksom-/genom-sekvensering i forskning, er å sikre at personvern og rett til informasjon blir ivaretatt for alle personer som blir undersøkt.

For å sikre at deltakerne får tilstrekkelig kunnskap om fordeler og ulemper med å delta i ulike studier, inneholder både helseforskningsloven og bioteknologiloven regler om krav til informasjon og samtykke. Samtykket skal bl.a. sikre at deltakerne gjennom god, forståelig og objektiv informasjon kan foreta et informert valg om deltakelse eller ikke. Både bioteknologiloven og

helseforskningsloven setter krav til samtykke før deltakelse i forskning, men kravene til hvordan samtykke skal gis er ulike i de to regelverkene.

5.3.6.1 Samtykke til genetiske undersøkelser i forskning

I bioteknologilovens forarbeider viser man til kravene om informert samtykke i pasient- og brukerrettighetsloven. Informert samtykke er hovedregelen i all medisinsk forskning. Deltakerne må samtykke til å delta på grunnlag av viten om den forskningen som skal gjennomføres («man er informert på forhånd»).

Små klinikknære forskningsprosjekter er oftest innrettet på en slik måte at de omfattes av bioteknologiloven da man ofte planlegger å føre opplysninger tilbake til deltakerne. I slike prosjekter blir dermed informert samtykke etter reglene i pasient- og brukerrettighetsloven, helseforskningsloven og bioteknologiloven et absolutt krav. Et beskjedent antall deltakere, lege-pasient forholdet som ofte eksisterer, samt at man som oftest har muligheten til å gi individuell genetisk veiledning, gjør at kravene som ligger til grunn for informert samtykke kan ivaretas uten at ressurskravet til prosjektet blir uhåndterlig.

Selv om hovedregelen i helseforskningsloven et at det skal innhentes informert samtykke, åpner man her også for bruk av «bredt samtykke».

Helseforskningsloven presiserer imidlertid at også bredt samtykke har klare grenser – det er ikke snakk om å avgi en blanco fullmakt.

«Bredt samtykke» har vært omdiskutert blant etikere både nasjonalt og internasjonalt. Spørsmålet har vært om det er meningsfylt å hevde at man samtykker til fremtidig bruk som i øyeblikket er ukjent. Kan et slikt samtykke være informert? Motspørsmålet har vært om det er meningsfylt å spørre folk om og om igjen om å få bruke et avgitt prøvemateriale, når bruken av det, grovt sett likevel svarer til den aktivitet som ble skissert på samtykketidspunktet.

Både i de store befolkningsbiobankene og i de regionale, kliniske forskningsbiobankene, er brede samtykker hovedregelen i dag. Debatten de siste årene har primært dreid seg om bredt samtykke til genetisk forskning i befolkningsbiobankene og hvorvidt gamle samtykker er gyldige når den genforskningen som er aktuell i 2015 er en helt annen type forskning med helt andre teknologier til rådighet enn da man samtykket i for eksempel 2003.

5.3.6.2 Ulike modeller for informasjon og samtykke

Hvordan sikrer vi at informasjonen til deltakerne er balansert og forståelig? Når informasjonen til eventuelle deltakere i et forskningsprosjekt skal formuleres, kan det oppstå en interessekonflikt mellom prosjektets ønske om å rekruttere flest mulig deltakere, og prosjektets plikt til å gi tilstrekkelig informasjon om hva materiale fra deltakerne skal brukes til/eventuelle ulemper ved deltakelse. For å sikre at informasjonen som går ut til deltakerne er tilstrekkelig, skal denne kvalitetssikres av REK.

HUNT (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag) sendte i 2013 brev ut til 90.000 deltakere for å informere om siste nytt innen genetisk forskning. Det var REK Midt som krevde at brevet ble sendt, og kravet skyldtes primært at nordtrøndernes gendata i fremtiden kunne bli overført i den amerikanske gendatabasen, dbGap (eid av National Institute of Health). REK anså dette å være noe som var helt nytt, som ikke var informert om tidligere og som også gjorde at man ikke lenger kunne garantere at alle prosjekter på nordtrønderske gendata ville bli behandlet av en norsk REK. Dette brevet minnet deltakeren på muligheten til å trekke seg. Men, ingen svarslipp skulle sendes inn dersom man ønsket å bli med videre. Brevet representerte altså det som noe uoffisielt kalles et «passivt samtykke». Andre har brukt uttrykk som «forsterkning» av det gamle samtykket, eller «opt out».

Brede samtykker kan i liten grad sies å være informerte samtykker, dersom ikke deltakerne som avgir bredt samtykke har tilgang på oppdatert informasjon om pågående forskning. I helseforskningsloven er det derfor nedfelt en informasjonsplikt.

Bredt samtykke og god informasjonsoppfølging hører derfor sammen. De siste årene er derfor et nytt samtykkekonsept lansert – det dynamiske samtykket. Et dynamisk samtykke lar den enkelte forskningsdeltaker forvalte sin egen deltakelse i prosjektet mens det pågår. Deltakerne kan med et slikt samtykke til enhver tid selv bestemme hvilken forskning de ønsker å tillate på materiale som er levert til prosjektet.

Dynamisk samtykker er lansert som både en løsning på «samtykkeproblemet», som en mulighet for å kunne trekke deltakerne i biobankforskning mer aktivt med i forskningen, og som en måte å kunne gjennomføre forskningsdesign på som ellers ikke ville være mulig (eks å re-kontakte deltakere).

Sammenliknet med de brede samtykkene på papir vil dynamiske samtykkeløsninger antageligvis bli mer kostbare å innføre og å vedlikeholde. Det har vært argumentert for at forskningen ikke burde bruke store summer på elektroniske samtykkeløsninger. På den annen side virker papirsamtykkene å være i utakt med tiden. Digitale løsninger, også i forskningsetikken, synes å være kommet for å bli. Dessuten er det rimelig grunn til å anta at informasjonsplikten i forskningen lettere lar seg realisere gjennom digitale dynamiske løsninger.

5.3.6.3 Samtykke, personvern, og retten til innsyn

I sin rapport om «personvernutfordringer ved genetiske undersøkelser»¹⁶² viser Datatilsynet til at man med begrepet personvern i vid forstand mener tiltak som «har til formål å beskytte

¹⁶² Personvernutfordringer ved genetiske undersøkelser, Datatilsynet 2013.

individets autonomi (selvbestemmelse) og personlige integritet». Datatilsynet viser videre til at «*selvbestemmelsesretten utøves best gjennom krav til et aktivt samtykke for en bestemt personopplysningsbehandling fra den personen som opplysningene gjelder. Retten kan også utøves ved at personen får informasjon i forkant av behandlingen av opplysninger, med mulighet til å reservere seg mot dette*».

Informert samtykke er også viktig for å sikre forskningsdeltakernes øvrige rettigheter. En forskningsdeltager har eksempelvis ifølge helseforskningsloven § 40 rett til innsyn i forskningsdata om seg selv. Samtykke blir dermed en viktig komponent for å ivareta innsynsretten. Dersom forskningsdeltakere ikke er godt nok informert om at det blir forsket på genetiske opplysninger og biologisk materiale, vil deres mulighet til å be om innsyn være svekket.

5.3.7 Hvordan bør genetisk forskning reguleres?

Spesielt to forhold kan tilsi at man bør vurdere om særbestemmelser for forskning som involverer genetiske undersøkelser heller bør lovfestes i helseforskningsloven. For det første var en av hovedhensiktene med helseforskningsloven å forenkle lovverket knyttet til forskning ved å samle regelverket i en og samme lov. For det andre er bioteknologiloven primært utformet for å regulere medisinsk bruk av bioteknologi i helsetjenesten.

Når reglene i bioteknologiloven anvendes på forskning gir dette utfordringer, da forskjellen på klinisk virksomhet og forskning ofte er stor, både med tanke på formål og organisering.

Et ønske om presisering av bioteknologilovens virkeområde for forskning har blitt fremsatt ved flere anledninger, eksempelvis i Ot.prp. nr. 93 (1998–99):

«Lovens virkeområde foreslås presisert slik at lovens bestemmelser i utgangspunktet bare

gjelder forskning hvor opplysninger føres tilbake til den enkelte. Det avgjørende skillet går mellom opparbeidelse av kunnskap og anvendelse av kunnskap.»

Fiskerstrandutvalgets rapport tilrår også at det ved revidering av bioteknologiloven bør foretas en avklaring.

I NOU 2005: 1 (God forskning – bedre helse) foreslås tiltak som kan sikre en hensiktsmessig og klar regulering av medisinsk og helsefaglig forskning. I rapporten foreslår man følgende virkeområde for bioteknologiloven;

«Loven gjelder humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. og omfatter assistert befruktning, forskning på befruktet egg og kloning, fosterdiagnostikk, genetisk undersøkelse av fødte og genterapi m.m.

Loven gjelder ikke for forskning. Unntatt er bestemmelsene i kapittel 3 og kapittel 4.»

Man mente altså at all regulering av medisinsk og helsefaglig forskning samles i en lov, helseforskningsloven.

Departementet mente (Ot.prp. nr. 74 (2006–2007)) at et en slik endring av bioteknologiloven på daværende tidspunkt ikke var tilstrekkelig utredet, og tilrådet at «eventuelle endringer vedrørende bioteknologilovens anvendelse på forskning skulle vurderes samtidig med en generell evaluering av bioteknologiloven».

Metodene og teknologien som i dag benyttes i befolkningsbaserte genstudier aktualiserer tilrådommen fra Ot.prp. nr. 74. Momentene i avsnitt 5.3.4 indikerer at når gentesting skjer som ledd i grunnforskning, hvor kunnskapsopparbeidelse er det eneste målet og det ikke er interaksjon mellom deltaker og forskere, og prøvene er aidentifisert (alle disse momentene taler for at det ikke skal gis tilbakemelding), bør forskningen kunne foregå uten at bioteknologiloven skal gjelde. Man unngår dermed å pålegge forskerne å

tilbakeføre genetisk informasjon til den enkelte deltaker.

Hvis man legger et slikt syn til grunn, kan virkeområdet til bioteknologiloven formuleres slik at loven bare gjelder for prosjekter der det planlegges, eller er naturlig å planlegge, å føre opplysninger tilbake til deltakeren. Denne typen formulering av virkeområdet vil også sikre at REK, med bakgrunn i den forskningsetiske vurderingen, vil ha mulighet til å overprøve forskerne og bestemme at en gitt studie bør ha tilbud om tilbagemelding selv om det ikke var planen.

En slik endring ville representere en betydelig presisering og forenkling av lovteksten, samtidig som den unntar de store befolkningsundersøkelsene fra bioteknologiloven (men ikke klinikknær forskning som grenser opp mot helsehjelp). Spørsmålet blir da om helseforskningsloven kan ivareta deltakerne i prosjekter som ikke omfattes av bioteknologiloven med tanke på samtykke og informasjon.

Ettersom både bioteknologiloven og helseforskningsloven har samme hovedregel, nemlig at informert samtykke skal foreligge, kan man argumentere for at de to lovene med hensyn til samtykke ivaretar personvernet på en likeverdig måte.

Selv om hovedregelen i helseforskningsloven er klassisk informert samtykke, gjøres det i praksis ofte unntak. Lovforarbeidene til helseforskningsloven skriver man at

«det understrekes at det må foreligge noe mer enn rene hensiktsmessighetsbetraktninger for å fravike hovedregelen om innhenting av samtykke.»

Et genforskningsprosjekt kan bestå av hundre tusen deltakere. Det er ikke utenkelig at hovedregelen om vanlig samtykke i helseforskningsloven kommer under press p.g.a kostnader, arbeidsmengde, frykt for å miste deltakere o.s.v. Dersom det det stadig gjøres unntak fra samtykkekravene, slik at unntaket i praksis blir

hovedregelen oppstår en betydelig personvernutfordring i tilknytning til genforskning med store utvalg.

5.3.7.1 Tilbakemelding som hjelpeplikt og fagmedisinsk råd

Det kan hevdes at helsepersonells hjelpeplikt til en viss grad også gjelder i forskningssammenheng, og da helt uavhengig av om et prosjekt er omfattet av bioteknologiloven eller ei. Genetisk informasjon kan, i alle fall i teorien, gi opphav til «nødsituasjoner» der hjelpeplikten må vurderes. Et eksempel er påvisning av en genetisk risiko for alvorlig, livstruende sykdom som kan forebygges. Ved denne type funn kan det stilles spørsmål om en generell hjelpeplikt tilsier at en forsker bør re-identifisere en prøve, og varsle den aktuelle deltakeren om resultatet.

I andre forskningssituasjoner hvor livstruende, tilfeldige funn blir gjort, eksempelvis i MR-studier av hjernen, vil livstruende funn alltid formidles. Forskjellen er at MR-undersøkelsen gjøres av helsepersonell som er i kontakt med deltakeren både før, under og etter at undersøkelsen blir foretatt. Tilsvarende gjelder kun en liten del av forskningsprosjektene hvor det utføres genetiske undersøkelser.

Fiskerstrandutvalget uttalte at det

«er viktig at personer (som deltar i prosjekter uten tilbagemelding) informeres om hjelpeplikten ved studieinkludering, da man etter gruppens mening ikke kan reservere seg mot slik kontakt.»

Fiskerstrandutvalget uttalte videre at medisinskgenetisk kompetanse (og eventuelt annen spesialistkompetanse) bør kobles inn for å vurdere eventuelle «nødsituasjoner» i forskningsprosjekter, og tar til orde for å opprette et medisinskgenetisk fagråd for vurdering av slike spørsmål. Slike fagråd kan være knyttet til den medisinskgenetiske avdeling som hører til i regionen hvor prosjektet er forankret. Utvalget understreker videre at

«terskelen for at en slik hjelpeplikt skal inntre må være høy ... slike situasjoner må minst være i tråd med de kriteriene som nå er satt opp for oppsøkende genetisk informasjons-virksomhet i bioteknologiloven (§ 5-9)».

5.4 Bruk av genetiske undersøkelser utenfor helsetjenesten

Bioteknologiloven § 5-2 slår fast at helsetjenesten bare skal bruke genetiske undersøkelser til medisinske formål med diagnostiske eller behandlingsmessige siktemål, og § 5-8 setter strenge grenser for bruk av genetiske opplysninger utenfor helse- og omsorgstjenesten. Det er gjort unntak for bruk av opplysningene i forbindelse med forskning.

Hensynet til personvern, at den enkelte ikke skal bli presset til å la seg undersøke og hensynet til at medisinsk behov skal være styrende for bruk av genetiske undersøkelser er en del av begrunnelsen for den strenge reguleringen. Et annet hensyn bak forbudet er at bruk av genetisk informasjon kan føre til genetisk diskriminering.

Informasjon om en persons gener kan være av interesse også utenfor helsetjenesten. Økt innsikt i sammenhenger mellom genetiske faktorer og sykdom, miljøpåvirkning mv. vil gi økte muligheter for bruk av genetiske opplysninger på alle områder.

Forarbeidene til bestemmelsen nevner offentlige myndigheter, nåværende og fremtidige arbeidsgivere, utdanningsinstitusjoner, kredittinstitusjoner, pensjonskasser og forsikringsselskap som eksempler på institusjoner utenfor helsetjenesten som kan ha interesse av å bruke opplysninger om en persons arveanlegg.

I det følgende diskuteres problemstillinger knyttet til bruk av genetiske undersøkelser i forbindelse med forsikringer og arbeidsliv;

herunder henvendelser til Helsedirektoratet om fortolkning av regelverket. Deretter diskuteres andre problemstillinger knyttet til § 5–8, på bakgrunn av henvendelser til Helsedirektoratet.

5.4.1 Bruk av genetisk informasjon i forsikring

5.4.1.1 Loven og praksis i dag

Bioteknologiloven setter strenge grenser for hvilke genetiske opplysninger forsikringsselskapene kan be om. Forsikringsselskapene kan ikke be om, motta, besitte eller bruke opplysningene som er fremkommet ved prediktive/presymptomatiske undersøkelser. I tillegg er det forbudt å spørre om en genetisk undersøkelse har blitt foretatt, uansett om undersøkelsen er prediktiv eller diagnostisk. Prediktive genetiske opplysninger som utgår fra systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie er også omfattet av forbudet.

Helsedirektoratet gjennomgikk i 2013 på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet helseerklæringsskjemaene som brukes av forsikringsselskapene som er tilknyttet Finans Norge. Disse selskapene representerer de største og viktigste aktørene på det norske markedet. Både egenerklæringsskjema om helse som fylles ut av forsikringstaker og skjema som fylles ut av behandlende lege når forsikring for kritisk/alvorlig sykdom skal tegnes, ble gjennomgått med utgangspunkt i bioteknologiloven § 5-8.

Gjennomgangen viste at spørsmålsstillingen i skjemaene er forholdsvis godt tilpasset lovens § 5-8. Prediktive/presymptomatiske opplysninger etterspørres ikke. Når det gjelder spørsmål om sykdom i familien må forsikringstaker svare på om foreldre eller søsken har hatt sykdom innenfor diverse «sekke kategorier», slik som hjerte- og karsykdom, kreft etc. Selskapene spør imidlertid ikke etter en spesifikk beskrivelse av sykdommen.

5.4.1.2 Skillet prediktiv/presymptomatisk og diagnostisk

I forbindelse med forbudet i § 5-8 første ledd har også skillet mellom diagnostiske og prediktive tester betydning. I sak 2012-525¹⁶³ behandlet Forsikringsklagenemnda spørsmål om avslag på barneforsikring var saklig begrunnet jf. forsikringsavtaleloven § 12-12. Saken gjaldt et barn med en spesiell hjertefeil som også ble testet for kromosomfeil. Forsikringsselskapet nektet barnet forsikring på grunn av kromosomfeilen.

Spørsmålet om kromosomundersøkelsen var en prediktiv undersøkelse jf. bioteknologiloven § 5-1 bokstav b var sentralt for Forsikringsklagenemndas behandling av saken. Nemnda viste til uttalelsene i forarbeidene om at en undersøkelse som både er diagnostisk og prediktiv skal anses som prediktiv, og konkluderte med at undersøkelsen var prediktiv og dermed omfattet av forbudet i § 5-8 første ledd.

Vedrørende spørsmålet om syndromundersøkelser var prediktiv eller diagnostisk ba forsikringsklagenemnda om en uttalelse fra Helsedirektoratet. I sitt svar skrev direktoratet:

«Et syndrom kan defineres som en samling av kliniske tilstander/symptomer som opptrer sammen. Identifikasjon av kliniske tilstander/symptomer typisk for det spesifikke syndrom ligger altså til grunn for en syndromdiagnose. En eventuell gentest er altså ikke absolutt nødvendig for å stille en syndromdiagnose. Gentesting vil heller ikke gi mer informasjon om fremtidig risiko for sykdom enn annen informasjon som kommer frem ved bruk av klassisk klinisk metodologi. Når gentesting likevel ofte blir brukt i syndromdiagnostikk, skyldes dette at diagnosen ofte kan stilles raskere ved bruk av slik teknologi. Dette er en fordel da rask diagnostisering gir helsetjenesten bedre mulighet til å sette inn

de tiltak som er nødvendig med tanke på forsvarlig og tilstrekkelig behandling av den aktuelle pasient. (...) Helsedirektoratet mener dette tilsier at bruk av gentesting innenfor syndromdiagnostikk ikke skal behandles som prediktiv testing jf. uttalelsen i forarbeidene.»

5.4.1.3 Helseforsikring og preseleksjon

Grunntanken bak forsikring er å spre risiko for tap. Hvis en risiko skal være forsikringsbar må et stort antall personer være utsatt for samme risiko. Samtidig må bare et mindretall av disse personene over en gitt tidsperiode rammes av skader som følge av denne risikoen.

Når en privat forsikringsavtale inngås, må forsikringstaker alltid oppgi relevante personopplysninger. Informasjonen gjør det mulig for forsikringsselskapet å foreta en beregning av risiko hos den enkelte.

Risikoberegningen brukes videre til å beregne premiene som den enkelte forsikringstaker må betale. Jo høyere risiko, desto høyere premie.

Ved tegning av helseforsikring må forsikringstaker gi opplysninger som er relevante for å beregne risiko for fremtidig sykdom. Hvor detaljert informasjon forsikringsselskap skal kunne be om må ses opp mot to grunnleggende prinsipper innenfor forsikring:

- Det er nødvendig at forsikringstaker ikke vet på forhånd om en forsikring med gitt premie vil lønne seg eller ikke.
- Forsikringsselskapet må besitte den samme mengde relevant kunnskap som kunden.

Hvis et tilstrekkelig antall personer velger å tegne forsikring mot ulykke eller skade de vet at vil inntreffe forskyves denne balansen¹⁶⁴.

¹⁶³ <https://publisering.finkn.no/viewStatement.aspx?cs=prod&stat=1&sid=2012-525>

¹⁶⁴ Forsikringskundene vet at forsikringen vil «lønne seg». Hvis forsikringsselskapet ikke besitter informasjon som avslører risiko hos disse kundene kan ikke forsikringsselskapet justere premiene. Den gjennomsnittlige risikoen hos forsikringskundene blir da langt høyere enn det forsikringsselskapet har kalkulert med, og forsikringsordningen er ikke lenger bærekraftig.

I forbindelse med helseforsikring er det tidligere argumentert for at manglende informasjonsplikt om prediktiv genetisk informasjon kan føre til en slik situasjon. Man ser her for seg at personer som sikkert vet at fremtidig kritisk genetisk sykdom vil oppstå, motiveres til å tegne dyre helseforsikringer (se NOU 2000: 23).

5.4.1.4 Bruk av genetiske opplysninger i forsikring – regelverk i andre land

Sverige¹⁶⁵

Bruk av genetisk informasjon i forsikring er regulert i loven om genetisk integritet. Forsikringsselskapene kan som hovedregel ikke kreve at forsikringstaker skal bli gentestet eller bruke resultatet av genetiske undersøkelser som er foretatt i helsetjenesten eller i forskningssammenheng. Som genetisk informasjon regnes også innhenting av opplysninger om familiehistorikk. Unntak gjelder for personforsikringer med forsikringssum over visse beløpsgrenser.

Danmark¹⁶⁶

Den danske forsikringsbransjeorganisasjonen Pension & Forsikring har sendt et forslag til regjeringen om endringer i reglene for bruk av genetisk informasjon i forbindelse med tegning av forsikring. Etter gjeldende dansk regelverk kan forsikringsselskaper ikke be om opplysninger om genetiske undersøkelser fra forsikringstaker, men de kan be om opplysninger om sykdom i familien.

Bransjeorganisasjonen har bedt regjeringen vurdere å endre regelverket slik at det ikke er adgang til å spørre om resultater fra genetiske undersøkelser eller familiens sykdomshistorie

ved «vanlige» forsikringer. Dersom det er snakk om forsikringer der forsikringsdekningen er over et visst nivå, foreslår organisasjonen at forsikringsselskapene kan spørre om både genetiske undersøkelser og familiehistorikk.

Storbritannia¹⁶⁷

I Storbritannia har myndighetene og den britiske forsikringsbransjeorganisasjonen inngått en intensjonsavtale som regulerer forsikringsselskapers behandling av genetisk informasjon. Prinsippene innebærer at forsikringsselskapene kan spørre forsikringstaker om resultater av diagnostiske genetiske tester. De kan også stille spørsmål om familiehistorikk – om sykdom i familien og om det finnes arvelig sykdom i familien.

Forsikringsselskapene kan ikke kreve at en person som søker forsikring tar en genetisk test. De kan heller ikke be om resultater fra prediktive genetiske tester av den som søker om forsikring eller resultater av prediktive genetiske tester fra personens familiemedlemmer. Det er ett unntak fra prinsippet om at forsikringsselskapet ikke kan be om resultater fra prediktive tester: Hvis personen har tegnet livsforsikring på over 500 000 pund eller kritisk sykdomsforsikring på over 300 000 pund for Huntingtons sykdom kan selskapet be om resultater fra en eventuell prediktiv test.

5.4.1.5 Europarådet¹⁶⁸

Tilleggsprotokollen om genetiske undersøkelser gir klare rettigheter og vern for mennesker ved genetiske undersøkelser for helseformål, og slår fast prinsippet om menneskets forrang fremfor samfunnets og vitenskapens interesse. Videre slås det fast at diskriminering på grunn av genetisk arv er forbudt.

¹⁶⁵ http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8607/2008-103-9_200810391.pdf
https://www.spp.se/site/sppforms.nsf/tooltip_genetik_HD?OpenPage
<http://www.notisum.se/Pub/Doc.aspx?url=/rnp/sls/lag/20060351.htm>

¹⁶⁶ <http://www.forsikringogpension.dk/presse/nyheder/2014/Sider/FPs-udspil-om-familiehistorie-og-gentest.aspx>
<http://www.information.dk/516263>

¹⁶⁷ <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/genetics-and-insurance.pdf>
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216821/Concordat-and-Moratorium-on-Genetics-and-Insurance-20111.pdf

¹⁶⁸ http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/07_Human_genetics_en/default_en.asp

Europarådets komite for bioetikk (DH-BIO) er etablert for å beskytte menneskerettighetene innenfor konvensjonens område, og skal i den forbindelse ta opp etiske og juridiske utfordringer skapt av utviklingen på feltet. Komiteen besluttet i 2013 å forberede et ikke-bindende juridisk instrument i form av en rekommandasjon fra ministerkomiteen til medlemslandene om bruk av genetiske tester i forbindelse med forsikring.

5.4.1.6 Bruk av genetisk informasjon ved forsikring – utfordringer

Formålet med bioteknologiloven «å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til beste for mennesker i et samfunn hvor det er plass til alle». Vil bruk av genetiske data ved tegning av forsikring være i strid med dette formålet?

Noen forhold som må tas i betraktning er bl.a.:

- Kan bruk av genetiske data i forsikringsøyemed føre til at enkelte velger å avstå fra å ta en genetisk test som forteller noe om fremtidig sykdom? For at nyvinninger innenfor medisinsk genetikk skal komme pasientene til gode, er det viktig at pasientene ikke velger å utsette, eller avstå fra, en genetisk undersøkelse fordi de frykter at informasjonen som utgår fra undersøkelsen kan bli brukt mot dem ved en senere anledning.
- For en person som har alvorlig arvelig sykdom i familien kan en gentest være svært viktig, selv om testen skulle vise at han/hun kommer til å bli alvorlig syk. Å avstå fra gentesting kan eksempelvis føre til at personen går glipp av både behandlingsmuligheter, forebyggende tiltak og muligheter for å planlegge familie etc.
- Enkelte genetiske helserisiki er spesielt fremtredende i enkelte etniske minoritetsgrupper. Vil det ved tegning av forsikring, selv om det fra et rent forsikringsteknisk ståsted er rasjonelt, være akseptabelt å legge vekt på slik genetisk informasjon?

Kan det være akseptabelt å legge vekt på genetiske faktorer ved forsikring som potensielt gir svært høy utbetaling? Hvor høy må utbetalingen i så fall være, og hvilke genetiske sykdommer skal man være pliktig til å oppgi informasjon om?

5.4.2 Bruk av genetisk informasjon i arbeidslivet¹⁶⁹

I prinsippet kan man se for seg at arbeidsgivere vil kunne ha interesse av flere former for genetisk informasjon, inkludert informasjon som predikerer risiko for fremtidig sykdom, samt informasjon som beskriver risiko for arbeidsrelatert sykdom.

Fra arbeidsgivers ståsted kan det eksistere økonomiske incentiver for bruke slike data; for eksempel for å identifisere jobbsøkere som vil holde seg friske. Med tanke på helse, miljø og sikkerhet på arbeidsplassen kan det også være interessant for arbeidsgiver å identifisere personer som, pga. genetiske faktorer, har økt risiko for å utvikle sykdom dersom de eksponeres for bestemte stoffer.

Kunnskap om samspill mellom gener og miljø er i dag mangelfull, men forskning fokuseres sterkt på å frembringe kunnskap om slike sammenhenger.

5.4.2.1 Prediktiv informasjon om monogen sykdom

Det er i dag identifisert mange sykdommer som skyldes feil i ett enkelt gen, og stadig flere blir oppdaget. De fleste av disse sykdommene er meget sjeldne, mens noen forekommer noe mer hyppig. Eksempel på sykdommer som skyldes feil i ett enkelt gen inkluderer f.eks. Huntingtons sykdom (skyldes feil i genet *huntingtin*) og

¹⁶⁹ Lenker:

http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8607/2008-103-9_200810391.pdf

https://www.spp.se/site/sppforms.nsf/tooltip_genetik_HD?OpenPage

<http://www.notisum.se/Pub/Doc.aspx?url=/rnp/sls/lag/20060351.htm>

blodsykdommen β -talassemi (skyldes feil i genet *HBB*).

De genetiske testene som identifiserer enkeltgensykdommer er sikre, i den forstand at testene sikkert påviser at sykdom vil inntreffe. De fleste kjente enkeltgensykdommer manifesterer seg svært tidlig i livsløpet, og ikke relevant for problemstillingen.

Noen gentester kan påvise risiko for sykdom som rammer i voksen alder. Det kan være vesentlig risiko forbundet med genfeilen, men det er ikke alltid mulig å analysere seg frem til hvor hardt rammet en person vil bli, eller når sykdom vil inntreffe.

Regelverk for prediktiv gentesting legger vekt på at personer som kan ha risiko for å utvikle arvelig sykdom selv skal bestemme¹⁷⁰ om han/hun ønsker en gentest for å avklare spørsmål om risiko. Helsedirektoratet kan ikke se at det er grunnlag for å endre på dette prinsippet.

5.4.2.2 Genetisk informasjon og risiko for arbeidsrelatert sykdom

Mennesker responderer forskjellig på skadelige kjemikalier. Den individuelle responsen avhenger av mange forskjellige faktorer, inkludert alder, vekt, kjønn, livsstil osv.

Hvorvidt kjemikalier er skadelig avhenger bl.a. av hvordan det distribueres i kroppen, hvilke organer det påvirker, og hvor hurtig det brytes ned. Nedbrytning og omsetning av kjemikalier er i sin tur avhengig av enzymer som kodes for av gener. Man estimerer at det i dag selges over 100 000 forskjellige kjemikalier i Europa. For mange av disse finnes det lite informasjon om risiko ved eksponering. Lite er også kjent om konsekvensen av eksponering for to eller flere kjemikalier samtidig.

Økt kunnskap om samspill mellom genetiske faktorer og spesifikk miljøpåvirkning kan (teoretisk) gi nye gentester som kan gi informasjon om potensiell sårbarhet for eksponering av visse stoffer. Man kan tenke seg at slike tester kan brukes til å omplassere ansatte som synes å være spesielt sårbare for potensiell eksponering. I prinsippet kunne dette fremstå som en fordel både for arbeidstaker og arbeidsgiver.

Å forutsi nøyaktig risiko for at et individ skal utvikle arbeidsrelatert sykdom basert på en gentest har vist seg å være svært vanskelig. Hvis målet er å redusere antallet tilfeller arbeidsrelatert sykdom vil det å bedre arbeidsforholdene for hele arbeidsstokken sannsynligvis ha vesentlig større effekt enn å omplassere eller velge bort enkeltindivider basert på genetiske karakteristika. Det er lite som tyder på at dette vil endres i nær fremtid, og Helsedirektoratet ser ingen grunn til å tillate bruk av genetisk informasjon i forbindelse med arbeidsliv.

5.4.2.3 Bruk av genetisk informasjon i arbeidslivet og diskriminering

I UNESCOs deklarasjon om humangenetiske data, artikkel 7, uttales det at

«Every effort should be made to ensure that human genetic data and human proteomic data are not used for purposes that discriminate in a way that is intended to infringe, or has the effect of infringing human rights, fundamental freedoms or human dignity of an individual or for purposes that lead to the stigmatization of an individual, a family, a group or communities».

I tråd med denne uttalelsen kan begrepet genetisk diskriminering brukes for å betegne sosialt uakseptabel eller irrasjonell forskjellsbehandling mellom individer basert på genetisk informasjon¹⁷¹.

¹⁷⁰ Med noen få unntak; jf. Regelverk for prediktiv gentesting av barn og prinsippene som ligger bak nyfødtscreeningen.

¹⁷¹ Genetics in Medicine, 2001.

Bruk av genetisk informasjon i arbeidslivet må ses opp mot diskrimineringsloven § 5, som fastslår at diskriminering på grunn av nedsatt funksjonsevne er forbudt. Forbudet gjelder diskriminering på grunn av faktisk, antatt, tidligere eller fremtidig nedsatt funksjonsevne. Forbudet gjelder også diskriminering på grunn av nedsatt funksjonsevne hos en person som den som diskrimineres har tilknytning til.

5.4.3 § 5-8 første ledd – forbudt å be om, motta, besitte eller bruke opplysninger

Utenfor helsetjenesten er det forbudt å be om, motta, besitte eller bruke opplysningene som er fremkommet ved prediktive/presymptomatiske undersøkelser og/eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie.

§ 5-8 regulerer bruk av «genetiske opplysninger». Genetiske opplysninger inkluderer bl.a. opplysninger som utgår fra genetiske undersøkelser som en person eller personenes familiedlemmer har fått utført, i tillegg til informasjon utgått fra familieundersøkelser som påviser hvordan en sykdom eller tilstand nedarves i en slekt.

I forarbeidene til bioteknologiloven (Ot.prp nr. 64 (2002–2003)) presiserte departementet at forbudet mot bruk av genetiske opplysninger utenfor helsetjenesten gjelder uansett hvordan opplysningene er fremkommet.

Direktoratet har flere ganger blitt bedt om å vurdere spørsmål knyttet til publisering av genetisk prediktiv informasjon. Helsedirektoratet har vist til at bruk utenfor helsetjenesten er forbudt, og til bakgrunnen for forbudet. Et viktig hensyn bak bestemmelsen er å unngå diskriminering i forbindelse med for eksempel arbeidsliv eller forsikring. Hvis sykdommen/opplysningene tidligere er omtalt i pressen, er de lett tilgjengelige. Selv om den enkelte kan offentliggjøre opplysninger om seg selv, kan prediktive genetiske opplysninger også gi informasjon om familiemedlemmer.

Direktoratet har derfor oppfordret til varsomhet i disse spørsmålene.

Da boken «Mine vidunderlige gener» av Lone Frank skulle utgis, ble det vurdert om forlaget kunne sies å «motta, besitte, eller bruke» prediktive genetiske opplysninger «om en annen person» (Lone Frank). Det ble lagt til grunn at forlaget måtte regnes som forfatterens talerør slik at forlaget og forfatteren måtte betraktes under ett. Reelle hensyn tilsa dessuten at ordlyden i dette tilfellet bør tolkes innskrenkende. Ellers vil leserne av boken – og enhver annen person som mottar disse opplysningene på en mer eller mindre tilfeldig måte – også overtre forbudet, noe som ville skape en u håndterlig rettsregel som går utover de hensynene som bestemmelsen er ment å ivareta.

Helsedirektoratet har uttalt seg om rekkevidden av forbudet i § 5-8. I et brev til Rådet for legeetikk svarer direktoratet på spørsmål om helseopplysninger som ikke er resultatet av en genetisk undersøkelse, men som med stor sannsynlighet vil avdekke at en person har tatt en genetisk undersøkelse, er omfattet av forbudet. Helsedirektoratet uttaler i sitt brev;

«I vurderingen av om forbudet i bioteknologiloven § 5-8 får anvendelse vil det sentrale tema være om opplysningene er resultat av en diagnostisk undersøkelse eller en prediktiv undersøkelse. Etter Helsedirektoratets oppfatning avhenger dette av om pasienten har hatt symptomer eller ikke. Forbudet i bioteknologiloven § 5-8 gjelder dersom opplysningene er resultat av en prediktiv undersøkelse – altså i de tilfeller pasienten er uten symptomer, men det er påvist arvelig genetisk sykdom og personen er satt på forebyggende medikamenter. Helsedirektoratet mener således at forbudet i bioteknologiloven § 5-8 gjelder i de tilfeller pasienten er uten symptomer, men det er påvist arvelig hjertearytmi og personen er satt på forebyggende behandling med betablokkere. Det er

rimelig å betrakte resultatet som en opplysning om framtidig risiko for sykdom – altså resultat av en prediktiv undersøkelse. I de tilfeller en person på bakgrunn av symptomer (gjentatte besvimelser) får påvist arvelig hjertearytmi, og blir behandlet for dette (for eksempel betablokkere), er det rimelig å betrakte undersøkelsen som diagnostisk. I slike tilfeller gjelder ikke forbudet i bioteknologiloven § 5-8».

Denne fortolkningen om bruk av forbyggende medikamenter og oppfølging etter gjennomført gentest vil også være relevant for prediktive genetiske analyser innenfor andre sykdomskategorier.

Departementet og direktoratet har fortolket forbudet i § 5-8 relativt strengt, ikke minst med tanke på hvilke opplysninger som skal defineres som genetiske. Dette innebærer at det i utgangspunktet er et nokså «vanntett skott» mellom individuell genetisk informasjon og personer eller virksomheter som ikke er en del av helsetjenesten.

5.4.4 § 5-8 andre ledd – forbud mot å spørre om genetiske undersøkelser eller systematisk kartlegging av arvelig sykdom i en familie har vært utført

Forbudet i § 5-8 første ledd gjelder undersøkelser som nevnt i § 5-1 bokstav b, det vil si de prediktive undersøkelsene. Diagnostiske undersøkelser er ikke nevnt i listen over opplysninger som ikke kan brukes utenfor helsetjenesten. Det er dermed ikke forbudt for eksempelvis et forsikringsselskap å be om eller bruke opplysninger om en forsikringstakers diagnose, selv om diagnosen er fremkommet ved en genetisk undersøkelse.

Etter § 5-8 andre ledd er det forbudt å spørre om det har vært utført en «genetisk undersøkelse». Det har vært diskutert om dette forbudet bare gjelder prediktive/presymptomatiske undersøkelser slik som første ledd, eller

om «genetisk undersøkelse» viser tilbake til § 5-1 andre ledd bokstav a, b og c slik at det også er forbudt å spørre om det har vært gjort en diagnostisk genetisk undersøkelse.

Helsedirektoratet har i et brev til Forsikringsklagenemnda uttalt at forbudet i § 5-8 andre ledd gjelder alle undersøkelser som er omfattet av definisjonen i lovens § 5-1 andre ledd, ikke bare prediktive/presymptomatiske undersøkelser. Det følger direkte av ordlyden i andre ledd fordi den viser til «genetiske undersøkelser» generelt. Departementets uttalelser i forarbeidene til § 5-1 andre ledd bokstav c¹⁷² støtter også denne forståelsen. Direktoratet mener at utenfor helsetjenesten har man ikke adgang til å spørre om det har vært utført en diagnostisk genetisk undersøkelse, eksempelvis på bakgrunn av opplysninger om en persons diagnose.

5.4.5 Unntak fra forbudet i § 5-8 fjerde ledd – forholdet til meldeplikt etter helsepersonelloven § 34

Helsedirektoratet har behandlet spørsmålet om meldeplikt for helsepersonell etter helsepersonelloven § 34 opp mot forbudet i bioteknologiloven § 5-8. Bakgrunnen var at personer med en arvelig hjertefeil (LQTS) ikke får førerkort for tunge kjøretøyklasser. Sykdommen kan påvises ved en gentest. Der personen som testes er symptomfri vil testen være prediktiv. Spørsmålet var om helsepersonell kan opplyse om den prediktive undersøkelsen eller har meldeplikt.

Direktoratet mente at melding etter helsepersonelloven § 34 ikke omfattes av unntaket i § 5-8, som sier at opplysningene kan utleveres til helsepersonell som trenger dem for diagnostikk og behandling av personen. I utgangspunktet gjelder derfor hovedregelen i § 5-8, og utlevering av opplysninger om prediktive undersøkelser i henhold til

¹⁷² Ot.prp. nr. 64 (2002–2003) punkt 5.4.5.

helsepersonelloven § 34 vil være lovstridig. Direktoratet viste imidlertid til straffeloven § 47 om nødrett og skrev:

«Dersom opplysninger om LQTS fra en prediktiv undersøkelse ikke meldes etter helsepersonelloven § 34, kan det medføre at en person utsetter seg selv og andre for fare og skade i trafikken. Fare for liv og helse må i slike tilfeller veies mot personvern hensynet. Her kan det også argumenteres for at hensynet til den enkelte i noen tilfeller er bedre ivarettatt ved at opplysningene gis ut. Vi mener derfor at opplysninger om påvist LQTS kan meldes når det er avgjørende for å vurdere om en person kan få førerkort for «tungt» motorkjøretøy, eller andre situasjoner som beskrevet, da risikoen for fare og skade her er så stor både for den meldingen gjelder og for omgivelsene, at det må veie tyngre enn den enkeltes personvernbehov.»

5.5 Genetiske selvtester

Genetiske selvtester, også kalt DTC-tester (direct-to-consumer-tester), er gentester som markedsføres av private aktører og selges direkte til forbrukere. Ved bestilling får man tilsendt prøvetakingsmateriale med instruksjoner på hvordan man høster celler fra f.eks. innsiden av munnhulen. Kunden sender deretter inn det biologiske prøvematerialet, til laboratoriet i vanlig post. Fra cellene utvinnes DNA av tilstrekkelig god kvalitet til at genetiske analyser kan utføres. Når analysen er ferdig sendes svarrapporten direkte til kunden.

For mer generell informasjon om genetiske selvtester, se evalueringsrapporten fra 2011.

5.5.1 Genetiske selvtester – bruksområder

Antallet tilbydere av genetiske selvtester øker stadig. Det amerikanske selskapet 23andMe og islandske DeCodeMe er i dag store

internasjonale aktører, men det finnes også mange mindre selskaper som tilbyr denne typen testing. Tester kan kjøpes på Internett. Fra 2014 selges selvtester også av apotekkjeden Boots i Norge.

Prisene varierer med hvilken type analyse kunden ønsker utført. Prisen har falt betydelig de siste årene, og genetiske selvtester er i dag noe de fleste privatpersoner i Norge vil ha råd til å kjøpe. Global Industry Analyst estimerer at markedet for genetiske selvtester internasjonalt vil ha en årlig verdi på ca. 230 mill. US\$ innen 2018.

Det kan være flere grunner til at enkelte velger å kjøpe genetiske selvtester;

- *Søken etter identitet, inkludert farskap, herkomst, og etnisitet.*

For testing av farskap kreves det at man utfører en DNA-analyse av prøver fra barn, mann og eventuelt mor.

Tester for herkomst og etnisitet benytter mitokondriell DNA (arves fra mor), markører på Y kromosom (arves fra far) og markører på øvrige kromosomer som kan gi kunnskap om hvor man stammer fra geografisk.

- *Ønske om kunnskap vedrørende fremtidig risiko for sykdom.*

Kunden ønsker, tror og håper at slik kunnskap kan bidra til å treffe helsefremmende livstilvalg.

- *Nysgjerrighet og ønske om kunnskap om personlige egenskaper.*

Det er i dag identifisert en rekke gener som er med på å disponere for forskjellige egenskaper. Dette kan dreie seg om type muskulatur, IQ, læringsevner, etc.

I denne rapporten diskuterer vi i hovedsak selvtester med et helsemessig formål, der formålet er å gi kunden kunnskap om risiko for sykdom eller helseproblemer. De fleste selskaper som tilbyr denne typen selvtester har frem til nå hatt tilbud om testing av noen

utvalgte lavpenetrante genetiske normalvarianter som gir svært moderat eller liten økning i risiko for sykdom. Slike tester tilbys innenfor en rekke sykdommer og sykdomsgrupper, inkludert astma, kreft, autoimmune tilstander, blodpropp, hjerte-karsykdommer, fedme, Alzheimers sykdom etc. Denne typen lavpenetrante tester tilbys stort sett ikke i den offentlige helsetjenesten i Norge, da den medisinske nytteverdien er lav. Man ser nå at denne typen av private tilbud også blir stanset i enkelte andre land (se nedenfor).

Selvtester kommer også i en tilsynelatende mer seriøs utgave. Et eksempel er tilbudene fra Gentle Labs¹⁷³, som er basert i Belgia. Gentestene som selskapet tilbyr kan gi informasjon om bærerstatus eller risiko for 120 alvorlige sykdommer. I tillegg kan testen gi informasjon om bærertilstand for 1100 ulike svært sjeldne genetiske tilstander. Kunden kan motta testsvarene gjennom en app som lastes ned på nettbrett. Kundene får tilbud om en telekonferanse for å gå gjennom og forklare testsvarene.

Et annet eksempel er tilbudene til firmaet Color¹⁷⁴, som tilbyr gentest for 19 kjente gener som er assosiert med økt risiko for bryst- og eggstokkreft. Også her er det lagt opp til at den enkelte kunden selv bestiller testen og får tilsendt svaret, men det gis mer informasjon om de ulike testene.

Disse tilbudene kan framstå som mer seriøse. Det er ikke dermed sagt at det er gode tilbud som gir pålitelige resultater.

5.5.2 Genetiske selvtester – noen utfordringer

Bruken av genetisk selvtesting reiser flere problemstillinger. Kvaliteten på testene og virksomhetene som tilbyr testene er sentralt. Hvis selvtester skal ha verdi for kjøper må

prøvematerialet blir korrekt analysert og analyserapporten må presenteres slik at kunden forstår innholdet og ev. betydning av resultatene. De som kjøper genetiske selvtester har ikke nødvendigvis kunnskap om gener eller genetikk, og dette er utfordrende på flere måter.

Risikoberegning

Vi er alle bærere av flere ulike genetiske risikovarianter for multifaktorielle sykdommer. Noen er godt kjent, men en stor del av risikovariantene som finnes er ennå ikke kartlagt. Samtidig er risikoen for de ulike variantene beregnet ut fra populasjoner, noe som gjør at tallene ikke uten videre kan brukes på individnivå. Gentesting for noen få genetiske risikovarianter for en gitt sykdom kan si lite om den samlede genetiske risiko for utvikling av sykdommen hos testpersonen.

Detaljert kjennskap til sykdommer i familien (slektstre med alder hvor sykdommene manifesterer seg) er vel så viktig for å anslå risiko for utvikling av sykdom. De genetiske normalvariantene gir oftest kun en beskjeden økning i risiko («sårbarhetsgener»). Typisk snakker man om 10 % -70 % økt risiko for sykdom sammenliknet med de som ikke har risikovarianten. Dette kan fremstå som en høy risiko, men representerer oftest en meget beskjeden del av den samlede risiko for at en frisk person skal utvikle sykdom. Det er dermed fare for at en person som har kjøpt en test kan overvurdere risikoestimatet.

Nytteverdi

Den medisinske nytteverdien av de genetiske selvtestene som tilbys er diskutabel. Personer som får påvist en økt risiko for sykdommer som hjerte-karsykdommer og kreft kan til en viss grad forebygge sykdom ved å redusere kjente risikofaktorer som røyking og feil diett. Endring av livsstil er imidlertid ingen enkel oppgave, og man mangler per i dag dokumentasjon på at kjennskap til egen genetisk risikoprofil bidrar til endring av livsstil.

¹⁷³ <https://www.gentlelabs.com/>

¹⁷⁴ <https://getcolor.com/>

Belastning av helsetjenesten

Det antas at mange nordmenn har brukt selvtester (det finnes ikke tallmateriale på dette). Selvtesting har til nå ikke medført mange henvendelser til landets genetiske avdelinger, bare sporadiske henvendelser er registrert. Det kan skyldes at testpersoner ikke har behov for mer informasjon enn de har fått i analyserapporten, eller at de vegrer seg med å belaste helsevesenet unødigg.

Flere selskaper tilbyr nå genomsekvensering, og prisene er fallende. Genomsekvensering representerer en langt mer omfattende form for selvtesting. Enhver genomsekvens vil inneholde store mengder informasjon med usikker betydning, og de som har fått utført testen kan ha behov for hjelp til tolkning vedrørende risiko for sykdom etc. Dette kan føre til flere henvendelser til spesialister i helsetjenesten. Dette vil i så fall legge beslag på betydelige ressurser fra det medisinskgenetiske fagfeltet uten at den medisinske nytteverdien vil være spesielt stor.

5.5.3 Selvtesting av barn og unge

Prediktiv gentesting av barn er ikke tillatt i Norge med mindre slik testing får konsekvenser for medisinsk behandling eller oppfølging. Bakgrunnen for dette er at gentester ikke skal bidra til stigmatisering av barn og unge, og at barn selv skal kunne ta et informert valg om de ønsker testing senere i livet.

Det er ikke utenkelig at foreldre av ulike grunner ønsker å kartlegge arveegenskaper hos sine barn. Helsemessige aspekter vil kunne fremholdes som et viktig argument, andre motiver kan være ønske om å undersøke muligheter for å lykkes innen idrett, akademisk eller ulike kunstformer. Eksempelvis kan et gen som disponerer for hurtige og eksplosive muskler gi fortrinn i en rekke idretter, og testing av slike gener kan gi foreldre en pekepinn på hvilke idretter barnet har naturlige forutsetninger for å lykkes i. Mange vil være negative til slike tester

fordi det kan gi grunnlag for sortering eller klassifisering av individer på genetisk bakgrunn.

5.5.4 Genetiske selvtester – spørsmål om regelverk

I forarbeidene til bioteknologiloven er genetiske selvtester særlig omtalt¹⁷⁵. I proposisjonen er det slått fast at forbrukere som selv tar i bruk genetiske selvtester uten å være i kontakt med helsetjenesten, ikke vil være omfattet av loven.

Helsedirektoratet har vurdert om apotek som selger slike tester til forbrukere er omfattet av loven, men kom til at loven ikke gjelder apotekenes salg av selvtester. Direktoratet har også lagt til grunn at ettersom bioteknologiloven gjelder i riket, er ikke virksomheter i utlandet som produserer tester og analyserer prøver omfattet av kravene i loven. Helse- og omsorgsdepartementet er enig i denne vurderingen.

Departementet har i en annen sammenheng understreket at bioteknologiloven § 5-8 forbyr å teste andres arveanlegg uten samtykke. Ordlyden i bestemmelsen er klar på at det er forbudt å be om, motta, besitte eller bruke opplysninger om en annen person som er fremkommet ved prediktive genetiske undersøkelser. Departementet mener det er et brudd på denne bestemmelsen hvis en person bestiller en prediktiv medisinsk undersøkelse av biologisk materiale fra en annen person uten at personen samtykker. Så lenge handlingen/bestillingen skjer i Norge, har det ingen betydning at selve testen utføres i utlandet.

I 2012 markedsførte et dansk selskap genetiske selvtester i Dagbladet. Det var bilde av et lite barn med englevinger med overskriften «Alle engler bør gentestes». Forbrukerombudet fant at markedsføringen var i strid med markedsføringsloven, blant annet fordi den spilte på foreldres frykt for at barn blir syke i fremtiden, og at markedsføringen var ensidig slik at forbrukerne ikke kunne ta et informert valg.

¹⁷⁵ Ot.prp. nr. 64 (2002–2003) punkt 5.1, side 89.

5.5.5 Genetiske selvtester – utviklingen internasjonalt

USA

Ett av de store firmaene på verdensbasis som tilbyr selvtester er 23andMe¹⁷⁶.

I tillegg til å tilby forbrukere genetiske tester som kan si noe om for eksempel genealogi (avstamning), tilbød selskapet tidligere også tester som kunne si noe om risiko for sykdom. Sykdommer det ble testet for var f.eks. diabetes, hjerte-kar og brystkreft.

I 2013 stoppet U.S. Food and Drug Administration (FDA) denne typen testing hos selskapet 23andMe fordi firmaet ikke kunne godtgjøre at deres genetiske tester var tilstrekkelig presise, pålitelige og med en klinisk verdi (accurate, reliable and clinically meaningful)¹⁷⁷.

Firmaet kunne ikke godtgjøre at testene var klinisk eller analytisk validert. Det har ført til at firmaet ikke lenger tilbyr spesifikk tolkning av dataene, men kundene har fått utlevert rådata dersom de har ønsket dette.

Etter en konkret vurdering har 23andMe i februar 2015 fått markedstillatelse for salg av bærertesting av Bloom syndrom. Det er stilt krav om at selskapet gir opplysninger om hvor og hvordan kunden kan få tilgang på genetisk veiledning før og etter at testen er utført. Testen kan kun utføres på voksne i reproduktiv alder.

EU

Inntil videre er genetiske selvtester ulikt regulert i EU-landene¹⁷⁸. I noen land er gentesting bare tillatt i helsetjenesten, andre land har ikke restriksjoner på salg til forbrukere slik som Norge.

Et test-kit (for eksempel vattpinne og reagensrør) som benyttes for å samle celleprøve til en genetisk selvtest vil være «medisinsk utstyr»

hvis det er ment for medisinsk bruk¹⁷⁹.

Produksjon, markedsføring, omsetning og bruk av slikt utstyr reguleres av lov om medisinsk utstyr¹⁸⁰ og forskrift om medisinsk utstyr¹⁸¹.

Dette regelverket er i stor grad implementering av ulike EU-direktiver. Hvis et test-kit ikke har et medisinsk formål, for eksempel kun tester for øyefarge eller hårfarge, vil det i dag falle utenfor regelverket om medisinsk utstyr fordi formålet med bruken ikke er «medisinsk».

EU-Kommisjonen la høsten 2012 fram et forslag til ny forordning om In-vitro medisinsk utstyr. Europaparlamentet har hatt forordningsforslaget til gjennomlesing før det ble sendt videre til Rådet. I forbindelse med behandlingen av forslaget i EU-Parlamentet ble problemstillinger med bruk av medisinsk utstyr for genetiske selvtester drøftet.

Europaparlamentet foreslår å regulere genetiske tester i den nye forordningen, og foreslår blant annet¹⁸²:

- Krav om resept for genetiske tester og forbud mot direkte markedsføring overfor forbrukere.
- *In vitro*-diagnostisk utstyr kan kun brukes til å foreta en genetisk test der den som testes har gitt et fritt og informert samtykke. Dette samtykket skal være skriftlig og kan når som helst trekkes tilbake. Hvis testen er prediktiv eller tas av foster før fødsel skal det gis genetisk veiledning.
- Genetiske tester kan kun tas på medisinsk indikasjon, basert på en konsultasjon mellom person som skal testes og helsepersonell («personal consultation»).
- Testen kan bare brukes dersom data den genererer er robuste og pålitelige.

¹⁷⁶ <https://www.23andme.com/>

¹⁷⁷ <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm376296.htm>

¹⁷⁸ F.eks. Belgia og Storbritannia – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274578>

¹⁷⁹ Formålet med bruken må falle inn under definisjonen i forskrift om medisinsk utstyr § 1-5 første ledd bokstav a.

¹⁸⁰ Lov av 12. januar 1995 nr. 6 om medisinsk utstyr § 1.

¹⁸¹ Forskrift av 15. desember 2005 nr. 1690.

¹⁸² <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&language=EN&reference=P7-TA-2013-427> Forslag til ny definisjon i artikkel 2, forslag om reseptplikt i artikkel 1 nr. 6, og forslag samtykke mv artikkel 4a.

- Det oppstilles egne regler i de tilfellene det skal tas en genetisk test av barn og personer uten samtykkekompetanse.

Forslaget til forordning er nå under re-forhandling i Rådet, og medlemslandene vedtok første runde med sine forslag til endringer i EPSCO møtet 19. juni 2015. Det fremkommer av deres forslag til endringer at de ikke er enige med Europaparlamentet. De foreslår spesifikt i artikkel 1 nr. 6 om virkeområde at krav om at et medisinsk utstyr bare kan brukes etter en forskrivning, eller at det stilles krav om at rådgivning må ytes før det medisinske utstyret kan brukes, ikke skal omfattes av forordningen. Forordningen skal nå forhandles mellom Europaparlamentet og Rådet og det endelige utfallet er følgelig ikke klart.

Utenlandske fagmiljøer

American Society of Human Genetics (ASHG) har tidligere publisert krav man bør stille til selskaper som tilbyr selvtesting. Listen av krav inkluderer:

- all relevant informasjon om analysen må være tilgjengelig for testpersonen på en forståelig måte, inkludert testens begrensninger;
- unngå urealistisk markedsføring;
- informert samtykke er en forutsetning før testing;
- testing av barn bør vente til barnet selv kan samtykke;
- alle helseråd som følge av testen bør være evidensbasert;
- personvern hensyn må ivaretas på en forsvarlig måte;
- laboratorier som tilbyr selvtesting bør være akkreditert for dette.

Også European Society of Human Genetics (ESHG) har kommet med liknende anbefalinger. I tillegg har ESHG anbefalt at nasjonale retningslinjer eller veivisere bør utarbeides og følges. Slike retningslinjer er ikke utarbeidet i Norge.

6 GENTERAPI OG BRUK AV STAMCELLER

Formålet med genterapi er å kunne behandle sykdom ved å korrigere feil i gener eller DNA. I mange tilfeller må genterapi skreddersys for den aktuelle pasienten. De siste tiårene har det foregått en rekke kliniske utprøvnings med genterapi, og resultatene har til dels vært lovende. Likevel må genterapi regnes som eksperimentell behandling. Genterapi er i dag regulert i flere ulike lover og forskrifter, men bestemmelsene er ikke harmonisert.

6.1 Innledning

I denne evalueringen omtales genterapi og behandling med stamceller samlet fordi visse typer stamceller faller inn under lovens definisjon av genterapi. Annen stamcelleforskning innebærer forskning på overtallige befruktede egg, men vi finner det naturlig å omtale dette her.

Kapittelet gir en oppdatering om status og utvikling innen genterapi, både i Norge og ellers i verden. Videre diskuteres regulering og risiko ved genterapi sammenlignet med annen utprøvende behandling.

Vi viser til evalueringsrapporten fra 2011 for mer utfyllende informasjon om prinsipper, historikk og utvikling av genterapi, og vi viser til den rapporten for mer informasjon.

Evalueringsrapporten fra 2011 ga en oversikt over utvikling innen klinisk stamcelleforskning. Her gis en oppdatering om klinisk rettet forskning på humane embryonale stamceller (hESC) og induserte pluripotente stamceller (iPSC).

6.2 Om genterapi

Ideen om genterapi som behandling for arvelige sykdommer tok form allerede på 1970-tallet, og de første kliniske forsøk på mennesker ble godkjent av U.S. Food and Drug Administration (FDA) i USA i 1989. Siden den gang er det gjennomført mer enn 2100 kliniske genterapiutprøvinger i verden. Bare to preparater har fått godkjenning; det ene i Kina i 2004 og det andre av EU i 2012.

Genterapi må fremdeles regnes som en eksperimentell behandlingsform. Mesteparten av aktiviteten på genterapiområdet foregår i dag innenfor rammen av forskning og kliniske studier. Mange former for genterapi er spesialtilpasset til individet som skal behandles; dette er eksempler på skreddersydd eller persontilpasset medisin.

Bioteknologiloven § 6-1 definerer genterapi som «overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner». Selve overføringen er avhengig av en såkalt vektor, dvs. en form for bærer som sikrer opptak i celler og at det genetiske materialet enten kommer til uttrykk eller på annen måte påvirker biologiske

funksjoner. Evalueringsrapporten fra 2011 gir en omfattende beskrivelse av de forskjellige vektortypene. Vi viser til denne og gir en generell beskrivelse av begreper og hovedprinsippene i egne faktabokser, se faktaboks 6.1 og 6.2.

Faktaboks 6.1

Prinsipper for genterapi

Virale vektorer eller nakent genetisk materiale

Genterapi kan grupperes etter type vektor som benyttes. Det vanligste og mest effektive er å benytte svekkede virus til overføring av genmaterialet. Slike vektorer er svekket ved at gener som er nødvendig for virusformeringen er fjernet og erstattet med det terapeutiske genmaterialet som skal overføres. Viruset vil overføre sitt genetiske materiale til en celle, men kan ikke bruke det til å lage nye virus. Det terapeutiske genet vil komme til uttrykk og forhåpentlig tilføre cellen den manglende funksjon. Alternativt kan genmaterialet overføres «nakent», dvs. uten å være pakket i viruspartikler. I utgangspunktet er dette en lite effektiv prosess som kan fremmes ved bruk av substanser eller metoder som stabiliserer genmaterialet og/eller bidrar til opptak i cellene.

Integrerende eller ikke-integrerende genoverføring

Genterapi kan også grupperes etter hva som skjer med det terapeutiske genet når det er tatt opp i cellene. Det kan overføres slik at det integreres i et av cellenes kromosomer, og kopieres sammen med kromosomene ved celledeling og følge cellene så lenge de lever. Alternativt kan det genetiske materialet overføres slik at det lever sitt eget liv uavhengig av kromosomene. Siden det ikke kopieres ved celledeling vil det gradvis tynnes ut og effekten vil etter hvert opphøre.

***in vivo* eller *ex vivo* overføring av genetisk materiale**

Overføringen av genetisk materiale kan skje ved injeksjon direkte i organet som er berørt eller intravenøst for systemisk overføring. Overføringen skjer til celler i kroppen, såkalt *in vivo* genoverføring. For å begrense overføringen av genetisk materiale til bestemte celletyper kan cellene isoleres fra pasienten og overføringen foregår i laboratoriet, utenfor kroppen – såkalt *ex vivo* overføring av genetisk materiale – før det tilbakeføres.

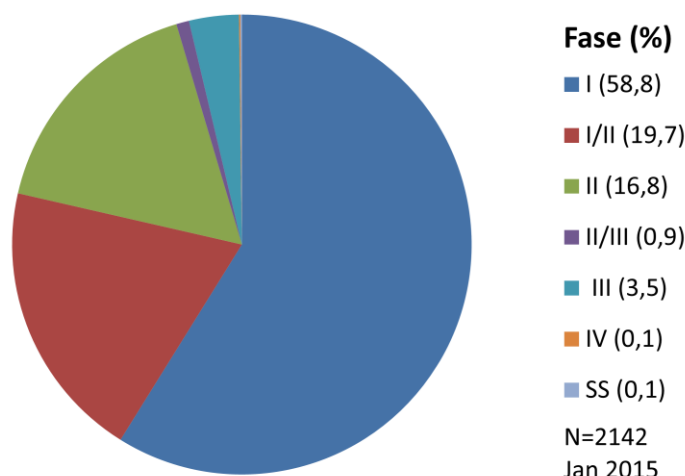
Faktaboks 6.2

Om genetisk materiale

Gener er lagret i vårt arvestoff – DNA. Når et gen kommer til uttrykk lages en arbeidskopi av DNA-sekvensen som omfatter genet. Arbeidskopien består også av genetisk materiale – RNA. Med arbeidskopien som mal kjedes aminosyrer sammen til proteiner – genproduktene. RNA er ikke arvestoff, fordi det ikke blir kopiert ved celledeling, slik som DNA.

Menneskets genom inneholder ca 20000 gener og disse utgjør bare rundt 1,5 % av vårt arvestoff. Hvilken funksjon de resterende 98,5 % har, er fremdeles et uklart. Enkelte mener at alt arvestoffet må ha en eller annen form for funksjon. Det har etter hvert vist seg at det dannes tusenvis av forskjellige RNA-molekyler også fra områder som ikke utgjør gener; såkalt ikke-kodende RNA. Denne typen RNA, som ikke er en mal for proteiner, har funksjoner i seg selv i det de bidrar til å regulere hvordan de forskjellige genene kommer til uttrykk. De senere årene er det gjort en rekke studier av hvordan disse ikke-kodende RNA-molekylene kan komme til anvendelse innen genterapi (se nedenfor om miRNA og siRNA).

Figur 6.1 Oversikt over genterapistudier fordelt på fase



Prosentvis fordeling av utprøvningsfasene i kliniske genterapistudier siden 1989.

SS = enkeltpasientstudier. Data er hentet fra «Wiley Gene Therapy Clinical Trials Worldwide».

6.3 Status internasjonalt

Foreløpig er bare ett genterapeutikum godkjent i den vestlige verden: Det nederlandske firmaet UniQure fikk europeisk godkjenning for sitt genterapeutikum Glybera i 2012. Glybera er et ikke-integrerende virusbasert terapeutikum til behandling av lipoprotein lipase-mangel. Behandlingen består i overføring av et friskt gen for å erstatte det defekte. En behandling skal vare i ca. 5 år og koster ca. 10 millioner kroner. Alternativet, tradisjonell enzymbehandling, må gjentas med korte intervaller og vil i samme periode koste ca. 9 millioner kroner. En rapport til det europeiske legemiddelverket, EMA, stiller spørsmål ved preparatets effekt, og EMA vurderer å trekke godkjenningen tilbake med mindre UniQure kan komme opp med dokumentasjon som viser tilstrekkelig effekt¹⁸³. Tilstanden rammer bare rundt én av en million, derfor er det vanskelig å skaffe nok pasienter til kliniske utprøvinger som kan gi statistisk signifikante informasjon om effekten av Glybera.

Det kinesiske genterapiproduktet Gendicine er basert på samme type vektor som Glybera og ble av kinesiske myndigheter godkjent i 2004 for

behandling av kreft. Det er hverken godkjent i Europa eller i USA. Preparatet korrigerer manglende funksjon av et såkalt tumor supressorprotein, p53, som er vist å være mutert eller inaktivert i rundt halvparten av alle kreftformer. Virusvektoren overfører det korrekte genet for p53 til kreftcellene, og når det uttrykkes bidrar det til at ukontrollert celledeling opphører. Gendicine er testet i en rekke kliniske utprøvinger og har vist både sikkerhet og effekt. Proteinet er viktig for å opprettholde genetisk stabilitet, noe som kan forklare en synergieffekt når genoverføringen kombineres med strålebehandling¹⁸⁴.

Et nærmest identisk produkt, Advexin, gjennomgikk kliniske utprøvinger i USA mellom 2000 og 2008, men FDA vurderte effekten som for lav til at det ble godkjent.

Mer enn 96 % av genterapistudiene er fase I eller fase II-studier (se figur 6.1 og faktaboks 6.3). Dette er studier som i hovedsak fokuserer på sikkerheten forbundet med bruk av preparatet og å bestemme optimal dose. De omfatter relativt få forsøkspersoner, så data som sier noe om virkningen av preparatet er usikre.

¹⁸³ <http://www.uniqure.com/investors/financial-reports/04/2015-6-K-Report-of-foreign-issuer-rules-13a-16-and-15d-16-of-the-Securities-Exchange-Act>.

¹⁸⁴ Li, J et al., 2013: Recombinant adenovirus-p53 (Gendicine) sensitizes a pancreatic carcinoma cell line to radiation. *Chin J Cancer Res* 2013; 25(6):715–721.

Faktaboks 6.3

Kliniske studier – de forskjellige fasene¹⁸⁵

Resultater (positivt risiko/nytte-forhold) fra kliniske studier (fase I, II og III) av høy vitenskapelig kvalitet er helt avgjørende for at et nytt legemiddel skal kunne få markedsføringstillatelse og bli gjort tilgjengelig for pasienter. I noen tilfeller vil det også være nødvendig å gjøre ytterligere kliniske studier (klinisk fase IV) etter at legemiddelet er kommet på markedet. De forskjellige fasene kan inndeles på denne måten:

Fase 1

Farmakologiske studier på mennesker; dette er første gang legemiddelet prøves på mennesker, enten friske, eller til pasienter som har den aktuelle sykdommen. Behandlingen gis i et kort tidsrom og dose-toleranse, farmakokinetikk og interaksjoner undersøkes. Vanligvis ca. 100 deltakere.

Fase 2

Terapeutisk eksplorative studier. Her undersøkes terapeutisk effekt hos et mindre antall pasienter. Det er korte dosefinnende studier med veldefinerte pasientgrupper. Det er ofte surrogatendepunkter som erstatning for kliniske endepunkter i studier for å spare tid og penger. Ca. 1000 pasienter.

Fase 3

Terapeutisk bekreftende studier. Dette er større kontrollerte studier på effekt og sikkerhet i den aktuelle pasientgruppen. Studiene kan ha relevante kliniske endepunkter og undersøker ofte dose-respons og så langt det er mulig bivirkningsmønster og frekvens. Det sammenlignes ofte med etablert behandling. Når fase 3 er avsluttet har man som regel tilstrekkelig dokumentasjon til å søke om markedsføringstillatelse

(godkjenning) for legemidlet. Ca. 3000 pasienter. Fase 3 studier kan også være studier på allerede godkjente legemidler, men på en ny indikasjon.

Fase 4

Terapeutisk bruk, ofte kalt «real life studier». Studier på legemidler som har markedsføringstillatelse, innenfor rammen av godkjent produktinformasjon, for å samle mer data om effekt- og sikkerhet. Dette er gjerne sammenlignende studier på effekt, dødelighet, sykelighet, nye endepunkter, eller helseøkonomiske aspekter. Disse studiene er ofte store og kan ha flere enn 1000 pasienter.

For å kunne avgjøre om preparatet har den ønskede effekten må antallet forsøkspersoner økes til flere hundre i en fase III-utprøving. Siden 1989 har 76 genterapistudier nådd fase III. Tallet representerer ikke antall preparater som har blitt prøvd ut, fordi et enkelt preparat ofte testes ut i flere kliniske forsøk som rapporteres inn uavhengig. Vellykkede fase III-utprøvinger skal danne grunnlag for å søke markedsførings-tillatelse hos myndighetene. Det er et tankekors at til nå har bare 2 preparater kommet gjennom nåløyet – det ene kun i Kina, og det andre kun i EU hvor godkjenningen står i fare for å bli trukket tilbake (se over).

Fase IV-studiene utgjør 2 oppfølgingsstudier av det kinesiske Gendicine (post marketing surveillance). Det er åpenbart at genterapi fortsatt må anses som klinisk forskning på et tidlig stadium (i hovedsak fase I og fase II-studier).

I faktaboks 6.4 på neste side er det eksempler på lovende studier som ikke har ført fram.

¹⁸⁵ Kilde: Statens legemiddelverk, www.legemiddelverket.no.

Faktaboks 6.4

Eksempler på lovende studier som ikke har ledet fram til et godkjent legemiddel

Etter lovende fase II-utprøvinger av et preparat basert på overføring av nakent genetisk materiale, Allovectin-7, mot malignt melanom¹⁸⁶ måtte de ansvarlige for den påfølgende fase III-utprøvingen innse at preparatet ikke innfridde kravene til effekt, og prosjektet ble avsluttet.

Et produkt mot Parkinsons sykdom feilet allerede i fase II. Et produkt mot Alzheimers sykdom er fjernet fra produsentens «in-the-pipeline»-liste. Begge produktene benyttet et ikke-integrerende virus som vektor.

Bruk av en ikke-integrerende vektor for overføring av et gen som skal gjenopprette calsiumbalansen hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, SERCA2a, viste god og varig effekt i en fase II-studie¹⁸⁷ hvor 39 pasienter, inklusive 14 som fikk placebo, ble fulgt i opptil 3 år. En utvidet fase IIb-studie¹⁸⁸ som omfattet 243 pasienter kunne ikke vise effekt sammenlignet med placebogruppen.

6.4 Utvikling i Norge

6.4.1 Godkjente virksomheter

Oslo universitetssykehus HF ved Seksjon for celleterapi på Radiumhospitalet er eneste virksomhet i Norge som har godkjenning for gjennomføring av kliniske genterapistudier.

6.4.2 Kliniske studier

Ved Radiumhospitalet er det gjennomført en rekke studier som er basert på *ex vivo* RNA-transfeksjon av autologe dendrittceller (celler som er spesialisert til å presentere antigener for immunforsvaret og dermed initiere en immunrespons). Cellene isoleres fra pasienten og transfekteres med mRNA som koder for kreftspesifikke antigener. Siden 2002 har disse studiene vist lovende resultater i behandling av prostatakreft, melanom, pancreascancer, lymfom og leukemi. Nytt siden forrige rapport er en klinisk studie på behandling av pasienter med gliom, en primær hjernesvulst som uten unntak er dødelig, og hvor median overlevelse er ca. ett år. I denne studien¹⁸⁹ ble det benyttet mRNA isolert fra svulstens stamceller. Behandlingen førte til at median overlevelse økte nesten tre ganger; fra 236 til 694 dager, sammenlignet med en tilsvarende, historisk kontrollgruppe som ville ha tilfredsstilt inklusjonskriteriene for studien.

I år startet en ny studie på behandling av pasienter med akutt myelogen leukemi (en type blodkreft) hvor pasientenes dendrittceller får overført mRNA som koder for to kreftspesifikke antigener man ofte finner hos disse pasientene.

For tiden planlegges en studie basert på en relativt ny form for immunoterapi – såkalt kimær antigenreseptor-teknologi (Chimeric Antigen Receptor – CAR). Dette er videreføring av en internasjonal studie¹⁹⁰ som viste god effekt mot akutt lymfoblastisk leukemi både hos barn og voksne. Her blir pasientenes T-celler¹⁹¹ isolert og genmodifisert ved å bytte ut den delen

¹⁸⁶ Bedikian AY, Richards J, Kharkevitch D, et al. A phase 2 study of high-dose Allovectin-7 in patients with advanced metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(3):218–226.

¹⁸⁷ Zsebo K et al., 2014: Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: Analysis of recurrent cardiovascular events and mortality. *Circ Res* 114: 101–108.

¹⁸⁸ <http://ir.celladon.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=908592>

¹⁸⁹ Vik-Mo EO et al. 2013: Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 62: 1499–1509.

¹⁹⁰ Maude, SL et al. 2014: Chimeric antigen receptor T-cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371(16): 1507–1517.

¹⁹¹ T-cellene (T-lymfocytene) styrer immunresponsen i kroppen og kan beskytte mot feil og infeksjoner inne i cellene. De utgjør «kommandosentralen» som styrer hele immunsystemet og avgjør om en immunrespons skal bli kraftig, moderat eller om immunsystemet skal dempes ned. I tillegg kan T-cellene drepe andre celler om nødvendig.

av T-cellens antigenreseptor som binder til antigenet med delen av genet for et monoklonalt antistoff som gjenkjenner et spesifikt molekyl på kreftcellenes overflate.

Terapiformer som de ovenfor er basert på pasientenes egne celler og til dels genetisk materiale fra pasientenes kreftceller, og må regnes som persontilpasset medisinsk behandling. Selve terapiformen vil derfor aldri føre til utvikling av et kommersielt legemiddel.

Med utspring fra universitets- og sykehusmiljøet i Oslo har firmaet Vaccibody utviklet et nytt prinsipp¹⁹² for immunisering. Prinsippet er basert på overføring av nakent DNA til celler i kroppen, som på bakgrunn av det overførte genetiske materialet produserer selve vaksinen, eller antigenet. Disse såkalte DNA-vaksinene har vært under utvikling siden tidlig på 1990-tallet, men har ikke innfridd forventningene i kliniske studier.

I stedet for å overføre bare genet som koder for vaksineantigenet og håpe på at immunsystemet reagerer som det skal, er det mulig å utnytte immunsystemets muligheter til å målstyre vaksinen til spesialiserte antigenpresenterende celler (APC). Vaccibody-prinsippet går ut på å tilføre DNA-vaksinen *in vivo* til pasientens muskelceller, hvor så selve vaksineantigenet produseres og deretter selv finner veien til APC, se faktaboks 6.5. Binding til, opptak i, prosessering, og deretter presentasjon av antigenet på overflaten av APC er en forutsetning for å oppnå en adekvat immunrespons. På mange måter er dette en forenkling av *ex vivo*-behandlingen som i flere år har vært prøvd ut på Radiumhospitalet, hvor APC isoleres fra pasienten, tilføres genetisk materiale og gis til pasienten.

Faktaboks 6.5

Mer om prinsippet for Vaccibody-teknologien og den kliniske studien

Prinsippet

Målstyringen gjøres ved hjelp av gener som koder for proteiner, eller deler av proteiner, som spesifikt kan binde seg til bestemte molekyler på overflaten av APC. Genene kobles sammen med det som koder for selve vaksineantigenet. Når de kombinerte genene uttrykkes dannes et protein som består av vaksineantigenet og en del som søker å binde seg til overflaten av APC. Resultatet er et effektivt opptak av vaksineantigenet i APC og bred stimulering av immunsystemet.

De målsøkende proteinene kan f.eks. være deler av antistoffer med spesifisitet for et bestemt molekyl, eller en ligand som binder spesifikke reseptorer på APC-overflaten. Ved å variere spesifisiteten til den målsøkende delen, kan man bestemme hvilke molekyler på APC-overflaten vaksinen bindes til. På denne måten har man kunnet styre immunresponsen¹⁹³ i en bestemt retning, alt etter hvilken effekt som er ønsket. F.eks. vil eliminering av en bakterieinfeksjon kreve en annen type immunrespons enn den som skal til for å bli kvitt en virusinfeksjon.

Klinisk studie

Godkjenningen omfatter en fase I-del hvor legemiddelet testes i ulike regimer på kvinner med CIN2-forandring. I fase II skal det beste vaksineregimet testes på flere kvinner, og inkluderer da kvinner med CIN 2 og CIN 3 forandringer. Hensikten med studien er å vurdere sikkerhet og toleranse for tre doser av VB10.16, vurdere immunrespons, og se om vaksinen bidrar til reduksjon av HPV-infeksjonen og tilbakegang (regresjon) av celleforandringene.

¹⁹² Fredriksen AB, Sandlie I og Bogen, B (2006): DNA vaccines increase immunogenicity of idiotypic tumor antigen by targeting novel fusion proteins to antigen-presenting cells. *Molecular Therapy* 13 (4); 776–785.

¹⁹³ Grødeland et al. (2013): The specificity of targeted vaccines for APC surface molecules influences the immune response phenotype. *PLOS ONE* 8 (11) e80008 (10.1371/journal.pone.0080008).

Vaksineprinsippet kan brukes både forebyggende som vaksine og terapeutisk som immunoterapi. Prekliniske studier¹⁹⁴ har vist lovende resultater etter terapeutisk vaksinerings mot noen typer blodkreft. I tillegg utvikles det terapeutiske vaksiner til behandling av melanom og prostatakreft.

Vaccibody vil i 2015 i samarbeid med Paul Ehrlich-instituttet starte en klinisk studie i Tyskland. Kvinner som har hatt en infeksjon med humant papillomavirus (HPV) og hvor det er påvist forstadier til livmorhalskreft, skal få en terapeutisk vaksine basert på Vaccibody-prinsippet.

I august 2015¹⁹⁵ godkjente tyske myndigheter klinisk utprøving av VB10.16 immunoterapi til behandling av høygradige celleforandringer (CIN2/3) som representerer forstadier til kreft i livmorhalsen (se faktaboks 6.5).

Fordi vaksinen er rettet mot HPV-antigener vil den også kunne benyttes profylaktisk som en ren HPV-vaksine. Vaccibody fikk patent på dette prinsippet i Europa i 2014, og i USA i 2015. Etter bioteknologiloven regnes begge typer bruk som genterapi. Legemiddellovgivningen, på sin side, ekskluderer alle former for vaksinerings mot smittsomme sykdommer fra genterapibegrepet.

6.5 Utvikling i andre land

6.5.1 Genterapistudier

Som nevnt innledningsvis er de fleste genterapistudier utprøvende behandlinger med preparater i fase I og II.

Leber congenital Amaurosis (LCA) er en øyesykdom som skyldes en arvelig mutasjon som fører til at fotoreseptorene i pasientenes

øyne slutter å respondere på lys. Til nå har det ikke vært mulig å kurere LCA. Langtidsoppfølging av pasienter med LCA¹⁹⁶ som fikk overført et korrigerende gen med en ikke-integrerende virusvektor i øyet, viser at synsforbedringene i løpet av de seks første månedene etter dette har vært stabile frem til siste observasjon tre år etter behandling.

Sykdomsgruppen som omfatter primære immunsviktsykdommer har som regel svært dårlig prognose hvis de ikke behandles med beinmargsoverføring fra en vevsforlikelig donor. For immunsvikt uten andre behandlingsmuligheter har man akseptert høyere risiko enn i de fleste andre kliniske studier av genterapi. Det er i slike studier de mest alvorlige, uønskede hendelsene er observert; med seks tilfeller av leukemi, ett med dødelig utgang^{197,198} (se også pkt. 6.6). Likevel anses dette som et felt med suksess, i og med at genterapien har god effekt. Selv om det gjenstår en del for å øke pasientsikkerheten er genterapi i bruk som behandling for denne typen alvorlige sykdommer.

6.5.2 Terapi basert på genetisk materiale i form av RNA-molekyler

Sekvenseringen av det humane genomet avdekket at det inneholder tusenvis av gener som aldri ble uttrykt til å lage proteiner; de uttrykker det vi kaller ikke-translaterte RNA-molekyler. Det viser seg at disse ikke-translaterte RNA-molekylene i stedet spiller en viktig rolle i genreguleringen, skruer gener av/på eller bestemmer hvor mye protein som skal lages.

¹⁹⁴ Ruffini PA et al. (2014): Targeting DNA vaccines eliciting crossreactive anti-idotypic antibody responses against human B cell malignancies in mice. *Journal of Translational Medicine* 12:207.

¹⁹⁵ Se pressemelding på Legemiddelindustriforeningens nettsted fra 12.08.2015. www.lmi.no under nyheter.

¹⁹⁶ Teesta F et al. (2013): Three year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital amaurosis type 2. *Ophthalmology* 120 (6) 1283–1291.

¹⁹⁷ Touzot F et al. (2014): Gene therapy for inherited immunodeficiency. Expert opinion 10.1517/14712598.2014.895811.

¹⁹⁸ Mukeherjee S and Trasher AJ (2013): Gene therapy for PIDs: Progress, pitfalls and prospects. *Gene* 525(2): 174–181.

I evalueringsrapporten fra 2011 beskrev vi hvordan små, interfererende RNA-molekyler (siRNA) kunne benyttes til å begrense uttrykket av gener som i visse tilfeller har skadelig effekt og fører til sykdom. Disse RNA-molekylene kan syntetiseres i laboratoriet på bakgrunn av det genet som skal kontrolleres, og de uttrykkes også naturlig som ikke-translaterte RNA-molekyler i genreguleringen.

Etter hvert er det blitt klart at en annen gruppe RNA-molekyler spiller en viktig rolle i genreguleringen – såkalte mikro-RNA (miRNA). Trolig uttrykkes mer enn 1000 forskjellige miRNA som, i forskjellige kombinasjoner i forskjellige vev og celletyper, spesifikt regulerer genene som skal uttrykkes og ikke uttrykkes for å danne akkurat disse celletypene og vevene.

Forskningen avdekker stadig nye miRNA, og deres funksjon i genreguleringen kartlegges i stadig større detalj. F.eks. har man nå funnet at mus med alvorlig hjertesvikt hadde en overproduksjon av et bestemt miRNA som bidro til å nedregulere SERCA2a-genet, som ellers er nødvendig for å gjenopprette calciumbalansen¹⁹⁹. Ved å benytte et interfererende RNA-molekyl kunne man spesifikt nedregulere produksjonen av dette miRNA, slik at SERCA2a-genet ble uttrykt normalt igjen. Dette miRNA vil dermed kunne være mål for fremtidig terapi ved denne typen hjertesvikt.

Akkumulering av forskningsdata viser at endret uttrykk av miRNA spiller en kausal rolle i flere typer kreft, hørselstap, skjelett- og vekstdefekter, schizofreni, angst/depresjon, alkoholisme, sykelig overvekt m.m. Den korrekte effekten av miRNA er avhengig av at miRNA uttrykkes i bestemte kombinasjoner der hvert miRNA deltar i reguleringen av mange gener. Derfor må et komplisert puslespill legges før

miRNA kan benyttes som terapeutikum eller som mål for behandling²⁰⁰.

6.5.3 Stamceller

6.5.3.1 Regelverk

Bruk av humane embryonale stamceller (hESC) er regulert i bioteknologiloven kap. 3 om forskning på overtallige befruktede egg. Til nå er tre forskningsprosjekter godkjent av REK. Alle prosjektene er ren basalforskning uten tanke på bruk i behandling.

Induserte, pluripotente stamceller (iPSC) genereres generelt ved genmodifisering og bruken av disse til mennesker er regulert i loven kap. 6 som *ex vivo* genterapi.

6.5.3.2 Humane embryonale stamceller – stamceller utviklet fra befruktede egg (hESC)

Embryonale stamceller kan gi opphav til alle typer celler i kroppen, og betegnes derfor som *pluripotente*. Et mulig anvendelsesområde for slike stamceller er gjenoppbygging av skadet vev. Det er imidlertid to problemstillinger som kan stå i veien for terapeutisk bruk:

- 1 problemer med vevsforlikelighet og
- 2 at hESC som pluripotente stamceller har et potensiale til å danne kreftceller.

For å redusere risiko for utvikling av kreft ved bruk av hESC har man nå begynt å differensiere dem frem til såkalte progenitorceller før de implanteres, altså forløpere til den endelige celletypen. Dette betyr at cellenes potensiale er redusert, også for kreftdannelse. Slike progenitorceller kan holdes i cellekultur og det er mulig å gjøre detaljerte kontroller før cellene overføres til pasienter, slik at risiko for kreftutvikling kan redusere ytterligere.

¹⁹⁹ Wahlquist C et al. (2014): Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature* 508 (7497): 531–535.

²⁰⁰ Hydbring P and Badalian-Very G (2013): Clinical applications of microRNAs. *F1000Research* 2:136 (doi: 10.12688/f1000research.2-136.v3).

Over tre års oppfølging av pasienter som fikk implantert hESC i øyet for behandling av degenerative tilstander i netthinnen viser god og stabil effekt av behandlingen²⁰¹. Ett øye ble behandlet mens det andre tjente som kontroll. Behandlingen hadde gjennomgående god sikkerhetsprofil og resulterte i forbedring av synet på det behandlede øye. At det ikke har oppstått problemer med vevsuforlikelighet skyldes sannsynligvis at øyet er et såkalt immunprivilegert organ slik at risiko for immunreaksjoner mot de implanterte (mer eller mindre vevsuforlikelege) hESC minimeres.

Et amerikansk firma, ViaCyte, har utviklet et system som kan omgå problemene med avstøtning av implanterte hESC²⁰² hos diabetespasienter: hESC blir differensiert frem til pancreas-progenitorceller som kapsles inn i en immunnøytral membran som slipper glukose og andre næringsstoffer inn. Etter hvert som progenitorcellene modnes vil de skille ut insulin i respons til glukosen. Etter gode prekliniske resultater planlegges nå 40 type 1 diabetespasienter inkludert i en fase I/II-studie.

6.5.3.3 Induserte, pluripotente stamceller (iPSC)

Induserte pluripotente stamceller (iPSC) er i utgangspunktet ferdig utviklede kroppsceller som ved tvungent uttrykk av spesifikke gener blir reprogrammert til uindifferensierte, pluripotente celler, lik hESC. Fordelen med iPSC er at man benytter pasientenes egne (autologe) celler, slik at problemer med vevsuforlikelighet og avstøtningsreaksjoner kan unngås. Reprogrammeringen foregår ved at man overfører bestemte²⁰³ gener, såkalte pluripotensgener, til cellene, eller fremkaller

uttrykk av disse genene på annen måte.

Overføringen kan skje ved bruk av integrerende eller ikke-integrerende virusvektorer, nakent DNA, RNA eller ved bruk av andre faktorer som induserer de nødvendige pluripotensgenene. I det siste tilfellet overføres ikke genetisk materiale til cellene, og endring av cellene vil dermed ikke omfattes av genterapireguleringen.

Den mest effektive fremgangsmåten har vært via genmodifisering, ved bruk av integrerende virus. På grunn risiko for skadelig integrering og eventuell dannelsen av kreftceller er denne type vektorer nå i stor grad erstattet av bruk av Sendaivirus, som danner separate, små kromosomer (episomer) utenfor cellekjernen, uten modifisering av genomet. Andre episomale metoder er også tatt i bruk. I tillegg finnes det mindre effektive metoder som ikke tar i bruk virus overhodet, men introduserer mRNA eller proteinene kodet av pluripotensgenene. Både ved bruk av Sendaivirus og ikke-virale metoder kan man påvise at det som er introdusert i cellene blir borte over tid²⁰⁴ (ca. 10 celledivisjoner når det gjelder Sendaivirus).

Den første kliniske studie med iPSC-celler ble startet i Japan 2014²⁰⁵. Pasientene skal behandles for aldersrelatert degenerering av netthinneceller. Pasientenes egne celler ble brukt til å lage iPSC som ble videreutviklet til netthinneceller. Det er planlagt inkludert 6 pasienter i studien, og en av pasientene har allerede fått sine celler implantert. Prinsippet har vært prøvd ut hos gnagere og aper først, men det har vært hevdet at dette kan være et for dårlig grunnlag for å teste ut et såpass lite utprøvd prinsipp på mennesker^{206,207}. Det pekes

²⁰¹ Schwartz SD et al. (2014): Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *The Lancet* 385(9967): 509–516.

²⁰² <http://viacyte.com/products/vc-01-diabetes-therapy/>

²⁰³ Takahashi K and Yamanaka S (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663–676.

²⁰⁴ Såkalt transient modifisering.

²⁰⁵ http://www.riken.jp/en/pr/press/2013/20130730_1/: Pilot clinical study into iPSC cell therapy for eye disease starts in Japan.

²⁰⁶ Nakano-Okuno M, Borah BR and Nakano I (2014): Ethics of iPSC-based clinical research for age-related macular degeneration: Patient-centered Risk-benefit analysis. *Stem Cell Rev and Rep* 10: 743–752.

²⁰⁷ Habets MGJL, van Delden MJ and Bredenoord AL (2014): The inherent ethical challenge of first-in-human pluripotent stem cell trials. *Regen. Med.* 9(1), 1–3.

også på faren for at det hos pasientene kan skapes forventninger om at de vil bli friske, selv om dette bare er en fase I utprøving som i utgangspunktet utføres for å vurdere sikkerheten, men ikke selve effekten av behandlingen.

Hovedproblemet ved behandling med iPS-celler er å ha kontroll over differensiering slik at man unngår produksjon av feil celletype, i verste fall kreftceller. En hovedstrategi er, som ved bruk av hES-celler, å utvikle iPSC til progenitorceller med begrenset og definert differensieringspotensiale.

Etter hvert som vi får mer kunnskap om denne type behandling vil det kunne åpne for en autolog (iPSC-basert) versjon av hESC-basert behandling. I første omgang vil det være snakk om behandling av ikke-genetiske sykdommer, som den i Japan hvor pasientenes «nye» celler benyttes til å erstatte de gamle utslitte. Basert på vellykkede prekliniske studier vil man så i neste omgang kunne utføre forsøk på å behandle monogene sykdommer der iPSC-cellene får overført korrigerende genetisk materiale og blir gjenstand for korrigerende av genfeilen ved *genomrevidering* (se neste punkt).

6.5.3.4 Nye metoder for genterapi

Metoder for såkalt genomrevidering (genome editing) ble gjennomgått i evalueringsrapporten fra 2011. Metodene benytter laboratoriefremstilte enzymer som kan designes så de med stor nøyaktighet kan identifisere et hvilket som helst spesifisert område i genomet og klippe ut og erstatte f.eks. defekte gener. Det krever mye tid og ressurser å fremstille enzymer med ønsket spesifisitet. Selv om de alltid treffer målet er teknologien fremdeles preget av såkalte «off-target» effekter som innebærer at endringene også kan skje i andre, og kanskje uønskede steder i genomet.

Nå har denne teknologien tatt ett skritt videre, riktignok foreløpig med tilsvarende risiko for off-target-effekter. Imidlertid er den langt enklere, og bruk av tid og økonomiske ressurser er redusert så mye (fra ca. 5000 til rundt 30 USD) at genomrevidering kan gjøres nær sagt

i et hvilket som helst molekylærbiologisk laboratorium.

Teknologien er etter hvert – også i allmenn presse – blitt kjent som CRISPR/Cas9²⁰⁸, og er basert på bakteriers naturlige «immunsystem» for beskyttelse mot infeksjon med bakterievirus – såkalte bakteriofager, se faktaboks 6.6.

Enkelheten ligger i at hele systemet kan overføres til cellene som nakent DNA sammen med guide-RNA. I motsetning til enzymer kan både DNA og RNA raskt og billig syntetiseres i laboratoriet.

Faktaboks 6.6

Prinsippet for CRISPR/cas9-effektor

Teknologien springer ut fra basal forskning på hvordan bakterier tilpasser sitt «immunsystem» når de blir infisert med bakteriofager (bakterievirus).

Immunsystemet gjenkjenner bakteriofag-DNA fra tidligere infeksjoner, klipper det i stykker og hindrer spredning. Enzymet som gjenkjenner og spesifikt kutter bakteriofag-DNAet betegnes CRISPR/Cas9-effektor.

Gjenkjenningen og spesifisiteten skjer ved hjelp av et såkalt guide-RNA-molekyl, som i naturen lages som en del av bakterienes immunologiske hukommelse, men som også kan syntetiseres i et laboratorium. I laboratoriet syntetiseres guide-RNA-molekyler som gjenkjenner spesifikke DNA-sekvenser og leder enzymkomplekset slik at det kutter disse i det ønskede området. Ved samtidig å tilføre en korrekt gensekvens vil denne erstatte den defekte, eventuelt sykdomsfremkallende sekvensen.

Det er gjort en rekke laboratoriestudier av CRISPR/Cas9-systemet med tanke på

²⁰⁸ Jinek M et al. (2012): A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science 337: 816–21.

spesifisiteten og off-target-effekter²⁰⁹. Systemet har vist seg effektivt i korreksjon av sykdomsfremkallende genvarianter i iPS-celler isolert og laget fra pasienter med Duchenne muskeldystrofi²¹⁰ og β -thalassemi²¹¹. Genmodifiserte iPSC har ennå ikke vært prøvet ut i klinikken.

Utvikling av et enkelt og billig system for genomrevidering har fått alarmklokkene til å ringe i stamcellemiljøet: det er mulig å benytte CRISPR/Cas9-teknologien til å kurere arvelige defekter allerede i befruktede egg eller kjønnceller, og metoden kan i verste fall brukes til «genetiske forbedringer». Forskningsmiljøet har selv tatt til orde for et moratorium^{212,213,214} på denne bruken av teknologien, eller oppfordrer til at man i det minste trår meget varsomt til man har full kontroll over den²¹⁵. I tillegg til de åpenbare etiske utfordringene vil eventuelle off-target-effekter kunne føres videre gjennom generasjonene når de modifiserte embryoene engang blir voksne og får barn. Fagmiljøet mener at dette kan representere en uoverskuelig risiko for hele menneskeheten: vi har ikke full oversikt over alle endringene denne teknologien kan føre til; og vi vet ikke om de først viser seg etter mange generasjoner.

Ikke lenge etter disse bekymrings-meldingene kom den første publikasjonen som beskrev bruk av CRISPR/Cas9-teknologien til å behandle menneskeembryoer for β -thalassemi²¹⁶.

Forskerne benyttet egg som var befruktet med to sædceller og således aldri ville utvikles til levende barn, og mente på denne bakgrunn at forsøkene var etisk forsvarlige. For øvrig viste analyser av de modifiserte embryoene at det korrigerende genet var satt inn flere uspesifiserte steder i genomet. Det er uklart om dette skyldtes at eggene var befruktet med to sædceller. Bioteknologiloven vil forhindre bruk av CRISPR/cas-9 systemet til å gjøre endringer som kan gå i arv.

Det er åpenbart at videre utvikling og forbedring av denne teknologien må følges tett, og at den kan komme til å spille en viktig rolle i bruken av iPS-celler, både i basalforskning og klinisk. Fordelen med iPSC er at de kan holdes på det pluripotente stadiet, noe som gir anledning til nøye kontroll for avvikende integreringshendelser som f.eks. kan føre til senere kreftutvikling.

6.6 Genterapi og risiko

Mye av grunnlaget for dagens regulering av genterapi i bioteknologiloven stammer fra en rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering²¹⁷ (SMM) fra 2000 om status og muligheter på genterapiområdet. Denne rapporten konkluderte med at genterapi, til tross for nesten bemerkelsesverdig få alvorlige uønskede hendelser, var forbundet med en høy grad av ukjent risiko. I dag, 15 år senere, har man gjennom grundige analyser av hva som har gått galt i de enkelte studier opparbeidet en omfattende kunnskap om hva som kan skje og hvorfor det eventuelt skjer. I genterapisammen-

²⁰⁹ Zheng Q et al. (2014): Precise gene deletion and replacement using the CRISPR/Cas9 system in human cells. *Bio Techniques* 57:115–124.

²¹⁰ Li HL et al. (2015): Precise correction of the dystrophin gene in Duchenne Muscular Dystrophy patient induced pluripotent stem cells by TALEN and CRISPR-Cas9. *Stem Cell Reports* 4:143–154.

²¹¹ Xie F et al. (2014): Seamless correction of β -thalassemia in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyBac. <http://genome.cshlp.org/content/early/2014/07/30/gr.173427.114.full.pdf+html>

²¹² <http://www.isscr.org/home/about-us/news-press-releases/2015/2015/03/19/statement-on-human-germline-genome-modification>

²¹³ Lanphier, E et al. 2015: Don't edit the germ line. *Nature* vol 519; 410–411.

²¹⁴ <http://www.nature.com/news/don-t-edit-the-human-germ-line-1.17111>

²¹⁵ Baltimore, D et al. 2015: A prudent path forward for genomic engineering and germ line modification. *Science* vol 348; 6230; 36–38.

²¹⁶ Liang, P et al. 2015: CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell* 18. April 2015 doi:10.1007/s13238-015-0153-5.

²¹⁷ SMM-rapport 1/2000: Genterapi: Status og fremtidige muligheter innen klinisk medisin.

heng blir det derfor viktig å skille mellom tre ulike former for usikkerhet²¹⁸:

- *risiko* – dvs. usikkerhet i form av tallfestede sannsynligheter for veldefinerte utfall,
- *prinsipiell usikkerhet* – utfallene er veldefinerte, men deres sannsynlighet kan ikke meningsfylt tallfestes, og
- *uvitenhet* – alle mulige utfall er ikke kjent («man vet ikke hva man ikke vet»).

6.6.1 Usikkerhet og nytte

Kliniske fase I-utprøvinger gjennomføres for å bestemme doser og å oppdage eventuelle utilsiktede effekter av legemidler. Selv om genterapien i sin helhet synes trygg, er det vanskelig å vurdere risiko i enkeltstudier, spesielt fordi det er så mange forskjellige innfallsvinkler til selve terapiformen, og tilstandene som er gjenstand for behandling er svært forskjellige.

De fleste kliniske utprøvinger med genterapi omfatter relativt få forsøkspersoner i fase I-studier. Dette kan være et resultat av den stadige forbedringen av metodene for genoverføring, noe som medfører at preparatene må karakteriseres som nye preparater som krever prekliniske studier før de kan prøves ut på mennesker. Følgelig vil meningsfylte risikovurderinger være umulige å gjennomføre, og alle former for utprøvende behandling – ikke bare genterapistudier – må gjennomføres i uvitenhet (fordi alle mulige utfall ikke er kjent). Uvitenhet ligger i utprøvende behandlings natur. Det er for eksempel ikke uvanlig at helsemessig bedring som observeres i tidlige faser ikke gjør seg gjeldene i senere faser, der behandlingen prøves ut på et mye større antall pasienter.

Til tross for at mer enn 2100 humane kliniske genterapiutprøvinger har vært gjennomført foreligger det relativt lite evidens for reell nytte i

form av helsemessig bedring. Lett ironisk kan man hevde at usikkerheten hva nytte angår er blitt mindre – idet så mange studier ikke har kunnet demonstrere overbevisende nytteeffekt.

FDA stiller stadig større krav til preklinisk testing og dokumentasjon før et nytt genterapeutikum godkjennes for klinisk utprøving. Det kan være et tegn på at forventningen om at genterapi er til nytte for pasientene er betraktelig redusert.

Samtidig er rapporterte alvorlige hendelser få. Den begrensede kunnskapen og mangelen på pålitelige data om bivirkninger har gjort at genterapeutiske forsøk bare har vært anvendt for alvorlige, livstruende tilstander uten annen behandlingsmulighet, og etter informert samtykke. Flere slike studier er utført på pasienter uten annen behandlingsmulighet, og med dårlige prognoser.

Selv om mulige positive utfall er kjent vil det ta lang tid å bevege seg fra uvitenhet til prinsipiell usikkerhet om mulige negative utfall av en klinisk genterapistudie. Kliniske genterapistudier har pågått i 25 år, men de fleste har vært studier på forskjellige typer kreft hvor målet ikke har vært å kurere sykdom. «Gode resultater» har vært av typen forlenget overlevelse sammenlignet med tradisjonell behandling. Vi har derfor begrenset kunnskap om eventuelle langtidseffekter av genterapi.

Kliniske forsøk med genterapi mot kreft gjennomføres generelt på terminale pasienter. Eksperimentelle utprøvinger av de samme terapeutika på nydiagnostiserte pasienter som kan ha god effekt av tradisjonell behandling, men sannsynligvis ikke vil overleve, har vært sjeldne på grunn av usikre prognoser for pasientene, og usikkerheten forbundet med behandlingen og dens grunnleggende eksperimentelle karakter. Det finnes likevel data som indikerer at genterapi mot kreft er forbundet med langt lavere risiko enn

²¹⁸ G. Rørtveit, R. Strand, Risiko, usikkerhet og uvitenhet i medisinen Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1382 – 6.

tradisjonelle behandlingsformer²¹⁹. Få alvorlige hendelser kan enten bety at det er relativt liten risiko forbundet med utprøvende genterapi, eller, som det også har vært antydnet, at genterapimiljøet selv har vært lite villig til å ta risiko²²⁰. Tilsynelatende unntak fra denne mulige tilbakeholdenheten er kliniske utprøvinger som anvender virusbaserte genterapeutika mot leddgikt²²¹, som ikke er en dødelig tilstand, selv om den er alvorlig nok for pasienten.

6.6.2 Risiko for uønsket integrering i genomet

Når det gjelder vurderinger av risiko for kimbaneoverføring av terapeutiske gener til kommende generasjoner synes situasjonen å være den samme som ved forrige evaluering: det har lyktes forskere med hensikt å overføre genetisk materiale til kjønnsceller hos mus, slik at de modifiserte cellene ender opp i kimbanen. Imidlertid ble det første vellykkede forsøket i høyerestående dyr (geit) publisert så sent som i 2008²²². Teknologien anses viktig i forbindelse med husdyravl. Forsøket krevde *ex vivo*-overføring av genetisk materiale og full

bestråling av de gjenværende kjønnscellene før de modifiserte ble satt tilbake. Mange forsøk på forsettlig *in vivo* overføring direkte til kjønnsceller har resultert i genoverføring, men man har ikke kunnet identifisere en eneste modifisert sædcelle. Det synes som om naturen beskytter seg mot genoverføring som vil kunne følge kimbanen, noe som biologisk sett også er fornuftig.

Økt innsikt og redusert risiko har ført til at EU ved the Committee for Advanced Therapies har laget et notat²²³ om håndtering og reduksjon av klinisk risiko som følge av uønsket integrasjon ved bruk av integrerende genterapivektorer. Likeledes har man i USA besluttet å frafalle kravet om at alle genterapistudier skal vurderes av the Recombinant DNA Advisory Board og nå overlatt vurderingen til FDA og de institusjonelle etikkomiteer²²⁴.

Genterapi omfatter et vidt spekter av metoder til genoverføring, med tilsvarende variasjon i graden av kjent risiko. Enkelte metoder baserer seg på fysisk integrasjon i genomet av det terapeutiske genmateriale, slik at det følger med gjennom celledelingene så lenge de eksisterer.

Andre metoder introduserer genmaterialet på samme måte som tradisjonelle vaksiner basert på levende, svekkede virus (f.eks. MMR-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet). Det genetiske materialet integreres ikke, men uttrykker det terapeutiske proteinet (eller vaksineantigenet) så lenge cellene eksisterer. Gjennom celledelingen vil det tilførte genmaterialet tynnes ut og behandlingen må etter hvert gjentas.

Uttrykk av vaksineantigener skal skape en immunreaksjon, slik at en vellykket vaksinering vil føre til at cellene som har tatt opp og uttrykker vaksineantigener raskt vil bli

²¹⁹ Dersom vi sammenligner hendelsene i genterapistudiene med generell dødsrisiko ved kliniske fase I kreftbehandlingsstudier i perioden 1991–2002 finner vi følgende: i 460 utprøvinger med 11935 deltagere og 149 utprøvinger med 4532 deltagere var det henholdsvis 0,49 % og 1,1 % av pasientene som døde av årsaker som muligens, sannsynligvis eller definitivt var direkte relatert til selve behandlingen. Den største studien omfattet 8 fase I-utprøvinger av genterapeutika mot kreft, og involverte 112 pasienter. Selv om uventede, toksiske hendelser lå under gjennomsnittet for alle studiene samlet, og ingen dødsfall ble rapportert, er 112 pasienter for få til å si noe om denne forskjellen er reell. *Referanser til studiene:* Horstmann, E et al. 2005: Risk and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med* 352; 9: 895–904 og Koyfman, Sa, et al. 2007: Risks and benefits associated with novel phase 1 oncology trial designs. *Cancer* 110; 5: 1115–1124.

²²⁰ Deakin CT, Alexander IE, Kerridge I 2009: Accepting risk in clinical research: is the gene therapy field becoming too risk-averse? *Mol Ther* 2009; 17 (11), 1842–1848.

²²¹ Evans CH, Ghivizzani SC og Robbins PD 2013: Arthritis gene therapy and its tortuous path into the clinic. *Transl Res.* 161 (4): 205–216.

²²² Honaramooz A et al. (2008): Adeno-associated virus (AAV)-mediated transduction of male germ line stem cells results in transgene transmission after germ cell transplantation. *FASEB J* 22: 374–382.

²²³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147014.pdf

²²⁴ http://www.nih.gov/about/director/05222014_statement_iom_rac.htm

tilintetgjort. Det vil alltid være en liten risiko for at det tilførte genmaterialet kan integrere i kromosomene, men så langt har man ikke påvist noen uventede negative effekter som følge av eventuell utilsiktet integrasjon.

Metoder som baserer seg på overføring av RNA-molekyler har som formål enten å uttrykke et terapeutisk protein, slik som immunterapien, eller å modulere uttrykk av gener som fører til sykdom. RNA kan ikke integreres i genomet og vil derfor raskt elimineres gjennom uttynning ved celledeling.

Risiko ved genterapi er hovedsakelig forbundet med uheldige integrasjonshendelser som kan føre til kreft. Det var nettopp bruk av integrerende vektorer som førte til leukemi hos 6 pasienter med alvorlige immunsviktilstander, hvorav en døde. Den typen integrerende vektor som ble brukt har gjennomgått kontinuerlig forbedringer som reduserer risikoen for uønskede integrasjonshendelser og påvirkning av gener som spiller en rolle i utviklingen av kreft.

6.6.3 Oppsummering

I og med at genterapi fremdeles må anses som utprøvende behandling med få pasienter i hver studie, ligger det i sakens natur at det ikke er mulig på å beregne risiko for de enkelte studiene på en måte som gir statistisk holdbare data. Forutsatt at vi erkjenner at genterapi fremdeles er forbundet med usikkerhet som ikke kan beregnes statistisk, kan vi på generell basis likevel hevde at den graden av ukjent risiko som ble lagt til grunn for 15 år siden nå er redusert til et nivå som kan sammenlignes med utprøving av andre, tradisjonelle legemidler. Suksessraten på genterapiområdet er fremdeles lav, men etter 25 år med denne type utprøvende studier kan det likevel se ut som den forventede nytten står i forhold til den risiko deltakerne har vært utsatt for.

6.7 Etiske vurderinger

Etikken som ligger til grunn for dagens lovregulering av genterapi kan sies å hvile på to kjerneverdier. For det første skal genterapi bare benyttes for medisinske formål. Det innebærer at genetisk forbedring av mennesker ikke er tillatt, altså er det en etisk relevant forskjell mellom å helbrede et menneske og det å forsøke å gjøre det «bedre» enn det naturlig sett er. Gendoping er et eksempel på genetisk forbedring av mennesker som hverken er tillatt i henhold til bioteknologiloven eller legemiddelregelverket. For det andre kan genterapi bare utføres på kroppsceller (såkalte somatiske celler). Dette uttrykker en føre-var holdning, analogt til tankegangen rundt ikke-spredning av genmodifiserte organismer.

Genterapeutisk forskning er, som all klinisk utprøving av legemidler på mennesker, fremdeles forbundet med usikkerhet. Selv om vi ser at en terapi har lovende effekter, vil det ta tid å forsikre seg om at utilsiktede alvorlige bieffekter kan avskrives. Behandlingen må derfor forbeholdes pasienter (der problemstillingen er sykdom hos den som behandles), slik at ikke en eventuell «feil» eller «skade» bokstavelig talt forplanter seg og spres gjennom generasjoner. Dette samsvarer også med samtykkeprinsippet: En alvorlig syk pasient kan samtykke til en behandling av seg selv med usikkert utfall hva angår virkninger og bivirkninger. Men pasienten kan ikke samtykke til genetiske endringer på vegne av fremtidige generasjoner.

Et grunnprinsipp i den medisinske forskningsetikken er at den enkelte forsøksdeltakers rettigheter og interesser skal prioriteres foran tilegnelsen av ny medisinsk kunnskap²²⁵. Utfordringen blir da hvordan man skal finne balansen mellom forskningens *etiske*

²²⁵ Declaration of Helsinki 2013, General Principles 8: «While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects».

ethos (dvs. genereringen av kunnskap på en måte som ikke setter vitenskapens og samfunnets interesser foran hensynet til den enkelte forsøksdeltaker) og forskningens *epistemiske* ethos (dvs. genereringen av kunnskap som kan lede fram til bedre metoder for diagnostikk, behandling og forebygging). For å ta et eksempel: Jesse Gelsinger som døde som følge av et genterapeutisk forsøk skulle aldri ha vært inkludert i studien. Han led av ornitin transcarboxylase (OTC)-mangel som fører til opphopning av amoniakkforbindelser i kroppen. Pasientene fikk overført OTC- ved bruk av en ikke-integrerende vektor. For det første var studien delt etter kjønn, og han fikk en kvinnes plass, videre var hans sykdomstilstand av en slik karakter at sykdommen ble holdt godt i sjakk med tradisjonell medikamentell behandling og spediadiett. Sykdommen hans var heller ikke av en arvelig karakter, men resultat av en spontan mutasjon i leverceller i fosterlivet. Ansvarlige for studien hadde også unnlatt å opplyse godkjennende myndigheter om alvorlige prekliniske hendelser hvor aperi døde av riktignok høye doser med samme type virusvektor. Gelsinger ble inkludert etter at tidligere deltakere i studien hadde opplevd leverforgiftning selv med lavere doser av OTC-vektoren enn han fikk. Hadde alle disse forhold blitt tatt hensyn til i vurderingen av studien og rapportert til myndigheten, ville dette ikke bare ha forhindret inklusjonen av Gelsinger i, men sannsynligvis også satt en effektiv stopper for hele studien.

Det er nærliggende å anta selve begrepet *genterapi* ga Gelsinger et håp om å bli frisk, selv om dette bare var et fase I/II forsøk for å vurdere sikkerhet og doseringer. Det kan tyde på at Gelsinger ble offer for det man i forskningsetikken gjerne omtaler som 'terapeutisk misforståelse' (engelsk: therapeutic misconception), dvs. at han trodde at med deltagelse i studien ville han kunne bli frisk. Det er foreslått å endre betegnelsen til *genoverføring* siden ordet terapi impliserer helbredelse. Muligens bør det vurderes på etisk

grunnlag om et så forskningspreget område som genterapi i det hele tatt bør reguleres i bioteknologiloven, nettopp på grunn av problemet med terapeutisk misforståelse.

6.8 Regulering av genterapi

6.8.1 Regelverk i Norge

All bruk av genterapi er i dag regulert av bioteknologiloven. I tillegg er genterapi regulert gjennom helseforskningsloven og legemiddelovgivningen. Dette fordi all bruk av genterapi i Norge i dag skjer gjennom kliniske studier og klinisk utprøving av legemidler.

Som nevnt i evalueringsrapporten fra 2011 og i omtalen av direktoratets erfaring med administreringen av loven, knytter det seg flere juridiske utfordringer til kapittel 6 om genterapi. Vi vil komme inn på disse nedenfor. Det er særlig spørsmålene om definisjonen av genterapi, kravet i loven om «alvorlig sykdom» samt dobbel-/trippelregulering av genterapi det vil bli redegjort for.

6.8.2 Regelverk internasjonalt

I de nordiske landene, med unntak av Norge, reguleres genterapi generelt kun av legemiddelovgivningen²²⁶. Nederland har et eget regelverk for kliniske studier på mennesker. Regelverket omfatter alle typer kliniske studier, og har til hensikt å sikre en tilsvarende REK-behandling av søknader, og gjelder dermed også for genterapistudier.

6.8.3 Definisjon av genterapi

Genterapi er definert på to ulike steder i norsk rett: i bioteknologiloven § 6-1 og i legemiddelovgivningen i direktivet om avansert

²²⁶ http://www.nordforsk.org/no/publikasjoner/publications_container/legislation-on-biotechnology-in-the-nordic-countries-2013-an-overview-2014/view

terapi²²⁷. Direktivet er innlemmet i EØS-avtalen og er implementert ved en endringsforskrift til legemiddelforskriften²²⁸.

Det fantes ikke tilsvarende regelverk på EU-nivå da bioteknologiloven ble vedtatt. At det er to ulike definisjoner av genterapi er uheldig.

Bioteknologiloven § 6-1 definerer genterapi som «overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner».

En utfordring er at slik definisjonen i § 6-1 lyder i dag, omfatter den også visse vaksiner som brukes – og har blitt brukt lenge – i den norske helsetjenesten. Det vanligste eksemplet er MMR-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet.

Definisjonen av et genterapeutikum slik denne fremkommer av legemiddelforskriften unntar spesifikt vaksiner mot smittsomme sykdommer fra definisjonen som genterapeutikum.

Et genterapeutikum defineres i vedlegg til direktiv 2009/120/EF para 2.1. Dette direktivet er implementert i norsk rett i legemiddelforskriften § 3-4 tredje ledd og lyder:

«Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

- a) det indeholder et virksomt stof, der indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens*
- b) dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det indeholder, eller produktet af denne sekvens' genetiske ekspresion.*

²²⁷ Kommisjonsdirektiv 2009/120/EF av 14. september 2009 om endring av Europa-parlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF om opprettelse av fellesskapsregler for humanmedisinske legemidler for så vidt angår legemidler til avansert terapi.

²²⁸ Forskrift 9. juni 2011 nr. 919 om endring i forskrift om legemidler.

Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.»

Vi tror ikke det er lovgivers intensjon at vanlige vaksiner etter norsk regelverk skal anses som genterapi, og det bør vurderes endring i bioteknologiloven.

Videre begrenser legemiddelregelverket et genterapeutikum til bare å omfatte *rekombinante nukleinsyrer*, dvs. genetisk materiale som er laget ved genteknologiske metoder og ikke forekommer naturlig. Denne forskjellen er årsaken til at prosjektene på Radiumhospitalet som snart har pågått i 15 år må godkjennes som genterapi etter bioteknologiloven, mens de faller utenfor definisjonen i legemiddelregelverket.

En annen forskjell mellom definisjonene, er at mens bioteknologiloven definerer genteknologi som en overføring av genetisk materiale «til humane celler» er det i direktivet om avansert terapi tilstrekkelig at overføringen av genbaserte medisinske produkter skjer «til mennesker». Det vil derfor også finnes behandlinger som anses som genterapi etter legemiddelovgivningen, men ikke etter bioteknologiloven.

På dette punktet har bioteknologiloven et snevrere virkeområde enn legemiddeloven:

I praksis betyr dette at bioteknologiloven ikke regulerer genterapi som f.eks. anvender bakterielle vektorer, som genmodifiserte bakterier som skal kolonisere tarmsystemet for produksjon av f.eks. et fordøyelsesenzym som pasienten mangler. Det tilførte genetiske materialet vil forbli i bakteriene i tarmen og produsere og skille ut enzymene. Skulle det settes fri når bakteriene dør, og tas opp i en human celle, vil det, som bakterielt genetisk materiale aldri komme til uttrykk eller ha noen effekt.

Dersom genterapi fortsatt skal reguleres i bioteknologiloven bør definisjonene være like.

6.8.4 Genterapi bare ved alvorlig sykdom

I dag oppstiller bioteknologiloven et vilkår om at genterapi kun kan benyttes ved «alvorlig sykdom». Dette fremkommer av § 6-2. Et tilsvarende krav har ikke forskrift om klinisk utprøving av legemidler. Helseforskningsloven regulerer all forskning på mennesker, også klinisk utprøving av genterapi. I helseforskningsloven er det heller ikke eksplisitt uttrykt at genterapi bare kan brukes ved alvorlig sykdom. Helseforskningsloven § 22 stiller imidlertid et tydelig krav om grundig vurdering av risiko og belastning for deltakerne, jf. § 22.

Departementet uttalte at begrunnelsen for vilkåret om «alvorlig sykdom» i bioteknologiloven var sikkerhet for pasienten. I vurderingen av om en tilstand er alvorlig eller ikke, skal man foreta en risikovurdering. Det står i lovforarbeidene at

«(...) I vurderingen av om den enkelte sykdom skal anses som alvorlig i denne forbindelse, må det ses hen til hvilken risiko og usikkerhet som knytter seg til behandlingen. Desto større usikkerhet, desto strengere krav må det sette til alvorligheten av sykdommen (...).»

Og videre at «pasientens prognose bør være så dårlig at det berettiger en mulig risikabel behandling»²²⁹. I praksis betyr det at genterapi i de aller fleste tilfeller er forbeholdt pasienter med langt fremskreden sykdom, hvor annen behandling ikke har god nok effekt. Med andre ord: dersom det er knyttet stor usikkerhet og risiko til behandlingen, må sykdommen være tilsvarende alvorlig.

Selv om legemiddelregelverket og helseforskningsloven ikke har det samme alvorlighetskriteriet, har øvrige bestemmelser en tilsvarende risikovurdering som alvorlighetskriteriet i bioteknologiloven bygger på.

Når REK vurderer godkjenning av forskningsprosjekter etter helseforskningsloven § 9, må de både foreta en forskningsetisk vurdering og en vurdering av om prosjektet oppfyller øvrige krav loven oppstiller jf. helseforskningsloven § 10 annet ledd. REK må bl.a. gjøre en grundig vurdering av eventuell risiko, usikkerhet og belastning det er for deltakerne å delta, og om dette står i forhold til påregnelige fordeler for forskningsdeltakeren selv eller andre mennesker jf. § 22 annet ledd.

Hva som skal ligge til grunn for vurderingen etter forskrift om klinisk utprøving av legemidler, fremkommer av forskriften § 3-2. Dette omfatter bl.a. en risikovurdering av studien, egnethet, rekruttering, informasjon og ulike økonomiske forhold.

Legemiddelverket vurderer kvalitet, risiko og nytte mv. av legemidler som omfattes av EUs forordning om avansert terapi, som for eksempel genterapi. I det ligger en vurdering av risiko mot nytte for de aktuelle pasientgruppene. Når risiko og effekt ved genterapi vurderes, er det naturlig å sammenligne med risiko og effekt ved alternative, etablerte behandlingsmetoder.

Vurdering av risiko og usikkerhet mot forventet nytte vil med dagens kunnskap tilfredsstillende kravet om alvorlig sykdom – slik innholdet i dette begrepet er beskrevet i Ot.prp. nr. 64 (2002–2003). Det kan være andre situasjoner der genterapi fremstår som det beste behandlingsalternativet mht. risiko, usikkerhet og nytte, selv om sykdommen i seg selv ikke anes som *alvorlig*, i bioteknologilovens forstand. Usikkerhets-/nyttevurderinger vil også for denne kategorien sykdommer være til hinder for at genterapi tas i bruk – med mindre mulige fordeler ved behandlinger er større enn antatt risiko og usikkerhet.

På denne bakgrunn kan det stilles spørsmål ved om kravet om at genterapi bare kan brukes ved «alvorlig sykdom» skal videreføres.

²²⁹ Ot.prp. nr. 64 (2002–2003) s. 115.

Dersom kravet om «alvorlig sykdom» videreføres bør det fremkomme av lovteksten at med dette menes en vurdering av risiko og usikkerhet opp mot nytte ved behandlingen. At kriteriene for vurderingen av alvorlighet i § 6-2 kommer fram av forarbeidene og ikke i lovteksten, er uheldig.

Dersom «alvorlig sykdom» er å forstå som et selvstendig vilkår og som noe annet enn en risiko-, usikkerhet- og nyttevurdering, vil behandling av en pasient med f.eks. en kronisk sykdom man fint kan leve med resten av livet og som i seg selv ikke er dødelig, ikke kunne få tilgang til behandling med genterapi som anses å ha lav risiko og stor nytte. Dette vil være en skjevhet i pasienters tilgang til behandling.

6.8.5 Trippelregulering av genterapi

Vi har pekt på at bruken av genterapi er regulert parallelt i flere regelverk – både bioteknologiloven, legemiddeloven²³⁰ og helseforskningsloven²³¹. Genterapi omfattes også av forskrift om klinisk utprøving av legemidler²³².

Som nevnt tidligere baseres dagens regulering av genterapi i bioteknologiloven i stor grad på en rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering²³³ (SMM) fra 2000 som konkluderte med at genterapi fremdeles var forbundet med så høy grad av ukjent risiko at bruken av genterapi krever streng regulering. Rapporten ligger for en stor del til grunn for departementets vurderinger av reguleringen av genterapi²³⁴ hvor bl.a. dobbeltregulering med legemiddelregelverket ble drøftet. Etter dette har helseforskningsloven som også regulerer kliniske studier med genterapi blitt vedtatt.

Regelverket knyttet til legemidler er omfattende for å sikre pasienter tilgang til trygge medisiner av høy kvalitet. Det følger av definisjonen av legemiddel i legemiddeloven § 2 og legemiddelforskriften § 1-3 a) at all genterapi vil anses som legemidler. Genterapeutika vil følgelig være omfattet av legemiddelovgivningen.

Genterapi og bruken av denne er dermed regulert i tre ulike regelverk med delvis overlappende og delvis divergerende bestemmelser.

På verdensbasis har alvorlige, uønskede hendelser i genterapistudier vært få: i alt 2 dødsfall har vært relatert til selve terapien i 2100 studier over 25 år. Siden SMM-rapporten kom for 15 år siden, har de kliniske studiene generert mye ny kunnskap og forståelse som har medført en kontinuerlig revisjon av feltet. Graden av ukjent risiko synes i dag å være sammenlignbar med situasjonen for all annen klinisk utprøving av legemidler.

Ved en eventuell revisjon av bioteknologiloven bør det vurderes om legemiddel- og helseforskningslovgivningen samlet er tilstrekkelig for å regulere genterapi.

For å kunne legge utviklingen og status på genterapifeltet til grunn for forståelsen av risiko, usikkerhet og nytte, foreslår vi at det lages en ny og oppdatert kunnskapsoppsummering for genterapi der bl.a. sikkerhetsaspektene ved genterapi vurderes tilsvarende SMM rapporten fra 2000.

I de aller fleste tilfeller vil genterapi være klinisk utprøving av legemidler og medisinsk forskning. All medisinsk forskning skal godkjennes etter helseforskningsloven § 9 og klinisk utprøving av legemidler skal også ha særskilt godkjenning, jf. forskrift om kliniskutprøving av legemidler § 3-1²³⁵. Begge godkjenningene gjøres av

²³⁰ Lov av 4. desember 1992 nr. 132 om legemidler m.v.

²³¹ Lov av 20. juni 2008 nr. 44 om medisinsk og helsefaglig forskning.

²³² Forskrift av 30. oktober nr. 1321 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker.

²³³ Genterapi: Status og fremtidige muligheter innen klinisk medisin. SMM-rapport 1/2000: Genterapi.

²³⁴ F.eks. Ot.prp. nr. 64 (2002–2003) kapittel 6.5.5, s. 118.

²³⁵ Den generelle bestemmelsen om hvilke lovkrav som må være oppfylt før igangsettelse av klinisk utprøving av legemidler fremkommer av forskrift om klinisk utprøving av legemidler § 1-4.

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Videre er det et vilkår at Statens legemiddelverk (SLV) ikke har innsigelser til studien jf. forskriften § 4-1.

Dersom det gjelder klinisk utprøving av et genterapeutikum, må SLV gi skriftlig tilbakemelding om at de ikke har innsigelser til oppstart av studien.

Det er videre presisert i forskriften § 1-13 at der den kliniske utprøvingen omfatter genterapi må den også ha godkjenning etter bioteknologiloven (av Helsedirektoratet). For å foreta en klinisk utprøving med legemidler som anses som genterapi må man altså ha tre godkjenninger fra to ulike institusjoner samt en positiv vurdering fra en tredje.

REK skal ivareta de etiske vurderingene når genterapi tilbys gjennom forskningsprosjekter. REK skal i tillegg vurdere forskningsprosjektets design og innhold i informasjonen som gis til pasienten. Det kan stilles spørsmål om hva som er den reelle forskjellen mellom vurderingene av risiko og usikkerhet som foretas av de tre myndighetsorganene.

6.8.6 Forbud mot genterapi som kan introdusere endringer som kan gå i arv og genterapi på fostre

Forbudet i forskrift om klinisk utprøving av legemidler mot å gjøre kliniske utprøvinger av legemidler som medfører modifisering av forsøkspersonens kjønnsceleidentitet, dekker samme situasjoner som bioteknologilovens forbud i § 6-2 mot genterapi som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller.

Bioteknologilovens absolutte forbud mot genterapi på fostre (prenatal genterapi) dekkes hverken av bestemmelsene i legemiddel- eller helseforskningsloven. Prenatal genterapi er foreløpig forbundet med så mye usikkerhet og etiske problemstillinger at kliniske forsøk inntil videre ikke er aktuelt. Generelt vil risiko for kimbaneoverføring være større jo tidligere i svangerskapet en slik behandling gjennomføres

– uten at risikoen ennå kan tallfestes. Prenatal genterapi vil eventuelt bare være aktuelt for tilstander som manifesterer seg tidlig i svangerskapet og som fører til uopprettelig skade allerede før fødselen.

Det synes legitimt å spørre om grunnlag for å opprettholde et absolutt forbud mot genterapi på fostre – og dermed forby behandling også dersom det etter hvert kommer trygge og effektive genterapeutika for prenatal behandling.

At vi er på vei mot muligheten for behandling av fostre med genterapi ble klart i 2013 da et nytt prosjekt²³⁶ ble etablert under EUs 7. rammeprogram. Det skal gå over seks år og målet er å behandle såkalt intrauterin vekstbegrensning (IUGR) hos fostre. IUGR kan ha forskjellige årsaker, men manifesterer seg ved redusert blodgjennomstrømming i placenta. Dette fører til redusert fostervekst og dårlig fjerning av biologiske avfallsprodukter fra fosteret. I alvorlige tilfeller må fosteret forløses før 28. svangerskapsuke, ellers vil det dø. Målet med behandlingen av denne tilstanden er gjennom å øke blodgjennomstrømmingen å hindre eller minimere irreversible organskader, spesielt på hjernen, noe som er vanlig i de tilfellene hvor fosteret overlever.

Prosjektet benytter en ikke-integrerende virusvektor som skal overføre genet for en vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF). Vekstfaktoren fører til utvidelse av blodårene og dermed økt blodgjennomstrømming.

Vektoren tilføres arterier i livmoren og overfører VEGF-genet til celler i arteriene hvor det begynner å produsere VEGF som skilles ut i blodet og utvider blodårene. Selve virusvektoren går ikke over placentaen og kommer dermed ikke i kontakt med fosteret.

²³⁶ Does Vascular Endothelial Growth Factor Gene Therapy Safely Improve Outcome in Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction? (EVERREST) Hum Gene Ther Clin Dev. 2015 Jun;26(2):82–4. doi: 10.1089/humc.2015.2523. (se også: www.everrest-fp7.eu).

Enkelte kan oppfatte studien til å befinne seg i grenseland for genterapi på fostre. Prosjektet anser imidlertid dette som genterapi *på moren* for at hun skal kunne gjenopprette gunstige leveforhold for fosteret sitt. Denne problemstillingen har ikke vært vurdert i Norge.

En omfattende og uavhengig etikkstudie av prosjektet konkluderte med at det ikke var noen fundamentale etiske innvendinger til studien. Etikkestudien er foreløpig ikke publisert, men er omtalt på prosjektets hjemmesider (www.everrest-fp7.eu under fanen «news» 7. oktober 2014). Prosjektet tar sikte på å starte den kliniske utprøvingen av genterapien i løpet av de neste to årene.

Ved en eventuell revisjon av bioteknologiloven bør det vurderes om forbud mot genterapi på fostre skal videreføres eller ikke. Dersom forbudet videreføres, kan det være behov for å klargjøre om genterapi for å rette opp en tilstand hos fosteret omfattes også i slike tilfeller som nevnt her (VEGF for å motvirke intrauterin vekstreduksjon).

6.8.7 Sykehusunntaket

Sykehusunntaket for legemidler til avansert terapi er beskrevet i forordning 1394/2007/EC artikkel 28, hvor selve legemiddeldirektivet 2001/83/EC artikkel 3, i nytt punkt 7, endres for å innføre «sykehusunntaket».

Det fremgår av denne unntaksbestemmelsen at direktiv 2001/83/EF ikke kommer til anvendelse på legemidler til avanserte terapier, herunder at det ikke stilles krav om markedsføringstillatelse, dersom følgende vilkår er oppfylt:

- Det skjer ingen rutinemessig fremstilling av legemiddelet,
- fremstillingen av legemiddelet skjer i henhold til spesifikke, kvalitetsstandarder
- legemiddelet brukes på et sykehus i Norge,
- legemiddelet er tilvirket til en enkelt pasient,
- legemiddelet er forskrevet av behandlende lege og på dennes ansvar.

Sykehusunntaket gjelder altså kravet om markedsføringstillatelse i de tilfellene hvor det vil være urealistisk å gjennomføre alle prosedyrene som kreves, dvs. preparater der kun meget begrenset «non-routine»-bruk er aktuelt. *Sykehusunntaket omfatter ikke kliniske studier*, som behandles på vanlig måte i henhold til regelverket.

Av bestemmelsene følger videre at bruk/omsetning av legemidler som omfattes av unntaksbestemmelsen, skal godkjennes av Statens legemiddelverk. I forbindelse med godkjenninger etter sykehusunntaket stiller Legemiddelverket krav til sporbarhet, legemiddelovervåking og kvalitet som tilsvarer de kravene som gjelder for legemidler til avansert terapi som godkjennes i sentral prosedyre.

Den som tilvirker legemiddel som omfattes av sykehusunntak for legemidler til avanserte terapier, som f. eks. genterapi, skal i henhold til legemiddeloven § 12 og forskrift om tilvirkning og import av legemidler inneha en tilvirkertillatelse. Dette innebærer at tilvirkningen skal skje i henhold til god tilvirkningspraksis (GMP) og at det er en kvalifisert person (QP) tilknyttet virksomheten.

Det stilles omfattende krav for å kunne behandle pasienter med genterapi under et sykehusunntak. De relevante kompetente myndighetene må også vurdere hvilke følger anledningen til å søke et slikt unntak kan få for myndighetens mulighet til fortsatt å ha god kontroll med denne typen behandling.

Vi oppfatter at legemiddellovgivningens krav til behandling under sykehusunntaket sikrer pasienter like godt som ved behandling med et preparat som har fått markedsføringstillatelse eller et preparat som er vurdert positivt for klinisk utprøving. Bioteknologiloven krever godkjenning for all bruk av genterapi, også det som kommer inn under sykehusunntaket.

6.8.8 Harmonisering av regelverk for genterapi

Etter Helsedirektoratets vurdering bør regelverk som regulerer genterapi harmoniseres. Som diskutert i forrige evalueringsrapport og gjennom vår erfaring med administreringen av loven slik det fremkommer av framstillingen ovenfor, knytter det seg flere juridiske utfordringer til kapittel 6 om genterapi. En utfordring er at slik definisjonen i § 6-1 lyder i dag, omfatter den også visse vaksiner som brukes i den norske helsetjenesten.

Det er uheldig at genterapi og bruken av denne er regulert i ulikt i forskjellige regelverk. Dette kan ha uheldige konsekvenser for pasientene.

De to viktigste forskjellene mellom bioteknologiloven og legemiddellovgivningen er etter vårt syn 1) de to ulike definisjonene av «genterapi» og 2) vilkåret om at pasienter etter bioteknologiloven kun kan behandles med genterapi dersom de har en alvorlig sykdom.

Med to ulike definisjoner vil noe bruk av genterapi falle inn under bioteknologiloven men ikke under forskrift om legemidler og vice versa. Vaksiner basert på levende, svekkede virus er for eksempel genterapi etter bioteknologiloven, men ikke etter legemiddellovgivningen.

Hva angår bioteknologilovens vilkår om alvorlig sykdom, så kan det stilles spørsmål om det er en reell forskjell mellom forskrift om klinisk

utprøving av legemidler, helseforskningsloven og bioteknologiloven. Det kan synes som om alt regelverket i realiteten har et felles vurderings-tema for bruk av genterapi: en vurdering av risiko og usikkerhet ved bruk av terapien opp mot nytten for pasienten. Dersom dette er tilfelle, bør det reflekteres i lovgivningen.

Dersom krav om «alvorlig sykdom» i bioteknologiloven reelt sett er et separat krav, må det klargjøres hva som ev. ligger i dette kravet, og det må vurderes om det er grunnlag for å videreføre kravet. Krav om alvorlig sykdom kan medføre at pasienter som ellers kunne hatt mulighet for å delta i en klinisk utprøving av legemidler (ut fra en risiko/nytte-vurdering) likevel ikke kan gjøre det fordi sykdommen ikke anses som «alvorlig sykdom». Dette kan bidra til forskjellsbehandling av pasientgrupper.

Selv om mye er overlappende, er det likevel forskjeller i nyanser og detaljer i de ulike regelverkene. Dersom man ikke lenger ser merverdien av å regulere genterapi også i bioteknologiloven, bør det utredes nærmere om det eventuelt vil bli noen «hull» i regelverket. Et slikt mulig hull vil f.eks. kunne være hvordan og hvor man best regulerer forbud mot bruk av genterapi på fostre – dersom man faller ned på at et slikt forbud fortsatt skal opprettholdes. Denne rapporten gir ingen fullstendig analyse, men peker på et regelverksbilde som både er overlappende og til dels divergerende.



Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo
Telefon: +47 810 20 050
Faks: +47 24 16 30 01
E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no