NOU Norges offentlige utredninger **1999: 20**

Å vite eller ikke vite

Gentester ved arvelig kreft

Utredning fra et utvalg oppnevnt ved kongelig resolusjon 20. mars 1998.
Avgitt til Sosial- og helsedepartementet 27. mai 1999.

Statens forvaltningstjeneste
Statens trykning

Oslo 1999

Til Sosial- og helsedepartementet

Ved kongelig resolusjon av 20. mars 1998 ble det oppnevnt et utvalg som skulle vurdere alle sider ved bruken av nye gentester, spesielt med tanke på tilbudet til familier med høy risiko for arvelig kreft. Utvalget legger med dette fram sin innstilling. Utvalgets innstilling er enstemmig.

Oslo, 27. mai 1999

Stener Kvinnsland Leder
Anne-Marie Andresen
Jaran Apold
Cathrine Bjorvatn
Arvid Heiberg
Ragnhild A. Lothe
Inger Johanne Pettersen
Sylvi Storaas
Lars Østnor
Øyvind Giæver Sekretær

Kapittel 1

Utvalgets oppnevning, mandat og arbeid

1.1 Utvalgets oppnevning, mandat og sammensetning

1.1.1 Oppnevning

Utvalget for utredning av nasjonal kreftplan la fram sin innstilling den 10. juni 1997 (NOU 1997:20). I oppsummeringen av utvalgets forslag til tiltak, under overskriften «Tiltak 4. Arvelig kreft», het det blant annet:

> «Grunnlaget for og organisering av tilbudet til familier med høy risiko for kreft er en ny og stor utfordring. Nye gentester utvikles raskt og tilbys for allment bruk. ?Lov om bioteknologi? regulerer dette området. Fagmiljøene og samfunnet har ønsker og forhåpninger om bruk av «gentester» som ikke bare synes å bryte med lovgivers intensjoner (bl.a. slik disse er presisert i rundskriv IK-34/96 fra Statens helsetilsyn), men også reiser spørsmål om gentestenes anvendelse og nytteverdi, etikk etc. […]
>
> - Det nedsettes et bredt sammensatt offentlig utvalg som vurderer alle sider av dette spørsmålet. Innstillingen må foreligge innen år 2000.»

På denne bakgrunn skrev Stortingets sosialkomite i Budsjett-innst. S. nr 11 (1997-98), i merknadene til kapittel 716 Kreftregisteret, at

> «Komiteen er enig i at dette er en fornuftig måte å få grunnlag for å vurdere en endring av lov om bioteknologi, og fremmer derfor følgende forslag:
>
> Stortinget ber Regjeringen snarest nedsette et bredt sammensatt offentlig utvalg som vurderer alle sider ved bruken av nye gentester spesielt med tanke på tilbudet til familier med høy risiko for kreft i forhold til gjeldende lov om bioteknologi.»

Ved kongelig resolusjon av 20. mars 1998 ble det oppnevnt et utvalg for å vurdere alle sider ved bruken av nye gentester spesielt med tanke på familier med høy risiko for arvelig kreft.

1.1.2 Mandat

Utvalget ble gitt følgende mandat:

- Utvalget skal beskrive hvilke praktiske muligheter som kan bli aktuelle for bruk av gentester for kreft både til forskningsformål og klinisk bruk.
- Utvalget skal gjøre rede for tilsvarende utredningsarbeid som kan ha betydning for utvalgets vurderinger i andre land samt i internasjonale organer som Verdens helseorganisasjon, Europarådet, og EU.
- Utvalget skal beskrive og gjøre rede for de etiske problemer som reiser seg ved bruk av gentester for kreft, og som er av en slik art at utvalget ser et begrunnet behov for kontroll/ styring/regulering av etisk, juridisk og/ eller økonomisk art. Utvalget bør eventuelt foreslå utkast til lovbestemmelser.
- Utvalget kan dersom utviklingen skulle tilsi dette ta opp med Sosial- og

helsedepartementet en justering av mandatet.
– Utvalget skal vurdere økonomiske og administrative konsekvenser av foreslåtte tiltak.
– Utvalget skal avgi innstilling innen 1 oktober 1999.

I brev av 2. desember 1998 ble utvalget informert av Sosial- og helsedepartementet om at dets utredning skal inngå i en evaluering av lov om medisinsk bruk av bioteknologi. På den bakgrunn ba departementet om at innstilling ble avgitt innen 1. mai 1999.

1.1.3 Sammensetning

Utvalget fikk følgende sammensetning:

Professor Stener Kvinnsland, Det Norske Radiumhospital (leder),
Anne-Marie Andresen, Foreldregruppen for barn med Ataxia Telangiectasia,
Professor Jaran Apold, Haukeland Sykehus,
Genetisk veileder Cathrine Bjorvatn, Haukeland Sykehus,
Avdelingsoverlege Arvid Heiberg, Rikshospitalet,
Forsker Ragnhild A. Lothe, Radiumhospitalet,
Førsteamanuensis Inger Johanne Pettersen, Høyskolen i Bodø,
Underdirektør Sylvi Storaas, Statens helsetilsyn og
Professor Lars Østnor, Det teologiske Menighetsfakultet.

Sekretær for utvalget har vært utredningsleder Øyvind Giæver, Sosial- og helsedepartementet.

1.2 Utvalgets tolkning av mandatet

1.2.1 Mandatets første punkt

I mandatets første punkt heter det at «utvalget skal beskrive hvilke praktiske muligheter som kan bli aktuelle for bruk av gentester for kreft både til forskningsformål og klinisk bruk». Utvalget har funnet det nødvendig å presisere uttrykkene i dette punktet i tre henseender; det første er spørsmålet om hva som skal forstås med «praktiske muligheter»; det andre er spørsmålet om hvordan «gentester» skal presiseres; og det tredje er hvor mye man skal legge i todelingen «forskningsformål og klinisk bruk».

1.2.1.1 Praktiske muligheter

«Praktiske muligheter» kan i forbindelse med gentesting forstås i én forholdsvis vid betydning, nemlig som det som det vil bli *teknologisk mulig* å gjøre. Alternativt kan man innsnevre begrepet på ulike vis, for eksempel i retning av hva som er mulig innenfor visse etiske, juridiske, administrative eller økonomiske rammer. På den ene siden er det ønskelig å snevre inn mandatet noe i en slik retning, ikke minst på grunn av de tidsmessige rammer utvalget er gitt. Det vil dessuten være lite fruktbart å diskutere en rekke muligheter som åpenbart ligger veldig fjernt fra den aktuelle virkelighet. Men på den andre siden er det utvalgets oppgave å diskutere nettopp de rammer som bør ligge til grunn for framtidas gentesting for arvelig kreft. Det ville derfor være uheldig å forutsette for mange slike rammer. Utvalget har forsøkt å gjøre en avveining av disse to hensyn, ved å forstå «praktiske muligheter» i lys av hva som vil

være hensiktsmessig ut fra et individuelt og/eller samfunnsmessig synspunkt. Den viktigste avgrensingen som ligger i dette, er at utvalgets vurderinger i hovedsak begrenser seg til de gentester som det er eller kan bli aktuelt å tilby for et offentlig finansiert helsevesen i overskuelig framtid. Det kan tenkes at private klinikker i framtida vil kunne tilby svært spesielle gentester til de som er villig til å betale for dem, men det faller utenfor utvalgets forståelse av mandatet å vurdere slike muligheter i detalj.

1.2.1.2 Gentester for kreft

Utvalget har diskutert ulike definisjoner av ?gentester? og kommet fram til følgende:

Med gentest eller genetisk test forstås analyser av DNA, RNA, kromosomer, og/eller visse proteiner og metabolitter, med sikte på å oppdage genfeil som disponerer for arvelig sykdom.

En rekke avveininger ligger bak valget av denne definisjonen. For det første bør definisjonen, slik utvalget ser det, inkludere kliniske prøver med høyt presisjonsnivå (høy prediktiv verdi) og ekskludere andre prøver. Direkte analyse av arvestoff faller klart innenfor definisjonen, mens protein- og metabolittanalyser bare er inkludert når det er høy sannsynlighet for at slike analyser indikerer tilstedeværelse eller fravær av arvelige mutasjoner. Denne definisjonen er langt snevrere enn bioteknologilovens begrep om genetiske undersøkelser, som for eksempel vil kunne inkludere familieutredning.

For det andre tilsier mandatet at kun testing for arvelige genfeil (kimbanemutasjoner) skal inkluderes i utredningen. Testing for ervervede genfeil (somatiske mutasjoner) reiser heller ikke like store etiske problemer som testing for kimbanemutasjoner. Skillet mellom testing for somatiske mutasjoner og testing for kimbanemutasjoner er ikke sammenfallende med bioteknologilovens skille mellom diagnostiske og presymptomatiske/prediktive genetiske undersøkelser. En test for en kimbanemutasjon kan være diagnostisk i forhold til enkelte diagnoser, men prediktiv i forhold til andre. Utvalget har i sin definisjon ønsket å inkludere tester som kan brukes prediktivt selv når hensikten med dem først og fremst er diagnostisk.

For det tredje ber mandatet om at utvalget vurderer tester både til forskningsformål og til klinisk bruk. Definisjonen ovenfor skiller derfor ikke mellom disse to formål.

For det fjerde vil definisjonen av gentester kunne variere etter hva slags tilstander man ønsker å fokusere på. Gentester for kreftdisposisjon foregår per i dag nesten alltid i form av direkte analyser av arvestoffet, men det er ikke utenkelig at de i nær framtid også vil kunne omfatte ulike protein- og metabolittanalyser, og utvalget har derfor ikke ønsket å ekskludere disse. Med «genfeil som disponerer for arvelig sykdom», forstår utvalget genetiske egenskaper som gir bæreren en vesentlig høyere risiko for sykdom enn hva som er vanlig populasjonen for øvrig.

Utvalget har diskutert i hvilken grad det skal ta opp spørsmål som omhandler gentesting *generelt* og ikke bare gentesting for *kreft*. Gentester for kreft medfører spesielle problemer som ikke hefter ved andre gentester i samme grad. Dette skyldes, blant annet, kreftproblemets omfang og kompleksitet. I tillegg er det en rekke problemer som knytter seg til alle typer gentester. Siden disse mer generelle problemene også gjelder gentester for kreft, har utvalget funnet det galt å unngå dem.

1.2.1.3 Forskningsformål og klinisk bruk

Mandatets tekst *kan* tolkes dithen at utredningen ikke skal skille spesielt mellom gentester til forskningsformål på den ene siden og til klinisk bruk på den andre, siden det spesifiseres at begge skal vurderes. I visse henseender kan det også være vanskelig å skille mellom de to. Slik gentesting er organisert i Norge i dag, er overgangen mellom medisinsk forskning og klinisk bruk svært glidende, og noe skarpt skille lar seg vanskelig trekke. I andre henseender er det ønskelig å skille mellom de to. Juridisk sett er forskning og klinisk bruk underlagt svært ulike bestemmelser, for eksempel vedrørende innsynsrett. Slik bioteknologiloven tolkes i dag, er det kun forskning som får diagnostiske og/eller behandlingsmessige konsekvenser for pasienten som omfattes av loven (se *"Virkeområde"* i punkt 4.2.2.2). Forskning og medisin synes også å være motivert av ulike målsettinger og til dels også styrt av ulik normer. Mens medisinen for eksempel i følge tradisjonen tjener *individet,* oppfattes forskningen ofte som *samfunnets* tjener. Utvalget har funnet det nødvendig å forsøke å skille mellom forskning og klinisk bruk i noen sammenhenger, mens de to sidestilles i andre.

1.2.2 Mandatets andre punkt

I det andre punktet i mandatet heter det at «utvalget skal gjøre rede for tilsvarende utredningsarbeid som kan ha betydning for utvalgets vurderinger i andre land samt i internasjonale organer som Verdens helseorganisasjon, Europarådet og EU.» En slik redegjørelse krever nødvendigvis at det gjøres et visst utvalg, fortrinnsvis begrunnet av uttalte kriterier. Kriterier er nødvendige både for å begrunne hva slags utredningsarbeid utvalget har valgt å redegjøre for, og for å begrunne hvilke land som er beskrevet.

1.2.2.1 Tilsvarende utredningsarbeid

For å avgjøre hva som skal forstås som «tilsvarende utredningsarbeid», har utvalget lagt liknende hensyn til grunn som de som ble beskrevet i tolkningen av mandatets første punkt ovenfor. På enkelte punkter blir imidlertid slike hensyn noe snevre, fordi det knapt finnes noe utredningsarbeid, nasjonalt eller internasjonalt, som nøyaktig matcher gentestutvalgets mandat. Det finnes således få utredninger som behandler gentester for kreft spesielt, men mange som behandler gentester generelt. Siden de sistnevnte tar opp en rekke aspekter som er relevante også for gentesting ved kreftsykdommer, har utvalget i valget av utredninger sett bort fra hvorvidt kreft er et uttalt tema. For øvrig har utvalget, her som ellers, valgt å legge vekt på utredninger av prediktive snarere enn diagnostiske gentester.

Innenfor det utvalget av utredninger som er gjort, har utvalget lagt vekt på beskrivelser av *etiske* aspekter ved gentesting. Det skyldes dels etikkens sentrale betydning for denne utredningen, men også etikkens relativt universelle karakter. Mens juridiske, økonomiske og administrative forhold varierer sterkt fra land til land, er de etiske problemene som regel sammenliknbare, i hvert fall innenfor det utvalget av land som er gjort. *"Reguleringer og utredninger i andre land og i internasjonale organer"* i Kapittel 5, som behandler mandatets andre punkt, inneholder likevel korte beskrivelser av de juridiske, administrative og økonomiske rammer forbundet med gentesting i andre land.

På noen få unntak nær refereres kun *offentlige* utredninger i *"Reguleringer og utredninger i andre land og i internasjonale organer"* i kapittel 5.

1.2.2.2 Andre land og internasjonale organer

Problemer knyttet til avdekking og bruk av genetisk informasjon, drøftes aktivt i en rekke land og i sentrale internasjonale fora. De nasjonale debattene er ofte sterkt farget av det enkelte lands juridiske, økonomiske og administrative rammebetingelser, og i særdeleshet av helsevesenets struktur. Relevansen av en gitt utredning for norske forhold vil derfor ofte avhenge av hvorvidt og i hvilken grad rammebetingelsene likner våre egne. I tillegg kan den etiske diskurs i de enkelte land likne mer eller mindre på vår egen. Begge disse forhold – strukturen i helsevesenet og innholdet i den etiske diskurs – gjør at det er mer naturlig å sammenlikne seg med enkelte land enn med andre. Slike vurderinger ligger til grunn for det utvalget av «andre land» som er gjort i *"Reguleringer og utredninger i andre land og i internasjonale organer"* i kapittel 5.

Utredninger og bestemmelser som er gjort i internasjonale fora er, i motsetning til mye av det som er gjort på det nasjonale plan utenfor Norge, som regel relevante også for norske forhold. Dette skyldes først og fremst at det som er gjort på det overnasjonale plan naturlig nok er av svært generell karakter. Mengden av relevant utredningsarbeid er dessuten langt mindre på det internasjonale enn på det nasjonale planet samlet. Utvalget har derfor ikke funnet det nødvendig å foreta noen vesentlige begrensninger i hva som refereres av internasjonalt arbeid, dog med den viktige begrensningen at vi med «internasjonale organer» først og fremst forstår *offentlige* organer.

1.2.3 Mandatets tredje punkt

I mandatets tredje punkt heter det at «utvalget skal beskrive og gjøre rede for de etiske problemer som reiser seg ved bruk av gentester for kreft, og som er av en slik art at utvalget ser et begrunnet behov for kontroll/styring/regulering av etisk, juridisk og/eller økonomisk art. Utvalget bør eventuelt foreslå utkast til lovbestemmelser».

Uttrykksmåten innebærer at det forutsettes at gentester for kreft reiser etiske spørsmål. Mandatet krever imidlertid ikke at alle slike spørsmål skal utredes, men de som av utvalget blir vurdert som grunn til kontroll/styring/regulering.

1.2.3.1 Etiske problemer

Med «etiske problemer» forstår vi i denne sammenhengen utfordringer som vi individuelt og kollektivt står overfor på det aktuelle området, og som er av en slik karakter at de må søkes besvart ved hjelp av etisk-normative kriterier. Disse er det mest nærliggende å hente fra den kristne og humanistiske moraltradisjonen som vårt samfunn bygger på.

1.2.3.2 Kontroll/styring/regulering

Det er ulike måter å styre gentesting på. Utvalget har i sine forslag til tiltak dels lagt vekt på økonomiske virkemidler som kan utøves gjennom offentlige bevilgninger, dels på etiske normer som kan søkes ivaretatt gjennom helsepersonells yrkesetikk og det forskningsetiske komitesystem, og dels på juridiske virkemidler som må iverksettes gjennom lovendringer.

1.2.4 Mandatets fjerde og femte punkt

Utvalget har ikke funnet det nødvendig å be departementet om noen justering av mandatet. Utvalget har vurdert økonomiske og administrative konsekvenser av foreslåtte tiltak i *"Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak. Økonomiske og administrative konsekvenser av forslagene"* i kapittel 8.

1.3 Arbeidet i utvalget og forholdet til annet utrednings- og lovarbeid

1.3.1 Arbeidet i utvalget

Utvalget møttes første gang den 18. august 1998 og siste gang 30. april 1999. Til sammen har vi hatt tolv møter i plenum. I tillegg har deler av utvalget avholdt egne arbeidsmøter.

Utvalget har i brevs form henvendt seg til de norske medisinsk-genetiske fagmiljøene som har et tilbud til personer med risiko for arvelige kreftsykdommer, for å få en oversikt over dette tilbudet. Utvalget har også arrangert ett møte med disse miljøene der tidlige versjoner av *"Utvalgets oppnevning, mandat og arbeid"* i kapitlene 1, 3, 5 og 6 ble diskutert.

Utvalgets medlem Anne-Marie Andresen har på grunn av sykdom ikke kunnet delta i plenumsmøtene. Hun har likevel fulgt utvalgets arbeid, og stiller seg bak utvalgets anbefalinger.

1.3.2 Annet pågående utrednings- og lovarbeid

1.3.2.1 Biobankutredningen

Statens helsetilsyn engasjerte i mars 1998 en jurist for å utrede de rettslige aspekter ved lagring og bruk av humant biologisk materiale. Formålet med utredningen var

- å gi en oversiktspreget framstilling av den faktiske situasjon i dag og i overskuelig framtid med hensyn til innsamling, lagring og bruk av humant biologisk materiale i norsk helsevesen og tilknyttede institusjoner;
- å gi en nærmere beskrivelse av rettstilstanden i Norge i dag;
- å presentere, systematisere og diskutere prinsipielle etiske og rettslige spørsmål som melder seg i forbindelse med den aktuelle innsamling, lagring og bruk av humant biologisk materiale for ulike formål; og
- å drøfte og ta stilling til hvilke rettslige tiltak som er nødvendige for å gi en tilstrekkelig regulering av virksomhet knyttet til innsamling, oppbevaring og bruk av humant biologisk materiale.

Utredning en er nylig overlevert Helsetilsynet. Siden dette området blir grundig behandlet av bio-bankutredningen, har dette utvalget kun gitt biobanker en summarisk behandling (i *"Klinisk forskning versus klinisk bruk"* i punkt 7.4.2).

1.3.2.2 Utvalget som ser på forsikringsselskapenes bruk av helseopplysninger

Utvalget som ser på forsikringsselskapenes bruk av helseopplysninger, ble opprettet av Sosial- og helsedepartementet i august 1998. Det er satt sammen av representanter fra ulike statlige etater og berørte interesseorganisasjoner. Utvalgets arbeid skal etter planen avsluttes med en rapport høsten 1999.

Utvalget skal i følge sitt mandat blant annet vurdere hvilke opplysninger om helse og livsstil som bør kunne gjøres tilgjengelig for forsikringsselskapene som del av avtale, og hvilke som ikke bør gjøres tilgjengelige. Mandatet inkluderer således en vurdering av forsikringsselskapenes innhenting og bruk av genetiske opplysninger, herunder resultatet fra gentester. Dette området vil derfor ikke bli behandlet her.

1.3.2.3 Evaluering av bioteknologiloven

Da lov om medisinsk bruk av bioteknologi ble vedtatt på Stortinget i 1994, ba Sosialkomiteen om at loven ble evaluert etter 5 år. Sosial- og helsedepartementet arbeider for tida med en evaluering som skal legges fram som en melding for Stortinget i løpet av 1999. Dette utvalget ble i brev av 2. desember 1998 informert av Sosial- og helsedepartementet om at dets utredning skal inngå i evalueringen.

1.3.2.4 Forslag til lov om helseregistre

Sosial- og helsedepartementet har foreslått en ny lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger. Forslaget var ute på høring våren 1999, og departementet forbereder nå en odelstingsproposisjon (lovforslag). I følge høringsnotatet har loven tre hovedformål:

- å gi helseforvaltningen informasjon om befolkningens helseforhold til bruk for administrasjon av helsetjenesten, og å fremme forskning og statistikk;
- å ivareta en forsvarlig og effektiv pasientbehandling; og
- å sikre et sterkt personvern.

Resultater av gentester og annen genetisk informasjon faller inn under lovens definisjon av 'helse-opplysninger', og dermed også under lovens virkeområde. I det følgende omtales kort de bestemmelsene i lovforslaget som har størst potensiell betydning for registre over genetiske opplysninger.

Lovutkastet omfatter personopplysninger, det vil si opplysninger som direkte eller indirekte kan knyttes til en identifiserbar person.

Lovutkastet åpner for at pasientjournaler og andre behandlingsrettede helseregistre kan føres elektronisk. Nærmere regler for føring av slike journaler og registre gis av Kongen ved forskrift.

Sentrale, regionale og lokale helseregistre kan opprettes av Kongen i Statsråd ved forskrift.

Forskriften kan bestemme at helseopplysninger skal innsamles uten hensyn til taushetsplikt og uten samtykke. Lovutkastet pålegger virksomheter innenfor helsesektoren å utlevere helseopplysninger (som er hjemlet i forskriften) til sentrale helseregistre. Som hovedregel skal den registrerte samtykke før helseopplysninger overføres til helseregistre.

Helseregistre kan bare inneholde opplysninger som er relevante ut fra det angitte formål.

Ved overføring av helseopplysninger skal den registrerte så langt som mulig informeres om at opplysninger utleveres, hvilke opplysninger det dreier seg om og formålet med utleveringen. Den registrerte har samme innsynsrett i helseregistre som han eller hun har i pasientjournalen etter forslaget til ny pasientrettighetslov. Den registrerte har rett til å kunne kreve opplysninger

om seg selv slettet dersom opplysningene føles belastende, og sterke allmenne hensyn ikke tilsier at de bør oppbevares.

1.3.2.5 Forslag til lov om helsepersonell m v

Sosial- og helsedepartementet har foreslått en ny lov om helsepersonell (Ot prp nr 13 (1998-99)). Lovforslaget er delvis beskrevet under *"Oppsøkende genetisk virksomhet"* i punktene 4.2.2.7 og *"Legeloven"* i 4.2.5.

1.3.3 Bioteknologinemnda

Bioteknologinemnda ble oppnevnt ved kongelig resolusjon 15. mars 1991. Dens medlemmer oppnevnes av regjeringen og består til dels av representanter for ulike organisasjoner og dels av personlig oppnevnte. I 1998 ble nemndas virksomhet evaluert og mandat og sammensetning endret.

Bioteknologinemndas mandat omfatter moderne bioteknologi i tilknytning til alle levende organismer. I det følgende beskrives kun nemndas oppgaver i tilknytning til mennesker. Mandatet sier blant annet at nemnda skal

- holde seg løpende orientert om aktuelle spørsmål vedrørende bioteknologi i tilknytning til mennesker;
- drøfte etiske prinsippspørsmål og anvendelse av disse i bioteknologisk virksomhet. Nemnda kan fremme forslag til etiske retningslinjer for slik virksomhet;
- gi uttalelser om forslag til endringer i lov, forskrifter, retningslinjer med videre som har betydning for bioteknologi;
- gi uttalelser om saker som behandles i medhold av bioteknologiloven; og
- gi uttalelser til norske myndigheter som angår Norges holdning til spørsmål vedrørende bioteknologi i internasjonale organisasjoner.

«Saker som behandles i medhold av Bioteknologiloven», er blant andre: behandlingsformer for kunstig befruktning, metoder for fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelsestyper og -metoder og genterapeutiske metoder. I alle disse sakene er det Sosial- og helsedepartementet som godkjenner bruken av disse metodene (for tida er forvaltningen av loven delegert til Helsetilsynet), men Bioteknologinemnda skal høres før slik godkjenning gis. Mandatet omfatter således også spørsmål knyttet til gentesting, og Bioteknologinemnda har blant annet utgitt et debatthefte med gentesting som tema.

1.3.4 Det forskningsetiske komitesystemet

I hver av landets fem helseregioner er det opprettet komiteer for medisinsk forskningsetikk etter retningslinjer fastsatt av Kirke-, utdannings- og forskningsdepartementet, som også oppnevner komiteenes medlemmer. Komiteenes oppgave er å veilede og gi råd om forskningsetiske spørsmål, og å arbeide for å gjøre forskningsetiske prinsipper kjent. Komiteene skal forelegges samtlige biomedisinske forskningsprosjekter hvor det inngår forsøk på mennesker, lik, fostre og fostervev.

I tillegg er det opprettet en nasjonal forskningsetisk komite for medisin (NEM) som skal være rådgivende og koordinerende instans for de regionale komiteer.

Det forskningsetiske komitesystemet er ikke hjemlet i lov.

Kapittel 2

Sammendrag

Kapittel 1 beskriver bakgrunnen for utvalgets oppnevning, utvalgets mandat og tolkningen av det, utvalgets arbeid og en del annet relevant, pågående arbeid.

Et av tiltakene som ble foreslått i Norsk kreftplan (NOU 1997:20), var at det ble nedsatt et bredt sammensatt offentlig utvalg som skulle vurdere grunnlaget for og organiseringen av tilbudet til familier med høy risiko for kreft. På denne bakgrunn satte Sosial- og helsedepartementet ned et utvalg som skulle vurdere en rekke sider ved bruken av gentester for kreft (*"Utvalgets oppnevning, mandat og sammensetning"* i punkt 1.1).

Utvalget har i sin tolkning av mandatet (*"Utvalgets tolkning av mandatet"* i punkt 1.2) valgt å konsentrere seg om de gentester som det er eller kan bli aktuelt å tilby for et offentlig finansiert helsevesen i overskuelig framtid. Med 'gentester' har utvalget forstått analyser av DNA, RNA, kromosomer, og/eller visse proteiner og metabolitter, med sikte på å oppdage genfeil som disponerer for arvelig sykdom.

Sist i *"Utvalgets oppnevning, mandat og arbeid"* i kapittel 1 (*"Arbeidet i utvalget og forholdet til annet utrednings- og lovarbeid"* i punkt 1.3) finnes en kort oversikt over annet pågående utredningsarbeid av relevans for utvalgets arbeid, og over institusjoner hvis mandater berører utvalgets mandat. Utvalget har valgt ikke å behandle enkelte problemstillinger som er eller har vært under utredning på annet hold.

Kapittel 3 gir en beskrivelse av tilbudet til familier med høy risiko for kreft per i dag.

Kapitlet begynner med en kvantitativ beskrivelse av det norske kreftbildet (*"Det norske kreftbildet"* i punkt 3.1). Drøyt 20.000 personer fikk en kreftdiagnose i Norge i 1996, omtrent like mange kvinner som menn. Vi anslår at ca. 400 av disse diagnosene dreide seg om arvelig kreft. De vanligste arvelige kreftsykdommene er brystkreft, eggstokkreft og tarmkreft.

"Kreft, arv og gener" i Punkt 3.2 gir en kort innføring i medisinsk kreftgenetikk. Arvelige sykdommer følger forskjellige arvemønstre. Autosomal dominant arv er det vanligste mønsteret for arvelig kreft. Det innebærer at mange av de som har arveanlegget også utvikler sykdommen, og at deres barn har 50% sjanse for å arve anlegget. Hvert enkelt krefttilfelle skyldes som regel en serie genfeil (mutasjoner).

Under *"Tilbudet til risikopersoner i dag"* i punkt 3.3 beskriver utvalget hvordan helsevesenet tar seg av personer med mistenkt arvelig kreftrisiko. Dette tilbudet ivaretas ved landets regionale medisinsk-genetiske enheter. Personer som henvender seg eller blir henvist hit, blir først vurdert etter nærmere beskrevne kriterier, på bakgrunn av familiens sykdomshistorie (*"Genetisk utredning"* i punkt 3.3.1). Dersom den første vurderingen gir fortsatt grunn til mistanke om arvelig kreft, blir vedkommende gitt en individuell risikovurdering (*"Bestemmelse av risiko for friske familiemedlemmer"* i punkt 3.3.2) og genetisk veiledning (*"Genetisk veiledning"* i punkt 3.3.3). Personer med høy individuell risiko (omkring 25% eller høyere livstidsrisiko for å utvikle kreft) får tilbud om faste kontroller, med tanke på å få stilt tidlig diagnose hvis og når kreften utvikler seg. Kontrollopplegget varierer fra kreftform til kreftform (*"Tilbud om kontrollopplegg"* i punkt 3.3.4). For enkelte risikopersoner kan det

være aktuelt å tilby forebyggende behandling (*"Forebyggende tiltak"* i punkt 3.3.5). Genetisk testing av barn er gitt en egen omtale under *"Genetisk testing av barn"* i punkt 3.3.6.

"Organisasjon av tilbudet til familier med risiko for arvelig kreft" i Punkt 3.4 inneholder en beskrivelse av de organisasjonsmessige aspekter ved tilbudet til familier med arvelig kreft. Dette tilbudet er bygget opp som en regional funksjon. Fire av fem helseregioner i Norge har et eget, regionalt etablert tilbud til familier med høy kreftrisiko. Kontrollene av risikopersonene foregår fortrinnsvis ved nærmeste sentralsykehus med tilstrekkelig kompetanse. Kontrolloppleggene er i dag ofte organisert på en måte som er upraktisk for risikopersonene; mange må for eksempel møte opp til ulike typer undersøkelser på forskjellige dager.

Medisinsk-genetiske enheter fører i dag som regel opplysninger om personer med arvelig betinget sykdomsrisiko i egne journaler.

Omsorgs- og informasjonsbehovet til personer og familier med arvelig kreftrisiko, er en del av ansvaret til de medisinsk-genetiske enhetene. Risikopersoner er sikret en rett til informasjon gjennom bioteknologilovens påbud om genetisk veiledning. Det er to yrkesgrupper som i dag ivaretar dette omsorgs- og informasjonsbehovet: spesialister i medisinsk genetikk og genetiske veiledere. Det eksisterer ingen formell utdannelse for genetiske veiledere. Pasientforeninger bidrar til å bedre omsorgen for personer og familier med høy kreftrisiko.

Kapittel 4 gjøre rede for etiske, juridiske og økonomiske rammebetingelser for gentesting i Norge.

"Etikk" i Punkt 4.1 fokuserer på det etiske rammeverket utvalget mener er relevant. Innledningsvis gis en kort innføring i etiske begreper, etiske problemer og etisk argumentasjon (*"Innledning: begreper, problemer og argumentasjon"* i punkt 4.1.1). Deretter gjennomgås sentrale etiske normer (*"Relevante etiske normer"* i punkt 4.1.2). Utvalget legger til grunn at det norske samfunnet bygger på etiske normer som hører hjemme i en kristen-religiøs og en humanistisk-livssynsmessig tradisjon. Vi vurderer det slik at de etiske normene som er relevante med henblikk på gentesting, i stor grad er sammenfallende for disse to tradisjonene. Den viktigste av normene er menneskeverdet: mennesker skal ikke tillegges verdi fordi de er nyttige eller redskaper for definerte formål, men har egenverdi eller selvstendig verdi. Til menneskeverdet hører grunnleggende enkeltnormer som rett til liv, likeverd, personlig integritet, medbestemmelse og omsorg for svake. I tillegg har utvalget lagt vekt på plikt- og rettighetsetiske normer som sannhetskravet, taushetsplikten, retten til likebehandling, personvernet, retten til å vite og retten til ikke å vite. Sentrale er også formålsetiske goder som helse, livskvalitet og nytte, og holdningsetiske normer som åpenhet, tillitsfullhet og empati.

Etisk tenkning er ikke bare en rettlinjet anvendelse av enkeltnormer eller sett med normer på en serie handlingsalternativer. Det normative grunnlaget for bedømmelsen av handlingsvalg består av en kombinasjon av mange forskjellige etiske normer. Valget av perspektiv kan influere på forståelsen av det aktuelle problemet, på normenes relevans og på løsningenes innbyrdes prioritering. Forholdene mellom ulike etiske perspektiver, som for eksempel individ og kollektiv eller kort og lang sikt, er drøftet i *"Etiske perspektiver"* i punkt 4.1.3. Ikke sjelden vil ulike etiske normer eller ulike perspektiver stå i konflikt med hverandre, slik at man er nødt til å foreta prioriteringer. Dette er drøftet under *"Etiske dilemmaer og prioriteringer"* i punkt 4.1.4. *"Etiske problemer i forbindelse med gentesting"* i Punkt 4.1.5 er et forsøk på å illustrere hvordan en del

av de viktigste etiske normene kan komme til anvendelse i forbindelse med gentesting.

I *"Jus"* i punkt 4.2 gjennomgår utvalget de viktigste eksisterende, juridiske rammebetingelser for gentesting. Hovedvekten er lagt på lov om medisinsk bruk av bioteknologi (*"Lov om medisinsk bruk av bioteknologi"* i punkt 4.2.2). Utvalget beskriver lovens formål og virkeområde, og gjennomgår lovens bestemmelser vedrørende preimplantasjonsdiagnostikk, fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelser etter fødselen, bruken av genetiske opplysninger og oppsøkende genetisk virksomhet. Utvalget gjennomgår også kort relevante deler av Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og bioteknologi (*"Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin"* i punkt 4.2.3), personregisterloven (*"Personregisterloven"* i punkt 4.2.4) og legeloven (*"Legeloven"* i punkt 4.2.5).

"Økonomi og prioriteringer" i Punkt 4.3 beskriver det norske helsevesenets økonomiske og prioriteringsmessige rammer. Innledningsvis refererer utvalget deler av Lønning II-utvalgets forslag til prioriteringsgrupper og -kriterier. I tillegg nevnes kravet om dokumentert kvalitet og behandlingseffekt (*"Prioriteringer"* i punkt 4.3.1). Enkelte av prioriteringskriteriene stiller store krav til dokumentasjonen av et helsetiltaks effekt. Gentesting i forbindelse med arvelig kreft er såpass nytt at slik dokumentasjon foreløpig er mangelfull. *"Metoder for økonomisk evaluering av helsetiltak"* i Punkt 4.3.2 beskriver en del metoder for økonomisk evaluering av helsetiltak. Også disse metodene fordrer data fra det aktuelle området som foreløpig ikke er kjent. De kostnadsberegninger ved gentestvirksomheten i Norge som utvalget har foretatt i *"Eksempler på kostnadsberegning av gentesting for arvelig kreft"* i punkt 4.3.3, er derfor anslag som bygger på gitte premisser. Basert på forutsetninger som dels er beskrevet under *"Eksempler på kostnadsberegning av gentesting for arvelig kreft"* i punkt 4.3.3, og dels i vedlegg 3, har utvalget beregnet kostnader ved bruk av gentester. Resultatene antyder at virksomheten kan ha en gevinst i form av sparte leveår. Utvalget anbefaler derfor at kostnad-effekt-analyser blir foretatt.

"Reguleringer og utredninger i andre land og i internasjonale organer" i Kapittel 5 beskriver utredningsarbeid og jus relatert til gentesting i et utvalg andre land (Sverige, Danmark, Island, Storbritannia og USA) og internasjonale organer (blant andre WHO, UNESCO og Europarådet). Etiske problemstillinger er vektlagt.

"Gentester ved arvelig disposisjon for kreft" i Kapittel 6 fokuserer på hvordan selve gentestingen, slik utvalget har avgrenset denne, utføres i dag og hvilke muligheter som kan bli aktuelle i nær framtid. Innledningsvis gjøres det rede for bioteknologilovens sondringer mellom genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose, genetiske presymptomatiske undersøkelser, genetiske prediktive undersøkelser og genetiske undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer (*"Innledning"* i punkt 6.1). *"Kreftrelaterte gener"* i Punkt 6.2 gir en kort forklaring på hvordan arvematerialet (genene) bidrar til å forårsake kreft. *"Metoder som brukes til gentesting i dag"* i Punkt 6.3 beskriver metoder som brukes til gentesting i dag. I tabell 6.1 er mange av de viktigste sykdommer og syndromer med kreft som framtredende trekk listet opp. Tabellen inneholder også opplysninger om sykdommenes og syndromenes hyppighet, startalder og vanligste svulstformer, hvorvidt sykdommene/syndromene etter utvalgets vurdering er aktuelle for gentesting og hvorvidt det utføres gentesting for sykdommene/syndromene i Norge i dag. Enkelte av sykdommene/syndromene er gitt en nærmere beskrivelse i *"Arvelige kreftsykdommer"* i punkt 6.4.

Under *"Framtidig gentesting"* i punkt 6.5 peker utvalget på enkelte utviklingstrekk innenfor gentesting, med vekt på følgende: videreutvikling av etablerte tester (*"Videreutvikling av etablerte tester"* i punkt 6.5.1), videre kartlegging av menneskets arvestoff (*"Det humane genom-prosjekt"* i punkt 6.5.2), mikrobrikketeknologi (*"Mikrobrikketeknologi (microarray, chips-technology)"* i punkt 6.5.3) og mikrolaboratorier (*"Mikrolaboratorier"* i punkt 6.5.4). Det generelle inntrykket er at vi i framtida vil få flere, enklere og billigere gentester.

I *"Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer"* i kapittel 7 og *"Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak. Økonomiske og administrative konsekvenser av forslagene"* i 8 beskrives de viktigste problemene som etter utvalgets oppfatning reiser seg ved bruk av gentester for kreft. Kapitlene inneholder også utvalgets forslag til tiltak.

Utvalget stiller seg generelt positivt til gentesting som verktøy for bedret diagnostikk og behandling av arvelig kreft. Det er etter utvalgets oppfatning grunn til å tro at gentesting gir en gevinst i form av sparte leveår. I utgangspunktet går utvalget derfor inn for at gentestingsvirksomheten med tanke på arvelig kreft fortsetter i dagens former.

Utvalget er likevel av den oppfatning at følgende undersøkelser knyttet til gentesting ikke er aktuelle i forbindelse med arvelig kreft: genetisk preimplantasjonsdiagnostikk, genetisk testing av fostre og prediktiv genetisk testing på populasjonsnivå (screening). Arvelig kreft er etter utvalgets syn ikke alvorlig nok og forekommer ikke hyppig nok til å aktualisere slike undersøkelser. Utvalget anbefaler at bioteknologiloven presiseres i disse henseendene.

På andre områder finner utvalget at bioteknologiloven er tilfredsstillende. Dette gjelder blant annet genetisk testing av barn, der hovedregelen er at slik testing bare skal foregå når barnet har medisinske fordeler av det. Dagens lovverk er også tilstrekkelig, etter utvalgets oppfatning, når det gjelder oppsøkende genetisk virksomhet.

Et spesielt problem som utvalget har vurdert, gjelder genetisk testing av personer som har kreft. Slike gentester vil både kunne være diagnostiske (for sykdommen pasienten allerede har) og prediktive (for eventuell framtidig sykdom). Dermed kan det oppstå tvil om hvilken kategori slike tester sorterer under i bioteknologiloven, noe som er problematisk fordi loven stiller ulike krav til de to typene undersøkelser. Utvalget går inn for at slike tester skal kunne rekvireres av behandlende lege (i likhet med andre diagnostiske tester), men at pasientene som tilbys testen må sikres relevant informasjon, og gi sitt skriftlige samtykke, før testen. Bioteknologiloven bør etter utvalgets syn presiseres på dette punktet.

Siden gentesting i forbindelse med arvelig kreft er et relativt nytt tilbud i det norske helsevesenet, er flere sider ved slik virksomhet fortsatt mangelfullt dokumentert. Utvalget foreslår derfor at også Norge bidrar til at aspekter ved virksomheten dokumenteres bedre gjennom prospektive studier.

Et viktig problemområde knyttet til gentestvirksomheten, er behandlingen av genetisk informasjon innenfor helsevesenet. Helsevesenets behov for informasjon og effektive rutiner må på dette området avveies mot personvernhensyn. Utvalget har derfor foreslått at det nedsettes et hurtigarbeidende utvalg som utreder opprettelsen av en nasjonal familiejournal med opplysninger om arvelig kreft, og som utarbeider rutiner for deling av genetiske opplysninger innenfor helsevesenet. De to spørsmålene må sees i sammenheng.

Utvalget ser det som et overordnet mål at tilbudet til personer med mistanke om eller risiko for arvelig kreft, er likt over hele landet. Det anbefales derfor at det utarbeides felles protokoller for håndtering av de arvelige kreftsykdommer for samtlige helseregioner. De regionale medisinsk-genetiske enhetene bør tillegges ansvaret for å påse at personer med identifisert risiko får det anbefalte tilbud om oppfølging. Selve kontrollopplegget bør samordnes ved risikopersonens nærmeste sentralsykehus, slik at opplegget blir mest mulig hensiktsmessig for risikopersonen.

Bioteknologiloven inneholder i dag relativt detaljerte godkjenningsordninger som etter utvalgets syn ikke fungerer tilfredsstillende. Etter utvalgets oppfatning er det tilstrekkelig at departementet godkjenner (1) institusjoner som utfører genetiske undersøkelser og (2) sykdomsgrupper som gjøres til gjenstand for slike undersøkelser. Den første godkjenningsordningen er identisk med dagens ordning, den andre er en forenkling av dagens ordning.

Utvalget anbefaler også at forskrift om medisinsk laboratorium endres, slik at det blir mulig å stille mer spesifikke krav til kompetanse ved gentestlaboratorier.

Utvalget går inn for at den lovfestede rett til genetisk veiledning i forbindelse med genetiske undersøkelser, i all hovedsak videreføres med dagens innhold og i dagens former. Det bør etter utvalgets syn finnes et tilbud om genetisk utredning og veiledning i samtlige av landets helseregioner. Utvalget anbefaler også at det nødvendige antall stillingshjemler innenfor medisinsk genetikk opprettes.

Utvalget har pekt på at den internasjonale patentsituasjonen kan medføre store endringer for gentestvirksomheten i Norge. Utvalget har likevel ikke funnet det nødvendig å komme med forslag til konkrete tiltak på dette området.

Det har vært diskutert hvorvidt og i hvilken grad bioteknologiloven regulerer forskning. Utvalget argumenterer for at det går et sentralt skille mellom forskning der resultatene tilbakeføres til det enkelte individ, og forskning der slik tilbakeføring ikke finner sted. Etter utvalgets syn er det den første typen forskning som bør reguleres av loven. Dette er i overensstemmelse med Sosial- og helsedepartementets forslag til ny bestemmelse om virkeområde i bioteknologiloven.

I vedlegg 1 finnes ordforklaringer til en del av faguttrykkene som er brukt i denne utredningen. Vedlegg 2 er lov om medisinsk bruk av bioteknologi, som utredningen ofte referer til. Vedlegg 3 består av tallgrunnlaget for et av regneeksemplene i *"Rammebetingelser"* i kapittel 4, og vedlegg 4 er en liste over anvendt litteratur.

Kapittel 3

Arv og kreft – en virkelighetsbeskrivelse

3.1 Det norske kreftbildet

3.1.1 Begrepene insidens og prevalens

Krefthyppighet, eller *insidens,* blir angitt som antall nye krefttilfeller i løpet av et kalenderår i forhold til en befolkningsmengde; vanligvis per 100.000. Ofte presenteres dette som alderskorrigert insidens, gjerne med verdensbefolkningens alderssammensetning som referansestandard.

Prevalens angir egentlig antallet personer som på et bestemt tidspunkt har en sykdom. Ved kreftsykdommer forstås begrepet prevalens som antallet personer som en gang har fått en kreftdiagnose og som er i live, enten helbredet eller fortsatt syke.

3.1.2 Sykdomshyppighet (insidens)

I 1996 fikk totalt 20.780 personer kreft i Norge; 10.229 kvinner og 10.551 menn.[1] Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner og utgjør 12% av all kreft og 24% av all kreft hos kvinner. Kreft i prostata (blærehalskjertelen) er den hyppigste kreftform hos menn og utgjør 12% av all kreft og 23% av all kreft hos menn. Én av ti menn får kreft i prostata og én av tretten kvinner kreft i brystet.

Kreft i tykk- og endetarm oppstår hyppig både hos kvinner og menn; disse to kreftformene utgjorde i 1996 til sammen 1.531 av de nye krefttilfellene blant kvinner og 1.379 blant menn. Også lungekreft er en av de vanligste kreftformene; i 1996 var det 659 nye lungekrefttilfeller blant kvinner og 1.243 blant menn.

Kreft i fordøyelsesorganene omfatter kreft i spiserør, magesekk, tynntarm, tykk- og endetarm, lever, galleveier og bukspyttkjertel (pancreas) og utgjør til sammen ca. 25% av alle krefttilfeller.

7,2% av alle krefttilfeller er underlivskreft hos kvinner – det vil si kreft i eggstokk, livmorlegeme, livmorhals eller kjønnsorganer. Dette utgjør 14,7% av all kreft hos kvinner.

Kreft er en sjelden tilstand hos barn. Kreft hos barn utgjør 0,7% av all kreft (153 nye tilfeller i 1996). Ca. 10 tilfeller per år er arvelige kreftsykdommer.

Omkring 90% av alle krefttilfeller oppstår etter 50-årsalderen.

En gutt som fødes i dag vil ha en risiko på 2,9% for å få kreft før han er 50 år og 32,3% før han er 80 år. Dette er under forutsetning av at risikoen for å få kreft forblir hva den er i dag.

Legger man dagens prosentandeler til grunn og predikerer for de kommende 90 år, vil omlag 1,7 millioner nordmenn få kreft i dette tidsrommet. Av disse vil 160.000 være lungekreftpasienter og 170.000 brystkreftpasienter. Rundt 40% av landets innbyggere på 4,3 millioner vil i løpet av sin levetid utvikle kreft.

1. Tallene som er brukt i *"Det norske kreftbildet"* i punkt 3.1 er i hovedsak hentet fra Kreftregisteret: Kreft i Norge 1996 (Oslo, 1999)

3.1.3 Hvor mange lever med sykdom (prevalens)

Det er et stort antall mennesker i live i Norge som har gjennomgått kreftdiagnostikk og -behandling. I hele landet dreide det seg om ca. 130.000 personer ved utgangen av 1996. Blant disse er det særlig de 55.000 kreftpasientene som fikk diagnosen nylig (for mellom 0 og 5 år siden) som representerer behandlingsutfordringene. Ved utgangen av 1995 fantes det ca. 1950 personer i live i Norge som hadde fått en kreftdiagnose før de fylte 15 år.

3.1.4 Forventet utvikling fram mot år 2010

Antallet krefttilfeller er avhengig av befolkningens størrelse, alderssammensetningen og risikoen for å få kreft. Siden kreft særlig rammer eldre, vil antallet krefttilfeller øke med antallet eldre i samfunnet.

Kreftforekomsten øker i Norge, og fra 1985 til 2010 er det beregnet en økning i den årlige forekomsten av kreft på 2.576 tilfeller hos menn (30,6% økning) og 2.918 (37,7% økning) hos kvinner, til sammen 5.494 tilfeller. Vi regner med at rundt 45% av økningen skyldes endringer i befolkningens alderssammensetning og de resterende 55% økt risiko for å få kreft.

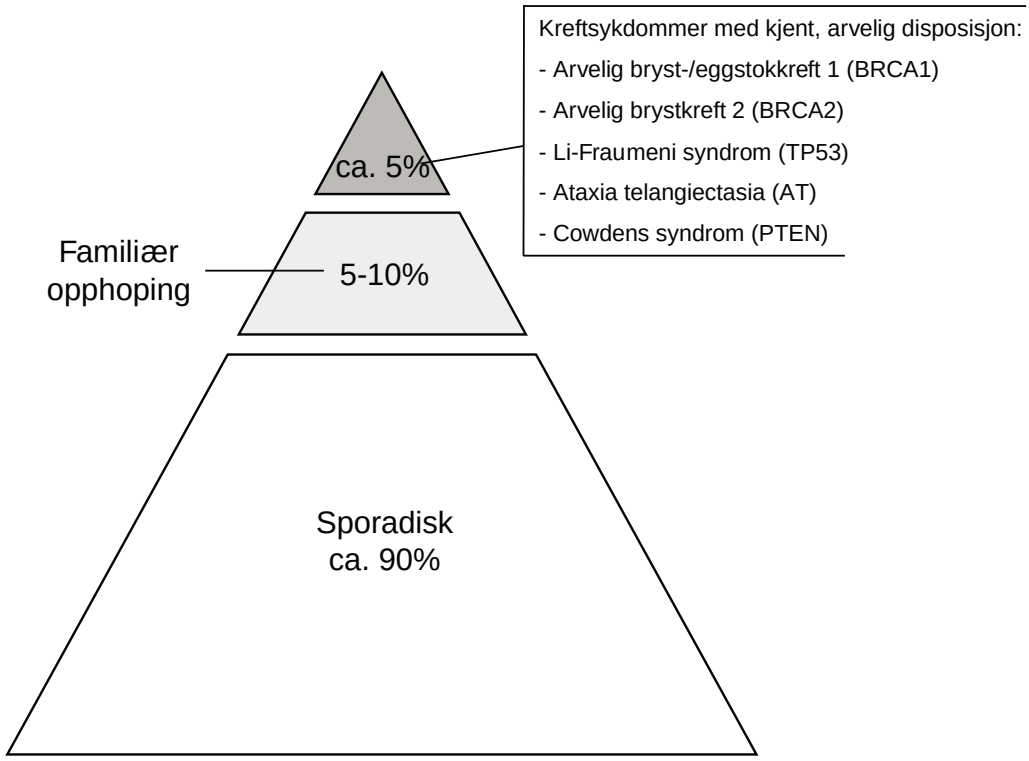
I samme periode, fra 1985 til 2010, er det beregnet at antall kreftdødsfall per år kommer til å øke med 1.317 (25,9%) blant menn og 1.321 (31,2%) blant kvinner, til sammen 2.638 flere kreftdødsfall i år 2010 sammenliknet med 1985.

Fra 1993 til 2010 vil vi oppleve en økning på 18,7% nye krefttilfeller, samtidig som antall kreftdødsfall stiger med 13,6%.

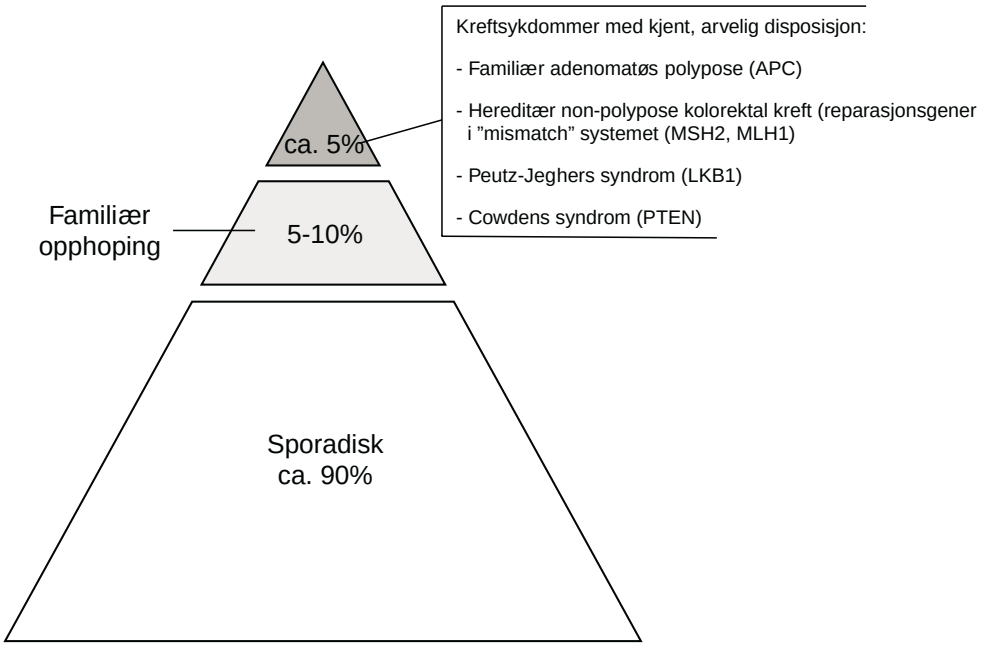
3.1.5 Tilfeller av arvelig kreft

Vi kjenner ikke de nøyaktige tallene, men hvis vi antar at ca. 5% av tilfellene av brystkreft, prostatakreft, eggstokkreft og tykk- og endetarmkreft er arvelig betinget, betyr det at ca. 400 av kreftdiagnosene i 1996 dreide seg om arvelig kreft. De arvelige krefttypene har vanligvis en lavere debutalder enn de tilsvarende ikke-arvelige typene. Det er grunn til å tro at leveutsiktene for pasienter med arvelig kreft, er minst like gode som for den totale kreftpopulasjonen. Det betyr at prevalenstallet er omkring 2.000, men det kan være atskillig høyere fordi lavere alder ved diagnose kan ha medført bedrede leveutsikter.

Det er en liten prosentandel av det totale antall krefttilfeller som skyldes en nedarvet dominant disposisjon (se *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1). Det store antall, i størrelsesorden 90%, er sporadiske tilfeller. Imidlertid finnes det en gråsone-gruppe av ukjent størrelse som har en opphoping av kreft i familien (familiære tilfeller) hvor betydningen av de arvelige disposisjonene ikke er kjent. Dessuten finnes det flere sjeldne syndromer der flere ulike typer kreft kan være en del av sykdomsbildet. "" i Figur 3.1 og "" i 3.2 eksemplifiserer denne inndelingen for to av de fire store kreftsykdommer i den vestlige verden, henholdsvis bryst- og eggstokkreft og tykk- og endetarmkreft.



Figur 3.1 Fordelingen av bryst- og eggstokkreft mellom tilfeller med kjent arvelig disposisjon, familiær opphoping og sporadiske tilfeller. Gener som i endret tilstand disponerer for sykdommen står i parentes.



Figur 3.2 Fordelingen av tykk- og endetarmkreft mellom tilfeller med kjent arvelig disposisjon, familiær opphoping og sporadiske tilfeller. Gener som i endret tilstand disponerer for sykdommen står i parentes.

3.2 Kreft, arv og gener

3.2.1 Arvemønstre

Gener er deler av arvestoffet (genomet), som er bygget opp av DNA. Arvestoffet er organisert i 46 kromosomer – 22 par autosomer (kromosomer som ikke er kjønnskromosomer) og 2 kjønnskromosomer. Genene foreligger derfor parvis, på hvert sitt kromosom. Det ene genet i hvert par er arvet fra far, det andre fra mor.

Sykdommer følger ulike arvemønstre. Ved enkel arv, når bare ett par gener er involvert, snakker man om autosomal eller kjønnsbundet og dominant eller recessiv arv. Autosomal arv innebærer at genparet sitter på et av de 22 par autosomer; ved kjønnsbundet arv følger sykdommen et av kjønnskromosomene (X, Y). Ved dominant arv er det tilstrekkelig at ett gen inneholder en feil; ved recessiv arv må begge gener i et genpar inneholde feil for å gi sykdom.

Ved arvelig kreft er autosomal dominant arv det vanlige mønsteret. Ved dette arvemønsteret har barn av syke 50% risiko for å arve sykdomsgenet. Alle som har sykdomsgenet får sykdommen. Friske personer har ikke genfeil. Det er mange unntak fra disse reglene, men viktigst i denne sammenhengen er nedsatt penetranse (se nedenfor).

I tillegg til enkel arv, kan sykdommer arves multifaktorielt, og dette gjelder de fleste alminnelige sykdommer. Slike sykdommer har sin årsak i et samspill mellom flere genpar og miljøfaktorer. Dette gjelder også de fleste alminnelige kreftsykdommene.

3.2.2 Kreft og genfeil

Med mutasjon (genfeil) menes i vid forstand en permanent endring i basesekvensen i et gen. Mange slike endringer er en del av den normale variasjonen, og har ingen sammenheng med sykdom. Derfor brukes begrepet mutasjon ofte i en mer snever betydning: om en endring som henger sammen med sykdom. Det er i denne betydningen begrepet brukes her. Til praktiske formål i medisinen kan begrepet brukes enda snevrere: om endring som gir en høy risiko for sykdom, for eksempel minst 25% livstidsrisiko for sykdom.

For at en kreftsvulst skal etableres og utvikles, er en oppsamling av flere genfeil nødvendige. I denne forstand ligger genfeil til grunn for all kreft. Genfeilene finnes som regel bare i svulsten. Men i noen tilfeller arves en mutasjon i et kreftgen. Mutasjonen vil da finnes i alle celler i kroppen. Individer med en slik mutasjon i alle celler, er arvelig disponert for å få kreft.

3.2.3 Arvelig disposisjon for kreft

Når arvede mutasjoner (kimbanemutasjoner) i kreftgener har høy penetrans (høy sannsynlighet for å føre til sykdom), vil kreftsykdommen følge et dominant arvemønster i familien. For at en kreftsvulst skal etableres, er det i tillegg til den arvede genfeilen nødvendig med somatiske mutasjoner (genfeil i cellen som blir opphavet til kreftcellene). Derfor debuterer også arvelig kreft som regel først i voksen alder, men likevel tidligere enn sporadisk (ikke-arvelig) kreft.

En dominant arvelig disposisjon medfører også en økt risiko for tosidig kreft i parede organer som bryst, eggstokker, øyne eller nyrer.

3.2.4 Gener som disponerer for kreft

Det er to hovedtyper av gener som er direkte medvirkende til kreft: tumorsuppressorgener og onkogener. I tillegg kan skader i såkalte reparasjonsgener indirekte forårsake kreft ved å medvirke til at kreftrelaterte gener ikke opprettholder sin normale funksjon.

3.2.4.1 Tumor-suppressorgener

Tumor-suppressorgener (også omtalt som «bremsegener») koder for proteiner som normalt har en veksthemmende funksjon i cellen. Feil i slike gener kan føre til mangel på proteindannelse eller produksjon av et endret protein, og dermed også en mulighet for ukontrollert vekst. Blant de tumor-supressorgener vi kjenner til, er mange assosiert med arvelige kreftsykdommer.

Et eksempel er retinoblastomgenet (*RB1*). Retinoblastom er den hyppigste kreftform i øyet hos barn. I 20-30% av tilfellene manifesteres sykdommen tosidig, det vil si at begge øyne er angrepet. Disse tilfellene, og ca. 15% av de ensidige tilfellene, følger dominant arvegang. På cellenivå opptrer genet likevel recessivt: begge genkopier må være muterte for at genet skal miste sin normale funksjon. Individer med den arvelige formen har allerede én mutasjon i alle sin retinaceller, så en somatisk *RB1*-mutasjon i en tilfeldig retinacelle vil inaktivere genet i denne cellen og alle dens avkom. Dermed kan en kreftsvulst oppstå. I sporadiske (ikke-arvelige) tilfeller må to somatiske mutasjoner (i begge kopier av genet) ramme samme cellelinje for å resultere i en tilsvarende inaktivering.

3.2.4.2 Onkogener

Mens tumor-suppressorgener normalt har en veksthemmende virkning, koder *proto-onkogener* for proteiner som virker stimulerende på celledeling. Disse genene inngår også ofte som komponenter i cellens signaloverføringer. *Onkogener* er muterte utgaver av de normale proto-onkogener. Et onkoprotein (proteinproduktet fra et onkogen) kan ha sterkt økt aktivitet i forhold til det normale proteinet, enten fordi det ikke lar seg påvirke av cellens reguleringsmekanismer, eller fordi det produseres for mye av det (det overuttrykkes).

Så langt vi vet er onkogener sjelden nedarvet, og de har derfor liten betydning for arvelig kreft. Blant de eksempler vi kjenner er *MET*-onkogenet som disponerer for papillær nyrekreft.

3.2.4.3 Reparasjonsgener

Mutasjoner i tumor-suppressorgener og i protoonkogener er direkte årsak eller bidrag til at kreft utvikles. Mutasjoner i en eller flere komponenter i cellens reparasjonssystemer kan indirekte bidra til kreftutvikling, ved at skader som oppstår i andre gener ikke blir reparert. Hvis et tilstrekkelig antall sentrale, vekstregulerende gener skades, kan dette føre til ukontrollert vekst og etablering og utvikling av kreft.

Reparasjonsgener har det til felles med tumor-supressorgener at begge genkopier må ha feil for at funksjonen skal være tapt.

Den sjeldne, arvelige sykdommen xeroderma pigmentosum er et eksempel på nedsatt evne til å reparere skader i DNA. Den genetiske feilen bak kolorektal/livmorkreft (HNPCC) er også feil i et DNA reparasjonssystem.

3.2.4.4 Gener involvert i omsetning av karsinogener

Visse gener har betydning for utvikling av kreft fordi ulike varianter av dem omsetter karsinogener (kreftframkallende stoffer) med ulik effektivitet. Røykere som bryter ned stoffet debrisoquine raskt, har for eksempel en tilleggsrisiko for å utvikle lungekreft, sammenliknet med røykere som omsetter stoffet langsommere. Det finnes mange slike «detoksifiseringsgener» som virker på liknende måte.

3.2.5 Kromosomforandringer

Kromosomforandringer som kan sees i lysmikroskop, er vanlige i kreftsvulster. Undersøkelse av disse kan være nyttige til differensialdiagnostikk og er dermed med på å bestemme behandling. I noen tilfeller har slike funn også prognostisk verdi.

3.3 Tilbudet til risikopersoner i dag

Helsevesenets primære hensikt med å tilby et kontrollopplegg for personer med høy kreftrisiko, er å redusere dødeligheten av kreft ved tidlig påvisning og behandling av sykdommen. Det er også et mål å gi personer med opphoping av kreft i familien tilstrekkelig informasjon, blant annet om de valgmuligheter de står overfor. Dessuten er det ønskelig å øke effektiviteten av helseinnsatsen ved å kanalisere tilbudet til dem med høyest kreftrisiko. I dag brukes det antakelig en betydelig mengde ressurser på kontroller av personer

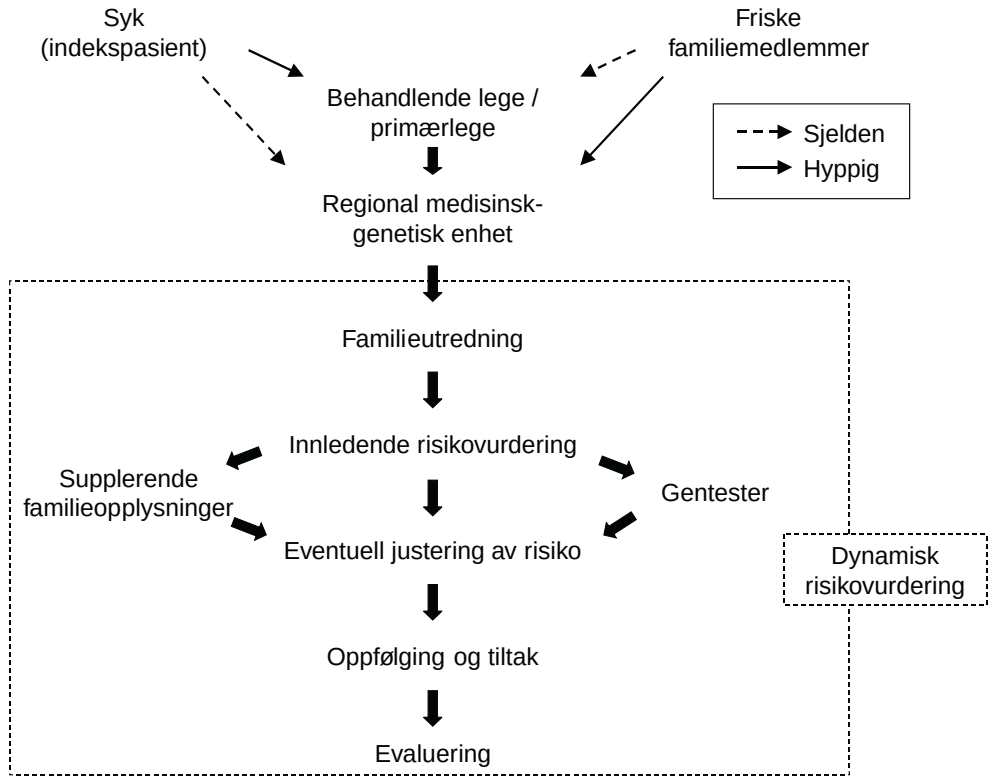
med lav risiko (vill-screening) fordi de ikke har fått en adekvat genetisk utredning.

Kontinuerlig evaluering av kontrollopplegget bidrar til kvalitetssikring og utvikling av et bedre tilbud. Derfor er det også en målsetting at helsevesenets data skal brukes til evaluering av virksomheten med adekvat metodikk.

"" i Figur 3.3 viser en skjematisk framstilling av hvordan tilbudet til personer som tilhører familier med opphoping av kreft, er organisert i Norge i dag. Tilbudet består i hovedsak av følgende:

- genetisk utredning (omtalt i *"Genetisk utredning"* i punktene 3.3.1 og *"Bestemmelse av risiko for friske familiemedlemmer"* i 3.3.2);
- genetisk veiledning (omtalt i *"Genetisk veiledning"* i punkt 3.3.3);
- tilbud om oppfølging (omtalt i *"Tilbud om kontrollopplegg"* i punktene 3.3.4 og *"Forebyggende tiltak"* i 3.3.5); og
- gentesting for enkelte kreftformer (omtalt i *"Gentester ved arvelig disposisjon for kreft"* i kapittel 6).

Disse tilbudene gis i samarbeid mellom flere sykehusavdelinger i ulike helseregioner. Koordineringen av tilbudet styres som regel fra regionens medisinsk-genetiske enhet.



Figur 3.3 Flytskjema for utredningen av personer med antatt høy risiko for å utvikle kreft.

3.3.1 Genetisk utredning

Genetisk utredning omfatter innsamling av relevant informasjon (herunder familieopplysninger), diagnostiske overveielser og risikovurdering.

De fleste som hittil har henvendt seg til medisinsk-genetiske enheter, er friske familiemedlemmer som skriver direkte til enhetene med spørsmål om familiens opphoping av kreft. De har gjerne hørt at et slikt tilbud eksisterer fra slektninger eller andre. I den siste tida har også henvendelser fra primærhelsetjenesten og sykehusleger økt.

Det er altså i hovedsak to måter risikopersoner kommer i kontakt med medisinsk-genetiske enheter på: enten ved at de selv tar kontakt, eller ved at lege henviser dem (se figur 3.3).

3.3.1.1 Hvordan få pålitelige opplysninger om familiens sykdommer?

De første opplysningene om familiens diagnoser kommer fra indekspersonen (det familiemedlemmet som først tar kontakt med en medisinsk-genetisk enhet). I medisinsk-genetiske enheter innhentes opplysningene ved hjelp av standardiserte slektsskjema.

Grunnlaget for en riktig vurdering av risiko for arvelig sykdom, er korrekte diagnoser. For å kunne gjøre en tilfredsstillende genetisk utredning av familien, bør som hovedregel alle kreftdiagnoser i familien verifiseres. Det finnes ulike instanser hvor dette kan gjøres. Førstevalget er det sykehuset hvor den aktuelle pasient ble behandlet, eventuelt diagnostisert.

Legen har taushetsplikt i følge legeloven og kan følgelig ikke gi opplysninger om en pasient til familiemedlemmer (se også *"Taushetspliktreglene"* i punkt 4.2.5.2). Det finnes likevel unntaksbestemmelser, først og fremst når pasienten selv samtykker. Samtykket må være informert. Det innebærer at pasienten forut for samtykket må ha forstått hvilke opplysninger det er snakk om, hva hensikten med opplysningene er, og konsekvensene av å oppheve legens taushetsplikt. Dersom det affiserte familiemedlemmet er i live, innhentes skriftlig samtykke til innsyn i hans eller hennes sykehusjournal. Samtykket gjelder kun de aktuelle kreftdiagnoser.

Dersom den affiserte er død, veier ikke personvernhensyn like tungt. Kravet til begrunnelse for å meddele taushetsbelagt helseopplysning er da redusert til vektige grunner, jf. legeloven § 37. Legen skal ta hensyn til arten av de opplysninger det dreier seg om, avdødes formodede vilje og de pårørendes og samfunnets interesser. Etter en konkret vurdering vil bestemmelsen kunne gi adgang til å gi opplysninger til den avdødes slektninger. Likevel hjemler heller ikke denne bestemmelsen for noen systematisk virksomhet; legen må etter konkrete vurderinger ta stilling til hvorvidt legeloven gir adgang til å gi slik informasjon. Praksis er at man kun verifiserer de kreftdiagnoser som, etter en totalvurdering av familien, gir mistanke om en arvelig komponent.

Dersom det ikke lar seg gjøre å verifisere de aktuelle diagnosene via sykehusjournalene, kan man forsøke hos Kreftregisteret. Kreftregisteret har ikke etablerte servicefunksjoner overfor helsevesenet. Dette medfører at henvendelser for å verifisere diagnoser må skje via personen som selv har kreftdiagnosen. Dersom vedkommende er død, kan opplysninger gis direkte til medisinsk-genetisk enhet.

Ikke alle diagnoser lar seg verifisere via Kreftregisteret. Det kan skyldes at diagnosen ble stilt før registeret startet sin registrering i 1952, eller, i sjeldne tilfeller, at kreftdiagnosen ved en forglemmelse ikke ble innrapportert. Det

eksisterer i så fall et tredje alternativ for verifisering av diagnoser, nemlig via avdelinger for patologi. Reglene for personvern og skriftlig samtykke gjelder også her. De patologiske avdelingene har en betydelig samling av biopsier, blant annet fra tumorvev, som i enkelte tilfeller er over 100 år gamle. Dersom det foreligger usikkerhet om en diagnose som er stilt for mange år siden (for eksempel i forhold til klassifisering av svulst eller sykdom), kan patologene i noen tilfeller se på en gammel vevsprøve i lys av ny kunnskap og teknikk. Dette har i enkelte tilfeller ført til en revurdering av hele familiers risiko for å utvikle kreft.

3.3.1.2 Prioritering til kontrollopplegg

For de hyppigste kreftformene er det utarbeidet kriterier som kan bidra til å gi mistanke om arvelig kreft. Dersom familien tilfredsstiller kriteriene, eller den medisinsk-genetisk enheten finner grunn til det utfra en totalvurdering, får risikopersoner tilbud om kontrollopplegg (omtalt i 3.3.4) Kriteriene følger internasjonalt anerkjente kjennetegn på familier der det er sannsynlig at kreftsykdom går i arv.

De fleste av de kriteriene som siteres nedenfor, ble opprinnelig lansert i forskningsøyemed (for å skaffe til veie familier der det fantes et minimum av informasjon med tanke på såkalte koplingsanalyser). Kriteriene bygger i hovedsak på at sannsynligheten for at det dreier seg om arvelige tilstander er større jo flere familiemedlemmer som er affiserte, og jo yngre disse er. De ulike kriteriene vil kunne justeres noe som følge av nye erfaringer og viten.

I de fleste helseregioner i Norge vil en person som tilhører en familie med opphoping av kreft, få tilbud om genetisk veiledning selv om familien faller utenfor slektskriteriene. Men når det er spørsmål om hvem som skal inkluderes i kontrollopplegg, holder man seg som regel til kriteriene. Den genetisk utredningen innebærer likevel en individuell vurdering av alle pasienter og risikopersoner. Kriterier for mistanke om arvelig kreft er en rettesnor, men det blir alltid utført en totalvurdering av hele familien og de enkelte medlemmene.

Bryst- og eggstokkreft

Det som karakteriserer familier med arvelig brystkreft, er at mange av kvinnene får sykdommen, og at de er unge når sykdommen debuterer – gjerne i 30-40 års alderen. I noen av familiene er risikoen også stor for eggstokkreft. Det er utarbeidet nasjonale kriterier for mistanke om arvelig bryst- og eggstokkreft.[2] Kriteriene stemmer godt overens med praksis i andre land.

Kvinner med følgende familiehistorie bør henvises til medisinsk-genetiske enheter:

- brystkreft før 45 år hos førstegradsslektning;
- brystkreft før 55 år hos to førstegradsslektninger;
- fire nære slektninger med brystkreft;
- bilateral (tosidig) brystkreft før 60 år;
- brystkreft hos førstegradsslektninger før 60 år dersom personen selv, eller annen slektning, har eggstokkreft;
- flere nære slektninger med eggstokkreft; eller

2. Norsk Bryst Cancer Gruppe: Brystkreft. Diagnostikk og behandling. En veiledning (5. utgave, 1998)

– påvist mutasjon i bryst- og/eller eggstokkreft-gener hos personen selv eller hans eller hennes foreldre.

Familiær ikke-polypøs kolorektal cancer (HNPCC)

Diagnostisering av HNPCC er ikke like enkelt som en del andre former for tykk- og endetarmkreft, for eksempel familiær adenomatøs polypose (FAP). En fullstendig og detaljert medisinsk familiehistorie, som inkluderer aldre ved sykdomsdebuter i familien, er et meget nyttig redskap for å identifisere risikogrupper som bør tilbys kontrollopplegg. Ei internasjonal arbeidsgruppe for HNPCC ble etablert i 1989. Den har sin administrative base nært knyttet opp mot «The Netherlands Foundation of the detection of hereditary tumores» i Leiden. En av oppgavene denne gruppa har, er å utarbeide retningslinjer for ivaretakelse av risikopersoner fra HNPCC-familier. Gruppa har også utarbeidet kriterier for HNPCC-diagnosen, de såkalte *Amsterdam-kriteriene:*

– til sammen minst tre syke personer med tykk- eller endetarmkreft, hvorav minst én må være førstegradsslektning av de to andre, i minst to generasjoner, og minst en av dem må ha vært under 50 år ved sykdomsdebut; og
– familiær adenomatøs polypose (FAP) må være utelukket.

Det er en svakhet ved disse kriteriene at de verken tar hensyn til familiestørrelse eller andre HNPCC-relaterte kreftformer. Kriteriene er derfor utviklet videre, og i Norge følger man i hovedsak de reviderte Amsterdam-kriteriene. I følge disse skal kreft i livmorens slimhinne telle like mye som tykk- og endetarmkreft ved beregning av risiko for HNPCC.

Mange tilfeller av arvelig tykk- og endetarmkreft vil falle utenfor kriteriene, simpelthen fordi familiene er for små. Kravet om «minst tre syke» vil dermed ikke være innfridd. Dette understreker betydningen av at man i den genetiske utredningen gjør en totalvurdering av familien.

De fleste familiene med opphoping av tykk- og endetarmkreft, innfrir ikke kravene til HNPCC. I disse familiene vil ofte krefttilfellene debutere senere i livet enn i HNPCC-familiene. Slike familier har fått betegnelsen *sent debuterende CRC* (tykk- og endetarmkreft med sent utbrudd).

Familiær adenomatøs polypose (FAP)

Det finnes et nasjonalt register for denne formen for tykk- og endetarmkreft, nemlig Norsk Polyposeregister (omtalt under *"Norsk Polyposeregister"* i punkt 3.4.3.5). Polyposeregisteret er i dag underlagt Kreftregisteret. Tilsvarende registre er etablert i en rekke europeiske land.

Bakgrunnsrisikoen for å utvikle polypose er meget lav i Norge. Utenlandske undersøkelser viser en populasjonsfrekvens på 0,3%. Man regner i Norge med én nyoppstått mutasjon hvert år (hos personer uten familiehistorie med polypose).

Forekomsten av én førstegradsslektning med polypose, uansett alder ved sykdomsdebut, er tilstrekkelig for å bli inkludert i kontrollopplegg for risikopersoner.

Prostatakreft

Mindre enn 5% av all prostatakreft antas å være arvelig. I familiær prostatakreft er det oftest et fåtall (1-2) syke, og tidlig sykdomsdebut (under 50 år) foreko-

mmer sjeldent. Få pasienter ses av de medisinsk-genetiske enhetene per i dag. Tilstanden oppfattes som sannsynlig arvelig dersom
- to førstegradsslektninger (brødre eller far/ sønn) har prostatakreft før 65 års alder;
- det er minst tre syke i familien; og
- noen av de syke har debutalder før 55 år.

3.3.2 Bestemmelse av risiko for friske familiemedlemmer

3.3.2.1 Risikovurdering generelt

Risikovurdering betyr i denne sammenheng å finne sannsynligheten for at friske familiemedlemmer utvikler sykdom (eller at syke utvikler kreft i nye organer). Risikovurderingen danner grunnlaget for hvorvidt en person skal få tilbud om oppfølging og kontroller.

Alle metoder for risikovurdering har sine svakheter, og det er nødvendig å være innforstått med svakhetene for å unngå betydelige feil. Dette gjelder også dataprogrammer. Alle metodene krever derfor spesiell bakgrunn og erfaring hos dem som skal foreta beregningen. Vanligvis er de spesialister i medisinsk genetikk.

Generelt ved arvelig kreft vurderes risiko for friske ut fra en komplett og dokumentert slektstavle. Fordelingen av syke i familien gir holdepunkt for hvilket arvemønster som er sannsynlig. Familier med mange syke, eller med opphoping av unge syke, gir holdepunkt for dominant arv, og det er også den vanligste arveform ved kreft. Vurderingen skjer på grunnlag av generell genetisk kunnskap. Spesielle problemer oppstår i små familier eller i familier der sykdommen har hoppet over en generasjon (noe som av og til forventes, dersom genet har nedsatt penetranse).

Dersom dominant arv legges til grunn, har friske førstegradsslektninger (barn og søsken) av pasienter med påvist mutasjon 50% risiko for selv å være genbærer. Denne risikoen korrigeres for redusert penetranse og for den del av risikoperioden som den friske risikoperson allerede har gjennomlevd. Følgende kan tjene som et forenklet eksempel: 50% risiko for å være genbærer gir, etter korreksjon for penetranse, 40% risiko for sykdom for en 30-årig kvinne fram til alder 70 år. Dersom kvinnen er 50 år, har hun en risiko på ca. 20% fram til 70 år, siden hun grovt sett har levet gjennom halve risikoperioden. Til grunn for en slik utregning ligger betingede sannsynligheter.

Dersom det ikke kan legges til grunn et dominant arvemønster for familien, må empiriske risikotall danne grunnlaget for risikovurderingen. Dette innebærer å se på hva som faktisk har skjedd i familier med ulike konstellasjoner av kreft i publiserte kliniske materialer. Denne metoden har alltid svakheter og må brukes med betydelig varsomhet. Ofte finnes ikke empiriske tall for den aktuelle familiekonstellasjon, og man må intrapolere eller ekstrapolere.

Det er dessuten alltid en betydelig usikkerhet forbundet med bruken av tall fra populasjoner som ikke er norske. Genfrekvenser varierer sterkt populasjoner imellom, og man vet at den norske befolkningen avviker sterkt fra andre når det gjelder hyppigheten av *BRCA1*-mutasjoner. Også innen vårt land er det store forskjeller, så tall fra Oslo bør ikke brukes for Rogaland.

Tabeller basert på empiriske risikotall har også ulike svake sider fordi flere typer relevant informasjon er utelatt (for eksempel risikopersonens alder, alderen til de syke, at ikke alle syke er inkludert eller at antall friske ikke

er tatt med). Dette understreker betydningen av at en god risikovurdering bare kan gjøres av en person med den nødvendige innsikt.

3.3.2.2 Risikovurderinger spesielt

Bryst- og eggstokkreft

De fleste risikotabeller for familier uten kjent mutasjon, angir kun risiko for brystkreft. Claus? tabeller, som er mye brukt, gir for eksempel bare risiko for brystkreft. Shattuck-Eidens? tabeller gir risiko for at en syk er *BRCA1*-bærer og omfatter også eggstokkreft. Vanligvis beregnes risiko til alder 70 år. Bakgrunnsrisiko i befolkningen (9% for brystkreft) er som regel lagt inn i en samlet risiko. Det antas at rene eggstokkreft-familier er sjeldne, og at det er tilfeldigheter som gjør at enkelte familier bare har syke med eggstokkreft. Selv i slike familier er risikoen for brystkreft større enn risikoen for eggstokkreft.

Påvisning av familiens mutasjon hos de syke er den sikreste metoden til å avgjøre hvorvidt kreft går i arv i en familie. Dette er en viktig grunn til å finne mutasjoner. Friske førstegradsslektninger av syke med påvist *BRCA1*-mutasjon (søsken og barn) har 50% sannsynlighet for å være genbærere, andregradsslektninger 25%. Risiko for sykdom er dette tallet multiplisert med mutasjonens penetranse, som er ca. 80% for brystkreft og ca. 60% for eggstokkreft (tallet varierer mellom materialer). Det må korrigeres for alder på risikopersonen (det vil si gjennomlevd del av risikoperiode).

Penetransen antas å variere fra mutasjon til mutasjon, men det vil ta tid før de forskjellige mutasjonenes penetranse er empirisk bestemt. For sjeldne mutasjoner, særlig de som bare finnes i én familie, vil det ofte være umulig å angi empiriske tall for penetranse.

Ved negativ test hos en frisk person i en familie med kjent mutasjon, er risikoen trolig nær befolkningens bakgrunnsrisiko. I slike tilfeller er det rimelig å avslutte kontrollopplegg.

Familiær ikke-polypøs kolorektal cancer (HNPCC)

I familier uten påvist mutasjon, men som fyller Amsterdam-kriteriene (beskrevet i 3.3.1.2), legges det til grunn at friske førstegradsslektninger har 50% risiko for å være genbærere, korrigert for ca. 80% penetranse, og eventuelt også for risikopersonens alder. Samlegruppa «late onset CRC» (sent debuterende kolorektal cancer) er nylig avgrenset, og det er derfor vanskelig å angi risiko. Gode, empiriske tall for risiko mangler.

Wijnen gir tabeller for risiko for HNPCC.[3]

For friske med påvist mutasjon i *MLH1/ MSH2*-genene, er sykdomsrisiko ca. 80%.

3.3.2.3 Risiko som tilsier tiltak

Grenseverdien for risiko som skal følges opp av forebyggende tiltak (se *"Tilbud om kontrollopplegg"* i punkt 3.3.4), er satt til 25% livstidsrisiko for å bli syk (2-3 ganger bakgrunnsrisikoen for brystkreft).

3. J. T. Wijnen et.al.: «Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer». New England Journal of Medicine 339:511-518 (1998)

Ved formidling av risiko til familiene brukes vanligvis et beskrivende uttrykk i stedet for tall: «bakgrunnsrisiko», «moderat forhøyet risiko» og «høy risiko».

3.3.2.4 Risikovurderingens dynamikk

Et risikotall gjelder bare med de premisser som ble lagt til grunn for det. Når premissene endres, så endres også risikoen. Den blir således redusert med økende alder fordi en økende del av den biologiske risikoperioden er tilbakelagt. For arvelig brystkreft er risikoen omtrent halvert fra 30 til 50 års alder. Men dersom det oppstår nye krefttilfeller i familien, vil risikoen kunne øke sterkt.

I tillegg endres ofte den antatte penetransen for genet ettersom bedre populasjonsdata legges fram. Dette har skjedd for *BRCA1;* etter at de første tallene ble presentert, har andre pasientgrupper gitt forskjellige penetransedata. For de hyppige mutasjonene vil det etter hvert komme mutasjonsspesifikke penetranseverdier som kan være andre enn genets samlede penetranse. Risikovurderinger endres altså over tid og må mange ganger revurderes.

3.3.3 Genetisk veiledning

3.3.3.1 Definisjon av genetisk veiledning[4]

Genetisk veiledning er en kommunikasjonsprosess som tar for seg menneskelige problemer forbundet med forekomst, eller risiko for forekomst, av arvelig sykdom i en familie. Denne prosessen omfatter forsøk av en eller flere spesielt utdannede personer på å hjelpe individet og/eller familien til:

- å forstå de medisinske fakta, inklusive diagnosen, den sannsynlige utvikling av sykdommen, og de tilgjengelige behandlingsmuligheter;
- å forstå hvordan arvelige faktorer bidrar til forekomst av sykdommen/tilstanden, og hvordan man utfra dette kan fastslå risiko for gjentakelse for ulike slektninger;
- å forstå valgmulighetene som finnes for å leve med eller omgå den risiko for gjentakelse som beskrives;
- å velge den handlemåte som synes adekvat i lys av den enkeltes risiko, familiemålsetting, etiske og religiøse overbevisninger, og derved støtte familien i beslutninger; og
- å tilpasse seg sykdommen hos familiemedlemmet og risikoen for at sykdommen skal kunne opptre hos barn eller andre familiemedlemmer.

3.3.3.2 Målsetting for genetisk veiledning

Målsettingen med genetisk veiledning er å sette familien og den enkelte i stand til å forstå sine helseproblemer, slik at de kan fatte beslutninger på et best mulig informert grunnlag. For å oppnå dette, er man avhengig av et grundig utredningsarbeid. I utredningsarbeidet er blant annet den medisinsk-genetiske kunnskapen fra en spesialist i medisinsk genetikk helt avgjørende. Takst for genetisk veiledning avspeiler også at veiledningssamtalen er uløselig knyttet til utredningen. I samtalen formidles resultatet fra den genetiske utredning til den aktuelle personen. Veilederen tilstreber i løpet av en

4. Etter F. C. Fraser: «Genetic Counseling». I: American Journal of Human Genetics 26:636-59 (1974)

genetisk veiledningssamtale å være mest mulig nøytral vis-à-vis personens valgmuligheter.

Sentralt i den genetiske veiledning ved arvelig kreft, står opplysninger om effekten av tiltakene. Hensikten med tiltakene er å forebygge, oppdage og behandle kreftsykdommer.

Definisjonen ovenfor legger stor vekt på prosessen. Denne er tidkrevende, og kan vanskelig oppfylles i løpet av én konsultasjon eller av én person alene. For å kunne treffe beslutninger, må pasienten ha tilstrekkelig informasjon. Informasjonen må være tilpasset mottaker, så veiledningen foregår som regel i et 1:1 forhold (én veileder og én pasient). Det er likevel ikke uvanlig at familiemedlemmer ønsker å komme sammen til veiledningssamtaler. Selvetablerte grupper kan ha sine fordeler, for eksempel i form av innbyrdes kommunikasjon i etterkant av samtalen. I forbindelse med gruppeveiledninger, blir som regel medlemmene av gruppa også tilbudt en kortere individuell veiledning.

Veiledning er nødvendig blant annet for at risikopersoner eller pasienter skal kunne gi et informert samtykke, for eksempel i forhold til framtidige gentester. Dagens lovverk krever at det skal gis omfattende genetisk veiledning i forbindelse med undersøkelser for arvelig sykdom (se *"Genetiske undersøkelser etter fødselen"* i punkt 4.2.2.5). Den som skal gi slik veiledning, må ha spesiell kompetanse innen medisinsk genetikk og god innsikt i problemstillingene. I tillegg må sykdommen og familieanamnesen på forhånd være grundig utredet, og veileder må ha konsultert spesiallitteratur og vurdert eventuell supplerende klinisk og laboratoriemessig diagnostikk.

Den vanligste grunnen til at folk ønsker genetisk veiledning, er at de eller noen av deres nærmeste er rammet av noe de vet eller frykter er arvelig sykdom. De fleste som selv søker genetisk veiledning, ønsker svar på spørsmål om hva som har hendt og hvorfor; om det vil kunne hende igjen; og hva de kan gjøre for å modifisere risikoen.

3.3.4 Tilbud om kontrollopplegg

Etter genetisk utredning og genetisk veiledning, vil aktuelle personer få tilbud om kontrollopplegg. Hensikten med kontrollopplegget er å oppdage sykdommen på et forstadium eller før den har spredd seg. Sjansen for helbredelse er betydelig redusert ved spredning.

Prosessen fra en person tar kontakt med en medisinsk-genetisk enhet, og til et eventuelt kontrollopplegg er klart, er tidkrevende. Utredning, blant annet med verifisering av familiens ulike kreftdiagnoser, tar tid. Det vurderes også fortløpende om det vil være nødvendig eller ønskelig med en eller flere oppfølgingssamtaler etter en genetisk veiledningssamtale. Slike tilbud er både tid- og ressurskrevende.

Inntil for få år siden var det i hovedsak sjeldne tilstander som ble ivaretatt i medisinsk-genetiske enheter. Med den nye genteknologien har store folkesykdommer (som kreft og hjerte- og karsykdommer) blitt aktuelle, og disse utgjør en stadig økende del av den medisinsk-genetiske virksomheten. I det følgende omtales tilbudet for de mest utbredte arvelige kreftformene.

3.3.4.1 Tilbud til familier med opphoping av bryst- og/eller eggstokk kreft

De følgende retningslinjene er utarbeidet av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG),[5] og er i samsvar med retningslinjer man følger ellers i Europa. Unge

kvinner med vesentlig økt risiko for å utvikle brystkreft, bør undersøkes på poliklinikker med adekvat medisinsk kompetanse og tilstrekkelige diagnostiske muligheter. Kvinner som faller inn under gjeldende kriterier vil, om de ønsker det, inkluderes i et slikt kontrollopplegg.

Den anbefalte oppfølging av kvinner med antatt høy risiko for å utvikle brystkreft, er en årlig klinisk undersøkelse av brystene hos lege med spesialkompetanse i for eksempel brystkirurgi/ gynekologi. Legen må samarbeide med en erfaren røntgenlege som foretar mammografi, og det skal gjøres tilleggsundersøkelser på liberal indikasjon (for eksempel ultralyd av brystene og/eller vevsprøver). Undersøkelsene starter ved 30 års alder. Det anbefales for tida årlige undersøkelser inntil kvinnen er 55 år. Deretter overføres hun til mammografi-screening (mammografi-undersøkelser annethvert år til fylte 69 år). Postmenopausale, predisponerte kvinner har fortsatt en høyere kreftrisiko enn jevnaldrende kvinner, så supplerende diagnostiske tiltak bør også her utføres på liberale indikasjoner.

Ved samtidig risiko for eggstokkreft i familien, samordnes kontrolloppleggget med gynekologisk undersøkelse. De gynekologiske kontrollene består av årlig vaginal ultralyd og måling av CA 125 (en biomarkør som finnes i blodet hos mange kvinner med eggstokkreft) fra kvinnene er 35 år. Dette kontrolloppleggget varer i prinsippet livet ut. I visse tilfeller bør en vurdere kirurgisk fjerning av eggstokkene ved 40-45 års alder. Undersøkelsene rekvireres etter bosted, ved nærmeste sykehus med tilstrekkelige ressurser.

Effekten av brystkontrollene er delvis dokumentert; og alt tyder på at oppfølgingsopplegget er i stand til å oppdage brystkreft på et meget tidlig stadium. Ett forskningsprosjekt viste at kontrollopplegget fant i underkant av ett prospektivt brystkrefttilfelle per 100 undersøkte kvinne.[6] Prosjektet viste også at 87% av krefttilfellene ble oppdaget uten spredning til lymfeknute. Endringen av dødeligheten er imidlertid foreløpig ukjent, men hovedregelen har hittil vært at jo tidligere en oppdager en kreftsvulst i brystet, jo bedre er prognosen.[7]

Nytten av eggstokk-kontrollene er foreløpig ukjent.

Oppsummering av kontrollopplegg for arvelig bryst- og eggstokkreft:

- årlige kliniske brystundersøkelser og mammografi-undersøkelser fra kvinnen er 30 år til 55 år; og
- ved risiko for eggstokkreft: årlig gynekologisk undersøkelse med vaginal ultralyd og måling av CA125 fra kvinnen er 35 år og i prinsippet livet ut.

3.3.4.2 Tilbud til personer med forhøyet risiko for kreft i tykk- og endetarm

Kontroll for arvelig non-polypøs tykktarmkreft (HNPCC)

Anbefalt kontrollopplegg for risikopersoner som tilhører HNPCC-familier i Norge er:

- koloskopi hvert annet år fra 30 års alder, eller 5 år før tidligste debut i fam-

5. Norsk Bryst Cancer Gruppe: Brystkreft. Diagnostikk og behandling. En veiledning (5. utgave, 1998)
6. Pål Møller et.al.: «Prospective findings in breast cancer kindreds: annual incidence rates according to age, stage at diagnosis, mean sojourn time, and incidence rates for contralateral cancer». The Breast 7:55-59 (1998)
7. Pål Møller et.al.: «Inherited breast carcinoma. Prospective findings in 1.194 women at risk». Acta Oncologica 35:7-11 (1996)

ilien; og
– for kvinner er det i tillegg kontroll av endometriet (livmorens slimhinne), med vaginal ultralyd og måling av CA125, hvert annet år fra 35 års alder.[8]

Effekten av kontrollene er delvis dokumentert.[9]

Norsk gynekologisk forening har utarbeidet retningslinjer for kontroll av endometriet hos kvinner som tilhører HNPCC-familier.[10] Både koloskopi og endometriekontroller tilbys livet ut. Tilsvarende kontrollopplegg er satt i verk i flere europeiske land og i USA.

For familier med opphoping av tykk- og endetarmkreft som ikke dekker kravene til HNPCC (sent debuterende CRC), er kontrollopplegg ikke avklart. Det er imidlertid foreslått koloskopi hvert 5. år fra risikopersonene er 40 år. Hver familie må i større grad enn ellers vurderes individuelt.

Kontrollopplegg for familiær adenomatøs polypose (FAP)

Familiemedlemmer med risiko for å utvikle polypose tilbys
– tarmundersøkelser (endoskopi).

Polyppene kan oppdages i tykk- og endetarmen på et tidlig stadium, og behandlingen settes inn før det utvikler seg kreft. Kontroll av endetarmen og nedre del av tykktarmen starter ved 10-års alderen. Så lenge det ikke er påvist polypper, anbefales det å fortsette disse kontrollene annet hvert år til risikopersonen er 40 år. Fra 41 til 50 års alder anbefales det kontroller hvert tredje år, og deretter hvert femte år fram til 60-års alderen. Først da kan en være rimelig sikker på at sykdommen ikke vil utvikle seg. Både øvre og nedre endoskopiundersøkelser kan bli benyttet ved disse kontrollene.

Hos barn som er disponert for polypose kan det finnes små mørke pigmentflekker på netthinnen som gir et forvarsel om utviklingen av sykdommen. Erfarne øyespesialister vil kunne oppdage disse forandringene, men barna må være noen år før det gjennomføres
– undersøkelse av øyebunnen (oftalmoskopi).

3.3.4.3 Tilbud til personer med forhøyet risiko for kreft i prostata

Det finnes ikke noe felles opplegg for tiltak for denne gruppa. Personer som faller inn under kriteriene for sannsynlig arvelig tilstand (se *"Risikovurdering generelt"* i punkt 3.3.2.1), får tilbud om årlig undersøkelse hos urolog med eksplorasjon, transrektal ultralyd og måling av PSA (en kreftindikator som kan måles i en blodprøve). Tiltaket starter ved 55 års alder, eller 10 år før yngste sykdomsdebut i familien. Familiene følges med tanke på eventuell forskningsmessig bearbeidelse for å skaffe kunnskap om tilstanden.

3.3.5 Forebyggende tiltak

En mulighet for personer med høy risiko for kreft, er å fjerne risiko-organer profylaktisk (forebyggende), etter en avveining av risikoen for å dø av syk-

8. Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG): Kolorektal cancer og analcancer. En veiledning for leger (1999)
9. H. F. A. Vasen et.al.: «A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers». Cancer 82:1632-1637 (1998)
10. Norsk gynekologisk forening: Veileder i gynekologisk onkologi (1997)

dommen mot graden av lemlestelse og andre bivirkninger av inngrepet. Profylaktisk kirurgi er etablert praksis for familiær tykktarmpolypose; her fjernes tykktarmen i ung alder fordi risiko for kreft ubehandlet er nær 100%. Det samme gjelder for familiær skjoldbruskkjertelkreft.

Ved høy risiko for eggstokkreft anbefales det å fjerne eggstokker fra 45 års alder, men kvinnen og gynekologen tar avgjørelsen etter en totalvurdering. Det er ikke dokumentert at kontrollopplegget påviser eggstokkreft tidlig nok for helbredende kirurgisk behandling.

Det finnes derimot utstrakt tilbakeholdenhet med å fjerne bryster forebyggende. Inngrepet oppfattes som dramatisk, og kontrollopplegget for brystkreft er rimelig godt (ca. 90% av tilfellene blir funnet i tide). Men det finnes holdepunkter for at visse *BRCA1*-mutasjoner kan gi en kreftform med spredning ved diagnosetidspunktet og derfor dårlig prognose. I slike sammenhenger vurderes profylaktisk fjerning av bryster som et reelt alternativ. I visse land (Frankrike) har holdningene til profylaktisk kirurgi allerede endret seg.

Det drives omfattende forskning for å finne medikamenter som forebygger brystkreft hos kvinner med høy risiko. Tamoxifen har vært prøvd, men forholdet mellom effekt og bivirkninger har vist seg for dårlig. Andre medikamenter utprøves, men per i dag er ikke noe anbefalt medikament registrert.

3.3.6 Genetisk testing av barn

Genetisk testing av barn er omtalt i lov om medisinsk bruk av bioteknologi (se *"Genetiske undersøkelser etter fødselen"* i punkt 4.2.2.5). Loven deler testingen inn i a) diagnostisk testing, b) presymptomatisk testing, c) prediktiv testing og d) arvebærertesting. Anbefalingene som er beskrevet under er hentet fra en rapport fra Clinical Genetics Society (Storbritannia)[11] . De er i overensstemmelse med lov om medisinsk bruk av bioteknologi. Det forutsettes hele tida at barnets foreldre samtykker.

3.3.6.1 Diagnostisk testing

Dersom barnet allerede har tegn på familiær sykdom eller tilstand med kjent kreftrisiko, er det ansett som uproblematisk å utføre gentest såframt det dreier seg om tilstander der det regelmessig opptrer sykdomssymptomer og -tegn i barnealder. Dersom det finnes virksom behandling (som diett, medikamenter eller muligheter for å hindre komplikasjoner) er det ansett som indisert å teste barn med foreldrenes samtykke.

3.3.6.2 Presymptomatisk og prediktiv testing

Dersom det derimot dreier seg om en tilstand med start i voksen alder og manglende behandlingsmulighet, skal testing *ikke* skje før barnet selv anmoder om det og er myndig, eventuelt over 16 år. Grunnen til dette er at respekten for konfidensialitet og autonomi tilsier at man venter til individet kan gi et informert samtykke. Dette krever innsikt ikke bare i de genetiske, men også de følelsesmessige og sosiale implikasjoner av testing og testresultater. Det betyr ikke at testens ulike implikasjoner – inkludert eventuell testing av andre familiemedlemmer – ikke bør drøftes før voksen alder, men at selve testingen bør vente til da.

11. Clinical Genetics Society: The Genetic Testing of Children (1994). Arbeidsgruppa ble ledet av Angus Clarke.

Det finnes tilstander der det er uklart om presymptomatisk testing er av betydning for barn som hittil har vært friske. Slik testing må i utgangspunktet være gjenstand for videre forskning, spesielt når det gjelder psykologiske og sosiale følger.

3.3.6.3 Arvebærertesting

Testing for bærerstatus for recessive tilstander og kromosomtranslokasjoner er mer komplekst. Bærertilstand for recessive sykdommer er bare av potensiell reproduktiv betydning. Testing for kromosomtranslokasjoner uten symptomer hos barn, kan teoretisk gi informasjon om foreldrenes tilstand og være avklarende for andre, om enn meget sjelden. Dersom *testing* ikke skjer i barnealder må det påhvile familien og helsevesenet en felles forpliktelse til å opplyse om testtilbud når barnet blir voksent. For mange sykdommer er det kanskje slik at en gentest vil være mindre nøyaktig og gi mindre informasjon nå enn om noen år, slik at oppdatering av test og genetisk veiledning kan være aktuelt senere.

Arvebærertesting av barn er lite aktuelt i forbindelse med kreftsykdommer.

3.4 Organisasjon av tilbudet til familier med risiko for arvelig kreft

3.4.1 Helsevesenets organisasjon

Det norske helsevesenet er inndelt i fem helseregioner (Øst, Sør, Vest, Midt-Norge og Nord) og flere nivåer (for eksempel lokalsykehus, sentralsykehus og regionsykehus). Den regionale og fylkeskommunale planleggingen legger til rette for en oppgavefordeling mellom sykehusene som tar hensyn til tjenestenes kvalitetskrav. Kvaliteten på helsetjenestene er derfor både et faglig og et organisatorisk anliggende. Medisinsk-genetiske tjenester, inkludert kreftgenetikk, skal i første rekke bygges opp som regionale funksjoner.

Ved inngangen til 1999 fantes det tre generelle, regionale medisinsk-genetiske enheter med alle servicefunksjoner (klinisk genetikk, DNA-laboratorium og cytogenetisk laboratorium) i Norge: Avdeling for medisinsk genetikk ved Ullevål sykehus, Avdeling for medisinsk genetikk ved Haukeland sykehus og Medisinsk genetisk avdeling ved Regionsykehuset i Tromsø. Det finnes også en avdeling for klinisk genetikk ved Rikshospitalet og en seksjon for medisinsk genetikk ved Radiumhospitalet. Radiumhospitalet har for tida ansvaret for kreftgenetikken i helseregionene Sør og Midt-Norge. I Nasjonal kreftplan er det foreslått brukt kr 100 millioner til opprettelse av kompetansesentre for arvelig kreft ved alle regionsykehus i perioden 1999-2003.[12]

Tilbudet om genetisk utredning og veiledning gis fortrinnsvis ved nærmeste medisinsk-genetiske enhet. Oppfølging av risikopersoner (kontroller, se *"Tilbud om kontrollopplegg"* i punkt 3.3.4) skjer ved nærmeste sykehus med tilstrekkelig kompetanse. Risikopersonene må i noen tilfeller forholde seg til svært mange aktører. Flere institusjoner på forskjellige nivåer kan være involvert i utredning, kontroller og behandling. Spesialisering innenfor de ulike sykehusene kan innebære en ekstra belastning, spesielt for personer med lang reisevei. En kvinne som er vurdert til å ha høy risiko for å utvikle

12. St. prp. nr. 61 (1997-98): Om Nasjonal kreftplan og plan for utstyrsinvesteringer ved norske sykehus.

bryst- og eggstokkreft, kan for eksempel risikere å bli tilbudt kontroller ved tre ulike seksjoner (røntgen, ultralyd-laboratorium og gynekologisk poliklinikk) på tre ulike dager. For mange vil dette innebære lange reiser og flere dager borte fra jobb og andre forpliktelser.

Dagens helsevesen ble i stor grad organisert på bakgrunn av kunnskapen om organpatologi. I prinsippet har hvert organ fått sin avdeling eller seksjon i sykehussystemet. Det er få instanser innen helsevesenet som er organisert rundt pasientens behov for ulike undersøkelser eller omsorgstiltak. Både i England og USA har man i større grad begynt å arrangere klinikker der leger fra ulike disipliner kommer sammen på gitte tider for å ta seg av ei pasientgruppe. Fordelen med slike klinikker er at pasientens ulike kontroller blir koordinert. Dessuten får de ulike disiplinene som ivaretar pasientgruppa et bedre grunnlag for samarbeid. Man kan dermed i større grad trekke veksler på hverandres erfaringer.

Samarbeidet mellom helseprofesjoner på tvers av forvaltningsnivåer og regionsgrenser, skaper ofte praktiske vansker for pasientene. Det er flere årsaker til dette. Medlemmer av en familie med opphoping av arvelig sykdom bor for eksempel ikke nødvendigvis innenfor grensen av en og samme helseregion. Trygdekontoret dekker i utgangspunktet utgifter til regionens medisinsk-genetiske enhet, og ikke til den enheten som har foretatt den primære vurderingen av familien. Det er ofte denne enheten som sitter inne med opplysninger både om familiens diagnoser, mutasjonsfunn i forbindelse med gentester, svar på eventuelle biokjemiske undersøkelser og liknende. Enkelte ganger kan familiers geografiske spredning føre til at flere genetiske enheter utreder samme familie uten å vite om det. Resultatet er unødig bruk av ressurser. Smidigere systemer og bedre samarbeid mellom de involverte enhetene vil kunne avhjelpe problemet, men faren for dobbeltregistrering av familier med opphoping av kreft er likevel betydelig.

Stadig flere behandlingsopplegg standardiseres. I praksis innebærer dette gjerne at man blir enige om nasjonale eller internasjonale retningslinjer for ivaretakelse av visse pasientgrupper. Tanken er at flest mulig skal følge disse behandlingsregimene eller kontrolloppleggene, blant annet fordi man da i neste omgang kan evaluere nytten. Slik er også pasientene sikret ensartede behandlingsopplegg uavhengig av bosted. Dette gjelder også for personer med høy risiko for å utvikle visse former for arvelig kreft som brystkreft, eggstokkreft og tykk- og endetarmkreft.

Mange av kontrolloppleggene som eksisterer i dag, er utilstrekkelig dokumentert. Den ønskede nytteeffekt av kontrolloppleggene, er reduksjon av dødeligheten gjennom tidlig oppdagelse og behandling. Vi vet en del om denne effekten ved mammografi-undersøkelser fra ulike norske undersøkelser. Det foreligger også resultater som viser at screening med koloskopi reduserer dødeligheten av tykk- og endetarmkreft blant risikopersoner i HNPCC-familier. Nytteeffekten av tarmkontroller hos risikopersoner for familiær adenomatøs polypose, har også vist seg å være gode. Effekten av eggstokk-kontroller er imidlertid ikke dokumentert.

Dersom kontrolloppleggene skal kunne evalueres, må de foregå innenfor rammen av prospektive undersøkelser. Det vil da være mulig å føre en kvalitetssikring av helsevesenets arbeid, både hva angår redusert dødelighet og psykososiale aspekter ved gentesting.

3.4.2 Journalpraksis

De medisinsk-genetiske enheter i Norge oppretter egen journal for alle personer som mottar genetisk veiledning. Disse journalene holdes atskilt fra sykehusets hovedjournal. Det er vanlig praksis at de genetiske enheter ikke låner ut journalene til andre enheter ved sykehuset. Når det gjelder håndteringen av arvelig kreft, blir det ved de fleste genetiske enheter også opprettet et familie-registreringsnummer dersom mer enn én person i en familie har henvendt seg til enheten. Journalene for hver familie arkiveres samlet, men det enkelte familiemedlem har bare innsynsrett i sin egen journal.

Alle journaler er arkivert i forskriftsmessige journalarkiv i de respektive medisinsk-genetiske enheter. Det finnes også elektroniske støttejournaler. Grunnen til den relativt strenge journalpraksisen, er at genetisk informasjon oppfattes som særlig sensitiv. Genetisk informasjon handler ikke bare om en persons sykdom, men også om hans eller hennes risiko for framtidig sykdom og sågar kommende generasjoners sykdomsrisiko. I frykt for at slik informasjon kan komme på avveier, praktiseres strenge retningslinjer.

3.4.3 Omsorg for belastede familier

3.4.3.1 Omsorgsbegrepet

Det er ikke alltid like klart hva som ligger i omsorgsbegrepet. Ofte benyttes det som en samlebetegnelse på alle medisinske funksjoner som er knyttet til ei diagnosegruppe, for eksempel «kreftomsorgen»: forebygging, diagnostikk, behandling, kontroller etc. Utvalget forstår imidlertid omsorgsbegrepet som en betegnelse på den *form* formidlingen av helsetjenester har, snarere enn som en egen helsetjeneste.

At en helsetjeneste formidles med omsorg innebærer blant annet at den formidles med med-menneskelighet, respekt, engasjement, innlevelse og omtanke.

Alle profesjoner og fagmiljøer innenfor helsevesenet har rettigheter og forpliktelser overfor omsorgsbegrepet. Formidling av omsorg krever blant annet erfaring, men også kunnskap som kan og må læres.

Omsorg, forstått som den form helsetjenester bør formidles på, må utvikles av helsepersonell i samråd med pasienter, pårørende og familie. God omsorg er sterkt knyttet til pasientens og de pårørendes opplevelser. Den kan og må læres, blant annet fordi kommunikasjon er et viktig element i formidlingen av god omsorg. Man er således på dette feltet avhengig både av forskning og av planmessig kunnskapsformidling til helsearbeidere.

Omsorg utgjør en kjerne i verdigrunnlaget og skal derfor være en felles basis for all behandling, pleie og kontakt mellom helsearbeidere, pasienter og pårørende.

3.4.3.2 Omsorg innenfor medisinsk genetikk

Medisinsk genetikk er en relativt ung disiplin innen medisinen og et fagfelt som ekspanderer meget raskt. Genteknologien står sentralt innen forskningen, også på folkesykdommer som kreft. Ny kunnskap fører til at stadig nye pasientgrupper vil søke genetisk veiledning og informasjon. Hvordan påvirker denne kunnskapen personer som søker genetisk veiledning for arvelig kreft? Påføres risikopersonene ytterligere bekymringer? Makter helsevesenet å ivareta personenes behov for informasjon og omsorg? Er tilbudet til risikoper-

soner med på å øke deres forståelse, innsikt og trygghet? Dette er spørsmål helsevesenet må forsøke å besvare.

I motsetning til folk flest, har alle risikopersoner opplevd alvorlig livstruende sykdom hos sine nære. Ved å tilby risikopersonene genetisk veiledning, vil kritikere hevde at man bygger opp under deres usikkerhet og angst og derved påfører dem ekstra bekymringer. Erfaringer fra genetiske enheter i Norge viser imidlertid at dette ikke er hovedregelen. Konsultandene angir stort sett at de er meget fornøyd med det tilbud de får. For mange av dem vil den genetiske veiledningssamtalen være første gang helsevesenet tar deres tanker og bekymringer rundt kreftsykdommen alvorlig. Mange av familiene med opphoping av kreft har kjent og erfart at kreft er arvelig, uten at de har fått gehør for dette i helsevesenet.

Forskningen hittil kan tyde på at individer som tilhører familier med opphoping av kreft allerede tenker mye på sin risiko, slik at genetisk veiledning snarere avdekker enn induserer nye bekymringer. Forskningsresultater viser også at det finnes personer med høy risiko for kreft som rapporterer et høyt angstnivå og lav livskvalitet, og som ofte overvurderer sin risiko. Mange får et mer avbalansert og realistisk forhold til sin risiko etter en genetisk veiledning. Det er imidlertid nylig publisert en britisk artikkel som tyder på det motsatte.[13] Dette forteller oss at man må være særdeles varsom, ydmyk og lydhør overfor brukernes behov for omsorg.

3.4.3.3 Hvordan imøtekommer helsevesenet risikopersonenes behov for omsorg?

Det er vanligvis de medisinsk-genetiske enhetene som er ansvarlige for å formidle informasjon om arvelige sykdommer og/eller gentester. I disse enhetene vil risikopersoner blant annet møte spesialister i medisinsk genetikk. De fleste medisinsk-genetiske enhetene i Norge har i tillegg tilsatt genetiske veiledere for å ivareta risikopersonenes omfattende behov for informasjon. Genetisk veileder er en egen yrkestittel i de fleste europeiske land og i USA (*genetic counsellor*). Deres faglige bakgrunn er ulik, men mange av dem har en Master grad i «genetic counselling». I Norge er ikke «genetisk veileder» en beskyttet tittel, og det foreligger ikke noen formelle krav til en slik stilling.

De medisinsk-genetiske miljøer i Norge har likevel klare forventninger til denne yrkesgruppa. For eksempel ønsker flere genetisk enheter at genetiske veiledere skal ha utdannelse på hovedfagsnivå innenfor et relevant fagfelt. De må også ha tilstrekkelig biologisk kunnskap og forståelse, så en helsefaglig bakgrunn er å foretrekke. Ved siden av den formelle utdannelsen, bør kandidaten ha flere års praktisk erfaring fra en medisinsk-genetisk enhet før vedkommende kan arbeide selvstendig. Disse kravene skyldes at genetiske veiledere har et stort ansvar (selvstendig genetisk utredning og veiledning under supervisjon av overlege). Det kreves betydelig formell kompetanse innen kommunikasjonsprosesser, pedagogikk og krisereaksjoner.

Genetiske veiledere har ikke som mål å bli eksperter i medisinsk genetikk, men å bli eksperter i å formidle genetisk kunnskap. Det eksisterer i dag ingen formell utdanning for genetiske veiledere i Norge, men det er startet innledende arbeid med en skandinavisk modell ved Nordiska Hälsovårdhögskolan i Göteborg.

13. A. Cull et.al.: «The impact of genetic counselling about breast cancer risk on women's risk perceptions and levels of distress». British Journal of Cancer 79:501-508 (1999)

Bioteknologiloven bidrar til å sikre brukere av genetiske tjenester visse rettigheter i forhold til informasjon. Dette gjelder både den omfattende genetiske veiledningen man har krav på i forbindelse med genetiske undersøkelser, og det informasjonsaspektet som ligger implisitt i det informerte samtykket. Prediktiv gentesting reiser en rekke viktige spørsmål av både etisk, juridisk og sosial art. For at risikopersonene skal kunne gi et informert samtykke, må de blant annet forstå at genetisk utredning, i likhet med mye annen informasjon i medisinen, i stor grad bygger på analyser av risiko (sannsynlighetsberegninger). Det er også viktig at de som skal testes er forberedt på hvilke reaksjoner de kan få når testresultatet formidles. Et positivt testresultat kan for eksempel innebære ugunstige psykologiske konsekvenser for dem selv og deres familie, samtidig som det gir dem en mer eksakt informasjon om deres risikoer.

Formidlingen av genetisk informasjon er en utfordring, ikke minst fordi genetikken i dag er relativt lite kjent blant folk flest. Omfattende veiledninger er derfor påkrevet, og enkelte ganger vil det også være behov for reveiledning. Dersom patologiske reaksjonsmønstre oppstår i forbindelse med genetisk veiledning eller oppfølging, må vedkommende henvises videre i helsevesenet på vanlig måte. Noen medisinsk-genetiske enheter har knyttet til seg psykiatrisk ekspertise i forbindelse med prediktiv gentesting.

Det er grunn til å tro at kreftbehandlingen, inkludert kreftomsorgen, vil endre seg i takt med ny kunnskap om kreftgenetikk. Det er således viktig å undersøke hvordan den nye kunnskapen påvirker de nye brukergruppene i helsevesenet, og hvilke psykososiale kostnader og gevinster slik kunnskap kan avstedkomme. Risikopersoner er ei potensielt sårbar gruppe som det er viktig å få kunnskap om, slik at helsevesenets intervensjoner kan planlegges best mulig. Klinisk forskning på denne pasientgruppa er nødvendig. Ved Radiumhospitalet pågår et omfattende forskningsprosjekt som søker å dokumentere livskvalitet ved bruk av gentester. Det er også meget viktig å få vurdert de sosialpolitiske sidene ved den genetiske «revolusjon», blant annet individets rett til personvern og individuell selvbestemmelses- og eiendomsrett til genetisk informasjon.

3.4.3.4 Den Norske Kreftforening (DNK)

Av frivillige organisasjoner er det Den Norske Kreftforening som har størst betydning innen kreftomsorgen. DNK er en landsomfattende organisasjon med hovedkontor i Oslo og omsorgssentre i hvert fylke. DNK mottar ikke offentlig støtte; virksomheten er utelukkende basert på økonomisk støtte fra befolkningen. Til sammen har DNK mer enn 150.000 medlemmer. Foreningen har som mål å drive kreftforskning, informasjon og omsorg overfor pasienter og deres pårørende. Forskning er det største satsingsområde, og DNK er den største bidragsyter til kreftforskning i Norge.

Formålet med omsorgsvirksomheten er å være et supplement til det offentlige helse- og sosialtilbud. I tillegg ønsker DNK å bidra til bedret kvalitet på kreftomsorgen, og til en mer likeverdig fordeling av omsorgstilbudet til kreftpasienter i alle deler av landet. Andre viktige tiltak er samarbeidsprosjekter med den offentlig helsetjenesten og undervisning for offentlig helsepersonell. Foreningen driver dessuten en opplysningstelefon om kreft.

DNK utgir en rekke informasjonsbrosjyrer og tidsskrifter, noen med hele befolkningen som målgruppe, andre rettet mot spesielle grupper (pasienter, pårørende, helsepersonell, media etc.). Det produseres også brosjyrer som

handler om hvordan kreftsykdom kan forebygges. I tillegg er det lagt vekt på faglige publikasjoner til helsepersonell og undervisningsmateriell til frivillige medhjelpere.

3.4.3.5 Norsk Polyposeregister

Norsk Polyposeregister ble opprettet som et nasjonalt register i 1978. Den Norske Kreftforening hadde det økonomiske ansvaret fram til 1994. Deretter har Sosial- og helsedepartementet, gjennom Kreftregisteret, overtatt ansvaret. Det er vanligvis regionsykehusene som melder personer til Polyposeregisteret.

Hensikten med Polyposeregisteret er å sørge for at alle pasienter og risikopersoner får et tilstrekkelig tilbud om omsorg og informasjon, rutineundersøkelser og eventuell behandling. Polyposeregisterets viktigste oppgave er således å koordinere kontroller for familier som er spredd over hele landet. Det sendes påminnelse om kontroll til behandlende leger, og opprettes kontakt mellom leger ved ulike sykehus dersom personer flytter. Kontrollene er forsøkt sentralisert til de enkelte regionsykehus. Geografiske og sosiale forhold kan i noen tilfeller vanskeliggjøre dette, og det gjøres individuelle vurderinger for å finne et passende kontrolltilbud til familiene.

De faglige retningslinjene er fastlagt og justeres i tråd med økende kunnskap om sykdommen. Ei referansegruppe av kirurger, indremedisinere og genetikere fra alle helseregionene har ansvaret for dette. Det er også opprettet et arbeidsutvalg. Registeret ønsker en sentral plass i nasjonal og internasjonal klinisk, genetisk og epidemiologisk forskning, for derved å øke kunnskapen om polyposesykdommen og forbedre behandlingen og oppfølgingen av de som blir rammet.

Medlemmer av polyposefamilier kan henvende seg direkte til Polyposeregisteret. Gjelder det medisinske spørsmål, vil sekretæren vise til rette instans. Videre veiledning vil da bli gitt i den regionen personen er hjemmehørende, for eksempel ved regionens medisinsk-genetiske enhet. Registeret er dessuten et hjelpeorgan for leger som har risikopersoner til kontroll eller polyposepasienter til behandling.

3.4.3.6 Foreninger og grupper for pasienter med sjeldne sykdommer

Det finnes enkelte pasientforeninger/grupper for pasienter med sjeldne tilstander med kreft som delsymptom. Grupper finnes for ataxia telangiectasia (AT), nevrofibromatose (NF) og tuberøs sklerose (TS). Det finnes planer om å starte en forening for familier med von Hippel-Lindau sykdom. Formålet med slike grupper er generelt å støtte hverandre og å informere familie, omgivelser og medlemmer om forskjellige tiltak som kan bedre dagliglivet. Foreningene er erfaringsmessig av stor betydning for de som er rammet av tilstanden. Dessuten bidrar de til å skaffe informasjon om tilstandene.

I noen av foreningene finnes det medisinske fagråd som kan være behjelpelige med videreformidling til undersøkelse. Det kan variere noe hvor godt fagrådene fungerer; blant annet kan det være vanskelig å oppnå kontakt med leger i fagråd på grunn av stort arbeidspress.

Kapittel 4

Rammebetingelser

I utvalgets mandat heter det blant annet: «Utvalget skal beskrive og gjøre rede for de etiske problemer som reiser seg ved bruk av gentester for kreft, og som er av en slik art at utvalget ser et begrunnet behov for kontroll/styring/regulering av etisk, juridisk og/eller økonomisk art». De konkrete problemene og det eventuelle behovet for regulering vil utvalget komme tilbake til i *"Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer"* i kapittel 7. Her i *"Rammebetingelser"* i kapittel 4 vil vi klargjøre enkelte av premissene eller rammebetingelsene for vurderingen av de etiske, juridiske og økonomiske aspektene.

4.1 Etikk

Det første underpunktet (*"Etikk"* i punkt 4.1) har to siktemål: dels å presisere betydningen av enkelte, sentrale begreper som benyttes i den etiske refleksjonen, og dels å innholdsbestemme det normative grunnlaget for den senere drøftingen av etiske spørsmål som gentesting aktualiserer.

4.1.1 Innledning: begreper, problemer og argumentasjon

4.1.1.1 Etikk og moral

Hva er etikk? I dagligtalen brukes ordet ofte ensbetydende med «moral» om vurderinger og beslutninger med henblikk på hva som er rett og god atferd. At hverdagsspråket i sin alminnelighet mangler en klar differensiering mellom etikk og moral, viser seg også på en annen måte: det som blir betraktet som en god og rett handlemåte, kan betegnes som «etisk», men like gjerne som «moralsk». Etymologisk betraktet er den viktigste forskjellen mellom etikk og moral at det første begrepet stammer fra et gresk ord, mens det andre kommer fra et latinsk. I begge tilfeller er det for en stor del tale om én og samme grunnbetydning: det som er vanlig skikk og bruk i samfunnet.

I en mer faglig preget kontekst er det blitt vanlig å skjelne mellom etikk og moral: *Moral* brukes da gjerne om den faktiske handlingen eller det livsmønsteret som enkeltpersoner, grupper eller institusjoner utfører eller etterlever. Moral går på praksis. Med *etikk* sikter man til den gjennomtenkningen og framstillingen av rett atferd som kan gjøres av både individer og kollektiver. Etikk gjelder teori.

4.1.1.2 Norm og verdi

Et annet viktig begrep i nåtidas etiske refleksjon er *norm*. Historisk går begrepet tilbake til et latinsk ord for snekkerens vinkelmål. Dette sier noe om en norms funksjon i en etisk sammenheng: Den utgjør en målestokk for hva som kan bedømmes som godt og rett i etisk henseende. Norm kan i noen tilfelle brukes snevert om plikter som vi bør etterleve. I andre tilfelle kan begrepet nyttes som et overbegrep for flere slags kriterier. I fortsettelsen bruker vi begrepet norm som en samlebetegnelse for en rekke ulike typer holdepunkter for en etisk forsvarlig handlemåte: pålitelighet, sannhet, rettfer-

dighet og så videre. Ulike normteorier systematiserer forskjellige slags normer (se *"Relevante etiske normer"* i punkt 4.1.2).

Til daglig brukes begrepet *verdi* ofte beslektet og parallelt med begrepet norm. Eller man kan bruke verdi i tilknytning til predikater som «god» og la det uttrykke en standard, til forskjell fra normer i snever mening (handlingsnormer). Her vil vi benytte verdi som betegnelse på en bestemt type normer, nemlig de som angir et etisk gode som det er verdt å etterstrebe, for eksempel helse (jf. *"Relevante etiske normer"* i punkt 4.1.2).

Etiske normer kan befinne seg på ulike nivåer når det gjelder konkretisering. Enkelte normer uttrykker generelle og overordnede prinsipper, for eksempel ideen om alle menneskers like verdi. Andre normer formulerer bestemte holdninger, plikter eller goder som er relativt generelle. Eksempler på dette er hensynsfullhet, ordholdenhet og samarbeid. Endelig har vi normer i form av praktiske retningslinjer som gir mer konkret, spesifikk veiledning på bestemte problemfelt. Det siste kan eksemplifiseres gjennom kravet om likt helsetilbud i alle landets helseregioner.

4.1.1.3 Deskriptiv og normativ etikk

Innen etikk som faglig virksomhet, er det vanlig å skjelne mellom *deskriptiv* og *normativ* etikk. Det første sikter til en etisk framstilling som er beskrivende og analyserende, men hvor det ikke tas stilling til hva som er rett eller galt. Man nøyer seg med å gi en beskrivelse av folks moralske oppfatninger eller livsførsel innen ulike miljøer eller samfunn. For eksempel kan det gjelde hvordan man på sykehusene forholder seg til kravet om taushetsplikt. Med normativ etikk mener man en refleksjon over moralspørsmål som også inkluderer en vurdering av og stillingtaken til hvordan et etisk krav, som for eksempel normen likeverd, bør etterleves.

4.1.1.4 Etiske problemer

Hva innebærer det at vi i forbindelse med gentesting stilles overfor *etiske problemer*? Det betyr at vi konfronteres med utfordringer som må besvares i lys av de normative kriteriene som vi legger til grunn: behandler vi genetiske opplysninger på en slik måte at det er i samsvar med hensynet til vedkommende person(er)s ukrenkelighet og integritet? Det er denne avhengigheten av å bli bedømt ut fra et etisk-normativt grunnlag, som skiller etiske problemer fra tekniske, administrative, økonomiske og så videre.

4.1.1.5 Etisk argumentasjon

Det foregående medfører visse konsekvenser med sikte på *etisk argumentasjon*. Denne vil for det første være et spørsmål om hvilke etiske *normer* man hevder er relevante i møte med det konkrete problemet som skal løses. For det andre er det tale om framstillingen av den aktuelle *valgsituasjonen* og de ulike, alternative måtene å forholde seg på overfor den. For det tredje gjelder det *anvendelsen* av de normative idealene på den foreliggende situasjonen, ofte under avveining av kryssende hensyn. Etisk debatt kan skyldes uenighet på ett eller flere av de tre nevnte punktene i argumentasjonen: man opererer med ulike sett av etiske normer, man tolker situasjonen forskjellig eller man applisererer normative elementer med ulik prioritering mellom dem. Også ved drøft-

ingen av etiske problemer knyttet til gentesting, er det viktig å være bevisst på hvorfor man eventuelt argumenterer og konkluderer ulikt.

Men det finnes også en annen type etisk argumentasjon som kan benyttes ved bedømmelse og valg av handlemåte: stilt overfor en aktuell sak kan vi se hen til en eller flere liknende saker som kan brukes som forbilledlige eksempler på hvordan den nye saken skal løses. Denne argumentasjonsmåten kalles ofte *kasuistisk* (av latin *casus* = tilfelle) fordi den tar for seg et konkret tilfelle eller en sak som helhet. Ved en kasuistisk argumentasjon kan relevante likheter mellom det mønstergyldige forbildet og den aktuelle saken brukes som grunner for likebehandling. Tilsvarende kan relevante forskjeller begrunne forskjellsbehandling.

4.1.2 Relevante etiske normer

Hvilke etiske normer er det rimelig at man legger til grunn for vurderingen av det norske helsevesenets praksis med hensyn til gentesting ved arvelig kreft?

Valget av etiske normer henger nært sammen med ståsted når det gjelder religion og livssyn. Hvordan man mer presist skal forstå forholdet mellom etikk og livssyn eller religion, er gjenstand for debatt innenfor ulike fag og organisasjoner.

4.1.2.1 Menneskesyn

I møte med etiske problemstillinger generelt innen helsesektoren, vil spørsmålet om hvilket *menneskesyn* som legges til grunn for betraktningen ofte være aktuelt. Med menneskesyn sikter vi her til oppfatningen av menneskets opprinnelse, vesen, verdi og mål. Menneskesynet i denne forstand utgjør vanligvis en del av en mer omfattende religiøs eller livssynsmessig livstolkning. I det norske samfunnet lever i dag flere menneskesyn side om side hos befolkningen som helhet: kristent, humanistisk/humanetisk, jødisk, islamsk, naturalistisk, eksistensialistisk og så videre. De respektive menneskesynene utgjør både en forankring, en tolkningsramme eller kontekst, en innholdsmessig normerende faktor og en motivasjon for den etikken man i hvert enkelt tilfelle opererer med. Til tross for en slik ulikhet i menneskesyn, er det likevel mulig helt eller delvis å enes om enkelte grunnleggende, etiske idealer som har stor betydning for helsevesenets virksomhet.

Uten å gå nærmere inn på dette problemfeltet, legger vi i denne utredningen til grunn at det norske samfunnet bygger på etiske normer som hører hjemme i en kristen-religiøs og en humanistisk-livssynsmessig tradisjon. Vi vurderer det slik at de etiske normene som er relevante med henblikk på gentesting, i stor grad er sammenfallende for disse to tradisjonene. I den utstrekning det kan være innholdsmessige trekk som skiller dem fra hverandre, vil dette bli påpekt spesielt.

4.1.2.2 Menneskeverd

Den viktigste, etiske normen som kristendom og humanisme deler, er *menneskeverd*. Det kan kalles en moralsk statusverdi. I dette ligger at mennesker ikke skal tillegges verdi fordi de er nyttige eller er redskaper for definerte formål, men har egenverdi eller selvstendig verdi. Menneskets unike verd(i) kan også betegnes som eksistensverdi eller iboende verdi i den mening at dets verdi simpelthen grunner seg på at det er til som et artsspesifikt vesen.

Den verdien som mennesket således tillegges, kan presiseres og innholdsbestemmes ytterligere gjennom flere enkeltnormer: *rett til liv* , *likeverd*, *personlig integritet*, *medbestemmelse* og *omsorg for svake*. Hver for seg bidrar disse normene til å regulere vårt handlingsvalg i møte med individer og grupper.

a) Menneskers rett til liv har sitt motsvar i andres plikt til å verne om deres liv. At dette har stor relevans med henblikk på virksomheten med gentesting av arvelig kreft, er neppe diskutabelt.

b) Likeverd krever en prinsipiell likebehandling av mennesker uansett kjønn, alder, etnisk opphav, bosted og så videre. En slik norm vil være en vedvarende utfordring til helsetilbudet i ulike deler av landet.

c) Personlig integritet ivaretar tanken at hvert menneske har sitt eget «territorium» eller «livsområde» med tilhørende «grenser» som ikke skal overses eller krenkes av andre. Dette krever respekt vis-à-vis individers religion eller livssyn, samvittighet og alvorlige overbevisning. Både gentesting i seg selv og forebyggende eller kurative tiltak kan kreve årvåkenhet hos helsepersonell overfor pasienters personlige «livsrom».

d) Medbestemmelse kan sees som en konsekvens eller avledning av normen personlig integritet. I viktige spørsmål som gjelder en persons liv, helse og kropp er det et uttrykk for vedkommendes verdi at hun eller han har anledning til å delta i beslutningsprosessen om eventuelle tiltak, og om nødvendig reservere seg overfor det som måtte oppleves som krenkende overgrep.

e) Omsorg for svake – blant andre helsemessige og sosiale «randpersoner» av ulik art – er en etisk norm som særlig har sin historiske bakgrunn og saklige forankring i den kristne livsoppfatningen. I vårt samfunn har denne forestillingen fått bred tilslutning, uavhengig av religion og livssyn: Barmhjertighet og godhet skal vises mot alle, men framfor alt overfor dem som trenger det mest. Til disse hører mennesker med fysiske og psykiske lidelser av ulik art.

I etisk faglitteratur opererer man gjerne med ulike typer normteorier som bygger på en klassifisering av de normene man legger til grunn i hvert tilfelle. For oversiktens skyld kan en slik systematisering være tjenlig med sikte på etisk refleksjon og argumentasjon.

4.1.2.3 Plikt- og rettighetsetiske normer

Ei første hovedgruppe er *plikt- og rettighetsetiske normer* (også kalt deontologisk av det greske ordet deon=plikt). Pliktetikken opererer med bestemte plikter, regler eller bud (påbud eller forbud) som definerer hva slags egenskaper eller karakter våre handlinger skal ha for å kunne sies å være etisk forsvarlige. Med sikte på gentesting kan nevnes plikter som for eksempel sannhetskravet, taushetsplikten og rettferdighet i betydningen likebehandling. Beslektet med en slik pliktbasert etikk er en etikk basert på rettigheter, for eksempel rett til liv, frihet, personvern og så videre. Borgernes sivile, sosiale og økonomiske rettigheter vil naturligvis spille en sentral rolle for offentlige tiltak når det gjelder praksis med testing av gener.

Til rettighetsetikken hører også den enkeltes rett til å vite når det gjelder mulig kunnskap om egen helsetilstand. Motsatt kan vi tale om retten til ikke å vite når noen foretrekker å avstå fra å få informasjon, for eksempel om sin risiko for sykdom.

Under denne hovedkategorien av normer kan vi også plassere det settet med etiske normer vi anførte ovenfor som utledninger av menneskeverdet.

4.1.2.4 Formålsetiske normer

Den andre hovedgruppa av normer er de *formålsetiske* (også kalt teleologiske av det greske ordet telos = formål). I dette tilfellet dreier det seg om normer i form av verdier eller goder som våre handlinger og væremåter sikter på å realisere. Noen moralfilosofer og teologer foretrekker å tale om konsekvensetikk i stedet for eller i tillegg til formålsetikk, idet de fokuserer på resultatet av handlingsvalget snarere enn hensikten. For temaet gentesting er en rekke formålsetiske goder relevante ved gjennomtenkningen av hva som kan sies å være moralsk akseptabelt: helse, livskvalitet, nytte og så videre.

Særlig ulike utgaver av nytte-tenkningen har spilt en stor rolle i etikkens historie og har aktualitet for vårt emne her. Man har gjerne talt om en egoistisk eller individualistisk nytteetikk der hvor aktøren eller det etiske subjektet tenker på å fremme det som tjener personlig interesse eller egen gruppes interesse (helsemessig, økonomisk og så videre). Til forskjell fra dette snakkes det om altruistisk eller universalistisk nytteetikk når man har for øye fellesnytten for alle som er berørt i den aktuelle saken. Nytteetikken vil naturligvis få et noe ulikt innhold alt etter hva slags konkret nytte eller verdi som etterstrebes i hvert tilfelle. Et eksempel på en universalistisk nytteetikk har vi i den klassiske utilitarismen (av latin utilitas = nytte) som opererer med «størst mulig lykke for flest mulig» som det høyeste gode.

4.1.2.5 Holdningsetiske normer

Ei tredje hovedgruppe av etiske normer kan klassifiseres som *holdningsetiske*. Ulike fagetikere opererer her med noe ulike begreper og innholdsbestemmelser (sinnelagsetikk, dydsetikk og så videre). Et hovedpoeng med denne gruppa av normer er at de stiller krav til det etiske subjektet om at personen(e)s motiver eller innstillinger skal ha bestemte kvaliteter for at atferden skal godkjennes moralsk. For gentesting vil dette naturligvis særlig ha aktualitet i forhold til leger og annet helsepersonell som stilles overfor risikopersoner og pasienter. Deres framtreden må ifølge holdningsetikken være preget av barmhjertighet, åpenhet, tillitsfullhet, empati etc.

Når den etiske drøftingen av konkrete problemstillinger skal foregå ved å anvende relevante normer nevnt ovenfor, er det viktig å innse at de ulike normtypene ikke er eksklusive i forhold til hverandre. Tvert imot vil det normative grunnlaget for bedømmelsen av handlingsvalg bestå av en kombinasjon av alle slags etiske normer.

4.1.3 Etiske perspektiver

En etisk gjennomtenkning av spørsmål som moderne gentesting reiser, er imidlertid ikke bare en rettlinjet anvendelse av et sett normer på en serie med handlingsalternativer. Den krever også at det ut over dette anlegges bestemte perspektiver som kan influere både på forståelsen av det aktuelle problemet, på relevansen av normene og på prioriteringen mellom løsningene. Vi vil nevne tre slike perspektiver.

4.1.3.1 Individ og kollektiv

Det ene er forholdet mellom *individ* og *kollektiv*. Eksempelvis kan spørsmålet om gentesting for kreft drøftes som et individual-etisk tema som angår den enkelte pasient som man er stilt overfor. Men det kan også behandles som et

sosial-etisk emne der det er spørsmål om hvilken prioritering virksomheten skal ha innen rammen av det norske helsevesenet som helhet. Inkludert i det siste vil også være omfanget av ressursbruken både økonomisk og personellmessig.

I begge tilnærmingsmåtene inngår både medisinske, økonomiske, juridiske og etisk-normative aspekter ved saken.

Hvis horisonten er individet, vil den etiske refleksjonen gå langs disse linjene: hvilke rettigheter kan pasienter sies å ha i egenskap av å være risikopersoner? Ivaretar de etablerte rutiner deres medbestemmelse? Er testingen tjenlig for den enkeltes helse og livskvalitet? Men dersom rammen utvides til å gjelde samfunnet som kollektiv, kan den etiske drøftingen få et annet preg: Hvilken holdning til potensielle pasienter med arvelig kreft kommer til uttrykk gjennom de vedtatte ordninger? Ivaretar de offentlige bevilgninger de plikter samfunnet har overfor denne gruppa av risikopersoner? Er risikovurdering, informasjon og behandlingsmulighet egnet til å sikre bedre helse, lengre levetid og større livskvalitet for denne pasientgruppa?

Heller ikke i dette tilfelle er det tale om et enten-eller, men om et både-og når det gjelder de to nevnte måtene å nærme seg problemet på. Men det er viktig at man til enhver tid er klar over hvilket perspektiv som anlegges, og at disse ikke blandes sammen.

Man står overfor en spesiell situasjon i de tilfellene hvor det oppstår konflikt mellom de to ulike perspektivene. Slike utfordringer kan neppe løses generelt og abstrakt, men må avklares i hvert enkelt tilfelle (jf. *"Etiske dilemmaer og prioriteringer"* i punkt 4.1.4).

4.1.3.2 Yrkesetikk i helsevesenet

I skjæringsfeltet mellom hensynet til henholdsvis individ og samfunn, ligger den etiske problematikken som melder seg på *helsearbeidernes yrkesplan.* Dette personellet er på den ene siden tjenere for pasientene og skal ivareta deres liv, helse og velferd. På den andre siden er de også eksponenter for storsamfunnets felles ansvar og omsorg for borgerne, med de muligheter og begrensninger som kollektivet etablerer for helsearbeidernes virksomhet. Her melder en rekke yrkesetiske spørsmål seg: Har den behandlende legen gode motiver for sin handlemåte? Respekterer helsepersonellet pasientens integritet? Ivaretas taushetsplikten? Et slikt yrkesetisk perspektiv er en viktig del av den etiske problematikken ved gentesting.

4.1.3.3 Kortsiktige og langsiktige perspektiver

Et tredje aspekt som stundom kan ha stor betydning for den etiske vurderingen, er hvorvidt man anlegger et *kortsiktig* eller et *langsiktig* tidsperspektiv. Med et relativt kort perspektiv blir man naturligvis mest opptatt av å løse de aktuelle utfordringene som man står overfor i sin egen samtid. Eksempelvis kan det gjelde spørsmålet om kriterier for informasjon og veiledning om genetiske forhold. Når gentesting bedømmes i et mer langsiktig perspektiv, kan det melde seg spørsmål som for eksempel hvorvidt aktiviteten kan tenkes å få konsekvenser for befolkningens syn på mennesker med genetiske svakheter. Også her er det nødvendig å kombinere begge de to perspektivene ved den etiske refleksjonen.

4.1.4 Etiske dilemmaer og prioriteringer

I etiske drøftinger vil man stundom stå overfor den situasjonen at en eller flere av de etiske normene underbygger en bestemt løsning, mens andre normer støtter et annet handlingsalternativ. Således kan individuelle rettigheter til helse og livskvalitet tale for en handlemåte som kommer i spenning vis-à-vis rettferdighet i forhold til personer i andre landsdeler eller med andre sykdommer. I slike tilfeller har vi å gjøre med en *etisk konflikt* eller et *etisk dilemma*.

Gjennomtenkningen av slike dilemmaer forutsetter at vi analyserer grundig alle etisk relevante forhold: situasjonen med dens ulike løsningsmuligheter, hvem som er de berørte parter, mulige konsekvenser av alternative valg og så videre. Et sentralt element i denne betraktningen er også spørsmålet om hvilke som er de aktuelle, etiske normene og om forholdet mellom dem.

Ved etiske dilemmaer som gjelder gentesting, vil en viktig del av vurderingen gjelde spørsmålet om påliteligheten eller sikkerheten ved *prognoser* om mulig sykdom og sykdomsutvikling. Inkludert i denne overveielsen vil også være hva som er mulighetene for oppfølging og behandling både på det individuelle og det kollektive planet. I dette henseendet er den etiske refleksjonen avhengig av adekvat medisinsk informasjon og dialog med medisinsk ekspertise.

Et annet aspekt ved veien ut av konfliktfylte dilemmaer kan være å bedømme vekten av hver enkelt av de etiske normene som man opererer med. I etisk faglitteratur er gjerne dette problemet omtalt som spørsmålet om muligheten for å stille opp et *normhierarki*. Fra filosofien og teologien finnes det flere eksempler på slike rangeringer. Stundom foreligger de i form av strukturerte verditeorier med en skala av normer fra de mest tungtveiende nedover til de mindre vesentlige. Slike trinnvise «norm-stiger» er gjerne avhengig av og intimt forbundet med bestemte religiøse eller livssynsmessige oppfatninger av tilværelsen, historien, mennesket etc.

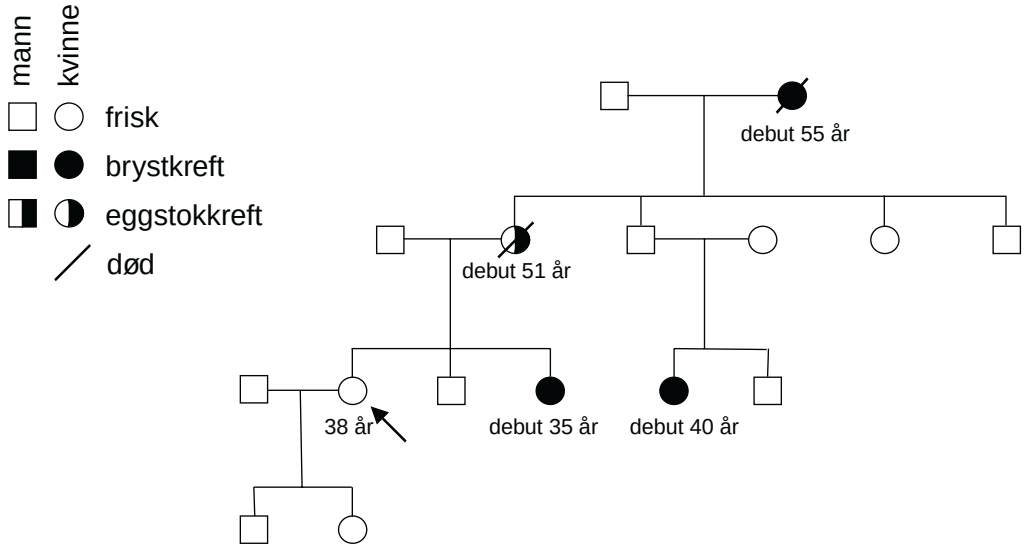
Noen normhierarkier vil således være omstridte, andre ikke. At slike hierarkier kan være vekslende og kontroversielle, innebærer likevel ikke at de er irrelevante med henblikk på emneområdet gentesting. Gitt at temaet betraktes innen rammen av en norsk, kristen-humanistisk kulturkontekst, er det mulig å gi enkelte holdepunkter for en prioritering av etiske normer, uten å konstruere en omfattende normskala. Den nevnte religiøse eller livssynsmessige rammen vil innebære at normen menneskeverd og de sentrale utledningene av denne må gis forkjørsrett framfor mange andre, mindre vektige normer. Når menneskeverd, rett til liv, likeverd, personlig integritet og omsorg for de svake må tillegges en forrang, er det nettopp fordi disse uttrykker og verner om den grunnleggende verdien som mennesket selv har. Målt opp mot de nevnte normene må for eksempel normer som livskvalitet, velferd og nytte komme i annen rekke, selv om de er viktige nok.

Nødvendigheten av å løse etiske dilemmaer og markere bestemte prioriteringer, medfører at det ideelle ikke alltid kan etterleves eller oppnås. Det moralske livet for både individ og samfunn kjennetegnes ved at det ofte oppstår avstand mellom *ideal* og *virkelighet*. At realitetene ikke alltid sammenfaller med det etisk maksimale, skyldes våre livsvilkår i vid mening: begrensede rammer med hensyn til kunnskap, personell og økonomi, uenighet mellom ulike aktører og spenninger mellom legitime moralnormer.

Hvordan dilemmaer og forsøk på å orientere seg ut av dem aktualiseres ved gentesting for arvelig kreft, vil vi konkretisere nærmere i *"Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer"* i kapittel 7.

4.1.5 Etiske problemer i forbindelse med gentesting

Et forsøk på å skissere et aktuelt kasus med henblikk på gentesting for arvelig kreft vil kunne vise relevansen ved et utvalg av normer fra det etiske materialet som er angitt ovenfor:



Figur 4.1 Slektstreet til kvinnen brukt i eksempelet i teksten.

Vi tenker oss en kvinne (merket med pil i figur 4.1) som er bosatt i ei lita bygd på Vestlandet. Hun er 38 år gammel, og tilhører en familie med opphoping av bryst- og eggstokkreft. Hennes søster fikk brystkreft 35 år gammel. Mor fikk eggstokkreft 51 år gammel, og mormor fikk brystkreft i en alder av 55 år. Også morbrors datter fikk brystkreft, 40 år gammel. Vi har altså å gjøre med en familie hvor flere nære slektninger har bryst- eller eggstokkreft, og hvor sykdommen debuterer relativt tidlig i livet. Vi ser også at tilfellene av kreft gir mistanke om en autosomal dominant arvegang.

I dette konkrete tilfellet vil det for det første være snakk om hvordan kvinnen kan mottas av helsevesenets representanter: med *hensynsfullhet, hjelpsomhet, respekt, empati* og så videre.

For det andre er det spørsmål om hvilken sjanse hun har til å få vite *sannheten* om sin risiko for å få sykdommen selv, og om gentesten vil etterlate henne i en tilstand med stor grad av plagsom usikkerhet, i verste fall gi henne gale eller ufullstendige opplysninger om hennes situasjon.

For det tredje er det tale om hvilken sjanse det i hennes tilfelle er for å få konkret, medisinsk hjelp til å redde sitt *liv* og bevare sin *helse* og sin *livskvalitet* som konsekvens av gentesten.

For det fjerde må den etiske bedømmelsen inkludere spørsmålet om hvordan det norske helsevesenet kan ivareta kvinnen som *likeverdig* med hennes medsøstre i andre landsdeler og forholde seg *rettferdig* overfor henne i betydningen å gi likebehandling med øvrige borgere.

For det femte må etikken ta med i betraktningen hvordan praksis med gentesting kan unngå å krenke *den personlige integriteten* til kvinnen ved å

sørge for hennes *medbestemmelse* hele veien og ved å være årvåken for hennes eventuelle overbevisningsmessige «grenser».

For det sjette må man i et etisk perspektiv spørre hvordan man kan etterleve *taushetsplikten* når det gjelder oppbevaringen av genetisk informasjon om kvinnen og hennes slekt.

For det sjuende må handlemåten overfor kvinnen også bestemmes av hvorvidt det i et samfunnsmessig perspektiv kan sies å være *nyttig* sosialt og økonomisk at gentesting foretas, idet den viser seg å være lønnsom for kollektivet i form av redusert smerte og sparte utgifter.

Også øvrige betraktninger kunne legges til, men dette er tilstrekkelig til å vise hvordan konkrete tilfeller av mulig (disponering for) arvelig kreft aktualiserer en rekke etisk-normative momenter.

4.2 Jus

4.2.1 Innledning

Medisinsk virksomhet må foregå innenfor rammene av visse grunnleggende rettslige prinsipper, i likhet med enhver virksomhet i samfunnet. Det gjelder både behandling, forskning og helseadministrasjon. Visse beslutninger og handlinger krever hjemmel i lov av hensyn til demokrati og rettssikkerhet.

Kravet til lovhjemmel foreligger i to ulike typer situasjoner. For det første kreves det rettsgrunnlag for å pålegge personer plikter eller frata eller innskrenke personers rettigheter. Rettsgrunnlaget vil normalt være lovbestemmelse eller samtykke fra den berørte personen. Dette innebærer for eksempel at helsemyndighetene ikke kan pålegge en pasient plikt til å opplyse om bestemte forhold uten lovhjemmel.

Den andre situasjonen hvor lovhjemmel kan være nødvendig er for faktiske handlinger som innebærer et særlig inngrep. Utgangspunktet i norsk rett er at faktiske handlinger er tillatt så lenge de ikke er forbudt. En faktisk handling kan for eksempel være å forske, og dette kan enhver fritt gjøre dersom det ikke er forbudt gjennom lov eller uskrevne regler. Foreligger det slike skrevne eller uskrevne forbud, kan vanligvis den berørte personen likevel samtykke i at handlingen gjøres, eller handlingen kan legaliseres gjennom særlige lovvedtak. Dersom grensene for handlefriheten gjennom lovgivningen oppleves for snevre, bør lovendring vurderes. Det hevdes iblant i medisinske forskningsmiljøer at det er en etisk plikt å forske for å kunne hjelpe syke og generelt bedre helsetilstanden i befolkningen. Den etiske plikten til å forske begrenses likevel som alt annet av lovbestemmelser.

4.2.2 Lov om medisinsk bruk av bioteknologi

Lov om medisinsk bruk av bioteknologi (heretter: bioteknologiloven) ble vedtatt 5. august 1994. Statens helsetilsyn ble av Sosial- og helsedepartementet delegert myndighet etter loven 1. januar 1995. Helsetilsynet etablerte i juni 1995 et fagråd for medisinsk bruk av bioteknologi som bistår med medisinskfaglige vurderinger.

Nedenfor redegjøres for de bestemmelsene i bioteknologiloven som vurderes som relevante for utvalgets arbeid. Loven er tatt med som vedlegg 2 i denne utredningen.

4.2.2.1 Formål

Formålet med bioteknologiloven er å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til det beste for mennesker, innenfor de etiske rammer vårt samfunn legger til grunn. Respekten for menneskeverd og menneskelige rettigheter og prinsippet om et solidarisk samfunn er de sentrale og overordnede prinsipper i loven. Begreper som frihet og personlig integritet står sentralt i vår vestlige menneskeverdtradisjon. Det har derfor vært nødvendig å finne en balanse mellom vernet om den enkeltes integritet og frihet til å velge, og de grenser samfunnet skal sette for denne valgfriheten ut fra grunnleggende verdinormer. For å hindre diskriminering av mennesker på grunnlag av genetisk utrustning, inneholder loven bestemmelser som sikrer menneskeverd og personlig integritet og verner enkeltmennesket mot uønsket anvendelse av den genetiske kunnskapen. Lovens formål danner grunnlag for tolkning av lovens bestemmelser både generelt og spesielt.

4.2.2.2 Virkeområde

Loven gjelder for «medisinsk bruk av bioteknologi på mennesker». Virkeområdet er ikke klart definert verken i loven eller forarbeidene. Avgrensingen som er gjort mot virksomhet som ikke skal omfattes av loven, er kun at de områdene som ikke eksplisitt er nevnt i loven ikke skal omfattes. Følgende områder faller inn under lovens virkeområde: kunstig befruktning, forskning på befruktede egg, framstilling av arvemessig like individer, preimplantasjonsdiagnostikk, fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelser etter fødselen og genterapi.

Da begrepet «medisinsk bruk» ikke er nærmere definert verken i loven eller forarbeidene, har problemstillingen om og i hvilken grad forskning er regulert av loven vært diskutert. Loven har ingen bestemmelser som generelt avklarer i hvilken grad forskning skal omfattes. På bakgrunn av forarbeidene er det vanskelig å si at forskning generelt faller utenfor loven, men det er knappe vurderinger i forhold til ulike hensyn og konsekvenser for forskningen dersom intensjonen var å regulere all forskning innen lovens virkeområde. Det går imidlertid intet skarpt skille mellom forskning og behandling, hvilket er et argument for at forskning kan reguleres av loven. Sosial- og helsedepartementet har ved brev av 20. desember 1995 lagt til grunn at bioteknologiloven omfatter forskning dersom forskningen har konkrete diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for pasienten. Helsetilsynet har lagt denne fortolkningen til grunn ved sin administrering av loven.

På bakgrunn av uenighet om denne fortolkningen, oversendte Den regionale komité for medisinsk forskningsetikk i Helseregion Øst problemstillingen til Justisdepartementets lovavdeling til uttalelse. Lovavdelingen uttaler i brev av 11. mai 1998 at de beste grunner taler for at lov om medisinsk bruk av bioteknologi også gjelder for forskningsprosjekter som gjør bruk av slike metoder som loven omfatter. På bakgrunn av denne uttalelsen og Helsetilsynets påpeking av at bioteknologilovens regler i liten grad er egnet til å regulere all forskning, har Sosial- og helsedepartementet utarbeidet et høringsnotat med forslag til endring i bioteknologiloven for å presisere virkeområdet i forhold til forskning. Høringsfristen var 30. april 1999. Forslag til ny bestemmelse om virkeområde lyder:

> Loven gjelder for medisinsk bruk av bioteknologi på mennesker.

Loven gjelder ikke for forskning som ikke har konkrete diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltageren eller hvor opplysninger om den enkelte ikke føres tilbake til vedkommende.

Departementet kan likevel i forskrift eller i det enkelte tilfelle bestemme at lovens bestemmelser helt eller delvis skal gjelde også for forskning som i utgangspunktet ikke omfattes av loven etter annet ledd første punktum.

4.2.2.3 Preimplantasjonsdiagnostikk

Med preimplantasjonsdiagnostikk forstås genetisk undersøkelse av et befruktet egg før det settes inn i livmoren. Denne diagnostikken skal bare brukes i spesielle tilfeller ved alvorlig arvelig sykdom uten behandlingsmuligheter, og kan bare utføres i kombinasjon med befruktning utenfor kroppen.

Forarbeidene (Ot prp nr 37 1993-94, side 46) uttaler følgende: «Behovet for preimplantasjonsdiagnostikk i Norge antas å være meget beskjedent. Av helseøkonomiske årsaker finner departementet det ikke riktig å bygge opp et tilbud om slik ressurskrevende høyteknologidiagnostikk nå, men vil i stedet vurdere i særlige tilfeller å kjøpe slike tjenester i utlandet.»

Ingen institusjon er godkjent etter bioteknologiloven for å utføre preimplantasjonsdiagnostikk.

4.2.2.4 Fosterdiagnostikk

Fosterdiagnostikk er i bioteknologiloven definert som undersøkelse av foster eller gravid for å påvise eller utelukke genetisk sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret, og ultralydundersøkelse av gravid. Definisjonen omfatter etter sin ordlyd ikke presymptomatiske og prediktive undersøkelser. Genetiske undersøkelser på fosteret er regulert annerledes enn genetiske undersøkelser etter fødselen, og det er tvilsomt om bioteknologiloven regulerer presymptomatiske og prediktive undersøkelser på fosteret.

Bruk av ultralydundersøkelse krever ikke godkjenning etter bioteknologiloven.

Før fosterdiagnostikk foretas skal kvinnen eller paret gis informasjon om at undersøkelsen er frivillig, om hva undersøkelsen kan avdekke og om hvilke konsekvenser dette kan få for barnet, kvinnen, paret og familien. Dersom det skal foretas genetisk fosterdiagnostikk, forutsetter forarbeidene at egnet helsepersonell gir genetisk veiledning. Det er ikke krav om skriftlig samtykke da det må anses å være samtykke godt nok at kvinnen frivillig framstiller seg for genetisk fosterdiagnostikk.

4.2.2.5 Genetiske undersøkelser etter fødselen

I forhold til gentesting og arvelig kreft er det særlig *"Gentester ved arvelig disposisjon for kreft"* i kapittel 6, som omhandler genetiske undersøkelser etter fødselen, som er relevant. I § 6-1 angis de ulike genetiske undersøkelser som omfattes av loven. Loven definerer imidlertid ikke nærmere hva som menes med genetiske undersøkelser. Helsetilsynet har i rundskriv IK-34/96 definert følgende medisinske undersøkelser som genetiske: genetisk utredning av familiær sykdom eller sykdomsdisposisjon, og alle typer analyser av menneskets arvestoff, både på nukleinsyre- og kromosomnivå, av genprodukter og deres funksjon, eller organundersøkelser, som har til hensikt å gi informasjon

om individets arveegenskaper. Denne definisjonen kan også omfatte kliniske undersøkelser.

Screening-undersøkelser er ikke særskilt regulert av bioteknologiloven. I hvilken utstrekning genetiske undersøkelser skal tillates i forebyggende hensikt er uklart da loven sier at genetiske undersøkelser bare skal anvendes til medisinske formål med diagnostiske og/eller behandlingsmessige siktemål, jf. § 6-2.

Det går et viktig skille mellom genetiske undersøkelser etter § 6-1 a) og § 6-1 b) til d). Det kreves ikke godkjenning etter bioteknologiloven § 8-1 av institusjoner som utfører genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose, jf. § 6-1 a), mens det kreves slik godkjenning for å utføre genetiske presymptomatiske undersøkelser (§ 6-1 b), genetiske prediktive undersøkelser (§ 6-1 c) og genetisk arvebærerdiagnostikk (§ 6-1 d), jf. § 6-3.

Genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose (§ 6-1 a) gjelder diagnostikk av pasienter med påvist eller mistenkt sykdom. Mistenkt sykdom anses å omfatte tilfeller der pasienten har symptomer eller tegn på sykdom. Det forhold at øvrige familiemedlemmer har symptomer eller tegn på sykdom, er alene ikke tilstrekkelig for å anse at en person har mistenkt sykdom. Undersøkelse av slike personer vil dermed enten være presymptomatiske eller prediktive.

I forhold til en del genetiske undersøkelser kan det være vanskelig å fastslå om undersøkelsen skal anses som en genetisk undersøkelse for å stille sykdomsdiagnose eller om undersøkelsen kommer under § 6-1 b) til d). Det vil for eksempel gjelde ved undersøkelse for arvelig brystkreft. Dersom en kvinne har brystkreft og det ved en gentest undersøkes om hun har mutasjon i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genet, kan det være naturlig å anse dette som diagnostikk siden hun allerede har kreft. Imidlertid vil et positivt funn være prediktivt for kreft i det andre brystet og i eggstokkene. Denne kvinnen vil i like stor grad ha behov for genetisk veiledning som andre som testes prediktivt, jf § 6-5. Men dersom undersøkelsen anses som diagnostisk, har hun ikke denne retten etter bioteknologiloven.

Lovens system medfører også at undersøkelse for en tilstand eller sykdom hos en person kan være sykdomsdiagnostikk, mens i forhold til en annen person vil en undersøkelse for samme tilstand eller sykdom være en presymptomatisk undersøkelse.

Bioteknologilovens sondringer i forhold til ulike genetiske undersøkelser skiller ikke mellom om det finnes behandlingsmuligheter eller ikke. I relasjon til § 6-1 er dette uten betydning for den lovmessige plassering av en genetisk undersøkelse. Hvorvidt det foreligger behandlingsmuligheter vil imidlertid kunne ha betydning i forhold til om undersøkelsen skal godkjennes dersom den faller inn under § 6-1 b) til d). Det vises i den sammenheng til Ot prp nr 37 (1993-94) s. 55 hvor det sies at

> «samfunnsmessige og etiske vurderinger skal ligge til grunn for godkjenning av nye typer undersøkelser/tester. Det bør vurderes hvilken nytte en slik undersøkelse kan ha for den enkelte, og hvorvidt det finnes behandlingsmuligheter for sykdommen».

Behandlingsmulighetene vil videre ha betydning i forhold til adgangen til å utføre genetisk undersøkelse på barn, jf. § 6-6 som fastslår at genetisk undersøkelse av barn ikke skal utføres før barnet er fylt 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet. Dersom tidlig diagnostikk er av vesentlig betydning

for bedring av prognosen, kan foreldrene kreve å få undersøkelsen utført. Genetisk undersøkelse for å stille sykdomsdiagnose er imidlertid tillatt å utføre også på barn.

Forut for enhver genetisk undersøkelse som faller inn under § 6-1 b) – d), skal det foreligge et skriftlig samtykke fra den person som skal undersøkes eller fra foreldre/foresatte dersom personen er under 16 år, jf. § 6-4. Resultatet av slike undersøkelser kan ikke registreres med mindre den opplysningene gjelder (eventuelt foreldre/ foresatte) har gitt sitt samtykke til dette. Dette innebærer at leger ikke fritt kan foreta de genetiske undersøkelser de selv finner medisinsk tilrådelig dersom pasienten ikke samtykker. Før vedkommende avgir samtykke, skal det være gitt omfattende genetisk veiledning, jf. § 6-5. Dette gir den enkelte et bedre grunnlag for å gi samtykke til at genetisk undersøkelse skal foretas. I følge forarbeidene forutsettes det at genetisk veiledning gis av personell med særlige kvalifikasjoner i medisinsk genetikk, for eksempel spesialister i medisinsk genetikk. Videre skal resultatet av en genetisk test meddeles av den eller de som har veiledet før og under undersøkelsen. Det skriftlige samtykket og resultatet av den genetiske undersøkelsen skal vedlegges vedkommendes journal, jf. forskrift av 17. mars 1989 om leges og helseinstitusjons journal for pasient (se nedenfor).

4.2.2.6 Forbud mot bruk av genetiske opplysninger

§ 6-7 sier at det er forbudt å be om, motta, besitte eller bruke opplysninger om en annen person som er framkommet ved genetiske undersøkelser etter § 6-1 b) – d). Det er videre forbudt å spørre om slike undersøkelser har vært utført. Disse forbud gjelder ikke for helseinstitusjoner som er godkjent etter bioteknologiloven til å utføre slike undersøkelser eller leger som trenger opplysningene i diagnostisk og behandlingsmessig øyemed. Opplysningene kan videre brukes til forskningsformål under forutsetning av at den opplysningene gjelder har gitt samtykke til dette, jf. legelovens taushetspliktbestemmelser (se nedenfor).

I følge forarbeidene innebærer bestemmelsen et totalforbud mot all bruk av opplysninger om en persons arveanlegg når det gjelder offentlige myndigheter, nåværende og framtidige arbeidsgivere, utdanningsinstitusjoner, kredittinstitusjoner, pensjonskasser, forsikringsselskap eller andre institusjoner og liknende som har ønske om å få utlevert helseopplysninger. Et sentralt spørsmål i forhold til denne bestemmelsen er om den gir beskyttelse av alle genetiske opplysninger om en person, eller om den bare beskytter de opplysningene som er framkommet etter en genetisk undersøkelse. Forarbeidene synes å legge til grunn at bestemmelsen omfatter flere medisinske opplysninger enn det som følger direkte av ordlyden i bestemmelsen, da det omtales et generelt forbud mot bruk av genetiske *opplysninger*, uten krav til at de har framkommet ved en genetisk undersøkelse. Etter Statens helsetilsyns vurdering tilsier forarbeidene, lovens formål og reelle hensyn at § 6-7 gir et generelt forbud mot bruk av opplysninger om en persons arveegenskaper. Helsetilsynet har i brev av 6. mars 1997 bedt Sosial- og helsedepartementet ta standpunkt til denne fortolkningen. Departementet besluttet høsten 1997 å nedsette et statlig utvalg som skal se på forsikringsselskapenes bruk av helseopplysninger, herunder genetiske opplysninger sett i forhold til bioteknologilovens bestemmelser. Når utvalget har ferdigstillet sitt arbeid, vil departementet ta standpunkt til Helsetilsynets fortolkning. Utvalget skal framlegge en innstilling høsten 1999 med forslag til eventuelle lovreguleringer.

4.2.2.7 Oppsøkende genetisk virksomhet

Oppsøkende genetisk virksomhet reiser en rekke prinsipielle spørsmål og problemer av rettslig, medisinsk, etisk og politisk art. I forhold til det rettslige aspektet er det særlig bioteknologiloven og legeloven som har betydning. Det vil henvises til tilsvarende bestemmelser i forslaget til lov om helsepersonell m v, Ot prp nr 13 (1998-99).

Forholdet til oppsøkende genetisk virksomhet er ikke direkte regulert i bioteknologiloven da det i selve lovteksten ikke sies noe om slik virksomhet. I forarbeidene er det imidlertid gitt uttrykk for at helsevesenet ikke bør eller skal ha adgang til å drive noen form for oppsøkende virksomhet overfor slektninger med sikte på å tilby genetiske tester som kan gi informasjon om risiko for alvorlig sykdom i framtida. Denne uttalelsen i forarbeidene ble ikke fulgt opp med noe konkret lovforslag, og dermed foreligger det ikke lovhjemlet forbud mot oppsøkende genetisk virksomhet i bioteknologiloven.

Som hovedregel vil taushetsplikten være til hinder for at en lege kan oppsøke pasientens slektninger for å underrette om mulig risiko for sykdom, jf. legeloven § 31, første ledd (helsepersonelloven § 21). Det finnes imidlertid unntaksbestemmelser som kan medføre at opplysningene likevel kan gis til slektninger uten hinder av taushetsplikten. Dette gjelder først og fremst når pasienten samtykker i at opplysningene gis, jf. legeloven § 32 (helsepersonelloven § 22). Slikt samtykke må være informert, slik at pasienten forstår konsekvensene av å oppheve legens taushetsplikt og hvem som vil få opplysningene. Dersom samtykke ikke foreligger, gir legeloven § 31, 2. ledd anledning til å fravike taushetsplikten når det av særlige grunner kan anses rettmessig å meddele taushetsbelagte opplysninger (helsepersonelloven § 23 nr 4 gir anledning til å fravike taushetsplikten når tungtveiende private eller offentlige interesser gjør det rettmessig å gi opplysningene videre). Legeloven § 31, 2. ledd tolkes strengt, og kan neppe hjemle en generell adgang til å drive oppsøkende genetisk virksomhet. Hvorvidt det ved svært spesielle anledninger foreligger særlige grunner, må avgjøres etter en konkret helhetsvurdering der hensynet til slektningene må veies opp mot hensynet til pasientens ønske om taushet. Statens helsetilsyn har i rundskriv IK-7/98 skissert enkelte vurderingstema legen bør foreta i vurderingen av hvorvidt det foreligger særlige grunner i henhold til legeloven § 31, 2. ledd. (Helsepersonelloven § 23 nr 4 medfører ingen realitetsendring i forhold til gjeldende rett, men angir klarere den interesseavveining som skal foretas).

Når en pasient er død, er kravet til begrunnelse for å meddele taushetsbelagte helseopplysninger redusert til vektige grunner, jf. legeloven § 37 (helsepersonelloven § 24). Etter en konkret vurdering vil således bestemmelsen kunne gi adgang til å gi opplysninger om disposisjon for arvelig sykdom til avdødes slektninger. Heller ikke denne bestemmelsen hjemler noen mulighet til å drive systematisk oppsøkende genetisk virksomhet.

Statens helsetilsyn har i rundskriv IK-7/98 konkludert med at etter Helsetilsynets oppfatning setter legelovens taushetspliktbestemmelser ikke noe absolutt forbud mot oppsøkende genetisk virksomhet.

Stortinget har bedt regjeringen om å fremme forslag til endring i bioteknologiloven, slik at det blir adgang for leger til på visse vilkår å drive oppsøkende genetisk virksomhet.

4.2.3 Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin

Konvensjonen om menneskerettigheter og biomedisin (heretter bare kalt konvensjonen) ble vedtatt av ministerkomiteen i Europarådet 19. november 1996. Norge undertegnet konvensjonen 4. april 1997. Konvensjonen er enda ikke ratifisert av Norge, og er dermed ikke rettslig bindende i Norge. Men norske myndigheter vil, blant annet av politiske grunner, respektere konvensjonen. Norge vil derfor ikke fastsette regler (lover og forskrifter) i strid med konvensjonen eller følge en administrativ praksis som vil være i strid med denne.

Formålet med konvensjonen er å beskytte alle menneskers verdighet og identitet, og uten diskriminering garantere respekten for alles integritet og andre rettigheter og grunnleggende friheter i forbindelse med anvendelsen av biologi og medisin, jf. artikkel 1.

Konvensjonen inneholder minimumsregler. Dette innebærer at den ikke er til hinder for at individene gis flere og mer omfattende rettigheter enn de som måtte følge av konvensjonen. Konvensjonen består av 14 kapitler.

I forhold til gentesting og arvelig kreft, er det særlig kapittel IV, Menneskets arveanlegg, som er av betydning. Andre relevante kapitler i denne sammenheng er kapittel II, som handler om samtykke, kapittel III, som inneholder regler om privatliv og informasjon, og kapittel V, som gjelder vitenskapelig forskning.

Artikkel 10 (kapittel III) stiller krav til privatliv og rett til informasjon. For det første har enhver krav på respekt for privatlivet med hensyn til opplysninger om hans eller hennes helse. For det andre har enhver krav på å få kjennskap til alle opplysninger som samles inn om hans eller hennes helse. Likevel skal enkeltpersoners ønske om ikke å bli gjort kjent med disse opplysningene respekteres. Rettigheter vedrørende nevnte helseopplysninger, kan i unntakstilfeller i pasientens interesse begrenses ved lov.

Artikkel 11 (kapittel IV) inneholder krav til ikke-diskriminering, idet enhver form for diskriminering av en person på grunn av hans eller hennes genetiske arv er forbudt.

Artikkel 12 (kapittel IV) handler om prediktive genetiske tester. Tester som kan benyttes for å forutsi genetiske sykdommer, eller som tjener enten til å identifisere den testede som bærer av et gen som er ansvarlig for en sykdom, eller til å påvise en genetisk disposisjon eller mottakelighet for en sykdom, må bare utføres til helseformål eller til vitenskapelig forskning knyttet til helseformål, og under forutsetning av tilstrekkelig genetisk rådgivning.

4.2.4 Personregisterloven

Lov om personregistre m.m. gir regler om opprettelse og bruk av personregistre i både offentlig og privat sektor. Med personregistre menes registre, fortegnelser med mer der personopplysninger er lagret systematisk, slik at opplysninger om den enkelte person kan finnes igjen. Personopplysninger er i loven definert som opplysninger og vurderinger som direkte eller indirekte kan knyttes til identifiserbare enkeltpersoner, sammenslutninger eller stiftelser, jf. lovens § 1, 2. ledd. Registre som inneholder anonyme opplysninger, faller dermed utenfor personregisterlovens virkeområde. En anonym opplysning må verken være knyttet til navn, fødselsnummer eller andre kjennetegn som indirekte kan føre opplysningen tilbake til enkeltpersoner.

Personregisterlovens regler av betydning for opprettelse av helseregistre, er av to slag. For det første stiller loven i § 6 krav om at registrering av person-

opplysninger skal være saklig begrunnet ut fra hensynet til administrasjon og virksomhet i det organ eller foretak som foretar registreringen. Bestemmelsen gir uttrykk for et prinsipp om at bare relevante opplysninger skal kunne registreres. For det andre gir loven regler om plikt til å søke konsesjon for å opprette personregistre som ikke har særskilt lovhjemmel. Legers registre som ikke gjør bruk av elektroniske hjelpemidler, er unntatt fra konsesjonsplikten i forskrifter til personregisterloven. Bestemmelsen tar sikte på journaler som brukes i behandlingen.

Formålet med konsesjonsplikten er å sikre at hvert register blir vurdert ut fra personvernhensyn, og at det gis mulighet til å fastsette individuelt tilpassede vilkår. Ved avgjørelsen av om et personregister skal tillates etablert, skal det vurderes om opprettelse og bruk av registeret kan volde problemer for den enkelte som ikke kan løses tilfredsstillende ved å sette vilkår i konsesjonen, jf. § 10. I første omgang legger loven opp til at det er personvernhensyn som skal søkes fremmet ved konsesjonsordningen. Hvis det aktuelle registeret kan medføre problemer for personvernet, skal det foretas en interesseavveining hvor det vurderes hvorvidt problemene oppveies av hensyn som taler for at registeret blir opprettet. Dette vurderingstemaet legger en vid skjønnsmyndighet til Datatilsynet. Når det gjelder helseregistre, er det gjerne sterke hensyn til forebyggelse av sykdom som kan veie tyngre enn hensynet til personvernet.

I praksis er det svært sjelden en konsesjonssøknad ikke blir innvilget. Dette henger sammen med at adgangen til å sette vilkår for føringen og bruken av registeret har vist seg å være et egnet instrument til å redusere personvernproblemene knyttet til opprettelse av registre.

Sosial- og helsedepartementet holder på å utarbeide et forslag til en egen lov om helseregistre og elektronisk behandling av helseopplysninger (se *"Forslag til lov om helsepersonell m v"* i punkt 1.3.2.5).

4.2.5 Legeloven

(med henvisninger til tilsvarende bestemmelser i forslaget til helsepersonellov.)

4.2.5.1 Forsvarlig legevirksomhet

Forsvarlighetskravet i legeloven § 25 sier:

> «En lege plikter å utøve sin virksomhet forsvarlig. Han skal gjøre sitt beste for å gi sine pasienter kyndig og omsorgsfull hjelp. Han skal gi hver pasient de opplysninger han bør ha om sin helsetilstand og behandling. Såvidt mulig skal legen la pasienten selv medvirke ved behandlingen.»

Bestemmelsen framtrer som en faneparagraf i kapitlet om legenes plikter, og fastslår disse i generelle prinsipper som framtrer som rettslige standarder. Innholdet i bestemmelsene vil derfor endres både ved framskritt i medisinen og med skifte i verdioppfatninger. Blant annet vil legeforeningens etiske regler gi anvisning på hva god legeskikk tilsier.

Forslaget til helsepersonellov § 4 sier:

> «Helsepersonell skal utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet og omsorgsfull hjelp som kan forventes ut fra helsepersonellets kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig.

> Helsepersonell skal innrette seg etter sine faglige kvalifikasjoner, og skal innhente bistand eller henvise pasienter videre der dette er nødvendig og mulig. Dersom pasientens behov tilsier det, skal yrkesutøvelsen skje ved samarbeid og samhandling med annet kvalifisert personell. Ved samarbeid med annet helsepersonell, skal legen og tannlegen ta beslutninger i henholdsvis medisinske og odontologiske spørsmål som gjelder undersøkelse og behandling av den enkelte pasient. Departementet kan i forskrift bestemme at visse typer helsehjelp bare kan gis av personell med særskilte kvalifikasjoner.»

Bestemmelsens utforming er ny og innebærer en presisering av kravet til forsvarlig yrkesutøvelse. Det enkelte helsepersonells plikt til forsvarlig yrkesutøvelse må sees i sammenheng med den plikt helsetjenesten som sådan har til forsvarlig virksomhet etter forslag til lov om spesialisthelsetjeneste § 2-3. Forsvarlig virksomhet innebærer at helsetjenesten som tilbys må være forsvarlig og at arbeidsgiver har en plikt til å sørge for at de rutiner som etableres er forsvarlige. Plikten innebærer også at eier og ledelsen ved et sykehus har et ansvar for å legge forholdene til rette slik at det enkelte helsepersonell kan utføre sine oppgaver på en forsvarlig måte.

Bestemmelsens materielle innhold er i hovedtrekk en videreføring, generalisering og synliggjøring av gjeldende rett. Forslaget vil lovfeste en generell plikt til forsvarlighet for alt helsepersonell og presisere omfanget av plikten der det tidligere har vært tvil.

4.2.5.2 Taushetspliktreglene

Hovedregelen om taushetsplikt i legeloven er at legen skal iaktta taushet og hindre at andre får kjennskap til opplysninger om folks legems- og sykdomsforhold eller andre personlige forhold som han får kunnskap om under sin legevirksomhet. Taushetsplikten er således ikke bare en passiv plikt til å tie, men også en aktiv plikt til å hindre uvedkommende i å få tilgang til taushetsbelagt informasjon. Forsvarlig håndtering og oppbevaring av pasientopplysninger er en forutsetning for å etterleve den lovbestemte taushetsplikten. Taushetspliktbestemmelsen skal verne pasientens integritet og hindre at pasienter unnlater å oppsøke helsetjenesten ved behov for helsehjelp. Pasienter skal være trygge på at opplysningene ikke nyttes i andre sammenhenger.

Forslaget til helsepersonellov § 21 er en videreføring av legeloven § 31, 1. ledd og en kodifisering av praksis når det gjelder annet autorisert helsepersonell.

Legelovens bestemmelser om unntak fra taushetsplikten ved samtykke, når det av særlige grunner må anses rettmessig å gi opplysninger, i forhold til samarbeidende personell, opplysninger til sosial- og barnevernstjenesten og etter en persons død, er videreført i forslaget til helsepersonellov.

4.2.5.3 Journal

I følge legeloven § 43 plikter en lege å føre slike ordnede opptegnelser over sin virksomhet som orden og god legeskikk krever, og som er nødvendig for at han kan gi de meldinger og opplysninger som er pålagt i lov eller med hjemmel i lov. Han skal føre journal over hver enkelt pasient.

Departementet har gitt utfyllende regler om journalføring for de enkelte pasienter i forskrift av 17. mars 1989 om leges og helseinstitusjons journal for pasient.

Journalen skal føres og arkiveres slik at den til enhver tid raskt kan skaffes fram og opplysninger finnes på hensiktsmessig måte. Det framgår ikke uttrykkelig av forskriften at hver pasient bare skal ha *én* journal hos legen eller på helseinstitusjonen, men forskriftens ordlyd tolkes slik at pasientens journal skal inneholde *alle* opplysninger om undersøkelsesresultater og andre forhold som antas å være av betydning for diagnose, behandling eller prognose. Forskriften presiserer nærmere hva journalen minst skal inneholde.

Ved helseinstitusjon skal journalene ikke være tilgjengelige for flere av institusjonens personale eller i større utstrekning enn nødvendig av hensyn til behandling og pleie av pasientene og administrasjon av institusjonen. Edb-baserte journalregistre må ikke kobles med eksterne registre eller eksterne informasjonssystemer som inneholder personopplysninger, unntatt folkeregisteropplysninger fra den lokale kommunedatasentral. Kopling utover dette skal godkjennes av Datatilsynet.

Bestemmelsen om plikten til å føre journal i forslaget til helsepersonellov har en ny utforming, jf. forslagets § 39. Ansvaret for å nedtegne opplysninger knyttes til helsehjelp, og ikke som tidligere til profesjonsgruppene. Bestemmelsen sier at den som yter helsehjelp skal nedtegne eller registrere opplysninger som nevnt i § 40 i en journal for den enkelte pasient. § 40 stiller krav til journalens innhold. Den skal blant annet inneholde korrekte og fullstendige opplysninger om pasienten og helsehjelpen. I helseinstitusjoner skal det utpekes en person som skal ha det overordnede ansvaret for den enkelte journal, og herunder ta stilling til hvilke opplysninger som skal stå i pasientjournalen.

4.3 Økonomi og prioriteringer

4.3.1 Prioriteringer

4.3.1.1 Innledning

I NOU 1997:18 (Lønning II) [14] drøftes hvilke kriterier som bør være overordnede for prioriteringer i norsk helsevesen. Det er en nasjonal målsetting at helsetjenester skal fordeles rettferdig. Lønning II-utvalget foreslår at like pasient-tilfeller, så langt mulig, skal behandles likt. Det betyr at hvis en pasient får et tilbud, bør det være et mål å gi alle pasienter i samme situasjon et likeverdig tilbud. I de prioriteringskriterier som tidligere ble trukket opp i NOU 1987:23[15] , var spesielt tilstandens alvorlighetsgrad tillagt vekt. Nå understrekes det at det er tre kriterier som alle er relevante i prioriteringssammenheng:

- tilstandens alvorlighetsgrad;
- tiltakets nytte; og
- tiltakets kostnadseffektivitet.

Sammenliknet med tidligere retningslinjer, mener Lønning II at tiltakets nytte og kostnadseffektivitet må tillegges større vekt.

14. NOU 1997:18: «Prioriteringpå ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsevesen»
15. NOU 1987:23: «Retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste»

4.3.1.2 Prioriteringsgrupper

Lønning II-utvalget foreslår at det etableres representative faggrupper som skal gi anbefalinger om prioriteringer innenfor sine arbeidsfelt. Som et innspill til dette prioriteringsarbeidet, foreslås følgende inndeling av prioritetsgrupper:

- grunnleggende helsetjenester;
- utfyllende tjenester;
- lavt prioriterte tjenester; og
- tilbud som ikke hører hjemme innenfor det offentlig finansierte helsetilbud.

Begrepet *grunnleggende helsetjenester* (prioritetsgruppe I) innebærer de tjenester som tar sikte på å tilfredsstille grunnleggende behov: grunnleggende pleie og omsorg, lindrende behandling ved livets slutt, effektive tiltak ved livstruende tilstander og liknende. Dette er tiltak som uten videre bør ha høy prioritet, og det forutsettes at denne prioriteringsgruppa bare omfatter en begrenset rekke av tiltak. Bare de mest grunnleggende helsetjenester skal omfattes. Til gjengjeld bør de tilbys i et omfang som dekker behovet.

Lønning II sier videre at det i et velferdssamfunn er mange tjenester utover dette helt grunnleggende nivået som bør tilbys. Dette tilbudet er plassert i gruppa for *utfyllende tjenester* (prioritetsgruppe II). Denne gruppa dekker en omfattende rekke av tiltak. Men det er ikke opplagt at ressursene vil strekke til for å tilby disse fullt ut.

I tillegg er det enkelte tilbud med lav prioritet som befolkningen etterspør og som kan være nyttige medisinsk sett, men som det ikke er nødvendig at det offentlige har hovedansvaret for å finansiere (prioritetsgruppe III). Til sist er det tilstander og tiltak som ikke under noen omstendighet skal ha prioritet (prioritetsgruppe IV). Dessuten kan noen behandlingsformer defineres som utprøvende behandling. Dette er tiltak som har lovende effekt, men hvor den forventede nytte ikke er tilstrekkelig dokumentert. Dette tilbudet bør skilles ut som egen prioritetsgruppe, fordi utprøvende behandling som tar sikte på å avklare et tiltaks nytte må godkjennes og finansieres etter særskilte kriterier.

De strenge grensene som er trukket opp gjelder for prioritetsgruppe I (grunnleggende helsetjenester). Dette utelukker ikke at det bør gis tilbud på mindre streng indikasjon for prioritetsgruppe II (utfyllende tjenester). Definisjonen er veiledende i den forstand at de enkelte fagfelt må omsette de grensene som er trukket til medisinsk-faglige kriterier for valg av pasienter til riktig tiltak.

Prioritetsgruppe II er definert negativt i forhold til gruppe I og III, det vil si at denne gruppa inneholder tilstander og tiltak som ikke omfattes av gruppene I og III. Som hovedregel bør det foreligge kjent risiko for sykdomsutvikling eller manifest sykdom med betydelig prognosetap med henblikk på overlevelse og funksjonsnivå, og betydningsfull forventet nytte av tiltaket. Nytten må dessuten stå i et akseptabelt forhold til kostnadene. Lønning II har vært opptatt av å definere hvilke grupper som det offentlige bør ha et særlig ansvar for (gruppe I) og hvilke tilstander og tiltak det kan være legitimt å gi lav prioritet (gruppe III).

Når det gjelder prioritetsgruppe IV (tilbud som ikke skal finansieres av det offentlige), nevnes som eksempel oppsøkende risikojakt på friske personer uten kjent risiko, som visse typer prediktive genetiske tester. Slike tjenester

bør inntil videre ha null prioritet i den offentlige helsetjenesten. Et annet eksempel er ultralyd mer enn én gang i normale svangerskap.

Når det gjelder utprøvende behandling, sier Lønning II at slik behandling under visse forutsetninger bør være et statlig ansvar.

4.3.1.3 Kriterier for prioritering

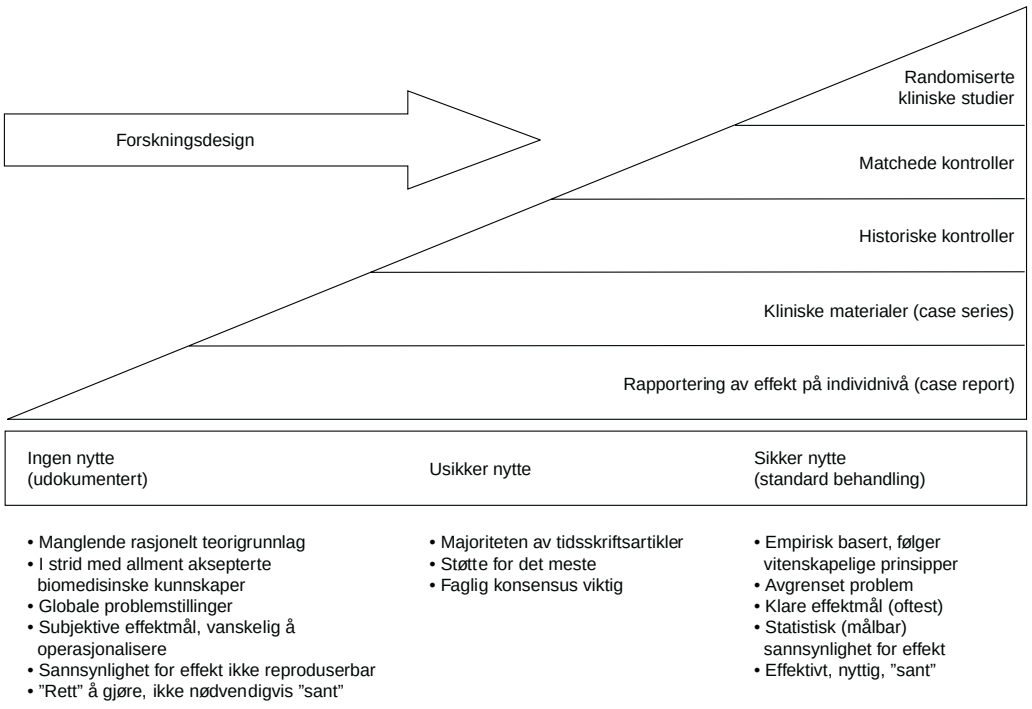
Prioriteringsrekkefølgen for ulike helsetiltak vil avhenge av hvilket prinsipp som anvendes. Her kan vi peke på fem alternativer (fra NOU 1997:18):

1. Prioritering etter alvorlighet (risiko for død eller funksjonstap, smerter, fysisk eller psykisk ubehag);
2. Prioritering etter effekt (økt sannsynlighet for overlevelse, fysisk eller psykisk funksjonsforbedring, smertereduksjon eller reduksjon av fysisk og psykiske plager);
3. Mest mulig helse for pengene (fordelingseffektivitet);
4. Prioritering etter alvorlighet gitt at kostnaden per reddet liv er mindre enn en nærmere bestemt øvre grense;
5. Mest mulig helse for pengene gitt at sykdommen tilfredsstiller en nedre grense for alvorlighet.

To hensyn er grunnleggende i vurderingen av hvorvidt handlinger kan begrunnes som rettferdige. De kan knyttes til henholdsvis en plikt- og rettighetsetisk tradisjon og en formålsetisk tradisjon (herunder utilitarismen som er vanlig i økonomisk teori – se også *"Etikk"* i punkt 4.1). Å handle riktig betyr i følge den første tradisjonen å handle ut fra forpliktende normer. Etter den andre tradisjonen skal handlinger begrunnes ut fra hvilke konsekvenser de har. Virkningene må vurderes i forhold til bestemte mål, og valget mellom handlinger skal skje ved at handlingene sammenliknes med hensyn til konsekvensene. Skillet mellom prinsipper knyttet til de to tradisjonene svarer også til skillet mellom handlinger som er mål i seg selv (er verdirasjonelle), og handlinger som er midler til å nå et annet mål (er formålsrasjonelle). Det kan hevdes at prioritering etter tilstandens alvorlighetsgrad er et prinsipp som kan begrunnes plikt-etisk, mens nytte kan begrunnes nytte-etisk/utilitaristisk.

4.3.1.4 Kravet om dokumentert kvalitet og behandlingseffekt

Når prioritering etter forventet nytte skal vektlegges sterkere ved vurdering av prioritet, stilles det store krav til vurdering av dokumentasjonens kvalitet. Et avgjørende krav til en helsetjeneste hvor medisinske tiltak skal være vitenskapelig velbegrunnet, er at tiltakene skal være dokumentert eller dokumenterbare. At et tiltak skal være *dokumentert,* innebærer at man skal ha sikkerhet for at tiltaket har ønsket innvirkning på den tilstand man søker å påvirke. At et tiltak skal være *dokumenterbart,* betyr at det må være mulig å etterprøve om tiltaket har effekt på den aktuelle tilstanden. Effektbegrepet har flere dimensjoner, og hvilke resultatmål en velger og hvordan behandlingseffektene vurderes, har økonomiske konsekvenser.



Figur 4.2 Det medisinske dokumentasjonshierarkiet

Medisinsk kunnskap varierer i grad av dokumentasjon. Dokumentasjonen av forskjellige behandlingstiltak kan graderes på en skala som går fra ikke-dokumentert nytte til dokumentert sikker nytte (se figur 4.2). Mellom disse to ytterpunktene er det en stor gråsone der nytteverdien av behandlingen er usikker. Effekt av behandling oppnådd i grupper av pasienter behandlet på en enhetlig måte, gir relativt pålitelig informasjon Men først når ei behandlingsgruppe (for eksempel ei gruppe gitt en ny behandling) sammenliknes med tilsvarende pasienter gitt en annen behandling, enten tidligere (såkalte historiske kontroller), eller samtidig («matchede» kontroller), kan forskjeller avklares. Den beste måten å studere nye behandlingsformer på, er i form av såkalte randomiserte kliniske studier. Kunnskapsbasen som ligger til grunn for behandling med «sikker nytteverdi», er som figuren viser omfattende. Spørsmålet blir hvilke krav vi skal stille til innføringen av ny behandling.

Når det gjelder bruk av gentesting innenfor vårt aktuelle fagområde, er man såvidt tidlig i den medisinske fagutvikling at dokumenterte effekter av tiltaket, eksempelvis målt i antall nye leveår, ikke er dokumentert.

4.3.2 Metoder for økonomisk evaluering av helsetiltak

4.3.2.1 Innledning

I økonomisk teori er man opptatt av å få mest mulig nytte eller velferd («utility») ut av de ressurser man har. Jo mer effektivt man bruker ressursene, desto flere pasienter kan gis et tilbud innenfor en gitt budsjettramme. I en rekke land er derfor kostnadseffektivitet et sentralt kriterium ved prioritering mellom forskjellige helsetiltak, og dette kriteriet er også introdusert i NOU 1997:18. Her vil vi gi en kort skisse over sentrale metoder, begreper og prinsipper i økonomisk evaluering av helsetiltak.

Hensikten med å gjøre økonomiske analyser, er å få oversikt over hvilke alternative muligheter som finnes for helsetiltak innenfor gitte økonomiske rammer. Dermed er målsettingen å gi bedre informasjon i beslutningstakingen. Vi skal imidlertid være klar over at analysene ikke erstatter verdibaserte valg, etiske grunnregler, klinisk skjønn eller sunn fornuft. Andre faktorer slik som likhet, rettferdig fordeling, tilgjengelighet og individuelle preferanser må også legges til grunn.

Samfunnsøkonomiske kostnad-effekt-beregninger reiser mange problemer både av praktisk og teoretisk art. Dette kan for eksempel gjelde komplisserte tekniske prosjekter eller såkalte rettighetsorienterte reformer, der det er uvisst hvor mange personer som vil påberope seg nye rettigheter. Disse problemstillingene er spesielt drøftet i NOU 1997:27.[16] I en kostnad-effekt-analyse verdsettes alle effekter i kroner. Kroneverdiene brukes så til å veie betydningen av de ulike konsekvensene mot hverandre. Dersom man legger sammen den beregnede verdien av alle konsekvenser ved ett tiltak og summen blir positiv, sier man at tiltaket er *samfunnsøkonomisk lønnsomt.*

Vanligvis settes verdien av et tiltak lik det befolkningen er villig til å betale for å oppnå tiltaket. Samfunnsøkonomisk lønnsomhet betyr dermed at befolkningen til sammen er villige til å betale minst så mye som tiltaket faktisk koster. I økonomisk teori finnes det ingen generelt akseptert (objektiv) metode for å måle og sammenlikne nytte mellom personer. Kostnad-effekt-analyser kan derfor ikke gi noe objektivt svar på hvilke hensyn som bør veie tyngst når det for eksempel er interessemotsetninger mellom grupper i befolkningen.

4.3.2.2 Ulike analysemetoder

Det er fire former for økonomisk evaluering av helsetiltak som regnes for mest vanlig (NOU 1997:18): (1) *cost-minimisation*-analyse, (2) *cost-effectiveness*-analyse, (3) *cost-utility*-analyse og (4) *cost-benefit*-analyse.

(1) Kostnads-minimeringsanalysen (cost-minimisation analysis) blir gjerne regnet som den enkleste formen for økonomisk evaluering av helsetiltak. Metoden går ut på å finne hvilket, av to eller flere likeverdige behandlingsalternativer, som er rimeligst. Med likeverdig menes at alternativene gir det samme medisinske resultat. Arbeidet med en kostnads-minimeringsanalyse vil normalt bestå av to hovedelementer: (a) identifisering av terapeutisk ekvivalente behandlingstilbud og (b) identifisering og tallfesting av kostnader. En sentral forutsetning for en cost-minimisation analyse er at terapeutisk ekvivalens virkelig er slått fast og dokumentert. En kostnads-minimeringsanalyse kan medføre omfattende krav til innhenting av informasjon, men den kan også være den av de fire metodene for økonomisk evaluering av helsetiltak som er enklest å utføre. For eksempel kan helsepersonell ved helseinstitusjoner foreta denne type undersøkelser gjennom prissammenlikninger av alternative preparater som helsearbeideren har erfaring med. Ellers kan slike analyser bestå av relativt enkle overslag over kostnadene ved ukomplisert behandling som gir samme resultat.

(2) Kostnads-effektivitetsanalysen (cost-effectiveness analysis) benyttes dersom ett mål for effektivitet utrykker det relevante utfall av behandling, og dersom ulike behandlingsmetoder medfører ulik sannsynlighet for at utfallet nås.

16. NOU 1997:27: «Nytte-Kostnadsanalyser. Prinsipper for lønnsomhetsvurderinger i offentlig sektor».

De marginale medisinske forbedringer ved en ny medisinsk teknologi relateres til de økte kostnader den genererer i forhold til en annen aktuell terapi.

(3) QALY-analysen (cost-utility analysis) anses gjerne som en spesialvariant av kostnads-effektivitetsanalysen. Metoden regnes som den mest omfattende metode for økonomisk evaluering av helsetiltak. Forskjellen mellom kostnads-effektivitetsanalysen og QALY-analysen ligger i metoden man bruker til å måle de medisinske resultatene eller nytten av behandling. I en kostnads-effektivitetsanalyse fokuseres det på ett bestemt mål på effektivitet, for eksempel kostnader per hofteleddsutskifting. Ved bruk av QALY-metoden måler man nyttegevinsten i form av økt livskvalitet og/eller overlevelse gjennom en indeks som er konstruert for formålet, det vil si et flerdimensjonalt mål for nytten av behandling. Det mest kjente resultatmålet i forbindelse med måling av livskvalitet er kvalitetsjusterte leveår vunnet, eller QALY(s) – quality adjusted life years (saved). Resultatene av en QALY-analyse uttrykkes ofte i kostnader per kvalitetsjusterte leveår vunnet.

QALY-metoden er den eneste metoden som gjør det mulig å veie sammen flere dimensjoner av helsegevinst i ett felles mål samtidig. Grunnen til at man ønsker å bruke livskvalitet som resultatmål, er at et behandlingstiltak ofte har flere formål og gir flere forskjellige former for medisinsk gevinst. Grunnen til å vektlegge livskvalitet kan også være at behandling ofte ikke påvirker selve sykdommen eller sykdomsutviklingen nevneverdig. Dette gjelder for eksempel på kreftområdet.

(4) Kostnads-nytteanalysen (cost-benefit analysis) går ut på at den økonomiske verdien av en medisinsk gevinst og behandlingskostnadene tallfestes og veies opp mot hverandre. Ethvert tiltak hvor kroneverdien av den medisinske nytten overstiger kroneverdien av de medisinske kostnadene, bør ut fra denne logikken gjennomføres. Ved valg mellom flere behandlingsformer hvor nytten er større enn kostnaden, velges den behandlingsform som medfører størst differanse mellom nytte og kostnader. I utgangspunktet kan kostnadsnytteanalysen være relativt omfattende. På grunn av vanskeligheter med å regne om ulike medisinske nytteaspekter til kroner og ører, vil man ofte måtte nøye seg med mer begrensede analyser. I praksis vil cost-benefit-analyser derfor være av mer begrenset art enn både kostnads-effektivitetsanalysen og QALY-analysen.

4.3.2.3 Hovedelementer i økonomisk evaluering av helsetiltak

Uansett valg av metode er det nødvendig å være klar over problemene ved alle former for økonomisk evaluering av helsetiltak. Dette er særlig knyttet til hvilket *perspektiv* analysen skal ha, hvordan man skal vurdere og behandle *indirekte økonomiske gevinster* ved at folk kommer tilbake i arbeid, hvordan man kan hente inn *klinisk grunnlagsdokumentasjon*, og hvordan *usikkerheten og tidsperspektivet* i analysene skal behandles.

Den største utfordringen ved økonomisk evaluering av helsetiltak, er hvordan man skal kvantifisere de nødvendige grunnlagsdataene som kostnader og medisinske konsekvenser av forskjellige helsetilbud. I gjennomføringen av økonomiske analyser av helsetiltak går det således et skille mellom hvorvidt et helsetilbud er dokumentert gjennom vitenskapelig kontrollerte kliniske studier eller ikke. Kvaliteten på helseøkonomiske undersøkelser vil ikke være bedre enn kvaliteten på de medisinske grunnlagsdataene.

4.3.3 Eksempler på kostnadsberegning av gentesting for arvelig kreft

4.3.3.1 Innledning

Hovedutfordringene innenfor dette området er diskutert i NOU 1997:20 (Norsk kreftplan). Her pekes det på at helsegevinst knyttet til kreftomsorg kan måles i økt levetid (redusert dødelighet) eller i økt helserelatert livskvalitet. I kreftbehandling vil en ofte måtte veie en mulig gevinst opp mot en ulempe (bivirkning, risiko for komplikasjon). Dette kompliserer valg og vurderinger, og bringer inn etiske overveielser når de vitenskapelige data skal omsettes i praktisk handling. I Norsk kreftplan diskuteres videre behandlingseffekt/resultatmål og velferd, levekår og livskvalitet. Kreftplanen inneholder også en generell diskusjon om effektmål i kreftbehandlingen.

I Kreftplanen sies det at behandling uten sikker nytte er i strid med viktige elementer i helseøkonomisk tankegang om at behandlingen må være effektiv (nyttig) og at det må være et rimelig forhold mellom kostnad og nytte. Spørsmålet reiser også viktige etiske og juridiske problemstillinger. Behandling for «håpets skyld» uten en objektiv nytte må kalles udokumentert behandling, selv om det gis innen det offentlige helsevesenets ramme (se figur 4.2). Det sies videre at det er et uavklart spørsmål om det er «rett» å gi behandling der effekt mangler, med mindre det er tatt stilling til de mange og vanskelige prioriteringsspørsmål dette reiser.

Gentesting som helsetiltak for å forebygge arvelige kreftsykdommer, reiser spesielle utfordringer for kostnad-effekt-vurderinger, siden populasjonene i utgangspunktet er små. I praksis er dette et spørsmål om effekt av tidlig diagnostikk og behandling. Det antas at tidlig diagnose som gevinst ved gentester ikke er et mål i seg selv, dersom ikke tidlig diagnose også medfører høyere forventet levealder (ved behandling) eller annen åpenbar gevinst for pasientene.

4.3.3.2 Prinsipp for kostnad-effekt-beregning av gentesting for arvelig kreft

I prinsippet kan vi tenke oss følgende illustrasjonstabell (tabell 4.1) som angir hvilken informasjon som kan legges til grunn for eventuelle beregninger av kostnad og effekt/nytte.

Tabell 4.1: Informasjon som kan legges til grunn ved kostnad-effekt-beregning for arvelig kreft

Arvelige kreftlidelser	Tidsperspektiv	Risikofordeling[1]	Forventet økning i levealder[2]	Kostnad for ulike tiltak[3]	Kostnadseffektbrøk[4]
Brystkreft					
Eggstokkreft					
Tykktarmkreft					
Prostatakreft					
Andre					

1) Risikofordeling innen diagnosegruppene: Antall personer disponert for utvikling av lidelsene; pasienter og friske familiemedlemmer (potensielt syke?).
2) Sannsynligheter for at tidlig diagnose øker forventet levealder (antall per år x tidsperiode). Spørsmålet er også om kostnadene skal diskonteres ned til nåverdi (kostnader i

dag ved framtidige tiltak).
3) Hvilke kostnader er relevante for hvilke diagnoser? Gjennomsnittsantakelser for hvert tiltak: kostnader ved forundersøkelser, testing, oppfølging? Rådgivning, psykososiale tiltak? Disse tiltakene kan sammenliknes med kostnader forbundet med ikke-gentesting.
4) Her kan en eventuelt bruke «kostnad per statistisk sparte leveår».

Beregning av effekt

I regneeksempelet nedenfor er det ikke gjort konkretiseringer av gentestenes og kontrollenes effekt i form av eksempelvis nye leveår. Vi viser her til *"Genetisk testing av barn"* i punkt 7.2.1.3 som gir en kvalitativ vurdering av nytten av gentester. Utvalget finner det vanskelig å kvantifisere effekten av virksomheten på en så konkret måte at man kan beregne kostnader per nye leveår. Derfor er det ikke foretatt beregning av kostnad-effekt-forholdet i vårt materiale. I stedet refererer vi nedenfor til en relevant rapport fra Skottland.

4.3.3.3 Forutsetninger for kostnadsberegning ved gentester for arvelig kreft

Det er meget vanskelig å beregne de faktiske kostnader ved gentesting og kontrollopplegg for arvelig kreft. Det krever store mengder detaljert kunnskap som er problematisk å framskaffe retrospektivt. Slike beregninger vil derfor ikke bli gjort her. Som alternativ kan bruk av eksempler gi en informativ illustrasjon av de kostnadene som trengs for å vurdere kostnader ved en virksomhet.

En forutsetning for at et eksempel skal være informativt, er at premissene som legges til grunn både er dekkende for virkeligheten og etterprøvbare. Dessuten bør det velges typiske tilfeller. Det man kommer fram til, er gjennomsnittskostnader som ikke avspeiler den store variasjon som faktisk finnes. De premisser som er valgt her, er ikke noen fasit. Andre beregninger vil kunne gi andre resultater. De eksemplene som vises, er uttrykk for de premisser som utvalget har funnet mest dekkende.

Slike eksempler kan være rimelig dekkende for en gjennomsnittspasient og for mindre grupper. En skjevhet i eksemplene kan derimot slå for sterkt ut dersom de brukes som grunnlag for totalutgifter for virksomheten.

Klinisk virksomhet

En mulighet er å beregne all medgått tidsbruk for forskjellige fagpersoner i den kliniske virksomhet og angi timepris. En slik timepris tar utgangspunkt i direkte klientkontakt. I tillegg kan påregnes usikkerhet (eksempelvis 10%). I tillegg kommer også indirekte klientarbeid. I bemanningsanalyser (eksempelvis pleietyngdemålinger) har det vært vanlig å anta at det går med minst 40% av timetida til slik indirekte, pasientrelatert virksomhet. Medgått tid er framkommet etter drøfting med fagpersoner som er ansvarlig for de ulike aktivitetene. De kostnadene som er referert i regneeksempelet nedenfor, er knyttet til selve den klientrettede virksomheten (direkte og indirekte klienttid). Kostnadsanalyser i sykehus viser at lønnsutgiftene utgjør ca. 70% av de samlede kostnadene. For å få et mer korrekt bilde av sykehusets kostnader ved gentesting og kontrollopplegg, vil det være rimelig å anta at lønnskostnadene utgjør 70% og at det tilkommer 30% andre direkte og indirekte kostnader (forbruksvarer, materiell, renhold etc.). Dette er premisser som er spesifisert i vedlegg 3.

En type beregninger av relevante utgifter for virksomheten er imidlertid allerede gjort i forbindelse med refusjonene fra folketrygd/fylke. Disse er ment å skulle uttrykke de faktiske kostnader som skal refunderes. Takstene er lett tilgjengelige. Spørsmålet er om refusjonstakstene fra fylke og trygd samlet er dekkende for de faktiske utgiftene. Generelt varierer dette en god del. De refusjonstakster som ligger til grunn for regneeksempelet nedenfor (spesifisert i vedlegg 3) har vært drøftet med aktuelle fagpersoner og funnet adekvate i den sammenheng de brukes her.

Laboratoriekostnader

Utgiftene til laboratorie-analyser varierer sterkt med metode og omfang av mutasjoner. Det valg som er gjort her, omfatter analyse av 9 enkeltmutasjoner i *BRCA1*-genet som samlet dekker minst 20% av alle mutasjoner i vårt land, sannsynligvis nær 50% i visse geografiske områder (Sørvestlandet). Dette tilsvarer dagens analysetilbud ved Haukeland Sykehus. Andre laboratorier tilbyr andre analyser med annen metode, annen dekning av mutasjoner, og andre kostnader (se *"Metoder som brukes til gentesting i dag"* i punkt 6.3).

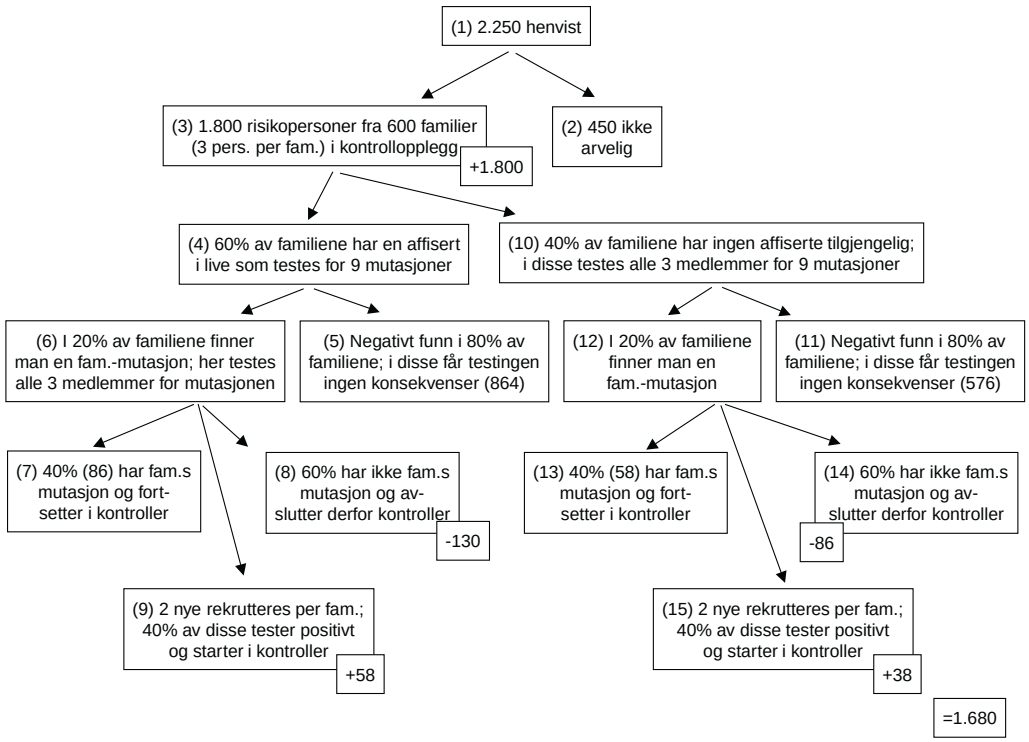
Refusjonstakster fra folketrygd/fylke er lagt til grunn for laboratorieutgiftene. Også her er disse ment å skulle dekke selvkost. Takstene kan brukes på noe forskjellig måte. Utvalget legger til grunn prisen for isolering av DNA fra blod og pris for PCR-analyse for én kjent mutasjon multiplisert med 9. Dersom et større antall mutasjoner blir analysert, kan vår framgangsmåte gi en for høy pris. De takster som er brukt, er drøftet med laboratorie-ansvarlige og funnet adekvate for vårt formål.

Andre forutsetninger for regneeksemplet

- Regneeksemplet tar utgangspunkt i risikopersoner fra familier med opphoping av bryst- og/eller eggstokkreft.
- «Affisert person» vil i denne sammenheng være ensbetydende med person som har brystkreft og/eller eggstokkreft.
- Regneeksemplet tar utgangspunkt i at risikopersoner som følger kontrollopplegg, fordeles på 2/3 mammografi og kliniske brystkontroller ved kirurgisk poliklinikk og 1/3 mammografi og gynekologisk poliklinikk (se *"Tilbud til familier med opphoping av bryst- og/eller eggstokk kreft"* i punkt 3.3.4.1).
- I følge bioteknologiloven § 6-5 skal det ved genetiske undersøkelser etter fødselen (§ 6-1 bokstav b til d) gis omfattende genetisk veiledning før, under og etter undersøkelsen.
- I eksemplet forutsetter vi også at alle som får tilbud om gentest, ønsker å la seg teste.
- Tilleggsundersøkelser for kontrollopplegget, som for eksempel ultralyd av brystene, er ikke inkludert i regneeksemplet. Slike undersøkelser kan endre kostnadene betydelig.
- Utgifter til klientenes reise tur/retur er ikke inkludert.
- Regneeksemplet forutsetter dagens teknologi, og at man leter etter kjente norske mutasjoner i *BRCA1*.
- Forsknings- og utviklingskostnader er ikke tatt med. Kostnader ved kompetanseoppbygging/vedlikehold og utdanning er heller ikke inkludert.

4.3.3.4 Regneeksempel på kostnader ved bruk av gentester blant personer med risiko for bryst- og eggstokkreft

I dette eksemplet følger vi en årskohort fra en medisinsk-genetisk enhet gjennom 15 år. Tallene i parentes viser til de ulike trinn i flytskjemaet i figur 4.3. Anslåtte kostnader er listet opp nedenfor, og det er nærmere redegjort for den enkelte utgift i vedlegg 3.



Figur 4.3 Flytskjema som viser personflyten i regneeksemplet i teksten. Regnestykket viser hvor mange som går inn og ut av kontrollopplegg.

Vi tar utgangspunkt i en årskohort på 2.250 personer som er henvist til medisinsk-genetisk enhet med mistanke om arvelig bryst-/ eggstokkreft (1). Dette tallet ligger trolig ikke så langt unna det virkelige antallet personer som årlig henvender seg eller blir henvist til norske, medisinsk-genetiske enheter med spørsmål om arvelig bryst-/eggstokkreft. Vi antar at ca. 20% (450 personer) ikke innfrir kriterier for mistanke om arvelig bryst-/eggstokkreft (2). Disse blir derfor ikke inkludert i kontrollopplegg, men vi antar at halvparten av dem får genetisk veiledning.

Dermed står vi igjen med 1.800 personer som i utgangspunktet inkluderes i kontrollopplegg (3). Videre antar vi at disse 1.800 fordeler seg på 600 forskjellige familier, det vil si tre risikopersoner i hver familie.

Erfaringsmessig viser det seg at omkring 60% av familiene har en affisert (syk) i live. Disse affiserte personene vil bli testet for 9 kjente mutasjoner (4). Vi antar at vi ikke finner noen mutasjon i 80% av familiene; disse til sammen 864 personer fortsetter i kontrollopplegg (5).

Det gjøres derimot positive funn i ca. 20% av familiene (denne andelen varierer i virkeligheten litt fra strøk til strøk i landet). Det vil si at vi finner en mutasjon som kan gi sykdom hos 72 personer. Disse 72 personene blir fulgt opp med veiledningstimer. Dernest tester man deres slektninger (3 per familie) for familiens mutasjonen (*6*).

40% eller til sammen 86 personer tester positivt for familiens mutasjon, og fortsetter derfor i kon-trollopplegg eller får tilbud om et mer adekvat opplegg (*7*). Når vi bare tester førstegradsslektninger, forventer vi 50% positive funn (fordi det er snakk om autosomal dominant arv, jf. *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1), men i praksis testes som regel også noen litt fjernere familiemedlemmer.

60% eller 130 personer vil teste negativt, og disse vil kunne «sjekkes ut» av kontrollopplegget (*8*).

Imidlertid kan vi regne med at mutasjonsfunn i en familie også genererer nye familiemedlemmer til gentesting. Vi tenker oss at det rekrutteres 2 nye familiemedlemmer per «positive familie». Her vil dette utgjøre 144 personer (2 x 72) , og av disse vil 40% (58 personer) teste positivt for familiemutasjonen og inkluderes i kontrollopplegget (*9*). De som tester negativt for familiemutasjonen, vil ikke bli inkludert.

40% av de opprinnelig 600 familiene har ikke har affiserte familiemedlemmer tilgjengelige for gentest. Dette dreier seg om 240 familier. Vi tester derfor alle 3 personer i hver familie for de 9 kjente mutasjonene (*10*).

Som før antar vi at vi ikke finner noen mutasjon i 80% av familiene (*11*). De til sammen 576 personene som tilhører disse familiene fortsetter i kontrollopplegget. I 20% av familiene finner vi derimot en mutasjon (*12*).

I disse «positive familiene» antar vi, som før, at 40% av medlemmene tester positivt for familiens mutasjon og derfor fortsetter i kontrollopplegget, eller går over i et mer adekvat opplegg (*13*). Det dreier seg i dette tilfellet om 58 personer.

60% eller 86 personer vil derimot ikke ha arvet familiens mutasjon og kan derfor avslutte kontroller (*14*).

Som før antar vi endelig at det rekrutteres 2 nye personer til gentest per «positive familie». 40% av disse, her 38 personer, tester positivt og får tilbud om kontrollopplegg (*15*). De øvrige får ikke noe slikt tilbud.

Av de opprinnelige 1.800 personer som startet i kontrollopplegg, går altså 1.584 personer fortsatt til kontroller etter en runde med gentesting, mens 216 personer er tatt ut av kontrollopplegget som en følge av gentestingen. Dessuten har gentest-opplegget medført at vi har identifisert 96 nye høyrisikopersoner som har fått tilbud om kontrollopplegg. Summen blir 1.680 personer i kontrollopplegg.

De samlede utgifter gjennom 15 år for denne virksomheten, dersom vi antar at alle 1.800 risikopersoner følger kontrollopplegget det første året, men at bare 1.680 følger kontrollopplegg de neste 14 år, er anslått i tabell 4.2. Grunnlaget for de enkelte summene stammer hovedsakelig fra Rikstrygdeverkets refusjoner og er nærmere spesifisert i vedlegg 3. I tabell 4.3 er kostnadene for kontroller av den samme årskohorten gjennom 15 år *uten bruk av gentester* anslått.

Tabell 4.2: Kostnader ved kontrollopplegg og gentesting for en årskohort på 2.250 personer fulgt i 15 år (se vedlegg 3 for detaljer). Kroner

Veiledning av 225 personer (halvparten av de ikke-arvelige tilfellene) (*2*)[1]	316.575
Veiledning av 1.800 risikopersoner (*3*)	2.532.600
Kontroller for 1.800 personer det første året	1.918.800
Gentest for 9 mutasjoner av 360 syke (*4*)	2.167.560
Veiledning av de 72 positive	59.904
Gentest m/ veil. av deres 3 x 72 = 216 slektninger (*6*)	453.816
Gentest m/ veil. av 2 x 72 = 144 nye rekrutter (*9*)	302.544
Gentest m/ veil. av alle 3 x 240 = 720 uten syke slektninger tilgjengelig (*10*)	4.335.120
Gentest av 2 x 48 = 96 nye rekrutter (*15*)	201.696
Kontroller for til sammen 1.680 personer de 14 neste år	25.072.320
Samlede kostnader over 15 år ved bruk av gentesting	37.360.935

1) Tallene i parentes viser til trinnene i "" i figur 4.3

Tabell 4.3: Kostnader ved kontrollopplegg for en årskohort på 2.250 personer fulgt i 15 år (se vedlegg 3 for detaljer). Kroner

Veiledning av 225 personer (halvparten av de ikke-arvelige tilfellene) (*2*)[1]	316.575
Veiledning av 1.800 risikopersoner (*3*)	2.532.600
Kontroller for 1.800 personer i 15 år	28.782.000
Samlede kostnader over 15 år uten bruk av gentester	31.631.175

1) Tallene i parentes viser til trinnene i "" i figur 4.3

Den aktuelle virksomheten koster i følge disse beregningene omkring kr 37,4 millioner ved bruk av gentester og omkring kr 31,6 millioner uten bruk av gentester. Gentestingen medfører altså merutgifter på omkring kr 5,8 millioner over 15 år for den aktuelle kohorten.

Regneeksempelet viser dessuten blant annet at:

- det er relativt dyrt å lete etter mutasjoner i familier uten noen syke tilgjengelig;
- den viktigste fordelen ved bruk av gentester er at kontrollopplegget i større grad inkluderer de rette personene (det vil si de som er mutasjonsbærere). I regneeksempelet ekskluderes 216 personer uten mutasjon fra kontrollopplegget, mens 96 nye inkluderes;
- en høyere funnrate enn 20% vil kunne endre bildet vesentlig, spesielt med tanke på hvor mange som kan ekskluderes fra kontrollopplegget; og
- kontrollopplegget utgjør en relativt stor del av totalutgiftene, merkostnadene ved bruk av gentester er relativt små.

Noen av gentestingens umiddelbare praktiske konsekvenser er listet i tabell 4.4.

Tabell 4.4: Noen umiddelbare, praktiske følger av gentester

	Negativt funn	Positivt funn
Personer med bryst- og/eller eggstokkreft:	Dersom man ikke finner noen av de kjente mutasjonene, får dette ingen praktisk betydning for pasienthåndteringen i dag.	Finner man en av de kjente mutasjonene, får dette følger både for pasienten og vedkom mendes nære slekt. Dersom den affiserte f.eks. har hatt brystkreft, og man finner en mutasjon i *BRCA1*, må vedkommende tilbys kontroller av det gjenværende bryst og eggstokkene. Eventuelt bør man diskutere kirurgisk fjerning av eggstokkene ved 40-45 års alder. I den nære familie kan man nå tilby gentest. Man kan teste friske personer i familien opp mot den identifiserte mutasjon. Risikopersoner må få etablert adekvat opp følging. Ved mutasjonsfunn i *BRCA1* i fami lien, betyr dette både bryst- og eggstokk-kontroller.
Risikoperson uten affisert familiemedlem tilgjengelig	Dersom man ikke finner en av de kjente mutasjonene, får dette ingen praktiske konsekvenser i dag.	Finner man en av de kjente mutasjonene, får dette konsekvenser både for den som er blitt testet og vedkommendes nære familie. Kon trollopplegg fortsetter, man må forsikre seg om at dette er adekvat. Ved mutasjon i *BRCA1* bør kirurgisk fjerning av eggstok kene diskuteres. Andre personer i familien, som ønsker å la seg teste, vil bli undersøkt for familiens mutasjon. Øvrige risiko personer i familien må tilbys adekvat kon trollopplegg.
Risikoperson med kjent muta sjon i familien	Dersom man ikke finner familiens mutasjon vil man kunne avslutte kon trollopplegg for risikopersoner (med enkelte unntak). Vedkommende oppmuntres til å følge vanlige anbefalinger fra helsevesenet (f.eks. selvundersø kelse av brystene og mammografi-screening fra 50 år).	Finner man familiens mutasjon, fortsetter kontrollopplegget, og man forsikrer seg om at dette er adekvat. Ved mutasjon i *BRCA1* diskuteres kirurgisk fjerning av eggstokker ved passende alder (40-45 år).

4.3.3.5 Andre økonomiske beregninger for kostnad og effekt av kontrollopplegg for arvelig kreft

Cancer Genetics Services i Skottland har i en rapport fra 1998 beregnet antatte kostnader og gevinst ved kontrollopplegg for arvelig kreft.[17] Beregningene er gjort for risikopersoner identifisert ved hjelp av familiehistorie, og inkluderer ikke bruk av gentester. Rapporten fører evalueringen helt fram til kostnad per vunnet leveår for de store kreftformene. Kostnadene omfatter helseinformasjon og opplæring av primærhelsetjenesten for å identifisere risikofamilier (lave), merutgifter til etablering av enheter for medisinsk genetikk, kontrollopplegg og behandling. Nytten måles i antall liv vunnet og i antall leveår vun-

17. Cancer Genetics Services in Scotland. Report by the Priority Areas Cancer Team/Genetics Sub-Committee of the Scottish Cancer Co-ordinating and Advisory Committee. Department of Health, The Scottish Office, June 1998

net, men rapporten peker på at også økt pasientinformasjon, bedret livskvalitet og stans av unødig behandling inngår som nyttige effekter av tilbudet.

Opplegget som den skotske rapporten anbefaler, har detaljer som avviker fra det vi har i vårt land, men skulle i grove trekk være sammenliknbart. Risikopersoner (fra en befolkning på vel 5 millioner) henvises til en av fire regionale medisinsk-genetiske enheter. Disse foretar genetisk utredning og veiledning, og henviser eventuelt videre til kontrollopplegg.

Prisene per år for kontrollopplegget er for bryst kr 3,5 millioner (for 8.700 personer), for tykk- og endetarm kr 8,1 millioner (for 4.500 personer) og for eggstokker kr 4,9 millioner (for 4.800 personer). Med dette programmet anslår rapporten at 6 liv reddes per år fra brystkreft; 20 per år for tykk- og endetarmkreft og 3-6 per år for eggstokkreft. Prisen per reddet liv antas for brystkreft å være kr 576.000, for tykk- og endetarmkreft kr 405.000 og for eggstokkreft mellom kr 816.000 og kr 1.630.000. Kostnader per vunnet leveår ble beregnet til kr 57.000 for brystkreft, kr 47.000 for tykk- og endetarmkreft og mellom kr 94.000 og kr 190.000 for eggstokkreft. Dette viser at det er store forskjeller på kostnadseffektiviteten for de ulike kreftformer.

De totale kostnader for det foreslåtte kontrollopplegget ligger på kr 20,4 millioner per år, etter at opplegget er kommet godt i gang. De første år vil de årlige kostnadene være vesentlig lavere og hovedutgiften vil falle på de medisinsk-genetiske enhetene. Men etter hvert vil kontrollopplegget legge beslag på hovedkostnadene.

Kostnadene til kontrollopplegget er høyere enn i vårt regneeksempel (ovenfor), men antall pasienter er også vesentlig høyere. Regneeksemplet fulgte bare ei årsgruppe, uten å beregne økning ved at nye årskull kommer til. Kostnader forbundet med bruk av gentesting for å identifisere høyrisikopersoner, er ikke omtalt i den skotske rapporten. Denne finner risikopersoner gjennom familiehistorie.

Ved Seksjon for medisinsk genetikk, Det Norske Radiumhospital, har ei gruppe forskere utført beregninger av kostnader per vunnet leveår ved to forskjellige strategier for arvelig bryst-/eggstokkreft. Den ene strategien identifiserer risikopersoner ved hjelp av familiehistorie alene, den andre ved å ta utgangspunkt i gentesting av syke med bryst- eller eggstokkreft. Undersøkelsen er ennå ikke publisert, og det vil i følge to av forfatterne kunne bli foretatt omfattende endringer i resultatene.[18]

4.3.4 Oppsummering av kostnadsforholdene

De kostnadsberegninger som er beskrevet ovenfor, er svært forskjellige. Vår beregning tar utgangspunkt i en årskohort med personer som er henvist til medisinsk-genetisk enhet med mistanke om arvelig bryst-/eggstokkreft. Ved å gjøre en rekke eksplisitte forutsetninger, har vi kommet fram til en antatt totalsum for kontrollopplegget på kr 37,4 millioner for de 15 årene. Den skotske rapporten omfatter bare personer identifisert via slektshistorien og inkluderer ikke bruk av gentester, men fører evalueringen et stykke lenger enn vår beregning, nemlig til kostnad per vunnet leveår. Beregningene foretatt ved Radiumhospitalet inkluderer til dels gentestvirksomheten, men da i

18. Pål Møller og Ketil Heimdal: «Hvordan bør gentestvirksomheten organiseres for å nå flest mulig høyrisikopersoner i Norge, og kostnadsvurdering av dette». Konsulentuttalelse til utvalget (april 1999)

sammenheng med en spesiell strategi (som er en annen enn den som står beskrevet i *"Arv og kreft – en virkelighetsbeskrivelse"* i kapittel 3).

Ingen av disse arbeidene vil derfor direkte kunne gi oss svar på hvilke gjennomsnittskostnader per år den samlede virksomheten på det aktuelle området koster. For å kunne anslå slike gjennomsnittskostnader, må vi gjøre en del forutsetninger og slik estimere en totalkostnad per år. Denne kostnaden vil representere driftskostnader for allerede eksisterende virksomhet. Vi gjør her følgende forutsetninger:

- Anta at gjennomsnittskostnaden for personer henvist for arvelig bryst-/eggstokkreft er kr 2,5 millioner per år. Dette er et anslag basert på tabell 4.2.
- Dersom vi velger gjennomsnittskostnaden for det 7. året (av de 15 årene for årskohorten), antar vi at dette vil gi i årskostnad kr (2,5 x 7) millioner = kr 17,5 millioner. (Kostnadene akkumuleres fordi nye årskohorter kommer til hvert år.)
- Anta at kontrollkostnader for personer henvist for de andre kreftformene tilsvarer kr 17,5 millioner. Summen for kostnader forbundet med kontroll for alle kreftformer blir da per år kr 35 millioner.
- Vi legger et usikkerhetspåslag 20%.
- Samlet gjennomsnittlig årskostnad for det 7. året, som vi her antar er et gjennomsnittsår, kan da svært anslagsvis beregnes til (35+7) = kr 42 millioner.

Det må presiseres at denne summen er et anslag for en gjennomsnittlig årskostnad i et 7. år. I dette ligger det innbakt en ekspansjon i forhold til dagens aktivitet. Vi kan derfor anta at driftsutgiftene per i dag ligger vesentlig under den anslåtte summen på 42 millioner, uten at det er mulig å angi dagens utgiftsnivå. Utvalget har derfor tatt høyde for at det i årene framover vil bli en økende etterspørsel etter gentesting innenfor hele kreftområdet. På den andre siden vil også rekrutteringen til gentester før eller siden stabilisere seg, etter hvert som større deler av risikopopulasjonen fanges inn.

Det må også understrekes at det kan følge en rekke faktiske besparelser med denne typen virksomhet som her ikke er tatt med.

Vi har ovenfor ikke regnet med kostnader for forskning, utviklingsarbeid, kompetanseoppbygging, utdanning av kvalifisert helsepersonell, vedlikehold eller reinvestering i nytt utstyr/bygninger. Nasjonal kreftplan (St prp nr 61 (1998-99)) foreslår kr 20 millioner per år til dette feltet. Utvalget vil anta følgende fordeling:

Tabell 4.5:

Kompetanseoppbygging og utdanning, inkludert forsknings- og utviklingsarbeid	kr. 12 mill.
Utstyr	kr 5 mill.
Bygningsmessige tiltak (kr 20.000 per ^{2})	kr 2 mill.
SUM	kr 20 mill.

Kapittel 5

Reguleringer og utredninger i andre land og i internasjonale organer

5.1 Avgrensing

I utvalgets mandat heter det at «utvalget skal gjøre rede for tilsvarende utredningsarbeid som kan ha betydning for utvalgets vurderinger i andre land samt i internasjonale organer som Verdens helse-organisasjon, Europarådet og EU». Det finnes relativt få utredningsarbeider som behandler gentesting i forbindelse med kreftsykdommer spesifikt, men mange som behandler gentesting generelt. Utvalget har derfor i denne del av mandatet langt på vei valgt å se bort fra hvorvidt kreft eksplisitt er tema.

Det er ofte vanskelig og lite hensiktsmessig å skille mellom en utredning og dens resultat i form av lovendringer og andre anbefalte tiltak. Utvalget finner det derfor i det følgende naturlig ikke bare å fokusere på utredninger, men også i noen grad på rett og praksis i forbindelse med gentesting.

I dette kapitlet gis derfor først en beskrivelse av utredningsarbeid, lovgivning og praksis vedrørende gentesting i enkeltland som det er naturlig å sammenlikne seg med, og dernest en oversikt over internasjonale retningslinjer på feltet som er vedtatt eller under utarbeidelse. Valg av land og utredninger er ellers bestemt av hva utvalget har funnet relevant og interessant i forhold til norske forhold og utvalgets mandat for øvrig.

På noen få unntak nær, er kun offentlige utredninger beskrevet i det følgende. Det finnes et stort antall uttalelser og anbefalinger fra internasjonale og nasjonale interesseorganisasjoner som er utelatt her.

I beskrivelsen av den enkelte utredning er det lagt vekt på etiske problemstillinger.

5.2 Sverige

5.2.1 Utredninger

Det er i Sverige gjort flere større utredningsarbeider av relevans for genetisk testing. Blant disse står tre offentlige utredninger sentralt – en om genteknologi og etikk generelt, en om anvendt genteknologi, og en om genteknologi i arbeidslivet.

5.2.1.1 Gen-etikk

Først og fremst blant de svenske utredningene var den som førte fram til lag om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar (genteknikk-loven). Komiteen som laget utredningen, Gen-etikkomiteen, avga innstilling i november 1984.[19]

Gen-etikkommittén bygger først en generell etisk plattform gjennom en analyse av normene og vurderingene i sentrale internasjonale og nasjonale

19. SOU 1984:88: Genetisk integritet. Betänkande av Gen-etikkommittén.

dokumenter. Plattformen består av et humanistisk menneskesyn – som forutsetter mennesket som fritt, selvstendig, i stand til å ta til seg informasjon og fatte beslutninger – kombinert med ideen om menneskeverdet: mennesket har en verdi i seg selv som er uavhengig av dets øvrige egenskaper og ytre betingelser. Fra denne plattformen trekker komiteen andre prinsipper og konklusjoner av mer direkte betydning for den medisinske genetikk. Enkelte av konklusjonene fremmes av komiteen som *etiske retningslinjer* som skal ivaretas av regionale forskningsetiske komiteer. To av retningslinjene har å gjøre med gentesting av fødte mennesker:

- Helseundersøkelser vedrørende genetiske sykdommer, kan utføres i form av DNA- eller RNA-analyse dersom undersøkelsen har en klar, medisinsk motivert målsetting og dersom den innsamlede genetiske informasjon er gjenstand for en effektiv beskyttelse.
- Registrering, lagring og anvendelse av genetisk informasjon om individer skal være medisinsk motivert, og personens samtykke skal innhentes. Informasjonen kan ikke utleveres uten et samtykke fra vedkommende innhentet i betryggende former.

På andre områder foreslår komiteen direkte lovregulering:

- Teknikker som gir innsyn i enkeltgener skal bare anvendes til diagnostiske eller liknende formål dersom Socialstyrelsen (tilsvarende det norske Helsetilsynet) har gitt tillatelse til det. Socialstyrelsen samrår seg med Arbetarskyddsstyrelsen (tilsvarende Arbeidsdirektoratet) i saker som berøres av arbeidsmiljøloven.
- Genetisk diagnostikk utført ved hjelp av slike teknikker, kan ikke utføres på den som ikke har gitt skriftlig samtykke til det.
- Det kan settes vilkår for tillatelse til å drive slike undersøkelser, og tillatelsen kan tilbakekalles.

Disse konklusjonene, og komiteens øvrige vurderinger, ble stort sett lagt til grunn for lovforslaget som ble vedtatt seks år senere. På enkelte punkter avvek imidlertid loven fra komiteens innstilling. Det viktigste avviket var kanskje at komiteen hadde foreslått at *alle* typer genetiske undersøkelser skulle kreve godkjennelse fra Socialstyrelsen, mens loven som ble vedtatt bare krevet godkjennelse ved *allmenne* helseundersøkelser (screening; se *"Lov om genteknikk"* i punkt 5.2.2.1). Leger og medisinske sentre kan dermed fritt tilby enkeltpasienter som på eget initiativ oppsøker dem, en gentest. Til grunn for den svenske ordningen ble lagt at det i et etisk perspektiv går et skarpt skille mellom undersøkelser som har kommet i stand på den enkeltes eget initiativ og de som helsevesenet har tatt initiativet til.

5.2.1.2 Genteknikk og patenter

Utredningen *Genteknik – en utmaning,* som ble avgitt i 1992, konsentrerte seg om teknologiens anvendelse på planter og dyr.[20] Men i omtalen av genteknikk-loven gjorde utredningen oppmerksom på det smutthull som kunne oppstå fordi bare DNA- og RNA-analyse er spesifisert i loven, mens analyser av genprodukter (proteiner) kan brukes i samme øyemed. Siden loven den gang var såpass ny, anbefalte beredningen ingen lovendringer, men rådet Stat-

20. SOU 1992:82: Genteknik – en utmaning. Betänkande av Genteknikberedningen

ens medicinsk-etiska råd og Genteknikнämnden til å være spesielt oppmerksomme på problemet.

Genteknikberedningen behandlet også spørsmålet om patent på biologisk materiale og konkluderte med at det verken er eller bør være tillatt å patentere mennesker, fostre, befruktede egg, kjønnsceller eller menneskelige organer. Imidlertid åpner utvalget for patentering av *gener* i visse tilfeller, for eksempel gener som koder for hittil ukjente kjemiske forbindelser som kan utnyttes industrielt. Heller ikke modifiserte menneskelige gener bør etter utvalgets syn utelukkes fra patentsystemet. Dog foreslås det at søknader om patent på levende organismer og gener forelegges Genteknikнämnden til uttalelse, slik at etiske hensyn i noen grad overvåkes.

5.2.1.3 Genetisk informasjon

Utredningen om medicinska undersökningar i arbetslivet avga innstilling i april 1996.[21] Den inneholdt et eget kapittel om genteknikk som blant annet slo fast at mulighetene for bruk av gentester til å forutsi kommende yrkesskader og -sykdom per i dag er små. Men dette utgjør i følge utredningen ingen garanti for at genetiske undersøkelser ikke kan brukes til å sortere ulike individer. Dessuten går utviklingen raskt på genteknologiens område, og det er vanskelig å slå fast at det som er vanskelig i dag ikke er enklere i morgen. Utredningen anså – av etiske grunner – at en arbeidsgiver ikke bør kunne kreve avlagt genetisk test av en arbeidssøker og foreslo derfor at gentester forbys i arbeidslivet.

I Departementspromemorien *Genetisk integritet – hvem har rätt at använda information från genetiska undersökningar* (Ds 1996:13) foreslår det svenske Socialdepartementet en lov om genetisk informasjon. I følge forslaget skal tredjepart ikke få benytte informasjon som har framkommet ved genetiske undersøkelser. Forslaget har vært ute på høring, og departementet forbereder en proposisjon til Riksdagen.

5.2.2 Rett og praksis

5.2.2.1 Lov om genteknikk

Sveriges lag om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar (SFS 1991:114) dekker et smalere felt enn den norske bioteknologiloven. I hovedsak vedgår den bare gentester i snever forstand (DNA- og RNA-analyser), og selv innenfor dette feltet er det langt færre typer tester som faller inn under den svenske loven enn under den norske.

I følge § 1 i lag om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar, kreves det særskilt tillatelse fra Socialstyrelsen for å ta i bruk gentester – det vil si undersøkelser av menneskelig arvemateriale ved hjelp av DNA- eller RNA-analyse – ved allmenne helseundersøkelser. Med allmenne helseundersøkelser forstås samlede undersøkelser av større eller mindre menneskegrupper eller kategorier av mennesker. En rekke kriterier må være oppfylt for at en helseundersøkelse skal omfattes av den svenske lovens bokstav. I et av forarbeidene til loven (Prop. 1990/ 91:52) heter det at

> «Krav på tillstånd gäller alltså situationer där ett antal människor i en grupp eller kategori i ett sammanhang och på initiativ från hälso- och

21. SOU 1996:63: Medicinska undersökningar i arbetslivet. Betänkande av Utredningen om medicinska undersökningar i arbetslivet

> sjukvården skall genomgå undersökning av arvsmassan med användning av genteknik i form av DNA eller RNA-analys för att kunskap skall erhållas om deras gener och vad dessa säger om risk eller förutsättning för viss sjukdom eller skada. Utanför lagens tillståndskrav faller t.ex. genetisk undersökning med genteknik som avser endast någon eller några få enskilda personer.»

Lovens § 2 angir hvilke kriterier Socialstyrelsen skal legge til grunn for tillatelser som faller inn under § 1: Sykdomsforholdene det søkes kunnskap om, må være av alvorlig art, og kunnskapen som framkommer skal være av «spesiell betydning» for helseomsorgen. Dette innebærer blant annet at det skal kunne tilbys behandling for de tilstander undersøkelsen måtte avdekke. Dersom formålet med undersøkelsen derimot er sortering, klassifisering eller vurdering av mennesker, eller dersom det er fare for at den kan virke slik, skal tillatelse ikke gis. Tillatelse til genetiske undersøkelser av arbeidstakere skal bare gis dersom det er nødvendig for å ivareta arbeidstakernes rettigheter etter arbeidsmiljøloven.

Det er ikke nødvendigvis bare offentlige institusjoner som skal kunne gis tillatelse til å drive gentester ved allmenne helseundersøkelser, men Socialstyrelsen må sørge for at innsyns- og kontrollmulighetene er tilstrekkelige. Om nødvendig kan det stilles vilkår for tildelingen av tillatelse, og tillatelsen kan trekkes tilbake dersom vilkårene brytes (§ 3). Ved vurdering av søkere skal det gis særlig akt på hvorvidt det kan antas at *beskyttelsen* av undersøkelsesdeltakernes genetiske egenskaper blir tilfredsstillende (§ 2). Deltakelse i undersøkelsene skal være frivillig, og personer som undersøkes skal ha gitt skriftlig samtykke (etter § 5). Et lovforslag om genetisk informasjon er under utarbeidelse i Socialdepartementet.

Per november 1998 hadde ingen søkt Socialstyrelsen om tillatelse til å drive den type helseundersøkelse som loven omtaler.

5.2.2.2 Rådgivende og overvåkende organer

Statens medicinsk-etiska råd ble oppnevnt av regjeringen som et frittstående organ i 1985. Rådet skal belyse medisinsk-etiske spørsmål utfra et overordnet samfunnsperspektiv og gi råd i slike saker – først og fremst til regjering og riksdag. Det består av en ordfører, representanter fra de politiske partiene og sakkyndige. Det medisinsk-etiske råd sorterer administrativt under Socialdepartementet og bistår Socialstyrelsen med å overvåke medisinsk-etiske spørsmål i forbindelse med gentesting.

I tillegg finnes det i Sverige, som i Norge og Danmark, regionale forskningsetiske komiteer. Komiteene skal blant annet vurdere hvorvidt ulike forskningsprosjekter er i overensstemmelse med Helsinkideklarasjonen. I likhet med de medisinsk-etiske råd er disse komiteene kun rådgivende.

Gentekniknämnden ble dannet i 1980 (da under navnet «Delegationen för hybrid-DNA-frågor»). Den skal i følge sitt mandat fremme en etisk forsvarlig og sikker anvendelse av genteknologien, slik at uønskede virkninger for menneskers og dyrs helse, og for miljøet, unngås. Nemnda skal følge utviklingen på det genteknologiske området og overvåke de etiske spørsmålene. Den fyller således flere av de samme funksjonene som Bioteknologinemnda her i landet (se *"Bioteknologinemnda"* i punkt 1.3.3).

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har i oppdrag kritisk å granske de metoder som benyttes innenfor sykeomsorgen. Dette innebærer i følge mandatet at nye medisinske metoder over hele landet systematisk skal

underkastes vurderinger av medisinsk, økonomisk, sosial og etisk art. SBU var inntil 1992 knyttet direkte til regjeringen, men fikk fra da av en frittstående myndighet. Den tilsvarer det norske Senter for medisinsk metodevurdering som ble etablert høsten 1997.

5.3 Danmark

5.3.1 Utredningsarbeid

5.3.1.1 Det etiske råd

Danmark har lovfestet et eget forum for utredningsarbeid om biomedisinsk etikk. Det etiske råd ble opprettet ved lov av 1987 og skal være et rådgivende organ for helsemyndighetene og Folketinget om etiske forhold i forbindelse med biomedisinsk forskning. I tillegg skal det fremme den offentlige debatt om slike forhold. I følge dets hjemmel skal det i sitt virke bygge på den forutsetning at menneskelivet begynner ved befruktningen. Mye av vekten i rådets utredningsarbeid ligger derfor på spørsmål knyttet til fosterdiagnostikk og abort, men rådet har også vurdert en lang rekke andre biomedisinske problemstillinger. Særlig relevante for denne utredningen, er redegjørelsene om henholdsvis personopplysninger og genetisk screening.

Utover det arbeid som Det etiske råd har gjort, er det publisert få danske utredninger om gentesting.

Beskyttelse av personopplysninger

I 1992 utga Det etiske råd redegjørelsen *Beskyttelse af følsomme personopplysninger specielt med henblik på genetiske oplysninger.* Redegjørelsen behandler rettssituasjonen i Danmark spesielt, og etiske problemstillinger mer generelt. Til grunn for de sistnevnte ligger, i følge rådet, først og fremst ideen om den personlige integritet, det vil si individets rett til beskyttelse mot andres inngrep. Denne står ofte i veien for enkelte av forskningens og helsevesenets helt sentrale oppgaver. Enkelte vil, i følge rådet, hevde at dette er to hensyn som må veies opp mot hverandre. Rådet legger tvert imot til grunn at den personlige integritet er en absolutt og ukrenkelig rett som må beskyttes mot samfunnets og forskningens interesser. Det enkelte individ, og bare det, kan tilstå andre retten til opplysninger om ham selv.

Når individet således avgir følsom informasjon om seg selv, bør dette skje på grunnlag av informasjon om hvilke opplysninger som avgis og hvem de avgis til, hva opplysningene skal brukes til og hvordan de vil bli registrert, oppbevart og eventuelt gitt videre.

Spesielle retningslinjer bør gjelde for oppfordringer til avgivelse av følsomme personopplysninger (for eksempel fra forskere eller myndigheter). Oppsøkende genetisk virksomhet bør for eksempel, etter rådets syn, ikke finne sted.

Genetisk screening

Det etiske råds redegjørelse *Genetisk screening* (1993) peker på, for det første, at spesielle etiske problemer oppstår i forbindelse med screening generelt, fordi det innebærer helseundersøkelser som den enkelte ikke selv har tatt initiativet til. Fra samfunnets og myndighetenes synsvinkel kan dette være en rasjonell måte å forebygge eller kartlegge sykdom og å planlegge helsepoli-

tikken på. Fra individets synsvinkel er screening et langt mer sammensatt tiltak. For det andre innebærer *genetisk* screening mer spesielle problemer, som for eksempel at testene avslører sykdomsanlegg og ikke bare sykdom; at «funn» ikke bare berører individet men også hans eller hennes slektninger.

På grunn av kompleksiteten i screening-problematikken, anbefaler rådet at hvert enkelt screening-prosjekt gis en individuell vurdering før det iverksettes. Hvert enkelt prosjekt må bygge på et «offentlig iverksatt pilotprosjekt» som på forhånd bedømmes og i etterkant evalueres av Den sentrale vitenskapsetiske komite (se nedenfor) og Det etiske råd.

Henvendelsen til potensielle deltakere i et screening-prosjekt bør oppfylle visse minimumskrav; blant annet må det opplyses om undersøkelsens formål, begrensninger, fortolkningsmuligheter, handlingsmuligheter ved positiv test, etiske aspekter, eventuell oppbevaring av opplysninger og biologisk materiale, genetikk, metodens feilbarlighet, eventuelle bivirkninger og, sist, men ikke minst, betydningen testresultatet kan ha for slektninger.

Screeningen bør følges opp ved at det bygges opp kunnskap om sosiale konsekvenser, deltakeres reaksjon på henvendelsen og på testresultatene, omgivelsenes (herunder arbeidsplassens) reaksjon og rekkevidden av eventuelle bifunn.

5.3.1.2 Høringsuttalelser

Som rådgiver for myndigheter og politikere, har Det etiske råd også utgitt mer formelle høringsuttalelser, blant annet om patent på bioteknologiske oppfinnelser og forsikringsselskapers bruk av genetiske opplysninger.

Rådets høringsuttalelse om biopatenter kom i stand som et svar på et direktivforslag fra EU-kommisjonen (KOM (97) 446). I direktivets artikkel 7 het det at alle søknader om patent på bioteknologiske oppfinnelser – menneskelig materiale inkludert – skulle være gjenstand for en etisk vurdering foretatt av ei gruppe rådgivere. Det etiske råd fant at forslaget ikke i tilstrekkelig grad sikret at etiske hensyn ble ivaretatt, blant annet fordi det var uklart hva slags myndighet og sammensetning rådgivergruppa skulle ha.

I en høringsuttalelsen om forslag til endring i *Lov om forsikringsaftaler,* framholdt rådet blant annet at omgang med sensitive personopplysninger burde styres av prinsippet om den personlige integritet. I dette la man, for det første, at den som søker om pensjon eller forsikring, bør ha rett til ikke å vite om egne sykdomsdisposisjoner. For det andre pekte rådet på at en eventuell positiv gentest dels kan være beheftet med stor usikkerhet, og dels at disposisjonen bare i enkelte tilfeller bryter ut i sykdom. Derfor burde genetisk informasjon verken kunne forhindre eller fordyre tegning av pensjon eller forsikring. Den eneste måten å unngå dette på, er, etter rådets syn, ved å forby forsikringsselskaper å be om eller bruke genetiske opplysninger. I mangel av et slikt forbud kan nemlig forsikringsselskapene kreve opplysninger fra den enkelte forsikringstaker, som derved i realiteten er tvunget til å dele opplysninger om sitt arvemateriale.

5.3.2 Rett og praksis

Danmark har ingen samlet lovgivning som regulerer bioteknologiens anvendelse på mennesker. Landet har imidlertid en rekke lover som mer eller mindre direkte berører feltet. I Folketingets behandling av Europarådskonvensjonen om biomedisin og menneskerettigheter (se under) pekes det for

eksempel på at *Lægelovens* § 6, stk. 2 og 3, regulerer pasientens rett til informasjon og samtykke under behandling. Dersom det ikke er grunn til å anta at det strider mot pasientens ønske, har han eller hun rett til informasjon om tilstand og behandlingsmuligheter. Legen kan ikke innlede eller fortsette behandling mot pasientens vilje.

5.3.2.1 Biomedisinsk forskning

Lov om et videnskabsetisk komitesystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter sier blant annet at ethvert biomedisinsk forskningsprosjekt som innebærer forsøk på fødte så vel som ufødte individer, skal anmeldes til, og bedømmes av, en regional vitenskapsetisk komite. I bedømmelsen skal komiteen blant annet påse at risiko forbundet med prosjektet ikke er uforsvarlig stor; at forsøkspersonenes eller pasientenes skriftlige og informerte samtykke vil bli innhentet; at dette samtykket kan trekkes tilbake; at det opplyses om eventuelle private, økonomiske bidragsytere; og at prosjektets formål og metodikk holder god vitenskapelig standard (§ 8). En sentral vitenskapsetisk komite koordinerer arbeidet i de regionale komiteer. For øvrig skal de vitenskapsetiske komiteene følge den løpende utvikling innenfor biomedisinsk forskning og virke for utbredelsen av kunnskap om etiske problemer forbundet med den.

Så snart en medisinsk metode er etablert og ikke lenger kan ansees som forskning, faller dens anvendelse ikke lenger inn under loven om det vitenskapsetiske komitesystem. Fra dette tidspunkt er bioteknologi generelt, og gentesting spesielt, likestilt med og underlagt den samme lovgivning som all annen medisin. Det innebærer at det langt på vei er opp til enkeltpersoner og -institusjoner hvorvidt genetisk testing skal tilbys brukere eller ikke.

5.3.2.2 Genetiske opplysninger

Lov om brug av helbredsoplysninger m.v. på arbejdsmarkedet forbyr arbeidsgiver, eller andre som opptrer i dennes sted, å innhente, motta eller bruke opplysninger som har til hensikt å belyse arbeidstakers risiko for sykdom (§ 2, Stk. 4). Mer generelt er det lovens formål «at sikre, at helbredsoplysninger ikke uberettiget anvendes til at begrænse lønmodtageres muligheder for at opnå eller bevare ansættelse». Loven gjelder eksplisitt også genetiske opplysninger. Gjennom *Lov om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser* ble det forbudt for forsikringsselskaper og pensjonskasser å anmode om, innhente, motta eller bruke opplysninger som kan belyse en persons arveanlegg eller sykdomsrisiko.

5.4 Island

5.4.1 Lovreguleringer

Tidlig i 1999 vedtok Alltinget på Island et lovforslag som muliggjør opprettelsen av en sentral database med individbaserte helseopplysninger fra mange ulike primærkilder. Ingen offentlig utredning gikk forut for lovforslaget, men forslaget var, i dets endelige utforming, en revidert og moderert utgave av forslag som forelå våren 1998. Revisjonen bygget blant annet på den debatt som oppstod i kjølvannet av det første forslaget.

5.4.1.1 deCode Genetics

Bakgrunnen for at lovforslaget kom i stand var først og fremst aktivitetene til genteknologi-selskapet *deCode Genetics*. deCode ble etablert i 1996 med det formål for øye å kartlegge gener som disponerer for sykdom (inkludert visse kreftformer), ved hjelp av studier av den islandske befolkning. Islands befolkning er spesielt gunstig som studieobjekt for den genetiske forskning av flere grunner; først og fremst fordi befolkningen er genetisk homogen. I en genetisk homogen populasjon er det langt større sjanse for at en genetisk forskjell mellom en frisk og en syk person er kausalt koplet til sykdommen, enn hva tilfellet er for en genetisk uensartet populasjon. En annen stor fordel med Island når det gjelder genetikk, er islendingenes store interesse for slektsgransking. På kort tid har deCode, med hjelp av lokale slektsgranskere, bygget opp et nasjonalt slektskartotek som går mange hundre år tilbake i tid. Fordelen med å ha et slikt kartotek, er at familietrær som er generert ved å sammenlikne genotyper (gensekvenser), kan verifiseres.

deCodes virksomhet har hittil hovedsakelig gått ut på å identifisere sykdomsgener med tanke på å utvikle tester og terapimuligheter. Loven som Alltinget vedtok, vedrører imidlertid en annen og nyere del av selskapets virksomhet. Det ønsker å bygge opp en database som skal inneholde anonymiserte opplysninger om hele befolkningens genmateriale, slektskapsforhold og fenotyper (de observerbare egenskaper hos en person). Tilgang til databasen skal kunne selges til interesserte.

5.4.1.2 Loven

Hovedpunktene i den islandske loven er følgende:

- Formålet er å muliggjøre opprettelsen av en anonymisert sentralbase med individbaserte helseopplysninger. I siste instans skal dette fremme helsen og bedre helsetjenesten gjennom bedret forebygging, diagnostikk, behandling og ressursforvaltning.
- Helseministeren skal godkjenne opprettelse og drift av databasen.
- Drift av databasen må tilfredsstille krav fra datatilsynet og gjeldende lover (blant andre lov om leger og lov om pasientrettigheter).
- Det enkelte individ kan nekte eller begrense overføringen av opplysninger om egen person.
- Driftstillatelse, som gir innehaveren enerett til den økonomiske gevinst ved salg av opplysninger fra databasen, gis etter søknad og kan gjelde i inntil 12 år. Dog har helsemyndighetene fri og gratis adgang til opplysninger som kan brukes til det offentlige helsevesenets beste.
- En offentlig *overvåkingsnemnd,* utpekt av helseministeren, overvåker at driften skjer i lovlige former, og rådgir dessuten myndighetene om hvordan de kan nyttiggjøre seg databasen.
- En annen, offentlig *vitenskapelig nemnd,* som også blir utpekt av helseministeren, regulerer forskeres adgang til opplysninger fra databasen. Slik adgang skal generelt innvilges.

5.5 Storbritannia

Det finnes i Storbritannia ingen lover som regulerer bruken av genetiske tester spesielt, utover de som gjelder for helsevesen, datasikkerhet etc. Det er imidlertid utarbeidet en rekke anbefalinger, dels på myndighetenes og dels på

berørte parters initiativ. Sentralt blant disse står de retningslinjene som rådgivende komiteer står bak. Per i dag finnes to offentlige rådgivende komiteer på feltet som begge er beskrevet under. I tillegg er ett uavhengig råd som har stått sentralt i den britiske offentlige debatt om gentester, kort beskrevet.

5.5.1 Advisory Committee on Genetic Testing (ACGT)

5.5.1.1 Mandat

Den konservative regjeringen i Storbritannia utnevnte i 1996 *Advisory Committee on Genetic Testing* (ACGT). Utnevnelsen kom like i kjølvannet av at det private laboratoriet University Diagnostics Ltd. hadde annonsert at det ville tilby tester for cystisk fibrose (en recessivt arvelig sykdom) direkte til britiske par. Blant ACGTs medlemmer finnes blant andre medisinere, genetikere, en etikkprofessor, en journalist, en sosiolog og en jurist. Komiteens mandat er

- å gi råd til regjeringen vedrørende utviklingen innenfor genetisk testing;
- å gi råd vedrørende etiske, sosiale og vitenskapelige aspekter ved genetisk testing; og
- å gi retningslinjer for produsenter og forhandlere av genetiske tester som særlig tar hensyn til produkteffektivitet og -informasjon.

ACGT har etablert to undergrupper. Den ene vurderer tilbud og salg av gentester direkte til publikum. Den publiserte høsten 1997 retningslinjer for dette feltet i en egen rapport. Den andre undergruppa vurderer spørsmål knyttet til genetisk testing for sykdommer som starter relativt sent i livet. Den publiserte sin rapport våren 1998.

5.5.1.2 Gentester tilbudt direkte til offentligheten

ACGT publiserte sin første rapport høsten 1997. [22] Rapporten behandler spørsmålet om hvorvidt laboratorier – det være seg offentlige eller private – bør kunne tilby gentester direkte til offentligheten («over disk», utenfor rammen av det offentlige helsevesen), og, i så fall, i hva slags former slik testing bør foregå.

Rådet understreker innledningsvis at genetiske tester skiller seg fra andre kliniske tester ved at testresultatet ikke bare angår den testede selv, men også hans eller hennes slektninger. I tillegg kan genetiske tester avdekke opplysninger om framtidige helseforhold. På grunn av dette må det også stilles andre krav til veiledningen i forbindelse med genetisk testing enn ved annen klinisk testing.

Rådet setter et hovedskille mellom tester som tar sikte på å avdekke hvorvidt en person er bærer av arvelige, recessive tilstander (for eksempel cystisk fibrose) på den ene siden, og tester for dominante, kromosomale eller multifaktorielle sykdommer (som kreft) på den andre. I følge rådet medfører tester av den første typen mindre problemer enn tester av den andre typen. Tester for bærertilstand har blant annet ingen direkte implikasjoner for individets helse. Rådet ser en begrenset plass for et tilbud om slike tester rettet direkte mot offentligheten, så framt visse retningslinjer blir fulgt: laboratoriene som tilbyr gentester, bør være gjenstand for intern og ekstern kvalitetskontroll; kundeopplysninger bør være konfidensielle; og kunden bør gis passende

22. Advisory Committee on Genetic Testing: Code of practice and guidance on human genetic testing services supplied direct to the public. London, 1997

informasjon om tilstanden det testes for og tilbys gratis genetisk veiledning før og etter testen.

Rådet foreslår også at alle laboratorier som ønsker å tilby offentligheten gentester underkaster seg komiteens vurdering. Ei liste over godkjente laboratorier vil offentliggjøres i ACGTs årsrapport. Siden komiteen ikke har noen rettslige sanksjonsmuligheter, må dette kontrollsystemet baseres på frivillighet fra laboratorienes side. Det foreslås ingen lovreguleringer.

Rådet ser derimot ingen plass for «over disk»-testing for dominante, kromosomale eller multifaktorielle sykdommer (som kreft). Det pekes på to hovedgrunner til at slike tester er relativt kompliserte og derfor bare bør kunne rekvireres av en praktiserende lege. For det første er testresultatene ofte av en slik art at de må tolkes, for eksempel i lys av medisinsk familiehistorie. For det andre hefter det mange usikkerhetsmomenter ved resultatet selv når det er riktig tolket, blant annet om hvorvidt og når sykdommen bryter ut.

5.5.1.3 Gentesting for sykdommer med sent utbrudd

Temaet for ACGTs andre rapport[23] er gentesting for komplekse, som regel multifaktorielle, sykdommer med utbrudd sent i livet – grovt sett de sykdommer som i følge den forrige rapporten ikke burde tilbys offentligheten direkte. Rådet merker seg innledningsvis at ved siden av at alle genetiske tester skiller seg fra andre kliniske tester på en rekke punkter, finnes det også ytterligere særtrekk ved genetisk testing for sykdommer med sent utbrudd. For det første er det ofte (per definisjon) et relativt langt tidsrom mellom det positive testresultat og sykdommens utbrudd – om den bryter ut overhodet. For det andre gir testresultatet sjelden informasjon om når sykdommen vil bryte ut eller hvor alvorlig den vil arte seg. For det tredje angår sykdommer med sent utbrudd som regel hele familier, og ikke bare individer. Genetisk betingede sykdommer som bryter ut tidlig i livet, blir av naturlige årsaker sjeldnere ført videre ved arv.

ACGT behandler så spørsmålet om hvilke krav som må stilles til en test før den kan tas i klinisk bruk. For det første må dens *kliniske gyldighet* være godt etablert. Det innebærer at det må være klart at det er et årsaksforhold mellom den genetiske tilstanden og sykdommen. I forbindelse med sykdommer med sent utbrudd, kan dette ofte ta tid å slå fast. For det andre må omfanget av *falske positive* (personer som tester positivt, men aldri blir syke) og *falske negative* (personer som tester negativt, men blir syke) være kjent. Og, for det tredje, i den grad individer som testes informeres om korrelasjoner mellom testresultat og alder ved sykdomsutbrudd og/eller mellom testresultat og sykdommens alvorlighetsgrad, bør slike korrelasjoner være godt etablert.

Når selve testen skal utføres, går ACGT inn for at potensielle brukere på forhånd orienteres om testens feilmarginer; at laboratoriet som utfører testen må inngå i interne og eksterne rutiner for kvalitetskontroll; og at personen som skal testes må gis utførlig genetisk veiledning. Veiledningen skal inneholde informasjon om sykdommen det testes for, testen selv, testens konsekvenser og begrensninger, dens vitenskapelige og kliniske gyldighet og testutfallets potensielle konsekvenser for familie, forsikring og arbeidsliv. Før

23. Advisory Committee on Genetic Testing: Report on genetic testing for late onset disorders. London, 1998

testing utføres, må informert, skriftlig, spesifikt og frivillig samtykke innhentes.

ACGT går i tillegg inn for at barn og ungdom bare skal kunne testes i den grad det etter en grundig vurdering er til deres eget beste, og at prenatal genetisk testing bare bør skje i forbindelse med full genetisk veiledning.

Endelig behandler ACGTs rapport kort retningslinjer for forskning og gentesting. På dette området anbefaler rådet at forskningsprosjekter som involverer testmateriale som kan koples til enkeltindivider, på forhånd må godkjennes av deltakende individer og av en etisk komite. Opplysninger som eventuelt framkommer om individer, må ikke meddeles dem med mindre dette tydelig var avklart på forhånd, og gentesting av individer, bør primært foregå utenfor rammene av forskning.

5.5.2 Human Genetics Advisory Commission (HGAC)

5.5.2.1 Mandat

Den britiske regjeringen var etter utnevnelsen av ACGT av den oppfatning at tilsynet med humangenetikk var tilstrekkelig ivaretatt. Underhuset var av en annen mening. Først og fremst etterlyste man et organ som kunne ta for seg humangenetikken samlet sett, og ikke bare deler av den – som gentesting – isolert. Det var på denne bakgrunnen at regjeringen utnevnte *Human Genetics Advisory Commission* (HGAC), hvis mandat går ut på

- å overvåke den siste vitenskapelige utvikling innenfor humangenetikk og beslektete felter;
- å rapportere om emner innenfor denne utviklingen som har bredere sosiale, etiske og/ eller økonomiske konsekvenser, for eksempel i forhold til helsevesen, forsikring, patenter og sysselsetting; og
- å gi råd om måter å bygge opp befolkningens fortrolighet til og forståelse av den nye genetikken på.

Så langt har HGAC utgitt en rapport om gentester og forsikring, mens en rapport om kloning er under forberedelse. Kommisjonen er dessuten i gang med å utrede konsekvensene av gentesting for arbeidslivet. Ved siden av utredningsarbeidet, har HGAC arrangert en nasjonal konferanse om genetikk og utdanning (høsten 1998).

5.5.2.2 Gentesting og forsikring

Forsikringsspørsmålet er spesifikt nevnt i mandatet til HGAC, og dette var også det første problemet komiteen satte på sin dagsorden. Resultatet ble rapporten *The implications of genetic testing for insurance,* publisert i desember 1997.[24] Innledningsvis peker rapporten på at visse egenskaper ved genetiske tester skaper en helt ny situasjon på forsikringsmarkedet. For det første muliggjør gentester en konkret risikovurdering selv i fravær av sykdomssymptomer; og for det andre har gentester konsekvenser ikke bare for enkeltindividet, men også for hans eller hennes slektninger. På den andre siden peker komiteen på at liknende informasjon, bare langt mindre presis, har vært tilgjengelig også før gentestenes tid, gjennom rene familiestudier.

24. Human Genetics Advisory Committee: The implications of genetic testing for insurance. London, 1997

Komiteen peker på at det, slik forsikringsbransjen ser det, eksisterer en fare for «motsatt seleksjon» (*adverse selection*) dersom bransjen ikke skulle kunne kreve å få opplysninger om eventuelle gentester. Dette inntreffer når stadig flere «høyrisikoindivider» tegner livs- eller helseforsikring uten å opplyse om sin risiko. Forsikringsselskapene blir derved tvunget til å sette opp prisene, og dette fører igjen til at færre «lavrisikoindivider» har råd til å beholde forsikringen sin. En ond sirkel vil således kunne drive prisene oppover. I lys av bransjens erfaringer med HIV- og AIDS-rammede, konkluderer komiteen likevel med at faren for motsatt seleksjon ikke er overhengende.

Det største problemet med gentesting og forsikring sett fra forbrukernes side, er, i følge rapporten, knyttet til frykten for diskriminering. Blant annet kan frykten for forhøyet forsikringspremie tenkes å få individer som burde ha testet seg til å avstå fra det, eller eventuelt til å teste seg «over disk». Derved vil de heller ikke fanges opp av helsevesenet og forebyggende tiltak, og for en del sykdommers vedkommende (for eksempel tykk- og endetarmkreft) vil dette innebære en forverret overlevelsessjanse. Komiteen fant for øvrig at det er liten fare for at helseopplysninger gitt til forsikringsselskaper, genetiske inkludert, vil bli brukt i andre øyemed.

Komiteen konkluderer med at det ikke er grunn til generelt å forby forsikringsselskapene å be om eller bruke genetiske testresultater. Like fullt foreslo den et moratorium (utsettelse eller midlertidig forbud) på minst to år, fordi usikkerheten knyttet til fortolkningen av testresultater per i dag er for stor. Vi vet i dag, etter HGACs syn, for lite om hva utfallet av en gitt genetisk test betyr for en persons helse og livsløp. Den britiske regjeringen avviste i november 1998 et slikt moratorium.

5.5.3 Nuffield Council

5.5.3.1 Mandat

Det uavhengige rådet *Nuffield Council on Bioethics* ble etablert av den private forskningsstiftelsen Nuffield Foundation i 1991 og er dermed Storbritannias eldste rådgivende organ for bioteknologi. I rådets mandat heter det blant annet at det skal

- identifisere og definere etiske spørsmål som reiser seg innenfor ny biologisk og medisinsk forskning;
- utrede slike spørsmål med tanke på å fremme allmennhetens forståelse og den offentlige debatt; og
- publisere rapporter om utfallet av sitt arbeid.

Rådet har publisert rapporter om etiske og juridiske aspekter ved behandling av menneskelig vev; xenotransplantasjon; psykisk utviklingshemming og genetikk; og etiske aspekter ved genetisk screening. Det er særlig det siste som har relevans i denne sammenheng.

5.5.3.2 Genetisk screening

Rapporten om genetisk screening, *Genetic Screening: Ethical Issues,* ble publisert i desember 1993.[25] Med genetisk screening forstås i rapporten masseundersøkelser som har til hensikt å avdekke genetisk informasjon, enten under-

25. Nuffield Council on Bioethics: Genetic sreening. Ethical issues. London, 1993

søkelsene er direkte (ved gentesting) eller indirekte (ved andre typer testing, familieutredning etc.)

Nuffield Council peker innledningsvis på hva det oppfatter som to helt sentrale medisinsk-etiske poenger: (1) Det finnes handlingsalternativer som aldri bør velges; og i forbindelse med gentesting anser rådet *tvang* for å være et slikt. (2) I vurderingen av et gitt tiltak bør man alltid holde et øye med spørsmålet: oppveier de potensielle fordelene de mulige ulempene? Disse to punktene, blant andre, ligger til grunn for rådets spesifikke anbefalinger på en rekke områder.

For det første anbefaler rådet at et samtykke som bygger på adekvat informasjon og full frivillighet, innhentes av hvert enkelt individ. Genetisk rådgivning bør være tilgjengelig (både for deltakere i screening-programmer og for personer som testes individuelt) under alle trinn i prosessen.

For det andre bør helsepersonellet så langt råd er iaktta taushetsplikten. Individer må gis full informasjon om testresultater og, i særdeleshet, om resultatenes betydning for øvrige familiemedlemmer. Oppsøkende virksomhet bør være aller siste utvei.

Screening av arbeidstakere må, for det tredje, bare foregå når (a) det finnes en klart etablert sammenheng mellom arbeidsmiljøet og utvikling av tilstanden det screenes for; (b) den aktuelle tilstanden utgjør en alvorlig helsetrussel; og (c) den aktuelle helsefaren ikke kan elimineres ved rimelige tiltak fra arbeidsgivers side.

For det fjerde bør forsikringsselskaper inntil videre ikke be om genetisk testing (jf. HGACs rapport om gentesting og forsikring, beskrevet ovenfor).

For det femte bør allmennhetens forståelse av humangenetikk bedres. Risikoen for «eugenisk misbruk» av genetisk screening blir mindre under demokratiske og opplyste forhold.

Og endelig bør det, for det sjette, utarbeides detaljerte retningslinjer for bruk av genetisk screening, og et sentralt overvåkingsorgan bør oppnevnes. På pilotstadiet bør screening-programmer følge retningslinjer for forskning. Ved vurderingen av screening-programmer kan det blant annet tas stilling til målsetting, testenes prediktive kraft og presisjon, deltakernes fordeler av deltakelsen, tilgjengeligheten av behandling for vedkommende tilstand, sosiale konsekvenser, og kostnader ved prosjektet.

5.5.4 Kreftgenetikken i Skottland

I 1998 avga et utvalg rapport til det skotske Helsedepartementet om kreftgenetikken i Skottland.[26] Rapporten inneholder en virkelighetsbeskrivelse av eksisterende ordninger og behov, og foreslår hvordan tilbudet kan videreutvikles. Den inneholder også forholdsvis detaljerte kostnad-effekt-analyser som er nærmere omtalt i *"Rammebetingelser"* i kapittel 4, *"Andre økonomiske beregninger for kostnad og effekt av kontrollopplegg for arvelig kreft"* i punkt 4.3.3.5.

26. Cancer Genetics Services in Scotland. Report by the Priority Areas Cancer Team/Genetics Sub-Committee of the Scottish Cancer Co-ordinating and Advisory Committee. Departement of Health, The Scottish Office, June 1998

5.6 USA

5.6.1 Utredningsarbeid

Debatten om gentester i USA har hovedsakelig dreiet seg om spørsmål knyttet til genetiske opplysninger og ulike former for forskjellsbehandling, først og fremst i forbindelse med ansettelsesforhold og helseforsikring. En rekke undersøkelser viser at mange amerikanere frykter forskjellsbehandling som følge av kunnskap om deres arv.

Det har vært tatt ett offentlig, føderalt initiativ i USA til utredning av gentest-relaterte spørsmål. I 1990 opprettet de nasjonale helseinstituttene og Energidepartementet i fellesskap ei arbeidsgruppe for vurdering av etiske, juridiske og sosiale aspekter ved forskning på det humane genom (ELSI). Arbeidsgruppa tok initiativet til to offentlige utvalg for å utrede ulike aspekter ved gentesting. Det ene utvalget, *Task Force on Genetic Testing,* skulle se på selve gentestingen; det andre, kalt *Task Force on Genetic Information and Insurance,* skulle særlig fokusere på forsikringsrelaterte spørsmål. Begge utvalgene har avgitt innstilling.

5.6.1.1 Gentesting

Det amerikanske gentestutvalget (Task Force on Genetic Testing) avga innstillingen *Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States* i september 1997. I innstillingen hevder utvalget at gentesting i USA stort sett har utviklet seg på en forsvarlig måte, selv uten det offentliges inngripen. Like fullt har enkelte problemer oppstått: gentester introduseres for tidlig, laboratoriene som tilbyr dem holder ikke høye nok standarder, eller informasjonsmaterialet som tilbys er ikke godt nok. Utvalget mener at disse punktene, sammen med det forhold at gentesting i framtida vil bli mer og mer utbredt, medfører et behov for enkelte anbefalinger.

Utvalget anbefaler at det opprettes en bredt sammensatt rådgivende komite som fortløpende kan vurdere kvaliteten på nye gentester, kvaliteten på eksisterende gentesting og kompetansenivået blant de som utfører tester, og dessuten sørge for at tilbudet om testing for sjeldne tilstander til enhver tid er godt nok.

Visse kriterier bør oppfylles før nye genetiske tester tas i bruk. Sammenhengen mellom genet det testes for og sykdommen må for eksempel være vitenskapelig påvist. Videre må testens *analytiske gyldighet* – det vil si dens sensitivitet og spesifisitet – være etablert. Likeledes må testens *kliniske gyldighet* være kjent. Med klinisk gyldighet forstår utvalget et mål på de følgende sannsynligheter: at personer med den aktuelle egenskapen tester positivt, at personer uten egenskapen tester negativt, at personer som tester positivt har egenskapen og at personer som tester negativt ikke har den. Endelig må testens kliniske nytte – forstått som forholdet mellom fordeler og ulemper for både positive og negative testresultater – kunne vurderes. Et dertil egnet råd bør godkjenne prosedyrene for utviklingen av nye tester.

Laboratorier som utvikler tester, bør etter utvalgets oppfatning underkastes interne og eksterne kvalitetskontroller på ulike plan. I følge amerikansk lov må laboratorier som utfører klinisk testing underkastes ulike godkjennelsesprosedyrer ettersom hvor komplekse testene er. Genetiske tester må i følge utvalget rangeres som meget komplekse.

Det må utvises stor forsiktighet i markedsføringen av genetiske tester direkte til offentligheten, særlig hva informasjon angår. Direkte markedsføring av genetiske prediktive tester bør etter utvalgets syn ikke forekomme. Utvalget finner det for øvrig betenkelig at det ikke finnes noe forum som kan overvåke informasjon fra laboratorier til offentligheten.

Kunnskap om genetikk bør inngå i alle legers utdannelse, slik at de om nødvendig kan utføre tjenester knyttet til genetisk testing. I tillegg bør hver spesialistgren innenfor sykdommer med genetiske komponenter, utarbeide sine egne videreutdanningsprogrammer. En rekke andre berørte utdanninger, og pasient- og forbrukersiden, trenger også til å bedre sin kompetanse innenfor genetikk.

Endelig ser utvalget det som viktig at leger som møter individer med symptomer på sjeldne genetiske tilstander, er i stand til å stille den rette diagnose og vet hvor og hvordan pasienten kan testes. En oversikt over sjeldne genetiske tilstander kan med fordel samles i en nasjonal eller internasjonal database. Databasen bør inneholde opplysninger om hvilke sykdommer det kan testes for, hvilke laboratorier som kan utføre testen, hvilke metoder som brukes, og hvorvidt metodene er etablerte eller på forsøksstadiet.

5.6.1.2 Genetisk informasjon og helseforsikring

En av hovedkonklusjonene til *Task Force on Genetic Information and Insurance,* som avga innstilling i mai 1993, var at spesiell beskyttelse av genetisk informasjon ikke er å anbefale.[27] Genetisk informasjon er i følge utvalget ikke mer sensitiv enn annen informasjon om individets helse. Helseinformasjon har generelt krav på effektiv beskyttelse, men det gjelder ikke genetisk informasjon i sterkere grad enn andre helseopplysninger. Det ville dessuten være praktiske vanskelig å skille ut genetisk informasjon fra pasienters journaler, et problem som vil bli stadig sterkere aksentuert ettersom «den genetiske revolusjon» skrider fram.

Like fullt så utvalget at faren for misbruk av genetisk informasjon vil bli et stort problem i et system som er basert på privat helseforsikring i så sterk grad som det amerikanske. I stedet for spesiell beskyttelse av genetisk informasjon, foreslo det derfor utstrakte reformer i det amerikanske helsevesen:

- Opplysninger om helse fra fortid, nåtid eller framtid bør ikke brukes til å nekte noen helseforsikring.
- Alle bør sikres tilgang til basale helsetjenester.
- Genetiske tjenester bør behandles på lik linje med ikke-genetiske, slik at genetisk veiledning, testing og behandling inngår som en basal helsetjeneste.
- Kostnadene ved deltakelse i helsevesenet for den enkelte bør ikke påvirkes av informasjon om fortidig, nåværende eller framtidig helse.
- Tilgang til helsetjenester bør ikke avhenge av arbeidssituasjon.
- Tilgangen til helsetjenester bør ikke kunne påvirkes av informasjon om fortidig, nåværende eller framtidig helse.
- Inntil helsevesenet er utbygget, bør genetisk forskjellsbehandling forhindres med alternative metoder; forsikringsbransjen bør for eksempel pålegges et midlertidig forbud (moratorium) mot å benytte genetiske opplysninger.

27. Task Force on Genetic Information and Insurance: Genetic Information and Health Insurance (1993)

5.6.2 Rett og praksis

Det er fortsatt langt igjen før praktisk gentesting i USA foregår slik utredningene har foreslått. Det er for eksempel relativt enkelt for et laboratorium å sette i gang med gentesting; praksis er i dag på dette området omtrent som den var før gentestutvalgene avga innstillinger. Likevel har det skjedd en del innenfor lovregulering av bruken av genetiske opplysninger, både i arbeidslivet og forsikringsbransjen.

5.6.2.1 Ansettelsesforhold

Det finnes ingen føderale lover som direkte regulerer bruken av genetisk informasjon i arbeidslivet (januar 1998). Flere lovforslag er imidlertid under behandling i Kongressen, og enkelte lover berører feltet indirekte. Dessuten finnes det lover i en rekke delstater som regulerer ulike aspekter ved genetiske opplysninger i arbeidslivet.

Enkelte lover som beskytter funksjonshemmedes rettigheter på arbeidsmarkedet, berører implisitt også arvelig sykdommer som er knyttet til funksjonshemninger. Disse forutsetter imidlertid som regel at sykdommen er i en symptomatisk fase, så bærere av latente sykdomsgener er ikke beskyttet. Slike lover forbyr heller ikke arbeidsgivere å kreve gentesting eller genetiske opplysninger ved eller etter ansettelser. Mer generelle lover mot diskriminering av arbeidstakere kan kanskje brukes som beskyttelse mot forskjellsbehandling på grunnlag av genetiske tilstander som er knyttet til rase ellet etnisk bakgrunn.

Kongressen har til behandling en rekke forslag til lover og lovendringer som på ulike måter regulerer bruken av genetisk informasjon i arbeidslivet. Clinton-administrasjonen har øvet et visst press på kongressen for å få slike bestemmelser vedtatt. Minst ett forslag (H.R. 341 Sec. 5) forbyr arbeidsgivere all etterspørsel og bruk av slik informasjon, men de fleste foreslår forsiktigere former for regulering. Dette skyldes at mange ikke vil utelukke at gentesting engang i framtida kan brukes til arbeidstakeres fordel, ved å fastslå hvilke risikoer arbeidstakeren ikke bør utsettes for. En del mener også at det kan tenkes situasjoner der en viss grad av diskriminering av arbeidstakere på bakgrunn av genetisk informasjon er legitim. Per november 1998 var ingen av lovene endelig vedtatt.

Mange delstater har egne lover som forbyr eller begrenser arbeidsgiveres muligheter til å benytte genetisk informasjon om arbeidstakere. I Oregon er det for eksempel helt forbudt for arbeidsgivere å skille mellom arbeidssøkere ved hjelp av genetiske opplysninger, og likeledes å kreve at søkere eller ansatte skal gjennomgå genetisk testing. Andre stater åpner for bruk av gentesting når det skjer etter arbeidstakerens ønske og interesser.

5.6.2.2 Forsikring

Også for forsikringsbransjen finnes det en rekke lover på delstatnivå som begrenser bruken av gentester. De fleste slike lover inneholder et forbud, i en eller annen variant, mot å fordyre eller forhindre forsikringsavtaler på grunnlag av genetiske tester. Selv om et flertall av statene har slike lover, er de i følge *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) ikke tilstrekkelige. For det første faller kollektive arbeidstakerforsikringer, en av de viktigste helseforsikringsordningene i USA, utenfor, fordi de ikke er underlagt delstatlovgiving. For det andre fokuserer de fleste delstatlovene kun på resultater fra

genetiske tester, og ikke på genetisk informasjon mer generelt. Det vil si at det er tillatt for forsikringsselskapene å be om all annen informasjon om arvelige disposisjoner enn den som er det direkte resultat av en gentest.

Det finnes riktignok én føderal lov som forbyr forsikringsselskaper å nekte eller begrense visse avtaler på grunnlag av genetisk informasjon. Men loven gjelder kun for kollektive forsikringsordninger, og den forbyr ikke forsikringsselskapene tilgang til genetisk informasjon.

I den forrige sesjonen i kongressen, ble det fremmet hele 12 lovforslag som hadde med tilgang til og/eller bruk av genetisk informasjon generelt å gjøre – de fleste av dem omhandlet spesifikt også forsikring. Mange vil også bli fremmet i inneværende sesjon. President Clinton har bedt kongressen om å vedta lover som forbyr forsikringsselskaper all bruk av genetisk informasjon.

5.7 Internasjonale fora

Biomedisin er et område der landegrenser ofte har liten betydning. En restriktiv norsk holdning til gentesting vil for eksempel være lite effektiv så lenge hvem som helst kan få gentestet seg ved å sende en blodprøve til et laboratorium utenlands. I flere internasjonale fora så man derfor tidlig et behov for å utarbeide juridisk bindende konvensjoner, såvel som etisk veiledende retningslinjer. Arbeidet har gitt enkelte konkrete resultater, og mer er under utarbeidelse.

5.7.1 Internasjonale initiativer

Flere initiativer har vært tatt innenfor FN-systemet for å oppnå en bedre samordnet politikk på det nasjonale plan innen biomedisin, og for å ivareta de prinsipper om menneskeverd som FN er satt til å overvåke. Initiativene har til nå gitt to konkrete resultater: Verdens helseorganisasjons forslag til biomedisinske retningslinjer, og UNESCOs erklæring om menneskerettigheter og forskning på arvematerialet.

5.7.1.1 Verdens helseorganisasjon

Verdens helseorganisasjon (WHO) tok tidlig i 1995 et initiativ til å få utarbeidet et sett med retningslinjer i etiske spørsmål innenfor medisinsk genetikk og genetiske tjenester. Arbeidet resulterte i 1997 i et forslag til retningslinjer[28] hvis hensikt er

> «å bistå beslutningstakere både nasjonalt og internasjonalt med å beskytte mennesker og familier med genetiske sykdommer; å stadfeste det store potensiale framskrittene innenfor humangenetikk og medisinsk genetikk har; og å utvikle politikk og praksis slik at dette potensialet blir tilgjengelig for alle og tar de nødvendige hensyn til etikk og rettferdighet over hele verden.»

Forslaget til retningslinjer er organisert slik at de mest generelle prinsipper – det vil si prinsipper som gjelder medisinsk etikk generelt – kommer først. Fra

28. Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics (WHO/HGN/GL/ETH/98.1)

disse avledes så prinsipper som gjelder medisinsk genetikk spesielt. Til slutt følger retningslinjer for bestemte aspekter ved genetiske tjenester – blant andre genetisk rådgivning, genetisk screening og testing, informert samtykke, presymptomatisk testing og testing for bærerstatus, og beskyttelse av genetisk opplysninger. Retningslinjene begynner altså med det mest generelle og avleder derfra stadig mer spesielle prinsipper.

De fire mest generelle, medisinsk-etiske prinsippene er: (1) Autonomi – retten til selvbestemmelse – må respekteres hos myndige individer, og umyndige individer har rett til beskyttelse. (2) Det er medisinens fremste oppgave å fremme menneskers velferd og helse. (3) Medisinen har også plikt til ikke å gjøre, eller i det minste å gjøre minst mulig, skade. (4) Personer skal behandles likt og rettferdig, og helseomsorgens fordeler og ulemper må fordeles så likt som mulig.

Disse fire prinsippene har i følge forslaget en rekke implikasjoner for den medisinske genetikk. Blant annet legges det vekt på at offentlige ressurser bør fordeles slik at de som trenger det mest, også får først. Individets valgfrihet må gjelde i alle situasjoner knyttet til genetikk; og kvinnen bør være en viktig beslutningstaker i spørsmål som angår reproduksjon. I saker som angår tilbud om og tilnærming til genetiske tjenester, bør frivillighet praktiseres. Det menneskelige mangfold må respekteres, og meningene til minoriteter likeså. Urettferdig diskriminering basert på genetisk informasjon i arbeidsliv, forsikringsvesen og skolevesen må forhindres. Bare medisinsk motivert testing og behandling må forekomme. Og endelig må genetiske tjenester, laboratorieprosedyrer inkludert, til enhver tid kvalitetssikres.

I forbindelse med genetisk veiledning, er respekt for individers og familiers rett til selvbestemmelse viktige. Informasjonen må være fullstendig, bred og nøytral, og den må innbefatte opplysninger om den enkeltes egne plikter, for eksempel til å informere slektninger og partner. Når det gjelder *genetisk screening*og *genetisk testing,* legger de foreslåtte retningslinjer vekt på frivillighet og retten til informasjon om testens ulike aspekter. Det *informerte samtykket* bør i klinisk praksis blant annet bygge på forståelse for testens formål, presisjon, implikasjoner, mulige utfall og sosiale risiko, mens egne retningslinjer bør gjelde for informert samtykke i forbindelse med forskningsprosjekter. Det bør oppmuntres til prediktiv genetisk testing så framt sykdommen det testes for kan forebygges. Testen bør være tilgjengelig for alle voksne som ønsker den, mens barn og ungdom bare bør testes hvis de kan ha medisinske fordeler av det. Forsikringsselskaper, arbeidsgivere og skoler bør ikke ha tilgang til resultatet av prediktive tester. Endelig bør genetisk informasjon behandles konfidensielt og til det beste for personen den gjelder.

De foreslåtte retningslinjer er foreløpig ikke offisiell WHO-politikk.

5.7.1.2 Unesco

FNs organisasjon for utdanning, vitenskap og kultur, UNESCO, satte i 1993 ned en komite for bioetikk. Tanken var å overvåke utviklingen innenfor biovitenskapene i lys av grunnleggende menneskerettigheter. Samtidig fikk komiteen i oppdrag å forfatte et utkast til en erklæring om det menneskelige genom (arvematerialet) og menneskerettigheter. Utkastet ble revidert i flere runder før *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights* ble enstemmig vedtatt på UNESCOs generalforsamling den 11. november 1997.

Erklæringens fire første artikler slår fast visse generelle prinsipper. Menneskets verdi tilfaller alle medlemmer av menneskeslekten, uansett genetiske

egenskaper. Alle har derfor krav på den samme respekt. Det menneskelige arvematerialet må i sin naturlige tilstand ikke utnyttes kommersielt.

Artiklene 5-9 handler om individets rettigheter. Individet skal på forhånd ha gitt sitt frie og vel-informerte samtykke til all forskning, undersøkelse og behandling som berører hans eller hennes arvemateriale, og hun eller han skal forbeholdes retten til ikke å få vite resultater. Forskning, undersøkelse eller behandling av individer som ikke er i stand til å samtykke, skal bare utføres i den grad det er direkte til hans eller hennes eget beste. Ingen skal kunne diskrimineres på bakgrunn av genetiske egenskaper, og genetisk informasjon skal være konfidensiell. Individet skal ha rett til erstatning for skade påført hans eller hennes arvemateriale.

Artiklene 10-16 handler om forskning og slår blant annet fast at ingen forskningsmessige hensyn skal veie tyngre enn hensynet til menneskets grunnleggende rettigheter, frihet og verdighet. Kloning av mennesker skal være forbudt. Fordeler som oppstår som en følge av forskningens framskritt, skal gjøres tilgjengelige for alle. For øvrig bør man være spesielt oppmerksom på generelle forskningsetiske prinsipper i forbindelse med forskning på menneskets arvemateriale, på grunn av de etiske og sosiale implikasjoner slik forskning innebærer. Innenfor akseptable rammer bør slik forskning fremmes.

Erklæringens artikler 17-19 tar til orde for solidaritet og samarbeid i forbindelse med genetisk forskning. For eksempel bør forskning på sjeldne genetiske tilstander, så vel som utbredte, fremmes. Utviklingslandene bør trekkes med i et internasjonalt samarbeid som også tar hensyn til deres spesielle behov på området.

I de avsluttende artiklene 20-25, heter det blant annet at stater bør søke å fremme erklæringens prinsipper, for eksempel gjennom utdanning og forskning.

5.7.1.3 Helsinkideklarasjonen

Helsinkideklarasjonen er et sett med anbefalinger for biomedisinsk forskning på mennesker som ble vedtatt av The World Medical Association i 1964 og som siden har vært revidert flere ganger. Deklarasjonen er tredelt: én del beskriver grunnleggende prinsipper; én del handler om klinisk forskning (forskning kombinert med pasientomsorg); og én del om ikke-klinisk (ikke-terapeutisk) forskning.

Deklarasjonen anbefaler at planlegging og utførelse av forskningseksperimenter som omfatter mennesker, formuleres klart i en forsøksprotokoll som skal forelegges en spesielt oppnevnt, uavhengig komite til gjennomgåelse, uttalelse og veiledning.

Deklarasjonen legger vekt på at biomedisinsk forskning på mennesker tilfredsstiller vitenskapelige og forskningsmessige kvalitetskrav, samtidig som hensynet til forsøkspersoners helse, sikkerhet og autonomi ivaretas. Hensynet til forsøkspersonens/pasientens helse må alltid gå foran samfunnets og vitenskapens interesser.

Helsinkideklarasjonen er ikke rettslig bindende, men likevel til en viss grad inkorporert i norsk rett og praksis (se *"Det forskningsetiske komitesystemet"* i punkt 1.3.4).

5.7.2 Europeiske initiativ

Også på det europeiske plan har det vært tatt flere initiativ vedrørende biomedisin, dels for å fremme en harmonisering av biomedisinsk politikk på det nasjonale plan, og dels for å sørge for at viktige etiske prinsipper blir ivaretatt. Europarådet har for eksempel vedtatt en konvensjon om bioetikk; EU-parlamentet har vedtatt flere resolusjoner på mer spesifikke biomedisinske områder; og EU-kommisjonen har nedsatt flere arbeidsgrupper som arbeider med slike saker.

5.7.2.1 Europarådet

Europarådskonvensjonen om menneskerettigheter og biomedisin, eller *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine,* som er dens fulle navn, var klar i november 1996 og ble signert av Norge den 4. april 1997. 24 land har så langt signert. Konvensjonen står nærmere beskrevet i *"Lov om medisinsk bruk av bioteknologi"* i punkt 4.2.2.

Europarådets *Steering Committee on Bioethics* har hittil hovedsakelig vært opptatt med arbeidet med konvensjonen og tilleggsprotokoller i dens kjølvann. Blant de tilleggsprotokoller komiteen arbeider med for tida, er blant annet en om gentesting.

5.7.2.2 EU-kommisjonens rådgivergruppe

EU-kommisjonen utnevnte i 1998 ei rådgivergruppe innen bioteknologi og etikk, *The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE).* Denne etterfulgte *Group of Advisors on the Ethical Implications of Biotechnology* (GAEIB). Gruppa skal i følge sitt mandat

- identifisere og definere de etiske problemstillingene som oppstår i forbindelse med bioteknologi;
- fra et etisk ståsted fastslå virkningene av Unionens aktiviteter innenfor bioteknologi; og
- gi råd til Kommisjonen om de etiske aspekter ved bioteknologi og sikre at offentligheten holdes skikkelig orientert.

Gruppa har så langt i sitt arbeid produsert en rekke uttalelser, på eget eller EU-kommisjonens initiativ, blant annet om patentlovgivning innenfor bioteknologi, genterapi, merking av mat produsert med moderne bioteknologiske metoder, prenatal diagnostisering og kloning. En uttalelse om gentesting er under utarbeidelse (oktober 1998).

Rådgivergruppa har også i løpet av sitt virke identifisert et knippe etiske prinsipper. Disse legger blant annet vekt på respekten for menneskeverdet, individets frihet, vitenskapelig frihet som en del av ytrings- og meningsfrihet, offentlighetens rett til sikre produkter og tjenester av rimelig god kvalitet, verdien av biologisk mangfold, og offentlighetens rett til klar og full informasjon.

5.7.2.3 Samhandlingsplan for gentesting i Europa

The Concerted Action on Genetic Services in Europe (CAGSE) er et femårig arbeidsprogram, sponset av EU-kommisjonen, som skal etablere et europeisk nettverk av velinformerte kliniske genetikere. Programmet skal blant annet kartlegge (1) gentesting i Europa; (2) kompetansen til ikke-genetikere involv-

ert i genetiske tjenester og (3) primæromsorgen for pasienter innen genetikk. Foruten EU-landene, er en del andre land med i programmet, Norge inkludert.

5.7.2.4 EU-parlamentets rådgivergruppe

EUs parlament har etablert ei gruppe som skal bistå enkeltrepresentanter og komiteer med ekspertråd i saker som har med vitenskap og teknologi å gjøre. Gruppa har fått navnet *Science and Technology Options Assessment Group* (STOA). Blant de emner STOA har arbeidet med, er økonomiske, etiske og sosiale aspekter ved kartleggingen av menneskets arvemasse.

5.8 Oppsummering

Enkelte generelle trekk går igjen i utrednings- og reguleringsarbeid i de land og organisasjoner som er behandlet i dette kapitlet:

Det pekes i mange sammenhenger på at *genetiske screening-undersøkelser* innebærer spesielle etiske problemer, blant annet fordi slike undersøkelser kommer i stand på helsevesenets, snarere enn individets, initiativ. I Sverige er bruken av genetiske screening-undersøkelser lovregulert særskilt; mens området er utredet både i Danmark og England. Verdens helseorganisasjon har utarbeidet generelle retningslinjer for screening-undersøkelser (omtalt i punkt 6.6). I Norge er genetisk screening verken lovregulert særskilt eller utredet.

Et tema som går igjen i de fleste utredninger om gentesting eller relaterte emner, er *behandlingen av genetisk informasjon*. Det pekes i den sammenheng gjerne på at individets integritet, frihet og rettigheter ofte krysses av andre interesser, så som forsikringsselskapers, arbeidsgiveres og forskningens. Det finnes en klar tendens til at man mener at individets rettigheter i så måte bør veie tyngst. I Norge er dette feltet lovregulert, i en del andre land, som Sverige og USA, forberedes lovregulering, mens atter andre, som for eksempel Danmark og Storbritannia, ikke har funnet det nødvendig å beskytte genetisk informasjon spesielt, utover den beskyttelse som blir andre helseopplysninger til del.

Forskning i forbindelse med gentesting er i de fleste land ikke lovregulert særskilt, men flere utredninger har anbefalt at feltet overvåkes av ulike typer rådgivende komiteer. Både i Sverige og i Danmark ivaretas dette av regionale forskningsetiske komiteer. I Storbritannia har ACGT og HGAC mye av den samme funksjonen. I Norge praktiseres bioteknologiloven slik at bare forskning som får diagnostiske og behandlingsmessige konsekvenser for individet, reguleres av loven. I tillegg skal forskningsetiske komiteer uttale seg om all biomedisinsk forskning på mennesker.

Mye utredningsarbeid i forbindelse med gentesting – mest framtredende i Storbritannia og USA – har fokusert på behovet for mekanismer for *kvalitetssikring av laboratoriene* som driver testing.

Kapittel 6

Gentester ved arvelig disposisjon for kreft

I enkelte deler av denne rapporten, og spesielt i de tekniske delene av dette kapitlet (*"Metoder som brukes til gentesting i dag"* i punkt 6.3 og deler av *"Framtidig gentesting"* i punkt 6.5), forekommer en del fagterminologi som kan være vanskelig tilgjengelig for personer uten den relevante faglige bakgrunnskunnskapen. Utvalget har funnet dette nødvendig for å sikre at rapporten avspeiler kompliserte biologiske sammenhenger og at fagmiljøene har utbytte av å lese den. Det henvises til annen litteratur for utdypende lesning; her angis kun noen få selekterte referanser. En del faguttrykk står forklart i vedlegg 1. Vi har forsøkt å gjøre hoveddelen av rapporten allment tilgjengelig, slik at gjennomlesing vil gi en generell forståelse.

6.1 Innledning

Med gentest eller genetisk test forstås analyser av DNA, RNA, kromosomer, og/eller visse proteiner og metabolitter, med sikte på å oppdage genfeil som disponerer for arvelig sykdom. Gentester brukes i medisinsk-genetisk sammenheng til å gi en mer presis risikoangivelse og diagnose enn det andre opplysninger (for eksempel slektshistorie) kan gi. Med gentest for arvelig kreft forstås her primært analyser av DNA og RNA.

Lov om medisinsk bruk av bioteknologi skiller mellom ulike typer genetiske undersøkelser etter fødselen: a) diagnostiske undersøkelser, b) presymptomatiske undersøkelser, c) prediktive undersøkelser og d) undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer (jf. vedlegg 2).

De senere år er det gjort store framskritt i oppdagelsen av nye gener som i endret (mutert) tilstand vil medføre sykdom. Oppdagelsene har raskt blitt fulgt opp av gentester som påviser sykdom. I de aller fleste tilfeller har disse testene blitt tatt i bruk uten at det har vært stilt store spørsmål ved bruken av dem. Etter lov om medisinsk bruk av bioteknologi § 6-1 a kalles dette *diagnostiske tester*. Å stille diagnose er en standard medisinsk prosedyre. Målet er å stille riktig diagnose og å gjøre det tidlig i sykdomsforløpet, for å sette i verk adekvat behandling. Når det gjelder kreftsykdommene, er grunntanken at tidligere diagnose gir større sjanse for at kreftsvulsten ikke har spredd seg, men kan fjernes uten større inngrep. Tilstanden har da større sjanse for helbredelse, noe som anses som et udiskutabelt gode. Dersom man derimot bare flytter diagnosetidspunktet, men ikke bedrer sjansen for overlevelse, kan det diskuteres om tidlig diagnose er nyttig. Det vil i så fall innebære like mange leveår til sammen, men flere i frykt for sykdom.

For genetiske sykdommer der man ikke har kausal behandling (behandling som er rettet mot grunnprosessen i tilstanden), anses diagnostiske tester for å stille tidlig og spesifikk diagnose likevel som et gode. Ved sykdommer som Duchennes muskeldystrofi eller spinal muskelatrofi – som blant annet medfører langsom motorisk utvikling – er de tidlige symptomene ofte vage, og det er vanskelig og til dels plagsomt å få stilt diagnosen. En sikker diagnose vil bety at tiltak kan settes i gang vesentlig tidligere, og at usikkerheten reduseres. Dessuten vil mulighetene for genetisk veiledning bli bedre for foreldre og for andre slektninger av personer med alvorlige sykdommer

(for eksempel tanter av barn med Duchennes muskeldystrofi i familien). Dette gjør at diagnostiske tester er akseptert både av leger og pasientorganisasjonene for de forskjellige sykdommene.

Med *presymptomatisk* test forstås testing for arveanlegg som alltid vil gi sykdom hvis bæreren bare lever lenge nok. Ved tidspunktet for testen er vedkommende uten symptomer eller tegn på sykdommen. Det beste eksempelet er kanskje Huntingtons sykdom. Tilbudet om presymptomatisk test for denne sykdommen har bare vært benyttet av 10-15% av risikopersonene internasjonalt. Dette skyldes blant annet at man ikke kjenner noen behandling som kan hindre sykdommens utvikling. Opplegget omkring testen og oppfølgingen etterpå har vært tidkrevende og omfattende.

Prediktive gentester omfatter tester for arveanlegg med mindre enn 100% penetranse (gjennomslagskraft). Påvisning av arveanlegget for familiær hyperkolesterolemi gir for eksempel en høy, men ikke absolutt, risiko for hjerteinfarkt i yngre alder. Det er påvist svært mange faktorer som predikerer risiko for hjertekarsykdom. Mange av faktorene er arvelige og kan således prinsipielt bli gjenstand for gentesting. Den individuelle risiko er bestemt av den kombinasjon av faktorer som individet er utsatt for; noen faktorer beskytter og andre disponerer.

Skillet mellom presymptomatisk og prediktiv test kan være uklart fordi begrepene avspeiler varierende penetranse.

Arvebærertesting omfatter testing for recessive autosomale og X-bundne arveanlegg, men ikke dominante arveanlegg (slik som presymptomatisk og prediktiv testing). Eksempler er testing av søstre av gutter med Duchennes muskeldystrofi eller Fragilt X-syndrom for å se om det er risiko for at det kan finnes flere tilfeller i familien. Hvis arvebærertesting skal brukes til å slå fast risikoen for at gitte foreldre skal få et barn med en recessiv sykdom, bør begge foreldre teste seg.

Ved presymptomatisk testing, prediktiv testing og arvebærertesting kreves informert samtykke fra den som skal testes. Vedkommende må dessuten være over 16 år, og det skal gis genetisk veiledning før, under og etter prøvetaking. Undersøkelsestyper og -metoder krever godkjenning.

6.2 Kreftrelaterte gener

6.2.1 Generelt

Gener som i endret (mutert) tilstand er vist å bidra til kreftutvikling, kan inndeles i tre grupper: onkogener, tumor-suppressorgener, og reparasjonsgener.

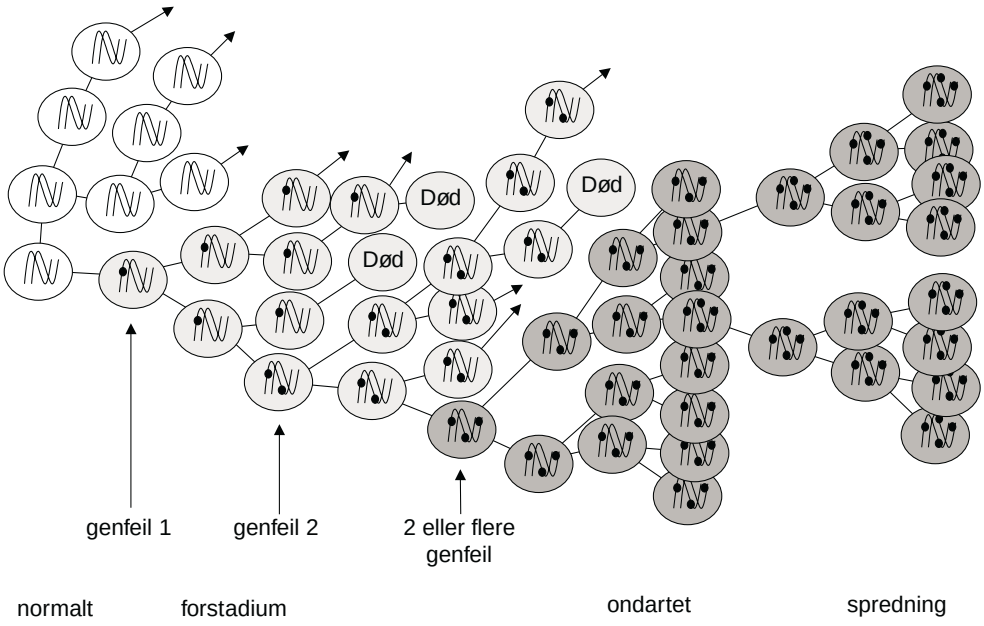
Onkogener er muterte utgaver av proto-onkogener. Proto-onkogener koder for proteiner med normal vekststimulerende evne. I mutert tilstand vil slike gener ofte uttrykke for store mengder protein, noe som gir for mye vekststimulans og derfor kan resultere i eller bidra til ondartet vekst.

Tumor-suppressorgener koder for normale veksthemmende proteiner. Mutasjoner i tumor-suppressorgener kan inaktivere funksjonen og således oppheve den veksthemmende effekten.

Reparasjonsgener koder for proteiner som normalt reparerer ulike skader på arvestoffet. Mutasjoner i slike gener gjør at skader ikke blir reparert og derfor akkumuleres i cellen. Hvis bestemte kreftrelaterte gener skades, og et visst antall slike skader hoper seg opp i cellen, kan dette resultere i eller bidra til ondartet vekst.

Alle tre typer gener kan være mutert i kimbanen, det vil si at den muterte genkopien er arvet fra mor eller far. Individer med slike kimbanemutasjoner er disponert for å få kreft fordi de i utgangspunktet har en mutasjon i alle sine celler. Vi vet imidlertid at det er nødvendig med tilleggsendringer i den enkelte somatiske celle for å initiere og fremme tumorvekst. Anslagsvis er 5-10 somatiske mutasjoner nødvendig for ondartet vekst. Likevel er det sannsynligvis bare visse mutasjoner som har initierende effekt, og analogt er det kun visse endringer som gir en tumor evne til å metastasere (spre seg). "" i Figur 6.1 illustrerer den somatiske mutasjonsteori: utviklingen av en svulst fra en normal celle, via et forstadium (en premalign lesjon) til et ondartet stadium (en malign tumor) og endelig til spredning (en metastase).

Det bemerkes at somatiske mutasjoner (ervervede mutasjoner) kan brukes til tidlig oppdagelse av ny lokal tumor, til identifikasjon av mikrometastaser, til differensialdiagnose, til prognosevurdering og eventuelt til behandlingsvalg.



Figur 6.1 Monoklonal utvikling av en svulst

6.2.2 Kreftrelaterte gener spesielt

Oppdagelsen og utviklingen av tester for mutasjoner i bryst- og eggstokkreftgenene, *BRCA1* og *BRCA2*, og genene *MSH2* og *MLH1* for arvelig non-polypøs tykk- og endetarmkreft (HNPCC), er blitt gjenstand for omfattende debatt og interesse. Særlig gjelder dette *BRCA1*- og *BRCA2*-genene. Testing for disse genene er omtalt i *"Brystkreft"* i punkt 6.4.1. Tabell 6.1 gir en oversikt over andre kreftrelaterte gener som kan være aktuelle for testing, og hvilke det utføres testing for i Norge i dag.

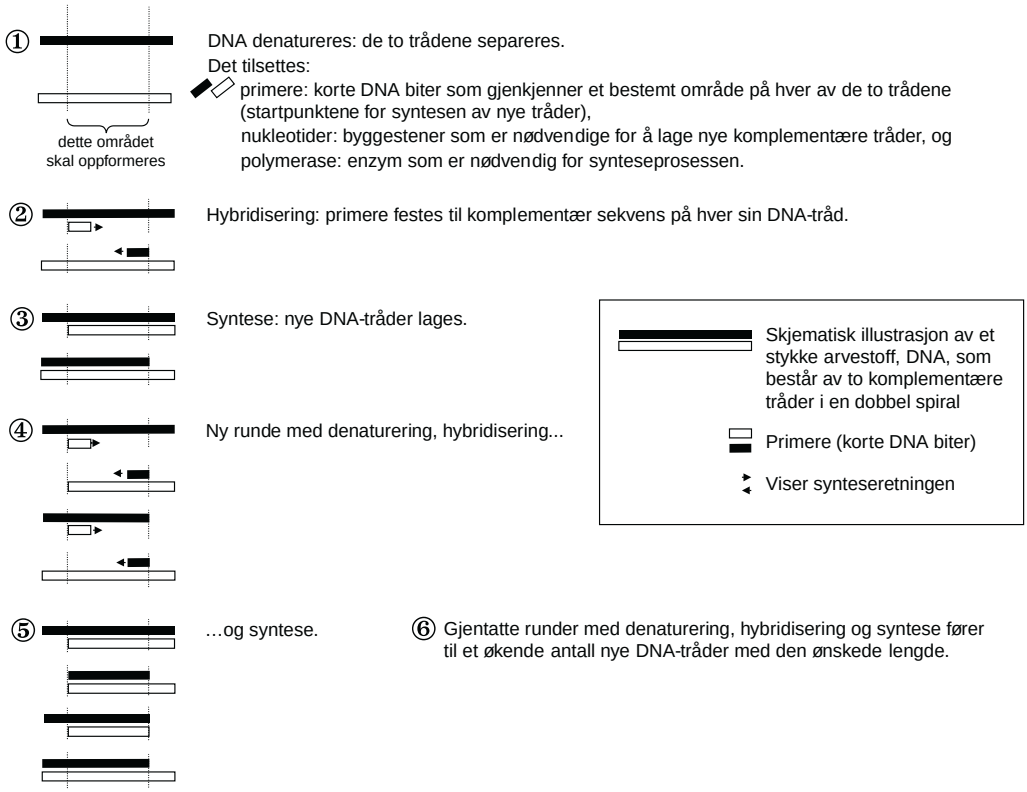
6.3 Metoder som brukes til gentesting i dag

Det er et begrenset antall kreftsykdommer det i dag utføres gentester for, både nasjonalt og internasjonalt. Dette avspeiler først og fremst vår begrensede kunnskap om sykdommene, de disponerende genene og deres funksjonelle aktivitet. Men det sier også noe om begrensningene i teknologien. Dette synliggjøres blant annet i det faktum at diagnostisk gentesting mange steder foregår i nært samarbeid med forskningslaboratorier. Mange av de aktuelle gentester krever spesiell ekspertise for gjennomføring og for tolkning av resultatene. Dessuten har mange av metodene ikke tilstrekkelig prediktiv verdi hver for seg. Derfor brukes ofte et sett av metoder. Både de biologiske og teknologiske begrensningene gjør det derfor særdeles viktig at klinikk, medisinsk-genetisk miljø og det diagnostiske laboratoriet samarbeider, for å oppnå best mulige prosedyrer, vurderinger av resultater og konsekvenser av disse.

6.3.1 Polymerasekjedereaksjon

Generelt er de fleste metoder som brukes ved gentesting, basert på PCR (polymerasekjedereaksjon), publisert som prinsipp av Kjell Kleppe og medarbeidere i 1971[29] og første gang brukt i diagnostisk sammenheng av Saiki og medarbeidere i 1985.[30] Ved bruk av en enzymatisk reaksjon (skjematisk framstilt i figur 6.2), mangfoldiggjøres (amplifiseres) DNA-templat (mors og fars gensett) i så mange kopier at man kan synliggjøre en genfeil ved en mutasjonsanalyse.

29. K. Kleppe et.al.: «Studies on polynucleotides XCVI: repair replications of short syntetic DNAs as catalysed by DNA polymerases». Journal of Molecular Biology 56:341-361 (1971)
30. R. K. Saiki et.al.: «Enzymatic amplification of β-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia». Science 239:487-491 (1985)



Figur 6.2 Polymerasekjedereaksjon. Prinsipp: et bestemt stykke DNA mangfoldiggjøres

6.3.2 Identifisering av mutasjoner

Valget av egnet teknologi er i første omgang avhengig av om det rekvireres undersøkelse av en bestemt (kjent) mutasjon i et gen eller om man ønsker å finne en ukjent mutasjon, såkalt «screening» av hele genet.

Laboratorieanalysen starter med at DNA eller RNA fra en blodprøve og/eller en vevsprøve isoleres. DNA er stabilt i hele celler, og en blodprøve kan derfor sendes i posten. En vevsbit bør fryses og lagres ved -20 ° C før DNA-ekstraksjon. DNA frigjøres etter protein-nedbryting og kan deretter isoleres. DNA er det totale arvestoff, og både kodende og ikke-kodende sekvenser (henholdsvis eksoner og introner) er derfor tilgjengelig for analyser. RNA er ustabilt, og prøvemateriale bør derfor fryses umiddelbart og lagres ved – 80° C eller i flytende nitrogen. Man kan eventuelt dyrke cellene i en korttidskultur og deretter isolere RNA. Det kodende mRNA kan analyseres direkte, men ofte omdannes dette ved hjelp av enzymet revers transkriptase til såkalt komplementært DNA (cDNA) før analyse. Ved dannelsen av mRNA er intronene fjernet, og cDNA utgjør derfor kun eksonene. Fordi hele den kodende informasjonen er samlet i et kortere stykke sekvens i cDNA enn i genomisk DNA, kan mutasjonsanalyser utføres hurtigere på cDNA-materiale. For å finne forandringer i introner som kan endre koden av genet, må man ha genomisk DNA tilgjengelig. Derfor er det ofte nødvendig med tilgang på både DNA og RNA for å identifisere alle mulige mutasjoner.

6.3.2.1 Ukjente mutasjoner

Når man ønsker å finne en ukjent mutasjon i et bestemt gen, kan man i prinsippet sekvensere hele genet. Slike analyser har til nå vært både tid- og kostnadskrevende. Derfor er det utviklet en del «screening»-metoder som analyserer genet stykkevis og som dermed kan identifisere området hvor mutasjonen ligger. Deretter kan man sekvensere dette området for å påvise den eksakte mutasjon. Slike primære «screening»-metoder inkluderer denaturerende-gradient-gel-elektroforese (DGGE) og varianter av denne, enkelt-trådig-konformasjons-polymorfisme (SSCP) og varianter av denne, protein-trunkerings-test (PTT), heteroduplexe analyser som inkluderer kjemisk-mismatch-spalting (CMC), endonuklease-mismatch-spalting (EMC) og RNase A spalting, og kløvase-fragment-lengde-polymorfisme (CFLP).[31]

Ved søk etter ukjente mutasjoner, vet man verken hvor i genet mutasjonen forekommer eller mutasjonens størrelse. De nevnte metoder er PCR-baserte og identifiserer fortrinnsvis relativt små mutasjoner. Imidlertid er det erfaringsmessig mutasjoner som kun involverer 1-5 baser som forekommer hyppigst. Det vil si at de kvantitativt viktigste årsaker til endring av genfunksjon og utvikling av sykdom, er baseutbytting (missense-mutasjon), baseutbytting som fører til stoppkodon (nonsense-mutasjon) og små delesjoner – tap av baser – eller insersjoner – tillegg av baser – som forandrer genets leseramme (frame-shift-mutasjoner).

Men en del større avvik forekommer og kan forbli uoppdaget hvis man kun bruker PCR-baserte metoder. Derfor benyttes ofte Southern blot-hybridisering for å studere store fragmenter (som oftest i størrelser mellom 400 baser og 40 kilobaser). En slik analyse kan påvise store delesjoner, insersjoner og fragmenter med avvikende størrelse eller intensitet (gendose). Ulike cytogenetiske teknikker vil også påvise store endringer i arvemateriale. Noen av disse vil gi informasjon om hele genomet, mens andre identifiserer utvalgte områder. Slike teknikker brukes relativt lite i forbindelse med testing av arvelig disposisjon for kreft.

6.3.2.2 Kjente mutasjoner

Gentesting kan, som nevnt, enten være å lete etter ukjente mutasjoner («screene»), eller å påvise kjente mutasjoner. Ved påvisning av en kjent mutasjon, må denne tidligere ha vært vist assosiert til den aktuelle sykdom. Den kan ha vært påvist hos andre medlemmer av samme familie, eller den kan forekomme spesielt hyppig i en befolkning. Ofte tilbys mutasjonsanalyser av et visst antall kjente mutasjoner i en befolkning og eventuelt «screening» av begrensede områder – som man vet er hyppig mutert – i det aktuelle gen.

Kjente mutasjoner blir ofte identifisert ved hjelp av direkte sekvensering av det aktuelle PCR-oppformerte fragmentet. Et avvik på én enkelt base sammenliknet med den normale sekvensen, vil da umiddelbart bli oppdaget. Det er også i bruk flere ulike, enkle teknikker som er tilpasset identifikasjon av én bestemt mutasjon. De inkluderer følgende: allel-spesifikk oligonukleotid-hybridisering (ASO), allel-spesifikk PCR (ASP), oligonukleotid-ligering-amplifikasjon (OLA), restriksjons-enzym (RE) -baserte tester, ligase-kjedereaksjon (LIG), og en nylig beskrevet metode kalt multiplex allel-spesifikk diagnostisk assay

31. S. E. McKenzie et.al.: «Parallel molecular genetic analysis». European Journal of Human Genetics 6:417-429 (1998)

(MASDA).[32]

I tillegg til de generelle betraktninger som er beskrevet ovenfor, er kunnskap om de enkelte gener og hyppigheten av bestemte mutasjoner med på å influere valget av analyser. Bestemte mutasjoner kan forekomme spesielt hyppig i enkelte populasjoner. Noen gener muterer fortrinnsvis innenfor bestemte områder av genet, og noen gener viser ofte en bestemt type mutasjon. For eksempel muteres genet for polypose, *APC*, i mer enn 80% av tilfellene i en såkalt mutasjon-kluster-region i siste ekson. *TP53*-genet, som er mutert i mer enn 50% av alle solide svulster og i kimbanen hos Li-Fraumeni-pasienter, muteres i mer enn 80% innenfor eksonene 5-8. Flere gener har ofte mutasjoner som fører til endring i størrelsen av proteinet, og PTT kan derfor være et godt valg som første «screening»-metode.

Diagnostiske prosedyrer inneholder gjerne en prioriteringsrekkefølge av metoder, tilpasset det man vet om den enkelte pasient og vedkommendes familiehistorie og kunnskap om genet eller genene som skal undersøkes.

6.4 Arvelige kreftsykdommer

Mye av forskningen rettet mot arvelig kreft er utført på de sjeldne kreftsykdommene. Denne kunnskapen har så blitt overført til studier av de store kreftformene, som nå er i fokus for den internasjonale forskning. De arvelige kreftsykdommene vi kjenner i dag, utgjør ca. 5% av all bryst- og eggstokkreft og ca. 5% av all tykk- og endetarmkreft. Dette gjør at et relativt stort antall familier er aktuelle for gentesting. Gentesting utføres i dag både for noen sjeldne kreftsyndromer og for noen av de vanlige sykdommene.

I tabell 6.1 er de fleste kreftsykdommer og -syndromer med kjent arvelig disposisjon listet opp. Tabellen anslår også frekvensen av de ulike sykdommene og antallet personer som kan være aktuelle for gentesting. Dessuten er det angitt hvorvidt og i så fall hvor i Norge det gjøres gentester for de enkelte sykdommer.

Punktene 6.4.1-6.4.6 beskriver i mer detalj noen av de kreftsykdommer som er listet i tabellen.

Bruksanvisning for tabell 6.1

Antallet *Klinisk syke* er basert på antakelser om startalder, dødelighet og sykdomsvarighet. For en del av de sjeldne tilstandene er det oppgitt kjente tall.

Tallet i kolonnen *Uaffiserte genbærere* er basert på startalder og er ment å gi et inntrykk av størrelsen på det aktuelle kontrollprogrammet.

I kolonnen *Aktuelle for gentesting* har vi forsøkt å gi en vurdering av de ulike aktuelle gentestenes nytteverdi etter følgende skala:

+++	gjøres og antas å være nyttige etter vanlige kriterier;
++	gjøres og antas å være nyttige, men det er usikkerhet med hensyn til flere faktorer;
+	gjøres, men det er usikkerhet med hensyn til flere faktorer;

32. S. E. McKenzie et.al.: «Parallel molecular genetic analysis». European Journal of Human Genetics 6:417-429 (1998)

0 liten klinisk nytte påvist hittil;

- neppe grunn til gentester den i norsk befolkning.

Kriteriene som ligger til grunn for vurderingene, er blant annet diskutert i *"Økonomi og prioriteringer"* i punktene 4.3 og *"Preimplantasjonsdiagnostikk"* i 7.2.1.1-5. De viktigste er følgende:

– Testen har tilstrekkelig klinisk spesifisitet og sensitivitet. En test som påviser mutasjoner hos mer enn halvparten av de som faktisk har feil i genet, men ikke hos de som ikke har slike feil, vil for eksempel tilfredsstille dette kriteriet.
– Testresultatet får følger for oppfølging/ behandling (tidlig diagnose vites eller antas å bedre livsutsiktene).
– Kostnadene ved testen er akseptable.
– Testen er tatt i bruk i land det er naturlig å sammenlikne seg med.
– Pasientorganisasjoner og liknende ser et behov for bruk av gentesten.

Tester der alle disse kriteriene er oppfylt, er anført med «+++» i tabellen. Bryst-/eggstokkreft, brystkreft, familiær adenomatøs polypose (FAP) og von Hippel-Lindau er eksempler på tilstander der gentesting er tatt i bruk og akseptert fordi testen gir klinisk nyttig informasjon som ikke kan skaffes på annet vis.

«++» er angitt for tester hvis kliniske nytte er mindre åpenbar og prognosen til identifiserte genbærere mindre kjent. Slike tester gjøres et begrenset antall steder.

Tallene i parentes angir hvor mange nordmenn det kan være aktuelt å teste for den enkelte tilstanden. En nordmann på 40 år har gjennomsnittlig 2 barn selv og en bror eller søster med 2 barn. Ved 60 års alder har han eller hun i tillegg 4 barnebarn og søskens barn og barnebarn. Foreldre, barn og søsken har a priori 50% risiko, barnebarn/nieser/nevøer har 25% risiko. Basert på Huntingtons sykdomstall med startalder 40 år er det omkring 5 personer det kan være aktuelt å teste i en slik familie. Det kan være aktuelt å teste flere lenger ut i familien på fars eller mors side avhengig av tilstanden og familiens sykdomshistorie.

Kolonnen *Gentest i Norge/sted* angir hvilke analyser som utføres i Norge, og eventuelt sted: US (Ullevål sykehus), DNR (Det Norske Radiumhospital), HS (Haukeland sykehus) eller RiTø (Regionsykehuset i Tromsø). Koplingsanalyser er ikke regnet som gentest, og en gentest betyr ikke nødvendigvis en analyse av hele genet.

Tabell 6.1: Arvelige dominante kreftsykdommer/syndromer og recessive syndromer med kreft som et framtredende trekk

Sykdom	Gen	Angitt frekvens	Kliniske syke	Start-alder (snitt)	Uaffiserte genbærere	Aktuelle for gentesting	Vanligste svulstform/ lokalisasjon	Gentest i Norge /sted
Dominant arvelige kreftsykdommer/-syndromer:								
Bryst-/egg-stokkreft	*BRCA 1*	1:1.000	500	50	5.000	+++ (10.000)	Bryst, eggstokk	US, DNR, HS

Tabell 6.1: Arvelige dominante kreftsykdommer/syndromer og recessive syndromer med kreft som et framtredende trekk

Sykdom	Gen	Angitt frekvens	Klinisk syke	Start-alder (snitt)	Uaffiserte genbærere	Aktuelle for gentesting	Vanligste svulstform/ lokalisasjon	Gentest i Norge /sted
Dominant arvelige kreftsykdommer/-syndromer:								
Brystkreft	*BRCA2*	1:1.000	500	50	1.250	+++ (10.000)	Bryst (også hos menn)	US, DNR
Familiært melanom	*CDKN2A*	1:1.000-2.000?	1.000?	40	2.000?	0 (5.000?)	Malignt melanom, buk spytt-kjertel, dysplastiske nævi	
Hereditær ikke-polypøs kolorektal cancer (HNPCC)	*MSH2, MLH1*	1:3.000	250-300	50	800	++ (5.000-6.000)	Tykk- og endetarm, magesekk, livmorslimhinne	DNR
Familiær adenomatøs polypose (FAP)	*APC*	1:5.000-10.000	300-500	20	120-150	+++ (1.000)	Tykk- og endetarm, magesekk, livmorslimhinne	US, RiTø
Retinoblastom	*RB1*	1:10.000-20.000	<50	1	-	++ (<200)	Retinoblastom, osteosarkom	
Multippel endokrin neoplasi 2 (MEN2)	*RET*	1:30.000	~70	20-30	20-30	+++ (<100)	Medullært skjoldbrusk kjertelkreft, feokromocytom i binyrer	HS
Li-Fraumeni	*TP53*	1:50.000?	<70?	40?	40?	++ (~100)	Sarkom, brystkreft, hjernekreft, leukemi	DNR
Multippel endokrin neoplasi (MEN1)	*MEN1*	1:70.000?	~40?	~40?	100?	+++ (300)	Øycelle i bukspytt, biskjoldkjertel, hypofyse Carcinoid	
Familiær papillær nyrekreft (HPRC)	*MET*	1:100.000?	10-20	40	~20	(<100)	Papillær nyrekreft	
Wilms tumor 1	*WT1*	1:100.000	<5	<5	<5	++ (<20)	Nefroblastom (Wilmstumor)	
Dominant arvelige syndromer med kreft som del av sykdomsbildet:								
Nevrofibromatose type 1	*NF1*	1:4.000	1.200	<1	<1	- (<10)	Nevrofibromer, nevrosarcomer, gliomer	
Tuberøs sklerose 1	*TSC1*	1:10.000	70?	<5	?	++ (200)	Hamartom, angiofibrom, angiomyolipom i nyre	
Tuberøs sklerose 2	*TSC2*		70?	<5	?	++ (200)		
Beckwith-Wiedemanns syndrom (BWS)		1:15.000	-100	<1	Få	-	Wilms tumor, div. andre svulster	

Tabell 6.1: Arvelige dominante kreftsykdommer/syndromer og recessive syndromer med kreft som et framtredende trekk

Sykdom	Gen	Angitt frekvens	Klinisk syke	Start-alder (snitt)	Uaffiserte genbærere	Aktuelle for gentesting	Vanligste svulstform/ lokalisasjon	Gentest i Norge /sted
Dominant arvelige kreftsykdommer/-syndromer:								
Von Hippel-Lindau (VHL)	*VHL*	1:36.000	-70	<15	<15	+++ (200)	Nyrekreft (åresvulster i netthinne og sentral nervesystem), feokromocytom	
Nevrofibromatose type 2	*NF2*	1:40.000	-50	<20	<20	++ (50)	Vestibulære schwannomer, meningiomer, gliomer	
Multiple eksostoser	*EXT1, EXT2, EXT3*	1:50.000	50-100	<10	?	-	Eksostoser, sjelden brusksarkom	
Gorlins syndrom	*PTCH*	1:56.000	<10	20	?	-	Hudkreft	
Peutz-Jegher syndrom	*LKB1*	1:50.000-100.000	<50	<5	Få	++ (<10)	Kreft i bryst og skjoldbruskkjertel, hamartomer, magesekk, bryst	
Cowden syndrom	*PTEN*	1:500.000-1.000.000	<10	?	Få	++ (?)	Multiple hamartomer (hud, slimhinner, bryst, thyroidea, nyre)	
Recessivt arvelige syndromer med kreft som del av sykdomsbildet:								
Fanconis anemi	*FANCC, FANCA*	1:100.000?	<10	<5	1:300	-	Myelogen leukemi, pancytopeni, div. svulster	
Ataxia teleangiectasia (AT)	*ATM*	1:120.000	10	<5	22.000	-	Lymfom, leukemi, brystkreft hos kvinnelige bærere (recessivt arvelig)	DNR
WAGR (Wilmstumor, Aniridi, genitale anomalier, retardasjon)	*PTCH*	1:200.000	<5	<1	Få	-	Wilms tumor (nefroblastom)	
Xeroderma pigmentosum	*XPB, XPD, XPC*	1:250.000?	<5	<5	?	-	Hudkreft	
Bloom syndrom	*BLM*	1:1.000.000?	<5	<5	?	-	Leukemi, div. solide svulster	

6.4.1 Brystkreft

Det har lenge vært kjent at bryst- og eggstokkreft i noen tilfeller opptrer i familier og har sitt grunnlag i arv (ca. 5% av alle tilfeller skyldes dominant arv).

Nære slektninger av syke har økt risiko for å få sykdommen. Dersom sykdommen har debutert hos en pasient før fylte 40 år, er risikoen for en søster angitt til anslagsvis 3 ganger høyere enn bakgrunnsrisikoen i befolkningen, og den øker til 5 ganger høyere dersom det dreide seg om dobbeltsidig brystkreft.

To gener som gir dominant disposisjon for bryst- og eggstokkreft, er *BRCA1* og *BRCA2*. Mutasjoner i genene gir høy risiko for brystkreft (opp mot 80% livstidsrisiko) og eggstokkreft (40-60% livstidsrisiko) og er til sammen ansvarlig for de fleste av tilfellene av dominant arvelig bryst- og eggstokkreft. Resten antas å skyldes mutasjoner i gener som ennå ikke er identifisert. For mutasjonsbærere av *BRCA1/BRCA2* er det sannsynlig at prognosen for brystkreft er relativt god, og at dødeligheten i hovedsak skyldes eggstokkreft.

BRCA1 og *BRCA2,* lar seg teste for sykdomsdisponerende mutasjoner, men hvert av genene er store, og det er derfor kostbart og tidkrevende å søke gjennom hele genet for å påvise eventuelle mutasjoner. Alternativt kan man teste for kjente mutasjoner (for eksempel alle man har funnet i Norge), men siden mange av mutasjonene bare finnes i enkelte familier, vil ikke alle genfeil påvises ved denne tilnærmingen.

BRCA1 gir også en liten økning av risikoen for prostatakreft og tykk- og endetarmkreft. Bærerfrekvensen (andelen i befolkningen som har mutasjon i genet) for *BRCA1* er anslagsvis 1/1.000.

Foundermutasjoner (grunnleggermutasjoner)

I Norge utgjør sannsynligvis noen få (mindre enn 5) forskjellige mutasjoner en stor del (over 50%) av alle *BRCA1*-mutasjoner. Dette er såkalte *foundermutasjoner*. De er en følge av den populasjonsgenetiske «flaskehals» som svartedauden representerte. De sykdomsgener som slapp gjennom svartedauden med genetiske *foundere* (grunnleggere), har siden ekspandert med en meget sterk befolkningsøkning, fra 150.000 til 10 millioner (inkludert etterkommere av utvandrerne til USA). Muterte *BRCA1*-gener har vært blant disse. De har i særlig grad nådd en høy frekvens på Sørvestlandet og forklarer en høy frekvens av bryst- og eggstokkreft der.

Dette gjør det mulig å finne en meget stor andel av alle *BRCA1*-mutasjoner ved å lete etter disse få, spesifikke mutasjonene. For eksempel kan det om ønskelig søkes etter mutasjoner hos alle med brystkreft, eller i hele grupper av kvinner i en bestemt geografisk region, og ikke bare i familier som har høy risiko på bakgrunn av slektstavlen.

6.4.2 Arvelig spesifikk brystkreft og spesifikk eggstokkreft?

Man kjenner ikke til om det finnes ren arvelig brystkreft eller ren arvelig eggstokkreft av noe vesentlig omfang. Det er ikke isolert gener som gir slik kreft. Kreftgener pleier, så vidt man vet, å gi sykdom i flere organer. De gener som til nå er kjent, og som er ansvarlig for hovedtyngden av arvelig bryst- og eggstokkreft (*BRCA1* og *BRCA2)*, gir høy risiko for *både* bryst- *og* eggstokkreft. I små familier hender det at den ene eller andre av disse sykdommene ikke forekommer, men det er trolig på grunn av tilfeldigheter.

6.4.3 Tykk- og endetarmkreft

Man antar at de fleste tilfeller av tykk- og endetarmkreft oppstår fra godartede svulster (polyp-per/adenomer). Antakelsen baserer seg på at

- forekomsten av polypøst vev i tidlige kreft-stadier er høy;
- forekomsten av malignitet (ondartethet) i polyppene øker med størrelse, dysplasi (vekstforstyrrelse) og villøs arkitektur (morfologisk endring i tumor som minner om fingerliknende strukturer);
- de geografiske høy- og lavinsidens-områder for polypper og kreft er sammenfallende;
- fordelingen i de ulike segmenter av kolon er den samme for polypper og kreft, med samme aldersforandring;
- pasienter med familiær adenomatøs polypose (FAP) kan ha hundre til tusentalls av polypper og har nesten alltid kreftutvikling før 50 års alder; og
- fjerning av polypper forebygger kreftutvikling.

Generelt øker adenomforekomsten i tarmen med alder. Adenomer forekommer sjelden før 50 års alder. I Norge er prevalensen ca. 25% mellom 50 og 60 år, og rundt 50% i alder over 70 år. Ut fra prevalensen av adenomer og insidensen av kreft, antar man at kun 5-10% av alle adenomer blir til kreft hvis de får stå.

Genetiske faktorer er viktige i utviklingen av tykk- og endetarmkreft. Flere faktorer som gir økt risiko for tykk- og endetarmkreft, er kjent, slik som visse kostbestandeler og betennelsestilstander i tarmen. Det antas at mindre enn 5% av tilfellene av tykk- og endetarmkreft oppstår hos personer med kjent dominant arvelig predisposisjon for sykdommen. De to syndromene som utgjør størst andel av disse, er familiær adenomatøs polypose (FAP) og arvelig non-polypøs tykk- og endetarmkreft (HNPCC). Genetisk testing er mulig for begge disse syndromene, og det er etablert kontrollopplegg for friske med høy risiko for FAP eller HNPCC.

Vi kjenner til et antall arvelige kreftsykdommer med tykk- og endetarmkreft som en del av sykdomsbildet. I tillegg til de kjente arvelig sykdommene, forekommer familiær opphoping av tykk- og endetarmkreft uten at de ansvarlige arveanlegg hittil er identifisert (jf. figur 3.2).

6.4.3.1 HNPCC

HNPCC utgjør omlag 1% av arvelig tykk- og endetarmkreft. HNPCC følger autosomal dominant arvegang, og barn av HNPCC-pasienter har 50% risiko for å arve det muterte genet. HNPCC inndeles i Lynch syndrom 1 og 2. Type 2 er karakterisert ved at det oppstår kreft også i organer utenfor tykk- og endetarmen. Sykdomsdebut er som regel etter fertil alder, og hos unge menn er første sykdomstegn polypp eller kreft i tykk- eller endetarm, mens det hos kvinner ofte er endometriecancer (kreft i livmorens slimhinne). Andre typer ekstrakoloniske svulster (svulster utenfor tarmen) som kan forekomme, er svulster i øvre gastrointestinal traktus, inkludert bukspyttkjertel og galleganger, i eggstokker, i urinveier, i hjernen og i huden.

Den arvelige disposisjonen for HNPCC skyldes mutasjon i ett av flere gener som koder for proteiner i ett av kroppens reparasjonssystemer, den såkalte mismatch-reparasjonen. Defekt i ett av disse genene finnes i en stor andel av HNPCC-familiene. Det er påvist kimbanemutasjoner i fem av disse genene, men to av dem, *MSH2* og *MLH1*, utgjør majoriteten av alle HNPCC tilfeller (anslått til mer enn 80%). Svulstene fra HNPCC pasienter kjennetegnes av såkalt genomisk ustabilitet – små feil mange steder i arvematerialet på grunn av defekt reparasjon. Mønsteret av slike feil kan antyde hvilket gen som

bør analyseres og kanskje hvor i genet mutasjonen mest sannsynlig sitter, hvis man skal lete etter en ukjent mutasjon.

I familier hvor mutasjonene er kjente kan man tilby gentesting for risikopersoner før livslang kontroll med koloskopi og ultralydundersøkelser av livmoren igangsettes.

6.4.3.2 FAP

Familiær adenomatøs polypose (FAP) utgjør mindre enn 1% av arvelig tykk- og endetarmkreft og kjennetegnes blant annet ved hundrevis av polypper i tarmen og debut i barnealder. Dersom tykktarmen ikke fjernes profylaktisk, vil det med tida utvikle seg kreft i noen av disse polyppene. Arvegangen for FAP er autosomal dominant, og barn og søsken av syke har nær 50% risiko for kreft. I Norge er det omlag 100 familier med dette arveanlegget. Totalt sett vil omtrent én per 10.000 fødte i Norge utvikle FAP. Bakgrunnsrisikoen i normalbefolkningen for å utvikle polypose er meget lav. Likevel er det slik at gjennomsnittlig ett menneske hvert år vil utvikle polypose uten at sykdommen finnes i familien fra før. I slike tilfeller har en ny kimbanemutasjon oppstått i det disponerende genet, *APC*.

Polyposen utvikler seg hos de fleste i alderen mellom 10 og 20 år. Hos noen debuterer den noe senere, men sjelden etter 40 års-alderen. Polypose er ikke bare en tarmsykdom; de fleste av pasientene får små fortetninger i knokkelvevet i underkjeven, og noen får også feil ved tannanleggene. Hos over 90% av arveanleggets bærere oppstår det i fosterlivet noen små mørke pigmentflekker på netthinnen. Flekkene er medfødt, helt harmløse og gir ingen symptomer. Når flekkene er tilstede, er dette et prognostisk tegn på at sykdommen vil utvikle seg. Endringene på netthinna er vanskelige å oppdage, men kan påvises av øyelege.

Det finnes etterhvert en del rapporter som tyder på at personer med FAP kan ha en noe økt tendens til utvikling av ondartede svulster i andre organer enn tarm. Blant annet er det rapportert slike svulster i lever, gallegang, binyre og skjoldbruskkjertel. I henhold til dagens viten er risikoen liten; kun få slike tilfeller er rapportert i Norge.

Bærertilstand for FAP kan påvises uten gentest, men skyldes mutasjon i genet *APC* som normalt koder for proteiner med svulstundertrykkende effekter. I mutert tilstand i kimbanen disponerer genet for multiple polypper i tarm og for kreft i ung alder. Mutasjoner forekommer fortrinnsvis i en bestemt del av genet, og de fleste mutasjoner medfører at det dannes et for kort protein. Sammenhenger mellom bestemte mutasjoner og fenotype er vist.

6.4.4 Retinoblastom

Retinoblastom er en ondartet svulst på netthinnen i øyet som forekommer hos 1 av mellom 10.000 og 20.000, det vil si 3-6 rammede barn per år i Norge. Krefttypen i øyet er av og til medfødt og debuterer oftest før 6 år (retinaceller opphører å dele seg ved denne alder). Det forekommer såvel ensidige som dobbeltsidige svulster. Pasienter med to svulster har tidligere sykdomsstart enn de med én, gjennomsnittlig 12 mot 18 måneder. Genet som kan disponere for sykdommen, *RB1*, er isolert. Det koder for et protein som normalt har en svulstundertrykkende (tumor-suppressor) funksjon. De dobbeltsidige svulstene skyldes én kimbanemutasjon i *RB1*, én somatisk mutasjon i *RB1* og eventuelt andre somatiske mutasjoner. De ensidige skyldes som oftest to soma-

tiske *RB1*-mutasjoner (og eventuelt andre) i øyebunnen, men omkring 1/7 av disse har også en kimbanemutasjon.

Pasienter med retinoblastom har også økt risiko for benkreft, spesielt i armer og ben, men også i resten av skjelettet. Denne opptrer ofte i bestrålte felt, men forekommer også uavhengig av strålebehandling. Pasientene har i tillegg økt risiko for ondartede bindevevssvulster, og det kan også sees svulster i bakre del av storehjernen, pinealomer.

Fordi behandlingen er blitt bedre, vil personer med retinoblastom kunne overleve til voksen alder og selv få barn med samme sykdom. Hvert enkelt barn av de som har en *RB1*-kimbanemutasjon, har en estimert risiko på 45%. Man må derfor ha et langtidsopplegg for oppfølging. Det er ikke identifisert kimbanemutasjoner i *RB1* hos norske retinoblastompasienter, og de mutasjoner som er kjent fra litteraturen forekommer på ulike steder i genet. Ulike typer mutasjoner er beskrevet. Dette, og det faktum at genet er relativt stort, utgjør grunnen til at mutasjonsanalyser ikke tilbys i Norge.

6.4.5 Nevrofibromatose type 1

Nevrofibromatose type 1, eller von Recklinghausens sykdom, forekommer med en hyppighet på 1:4.000 eller ca. 1.200 syke i Norge, det vil si en sykdomshyppighet på ca. 15 tilfeller per år. Tilstanden gir manifestasjoner i hud, nervesystem og skjelett, og karakteristisk opptrer en rekke godartede svulster i hud og nervesystem. Disse pasientene har en generell økt risiko (i størrelsesorden 5%) for kreft sammenliknet med normalbefolkningen, og det forekommer særlig i barnealder nevrofibrosarkomer, Wilms tumor (nefroblastom) og astrocytomer (svulst i nervesystemet). Halvparten av tilfellene forekommer som nye kimbanemutasjoner i *NF1*-genet. Dette genet koder for et protein som normalt har en svulstundertrykkende funksjon. Det foreligger ingen informasjon som gir sikker sammenheng mellom visse mutasjoner og kreftrisiko. Selv innenfor en familie kan samme mutasjon gi forskjellig fenotype. *NF1*-genet er svært stort og testes kun i forskningssammenheng. Ingen spesiell oppfølging av pasientene med tanke på kreft er satt i verk, diagnosen stilles ofte sent, og når svulster forekommer, er det ofte umulig å behandle dem effektivt.

6.5 Framtidig gentesting

6.5.1 Videreutvikling av etablerte tester

Testing for tilstedeværelse eller fravær av en bestemt kjent mutasjon, kan gjøres tilfredsstillende med dagens metoder. Det blir i dette henseendet mer et spørsmål om ressurser og kostnader for å dekke det behov som finnes. Imidlertid kan man tenke seg å tilrettelegge ulike effektiviseringstiltak for de enkelte analyser. Testene har verken falske positive eller falske negative resultater. Hovedproblemet er biologisk: man kjenner ikke sammenhengen mellom genotype og fenotype for hver mutasjon. For foundermutasjonene er en i ferd med å skaffe seg god informasjon om dette, siden disse finnes hos mange pasienter. For de private mutasjonene blir det knapt mulig å få slik informasjon. Dette begrenser utsagnskraften av en test betydelig.

«Screening» etter ukjente mutasjoner er en stor utfordring, blant annet fordi metodene ikke er optimale. En optimal metode for mutasjons-«screening» bør være 100% effektiv (ingen falske negative eller positive); kilobase-

lengder av DNA må kunne analyseres allerhelst i ett trinn eller eventuelt i få trinn; man må ikke trenge komplisert utstyr og man må ikke være nødt til å bruke toksiske reagenser; og endelig bør tida operatøren bruker på testen være begrenset og kostnadene lave. Selv om ingen av metodene som brukes i dag er 100% effektive, har de enkelte metoder blitt utviklet og forbedret mye siden de først ble introdusert. Videre optimalisering av de etablerte metodene (jf. *"Metoder som brukes til gentesting i dag"* i punkt 6.3) pågår kontinuerlig i mange laboratorier over hele verden, og disse vil i den nære framtid være de redskapene som anvendes for diagnostisk gentesting.

6.5.2 Det humane genom-prosjekt

Det humane genom-prosjekt (HGP) avsluttet i 1998 en 5 års plan, og lå da foran målsettingene fra 1993. Til nå er 6% av det humane genom sekvensert. I tillegg finnes det 18 eksempler på fullstendig genomsekvens av enklere organismer, inkludert bakterien E. coli og gjær. Det integrerte genetiske og fysiske kart av det humane genom inkluderer data fra mer enn 41.000 cDNA baserte «sequence tagged sites» (STS), som representerer over 30.000 humane gener.[33] De kromosomale lokalisasjoner av disse genene viser at gentettheten er større på enkelte kromosomer enn på andre. Det er antatt at det humane genom består av i størrelsesorden 60.000-100.000 gener. I så fall vil de 30.000 genmarkørene representere nær 50% av alle humane gener. Imidlertid vil den framtidige totale humane sekvens gi innsikt i om dette anslåtte antall er for lavt; for eksempel hvor utbredt «nested genes» (gener inni gener) er. Dette er et fenomen som allerede er kjent for noen humane gener, eksempelvis *NF1*-genet. I de 30.000 genmarkørene er ca. 4.500 av 6.000 gener med kjent funksjon inkludert.

En av hovedverdiene med et tett og integrert genetisk-fysisk kart over de humane gener, er å akselerere identifikasjonen av humane sykdomsgener, deriblant kreftgener.

Den nye 5 års-planen for HGP, 1998-2003, har åtte målsettinger [34] som også inkluderer den nære og fjernere framtidige storskala gentesting og dens konsekvenser:

1. Oppnå en høykvalitetssekvens av hele det humane genom i år 2003 (for øvrig 50 års jubileet for oppdagelsen av den doble DNA helixen[35]).
2. Forbedre og redusere kostnadene av nåværende sekvensteknologi, og utvikle ny teknologi.
3. Starte identifikasjon av den naturlige sekvensvariasjon som finnes i genomet.
4. Forbedre og utvikle ny teknologi for funksjonelle studier.
5. Videreføre komparative genomstudier. Sammenlikning av genomene til ulike arter, gir innsikt i universale mekanismer og identifiserer eksperimentelle modeller for å studere komplekse prosesser.
6. Klare målsettinger for programmet ELSI («ethical, legal, and social implications») som er integrert i HGP.
7. Videreutvikle bioinformatikk – oppbygging og bruk av ulike databaser og analytiske verktøy.

33. P. Deloukas et. al.: «A physical map of 30,000 human genes». Science 282: 744-746 (1998)
34. F. S. Collins et. al.: «New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003». Science 282:682-689 (1998)
35. G. D. Watson & F. H. C. Crick: «Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid». Nature 171:737-(1953)

8. Foreslå og tilrettelegge tiltak for vitenskapelig personale i kontaktflaten mellom biologi og en rekke andre disipliner (data, ingeniørfag, matematikk, fysikk, kjemi, etc.)

6.5.3 Mikrobrikketeknologi (microarray, chips-technology)

Mikrobrikketeknologien synes å være på full fart inn i molekylærgenetisk forskning og klinisk diagnostikk. Teknologien åpner for muligheten til systematisk å studere DNA- og RNA-variasjon, ved å vurdere multiple komponenter som virker samtidig i de individuelle biologiske prosesser.

I et 60 siders spesialsupplement til januarnummeret av Nature Genetics 1999, omtales mikroarrays og anvendelse av dem i en samling oversiktsartikler.[36] Her finnes informasjon om teknologien for produksjon av mikroarrays og om bruk i forskjellige biologiske problemstillinger.

I 1975 viste Ed Southern at DNA kunne bindes til et fast underlag, og Southern blot kan derfor sies å være det første «array».[37] Dette ble videreutviklet til filterbasert «screening» av nukleinsyrekloner. Pat Brown og kolleger overførte dette prinsippet til et mikrosystem ved å lage mikroarrays på et ikkeporøst fast underlag av glass. De plasserte 10.000 cDNA-kloner med robotisert hjelp på et 2x3 cm glass, og hybridiserte med fluorescens merkede prober. Fargevariasjon kunne så computeranalyseres.

De mest omtalte arrays er oligonukleotid arrays som er designet for å evaluere spesifikke sekvenser, slik som *BRCA1*- og *TP53*-genene. Fodor og kolleger ved Affymetrix bruker fotolitografi-basert metodikk for å lage DNA chips med tusenvis av korte kjente oligosekvenser på en silikonoverflate. Dette firmaet har i dag utviklet 20 ulike gen-chips.

Det er nylig også lansert oligoarrays som ikke avleses som et flourescerende mønster, men som elektriske signaler. Når DNA hybridiserer til sin komplementære oligo på arrayet, bindes også et jernholdig molekyl til komplekset som detekteres av elektroder.

Arvelig bryst- og eggstokkreft er en høypenetrant sykdom, og populasjonsbasert mutasjons-screening kan være aktuelt. Genet *BRCA1,* som disponerer for sykdommen, viser et komplekst mutasjonsspektrum; mer enn 500 forskjellige mutasjoner er beskrevet internasjonalt. Derfor vil «screening» etter nye mutasjoner innebære analyse av alle mulige forandringer i heterozygot tilstand. Hybridiseringsbasert sekvensanalyse på mikroarrays åpner for slike muligheter. Med bruk av 96.000 oligonukleotider i arrayhybridisering (kombinasjon av gevinst og tap av flourescensintensitet) skulle deteksjon av alle mulige enkeltbasesubstitusjoner, alle enkelt-basepar-insersjoner og alle 1-5 basepar-delesjoner i 3,43 kb av ekson 11 i *BRCA1* teoretisk oppnås. 14 av 15 heterozygote mutasjoner ble identifisert. Nylig er det brukt tilsvarende Gene Chips fra Affymetrix for å screene hele kodende sekvenser av *BRCA1* og *ATM*. Imidlertid opererer man med en mutasjons-deteksjons-sensitivitet i størrelsesorden 90%, det vil si at andelen falske negative svar kan være så høy som 10%. Derfor er hybridiseringsbasert mutasjonsanalyse på arrays foreløpig ikke egnet, hvis behovet er å detektere alle ukjente heterozygote mutasjoner med tilnærmet 100% sensitivitet. Men når spesifikke hybridiseringsmønstre blir kjent for et stort antall mutasjoner, så kan tilstedeværelse av disse undersøkes

36. «The chipping forecast». Nature Genetics 21:1-60 (1999)
37. E. M. Southern: «Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis». Journal of Molecular Biology 98:503-517 (1975)

for en mengde prøver samtidig. Det vil si at man tester for en rekke kjente mutasjoner på en gang, men et negativt svar utelukker ikke at det finnes en mutasjon det ikke er testet for.

Det pågår stridigheter og rettssaker vedrørende patentrettigheter både på «hardware»-chip-teknologien i seg selv og på genene som settes på arrayet. Mye tyder på at dette vil bli langvarige prosesser. Parallelt arbeider offentlig finansiert HGP med ELSI-programmet.

6.5.4 Mikrolaboratorier

Etter at laboratoriet har mottatt en blod- eller vevsprøve må DNA/RNA ekstraheres, og den delen av DNA/RNA som skal analyseres, må velges, oppformeres med PCR og eventuelt sekvenseres. Dette utføres i dag i trinnvise analyser med bruk av flere maskiner på laboratoriebenken. Framtida kan komme til å bringe mikrolaboratorier hvor trinnvise analyser, som i det nevnte eksempelet, utføres i separate «rom» i små brikker på størrelse med et bankkort. Mulighetene for utvikling av miniatyr-utgaver av kjemisk utstyr kan sammenliknes med den utvikling vi har sett når det gjelder elektroniske maskiner. Denne framtidas type mikrobrikker vil dramatisk redusere lønns- og reagenskostnader, og forbruket av materiale vil bli svært lite. Noen universitetsmiljøer og firmaer arbeider i dag med denne type teknologi. Det er allerede vist at slike mikrolaboratorier fungerer, og framtidas aplikasjonsmuligheter er svært mange. Den prosesseringen av en blodprøve som ble nevnt ovenfor, er nylig utført i en mikrobrikke med en hundrefolds reduksjon i forbruk av DNA sammenliknet med konvensjonell metodikk.[38]

38. R. F. Service: «Coming soon: the pocket DNA sequencer». Science 282: 399-401 (1998)

Kapittel 7

Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer

7.1 Innledning

I de foregående kapitler har utvalget beskrevet hvordan genetisk testing for arvelige kreftdisposisjoner foregår i Norge i dag og hvilke muligheter teknologien åpner for i dag så vel som i årene framover. Dessuten har vi redegjort for etiske, juridiske og økonomiske rammevilkår for denne virksomheten. Hensikten med dette kapitlet er på denne bakgrunn å identifisere områder knyttet til gentesting for kreftsykdommer der utvalget ser et behov for tiltak, og å drøfte hvilke former for styring som anses som nødvendige.

Kapitlet er organisert slik at *"Gentesting og individene"* i punkt 7.2 fokuserer på individet, *"Gentesting og helsevesenet"* i punkt 7.3 på helsevesenet og *"Gentesting og samfunnet"* i punkt 7.4 på samfunnet. Problemstillingene vil i noen grad overlappe hverandre.

7.2 Gentesting og individene

Helsevesenets fremste oppgave er å forebygge og behandle sykdom. Disse oppgavene må likevel ivaretas på en slik måte at grunnleggende hensyn til individets verdi ivaretas. Ofte vil de løsninger som med helsevesenets nevnte oppgaver for øye er de mest rasjonelle, krysse individenes legitime behov og rettigheter. I dette punktet trekker utvalget opp grenser for bruken av gentester som det mener er påkrevet utfra hensyn til individene.

Utvalget vil her særlig legge vekt på plikter og rettigheter som er sprunget ut fra begreper om menneskeverd (se *"Menneskeverd"* i punktene 4.1.2.2 og *"Plikt- og rettighetsetiske normer"* i 4.1.2.3). Sentrale normer i det følgende vil være retten til liv, likeverd, likebehandling, personlig integritet og medbestemmelse i saker som angår en selv, og retten til å reservere seg mot opplysninger og behandling. Også sentrale formål som livskvalitet og nytte, og viktige holdninger som åpenhet og omsorg, er relevante. I enkelte tilfeller vil noen av disse hensynene krysse hverandre, slik at utvalget har vært nødt til å foreta en avveining.

7.2.1 Hvem skal testes?

7.2.1.1 Preimplantasjonsdiagnostikk

I forbindelse med kunstig befruktning, er preimplantasjonsdiagnostikk i dag under utprøving i utlandet. Dette innebærer at noen få celler fjernes fra embryoet på et meget tidlig stadium (6-8 celler), før cellene er spesialiserte. Deretter analyseres (gentestes) arvestoffet fra disse cellene. Hensikten er å unngå å implantere (sette inn i livmoren) embryoer med disposisjon for alvorlige sykdommer. Preimplantasjonsdiagnostikk er fortsatt på forsøksstadiet i den internasjonale forskning.

I Norge kan befruktede egg etter bioteknologiloven bare undersøkes genetisk i spesielle tilfeller ved alvorlig arvelig sykdom uten behan-

dlingsmuligheter. Før det gis adgang til preimplantasjonsdiagnostikk, skal kvinnen eller paret gis genetisk veiledning og informasjon.

Etter utvalgets oppfatning er de arvelige kreftsykdommene ikke alvorlige nok til å aktualisere preimplantasjonsdiagnostikk. En drøfting av de relativt komplekse problemer slik diagnostikk fører med seg, faller derfor utenfor utvalgets mandat.

7.2.1.2 Genetisk testing av fostre

Dagens teknologi gjør det mulig å foreta prediktive gentester av fostre på et svært tidlig stadium, og slik testing vil trolig bli enda enklere og sikrere i framtida. Det er derfor grunn til å vurdere hvorvidt genetisk testing av fostre, med tanke på å oppdage arvelige kreftdisposisjoner, kan bli aktuelt.

Internasjonalt er prenatal gentesting generelt (ikke nødvendigvis for kreft) vurdert blant andre av Advisory Committee on Genetic Testing (ACGT) i Storbritannia. I følge ACGT er forespørsler om prenatal genetisk testing som regel relatert til alvorlige sykdommer med tidlig utbrudd som det ikke finnes behandlingsmuligheter for. Dette er også erfaringen fra Norge.

Prediktiv gentesting av fostre har stort sett bare interesse dersom det er aktuelt å abortere fostre med sykdomsdisposisjon. Dersom abort ikke er aktuelt, kan testing like godt vente til etter at barnet er født. Det finnes riktignok enkelte sjeldne tilstander som kan behandles allerede på fosterstadiet, men kreftsykdommer er foreløpig ikke blant dem. Svangerskapsavbrudd er i følge abortloven selvbestemt før 12. svangerskapsuke, og den teknologiske utvikling er i ferd med å muliggjøre genetisk fosterdiagnostikk før dette tidspunktet.

Slik bioteknologiloven definerer fosterdiagnostikk, faller presymptomatiske og prediktive genetiske undersøkelser av fosteret trolig utenfor (se *"Fosterdiagnostikk"* i punkt 4.2.2.4). Forarbeidene til loven omtaler et rundskriv fra Helsedirektoratet (nå Helsetilsynet), Rundskriv IK-1077 Prenatal diagnostikk (1983). Rundskrivet beskriver ulike situasjoner der fosterdiagnostikk kan være aktuelt, men er lite anvendelig med tanke på gentesting.

Utvalget mener, av en rekke grunner, at arvelige kreftsykdommer ikke er aktuelle for genetisk testing av fostre. For det første har de fleste slike sykdommer forholdsvis sent sykdomsutbrudd. For det andre finnes det i de fleste tilfeller behandlingsmuligheter. For det tredje har de mutasjoner man i dag kan teste for, penetranse på mindre enn 100%, og den biologiske tolkningen av de enkelte mutasjonene er usikker. For det fjerde er prognosene for kreft i stadig utvikling som følge av bedrede muligheter for diagnostikk og behandling. De fostre man eventuelt testet i dag, vil derfor kunne ha bedre prognose hvis og når sykdommen en dag bryter ut.

Utvalget har ikke vurdert hvorvidt andre sykdommer enn kreft kan være aktuelle for genetisk testing av fostre, siden dette faller utenfor utvalgets mandat.

7.2.1.3 Genetisk testing av barn

Bioteknologilovens § 6-6 legger opp til at genetiske undersøkelser av barn bare skal finne sted dersom slike undersøkelser kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet, eller dersom tidlig diagnostikk er av vesentlig betydning for bedring av prognosen. De potensielle fordelene ved prediktiv gentesting av barn er knyttet til behan-

dlingsmuligheter, og spørsmål om hvorvidt barnet kan ha medisinske fordeler av testen. Dersom sykdommen det gjelder, har utbrudd først i voksen alder, slik mange kreftsykdommer har, mener utvalget at testingen like godt kan vente til barnet er over 16 år og kan forstå testens ulike implikasjoner.

Problemstillingen er et eksempel på den etiske konflikten som kan oppstå mellom på den ene siden personlig integritet forstått som medbestemmelse, og på den andre siden verdiene liv og helse. Medbestemmelse må sies å være så tungtveiende at den bare kan fravikes når fundamentale, menneskelige goder som liv og helse er truet.

Norsk praksis er stort sett i overensstemmelse med anbefalinger i andre land og i internasjonale organer. ACGT går for eksempel inn for at prediktiv gentesting av barn kun skal skje når det er til barnets beste, WHO bare når barnet kan ha medisinske fordeler av det (5.7.1.1).

Utvalget slutter seg til det syn som ligger til grunn for bioteknologilovens bestemmelse. Hovedregelen bør være at prediktiv gentesting for kreftsykdommer ikke skal utføres på barn, med mindre tungtveiende hensyn trekker i motsatt retning. Slike hensyn bør være knyttet til barnets eget beste. Dersom barnet kan ha medisinske fordeler av gentesting i barnealder, er slik testing etter utvalgets syn berettiget. Eksempler på kreftsykdommer som kan være aktuelle i forbindelse med prediktiv gentesting av barn er familiær adenomatøs polypose (FAP) og retinoblastom. Disse sykdommene har utbrudd i ung alder, og det er betydelig gevinst ved tidlig behandling. Eksempler på kreftsykdommer der det er liten eller ingen gevinst ved behandling i barnealder, er bryst- og eggstokkreft og hereditær ikke-polypøs kolorektal cancer (HNPCC). Disse sykdommene har såpass sent utbrudd (gjennomsnittlig omkring 50 års-alderen) at testing like godt kan vente til voksen alder.

7.2.1.4 Genetisk testing av friske individer

Gentesters nytte

En gentest er nyttig dersom et positivt funn kan følges opp med praktiske tiltak for å forebygge, redusere eller helbrede en arvelig sykdom. Testen er også nyttig når et negativt funn gir grunn til å «frita» personer fra kontrolltiltak.

Dersom tiltakenes effektivitet og sikkerhet ikke er dokumentert, må slik dokumentering settes i gang når testen tas i bruk. Dokumentasjonen bør frambringes gjennom kontrollerte prosjekter, og disse kan ta lang tid. Før en test kan tas i alminnelig klinisk bruk må det foreligge data som viser nytte og ulemper både for positive og negative resultater av testen.

For bryst/eggstokkreft og kolon/endometriekreft (HNPCC), er de praktiske tiltak kontrollopplegg som beskrevet i *"Tilbud om kontrollopplegg"* i punkt 3.3.4. Det er delvis dokumentert at kontrollopplegget for brystkreft påviser kreft på et tidlig stadium. Koloskopi med fjerning av polypper antas å forebygge kreft ved å fjerne forstadiet. Dette er etter utvalgets oppfatning tilstrekkelig grunnlag for å anbefale gentester som middel til å identifisere dem med høyest risiko.

Dersom den sykdomsassosierte mutasjon i familien er påvist, eller med høy sannsynlighet kan påvises, og funnet får kliniske konsekvenser, er gentesting som regel til hjelp for pasienten. Ved risiko for familiær adenomatøs polypose (FAP), vil testing i barnealder identifisere de familiemedlemmer som bør kontrolleres regelmessig og eventuelt fjerne tykktarmen forebyggende. Ved multippel endokrin neoplasi kan påvisning av mutasjon i *RET*-

onkogenet legges til grunn for forebyggende, kirurgisk fjerning av skjoldbruskkjertelen. Dersom mutasjonen ikke finnes, kan plagsomme kontroller avblåses.

Gentesting kan imidlertid være til nytte selv om ikke familiens mutasjon er funnet. Omlag 5% av medullær skjoldbruskkjertelkreft er arvet, selv om det stort sett bare er ett enkelt tilfelle i en familie. Slektninger av dem som er rammet av den arvelige varianten, bør følges med kontroller, slik at eventuell kreft kan oppdages tidlig hos dem. Det er bare en gentest som ved denne tilstanden kan peke ut de arvelige tilfellene. Denne testen er relativt enkel i laboratoriet, siden et fåtall mutasjoner som ligger i et lite område i *RET*-onkogenet, er ansvarlig for nesten alle krefttilfellene.

Forholdene er mer komplekse når det gjelder arvelig bryst-/eggstokkreft, men gentesting kan også her være til nytte. Dersom en mutasjon som disponerer for sykdom er påvist hos en syk i en familie med høy a priori risiko for bryst- og eggstokkreft, vil døtre og søstre av den syke ha en livstidsrisiko på omlag 40% for selv å få kreft (50% risiko for å ha arvet det muterte genet og omlag 80% penetranse) og 20-30% for eggstokkreft. En gentest vil da fortelle med sikkerhet om hun har arvet mutasjonen eller ikke. Dersom hun har arvet mutasjonen, er hennes risiko økt til opp mot 80% for brystkreft og 40-60% for eggstokkreft. Uten mutasjonen antas risikoen i hovedsak å være redusert til den kvinnelige befolkningens bakgrunnsrisiko, omlag 9% for brystkreft og 1% for eggstokkreft. I så fall vil regelmessige kontroller kunne avsluttes. Gentesting vil også kunne bidra til et sikrere grunnlag for å vurdere forebyggende fjerning av friske organer for de kvinner som ber om dette.

Gentesting kan også være til hjelp ved HNPCC. Risikopersoner i slike familier kan kontrolleres med koloskopi, men dette er en krevende undersøkelse som ikke er helt uten risiko for komplikasjoner. Med testing for de disponerende genene *MSH2* og *MLH1,* kan familiene med den høyeste risiko identifiseres og følges opp med tett screening, mens de øvrige kan velge et enklere kontrollopplegg eller ingen kontroll i det hele tatt.

Det bør også nevnes at gentesting har en nytteverdi i og med at de kan gi personer en mer presis informasjon om deres risiko for kreft. De fleste opplever slik kunnskap som et gode i seg selv.

Begrensninger i nytten av gentester

Under rette betingelser er gentester nyttige, men de har også sine begrensninger. Personell uten kunnskaper i medisinsk genetikk vil kunne ta for lett på begrensningene, noe som blant annet kan føre til dårlig tolkning av testresultater. Det finnes dessuten lite kunnskap om hvordan familier håndterer og bruker testresultater for sin egen situasjon.

Et negativt resultat er til liten nytte dersom ikke familiens mutasjon er funnet. Hvis gentesten gir et negativt resultat, kan man likevel ikke utelukke at en mutasjon finnes, for laboratorietesten(e) identifiserer ikke nødvendigvis alle mulige mutasjoner. Sykdom kan dessuten skyldes mutasjoner i andre gener, som det ikke testes for. Dersom veiledningen om slike forhold ikke fullt ut er oppfattet av familiene som testes, kan man risikere at de blir skuffet. Kanskje har de først etter grundige overveielser bestemt seg for testing, og likevel opplever de å få et resultat som ikke har noen betydning.

Det er i dag også vanskelig å vite presist hva et positivt testresultat innebærer for pasienten. Dette skyldes fortrinnsvis mangel på kunnskap om sammenhengen mellom spesielle mutasjoner og deres funksjonelle betydn-

ing. Uten et slikt kunnskapsgrunnlag er det ikke mulig sikkert å slå fast hvor alvorlig sykdommen kommer til å bli eller når den kommer til å bryte ut, og det vil alltid være en viss usikkerhet om sykdommen vil opptre i det hele tatt. Andre, modifiserende gener og miljøfaktorer kan ha uforutsigbare effekter hos den enkelte som ikke slår ut hos alle bærere med samme genmutasjon.

Hovedproblemet med testene er den biologiske tolkningen av dem: man kjenner ikke sammenhengen mellom genotype (arvestoff) og fenotype (arvestoffets uttrykk). For foundermutasjonene (se *"Brystkreft"* i punkt 6.4.1) er en i ferd med å skaffe seg slik informasjon, siden de foreligger hos mange pasienter. For de andre mutasjonene er slik informasjon ofte vanskelig å oppnå, og det begrenser utsagnskraften av en test betydelig.

Genene for bryst-/eggstokkreft (*BRCA1* og *BRCA2*) er relativt store, og full analyse er ressurs- og kostnadskrevende. Derfor gjøres det i Norge i dag hovedsakelig bare analyser av et utvalg mutasjoner som allerede er kjent. Tilsvarende gjelder også for gener som gir høy risiko for HNPCC (*MSH2* og *MLH1*), og det samme vil trolig være tilfelle for nye kreftgener som oppdages (for eksempel gen for prostatakreft). Mange personer vil fortsatt måtte leve med sykdomsrisiko og undersøkelsesopplegg basert på medisinsk-genetisk og klinisk vurdering, også når gentester har gitt negativt svar. I de familier hvor man ikke har påvist den sykdomsdisponerende mutasjonen, vil alle risikopersoner, også de som ikke har arvet genfeilen, få tilbud om kontrollopplegg. Det kan være vanskelig å sikre at risikopersoner forstår de komplekse vurderinger som en gentest for kreft innebærer.

Den begrensede erfaringen vi har så langt, tyder på at de fleste personer og familier mestrer resultatet av en prediktiv gentest godt. Men enkelte reagerer sterkt på nyheten om at de har arvet et kreftgen, til tross for at de tilsynelatende var adekvat informert forut for testen. Noen av de som tester negativt, får skyldfølelse overfor søsken som er bærere av mutasjonen. Vi vet lite om hvorvidt bedre informasjon kan bøte på dette.

Det kan finnes spesielle problemer knyttet til prediktiv gentesting av unge personer. Selv når de i utgangspunktet synes motivert for testing, er det ikke nødvendigvis på lengere sikt i deres interesse å teste seg. Dersom de tester positivt, må de leve med sykdomsrisiko i mange år. Enkelte kan ha hatt forventninger til gentesten som ikke blir innfridd. Unntaksvis kan også et negativt resultat feiltolkes, slik at det oppfattes som ingen risiko.

Samfunnsøkonomisk effekt av gentester

Spørsmålet om hvilke gentester som skal tilbys, vil også være et samfunnsøkonomisk spørsmål. Når det gjelder bruk av gentesting innenfor vårt aktuelle fagområde, er man såvidt tidlig i den medisinske fagutvikling at dokumenterte effekter av tiltaket, eksempelvis målt i antall nye leveår, ikke er utarbeidet. Kvaliteten på helseøkonomiske undersøkelser vil avhenge av kvaliteten på de medisinske grunnlagsdataene. Spørsmålet om hvilke tester som kan være aktuelle, vil avhenge av

- effekt målt som antall sparte leveår i befolkningen;
- bedret livskvalitet som følge av god informasjon gjennom veiledning, kontroller og så videre;
- bedret livskvalitet som følge av mer adekvate terapeutiske tiltak; og
- kostnader per sparte leveår og bedret livskvalitet sammenliknet med alternative helsetiltak.

Det er ikke utarbeidet kostnad-effekt-studier innenfor dette medisinske fagområdet som gir grunnlag for konklusjoner vedrørende kostnad-effekt-forholdene for de ulike test- og kontrolltiltakene. Ved henvisning til regneeksemplene i *"Økonomi og prioriteringer"* i punkt 4.3 og til andre studier (som gir begrenset informasjon for våre formål), antar utvalget at kostnadene forbundet med gentester sammenholdt med forventet effekt er akseptable sammenliknet med alternative helsetjenester innenfor kreftomsorgen.

Konklusjon

Hovedspørsmålet er vel likevel om følgene av gentesting reduserer sykelighet og dødelighet. I dette ligger også et spørsmål om hvor ofte tidlig diagnostikk endrer prognosen når det gjelder sykdomsdebut og alder ved død, og om de aktuelle kontrolloppleggene effektivt framskynder diagnosealder. Dersom disse spørsmålene kan besvares bekreftende, kan gentesting gi helsegevinst ved å identifisere personer med høy risiko som ellers ikke ville ha blitt inkludert i kontrollopplegg eller profylaktisk kirurgi.

Når det gjelder de alminneligste kreftformene, er vi nå i ferd med å få svar på disse spørsmålene. Det er for eksempel delvis dokumentert at kontroller finner brystkreft i tidlige stadier, men ytterligere informasjon er ønskelig. Ved medullær skjoldbruskkjertelkreft antas en betydelig gevinst i å fjerne det viktigste risikoorgan etter en sikker diagnose gjennom gentest. Likeledes blir det oppfattet som opplagt at det drastisk endrer kreftrisiko å fjerne tykktarmen forebyggende ved funn av mutasjoner som disponerer for FAP.

Utvalget stiller seg generelt positivt til de muligheter gentester ved mistanke om arvelig kreft gir, og anbefaler derfor at tilbudet bygges ut og styrkes. Samtlige helseregioner bør kunne gi et tilbud på det nivå som er beskrevet under *"Tilbudet til risikopersoner i dag"* i punkt 3.3. Smågruppene (sjeldne kreftsykdommer og -syndromer) må sikres et tilbud.

Det er med dagens kunnskap vanskelig å foreta presise nytteanalyser (se *"Økonomi og prioriteringer"* i punkt 4.3). Utvalget ser det derfor som vesentlig at tilbudet følges av prospektive studier, slik at mer presise kostnad-effekt-analyser kan foretas i framtida, og tilbudet justeres deretter.

7.2.1.5 Genetisk testing på populasjonsnivå (screening)

Screening kan defineres som helsekontroller organisert som systematiske masseundersøkelser, rettet mot befolkningsgrupper som er definert ut fra alder eller andre risikofaktorer. Et eksempel er mammografi-prosjektet, som innebærer at alle kvinner mellom 50 og 69 år jevnlig innkalles til mammografi. Prosjektet er foreløpig i gang i 9 fylker (dette utvides til 13 i løpet av 1999).

I dag er også genetiske masseundersøkelser av denne typen i ferd med å bli en mulighet i Norge. Med den kunnskap man har om foundermutasjoner, kan for eksempel screening for *BRCA1*-mutasjoner være aktuelt – særlig på Sørvestlandet (der foundermutasjonene forklarer en relativt høy andel av de arvelige tilfellene av bryst-/eggstokkreft). Dette kan, hvis ønskelig, gjennomføres med et fåtall enkle tester.

Verdens Helseorganisasjons (WHOs) prinsipper for screening

WHO formulerte i en rapport fra 1968 ti prinsipper som ofte brukes som sjekkliste ved vurdering av populasjonsbaserte screening-prosjekter:[39]

1. Tilstanden bør utgjøre et viktig helseproblem.
2. Det bør finnes en akseptert behandling for pasienter som har tilstanden.
3. Diagnose- og behandlingsfasiliteter bør være tilgjengelige.
4. Tilstanden bør ha et latent eller tidlig symptomatisk stadium.
5. Det bør finnes en egnet test eller undersøkelsesmetode.
6. Testen bør være akseptabel for befolkningen.
7. Tilstandens naturlige forløp, herunder utviklingen fra latent til manifest fase, bør være adekvat forstått.
8. Det bør foreligge enighet om hvem som skal få behandling.
9. Kostnadene ved sykdomsoppsporing (herunder diagnostikk og behandling) må stå i et rimelig forhold til helsevesenets samlede utgifter.
10. Funn av tilstanden bør forekomme fortløpende og ikke som et «en gang for alle»-prosjekt.

Relatert til gentesting for kreftsykdommer, har utvalget følgende kommentarer til WHOs kriterier:

1. Bare de store kreftsykdommene er viktige folkehelseproblemer. Men selv de vanligste *arvelige* kreftsykdommene (bryst- og eggstokkreft) er etter utvalgets syn ikke hyppige nok til å aktualisere screening. Det beste screening-opplegget vi kan tilby i dag (screening for enkelte hyppige mutasjoner i høyinsidensområder) vil i høyden kunne fange inn halvparten av mutasjonsbærerne. Det betyr at selv det mest effektive screening-opplegg for bryst- og eggstokkreft vil måtte teste 1.000 kvinner for å finne én mutasjonsbærer.

2. Ved de fleste krefttilstander vil den grunnleggende filosofi være at tidlig diagnose gir bedre prognose. Mye tyder på at kontrollopplegg og behandling bedrer prognosen for mutasjonsbærere ved alle de store, arvelige kreftsykdommene.

3. Genetisk screening vil medføre at et større antall personer får påvist en mutasjon som kan føre til sykdom. Når man også tar deres familiemedlemmer i betraktning, innebærer dette en personstrøm ved de medisinsk-genetiske enheter som de per i dag neppe er tilstrekkelig forberedt på. I tillegg vil genetisk screening føre til at mange flere må kunne tilbys et kontrollopplegg.

4. Alle gentester som kan være aktuelle for genetisk screening, er prediktive eller presymptomatiske og påviser således sykdomsdisposisjon på et meget tidlig stadium.

5. Gentester for spesifikke mutasjoner (for eksempel foundermutasjoner) er for så vidt egnet for screening, i den forstand at spesifisitet og sensitivitet for testene er høye. Dersom formålet med screeningen er å finne alle bærere av en mutasjon som disponerer for sykdom, er testene imidlertid ikke like egnede. Selv ved gensekvensering vil risikoen for ikke å påvise alle mutasjoner være tilstede, og ved testing for bare foundermutasjoner vil den være høyere.

6. Det rent fysiske ubehaget ved en gentest vil begrense seg til ubehaget forbundet med blodprøven. Sammenliknet med for eksempel mammografi, vil gentesting være relativt akseptabelt, blant annet fordi man ikke utsetter hele befolkningsgrupper for stråling. Bivirkningene ved gentester er mer på det psykiske plan. En del vil ha vansker med å skjønne de kompliserte resonnementer som ligger bak negative testresultater, i realiteten betyr de ikke alltid «frikjennelse». Gentesting vil kun innebære en risikomodifikasjon; selv ved

39. J. Wilson & G. Junger: Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers No. 34. Geneva: WHO, 1968.

testing for *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjonene foreligger det ikke noen absolutt visshet for at man får eller ikke får kreft.

7. Slik utvalget ser det, ligger de biologiske forhold ikke til rette for screening for arvelige kreftdisposisjoner på populasjonsnivå. Vi vet ennå ikke nok om hvilken betydning ulike mutasjoner har. Vi i ferd med å skaffe oss slik kunnskap om de hyppigste mutasjoner i *BRCA1*-genet, men disse utgjør i høyden halvparten av de arvelige krefttilfellene i enkelte deler av landet.

8. For de fleste krefttyper er det grunnleggende enighet om hvem som skal gis hvilken behandling (jf. beskrivelsen av kontrolltilbudet i *"Tilbud om kontrollopplegg"* i punkt 3.3.4). Det kan være strid om nytten av spesielle typer behandling, som for eksempel forebyggende fjerning av bryster og eggstokker (jf. *"Forebyggende tiltak"* i punkt 3.3.5).

9. Det er redegjort nærmere for kostnader ved gentesting i *"Økonomi og prioriteringer"* i punkt 4.3. Selve gentestingen er relativt lite ressurskrevende. Det som ville medføre store ekstrakostnader ved screening for arvelig kreft, er dels den økte aktiviteten ved medisinsk-genetiske enheter, og dels kontrollopplegget.

10. I en populasjonsbasert screening for arvelig kreft ville antall funn være størst i de første årene, men det er grunn til å tro at kurven etter en viss periode ville jevne seg ut i en likevekts-tilstand.

Ei arbeidsgruppe nedsatt av WHO har nylig foreslått et sett med retningslinjer i etiske spørsmål innenfor medisinsk genetikk og genetiske tjenester, herunder også genetisk screening (jf. *"Verdens helseorganisasjon"* i punkt 5.7.1.1). Disse retningslinjene er foreløpig ikke offisiell WHO-politikk.

Konklusjon

Generelt finner utvalget at en avveining mellom alvorlighetsgrad, utbredelse og kostnader ved test taler mot populasjonsbasert genetisk screening for kreftsykdommer. Utvalget er også av den oppfatning at bioteknologiloven bør regulere genetiske screening-undersøkelser på populasjonsnivå.

7.2.1.6 Genetisk testing av syke

Det kan tenkes flere alternativer til screening som strategi for å nå fram til personer med arvelig disposisjon for kreft. Ved hjelp av ulike kriterier kan gruppa som testes for sykdomsdisposisjon, snevres inn, slik at undersøkelsenes effektivitet (antall funn per antall testet) blir bedre. Dermed påføres også relativt færre personer testens ulemper (for eksempel falsk trygghet hos de falske negative).

En mulig strategi er å teste alle som allerede er eller har vært syke. Dette er spesielt aktuelt i forbindelse med mutasjoner som gir økt risiko for flere forskjellige typer kreft. Man kan for eksempel teste alle kvinner med brystkreft for kjente mutasjoner i *BRCA1*-genet. De som testet positivt, ville ha fått brakt en økt risiko for eggstokkreft på det rene. I tillegg ville man også fått identifisert nye familier med økt risiko for kreft.

Det kan diskuteres om undersøkelser av denne typen skal karakteriseres som diagnostiske eller prediktive (jf. bioteknologilovens § 6-1). Spørsmålet er viktig fordi prediktive genetiske tester skal godkjennes i følge bioteknologiloven, mens diagnostiske tester ikke trenger godkjenning. Dessuten skal den som testes prediktivt gis omfattende genetisk veiledning både før, under og etter at testen er foretatt, mens diagnostiske tester ikke utløser slike

krav til veiledning. Dersom man karakteriserer brystkreft og eggstokkreft som to uavhengige sykdommer, så blir undersøkelsen prediktiv, fordi dens hensikt ville være å kartlegge en eventuell framtidig risiko for eggstokkreft. Dersom man karakteriserer bryst-/eggstokkreft som ett syndrom med både brystkreft og eggstokkreft som deler av sykdomsbildet, så ville undersøkelsen kunne kalles diagnostisk. I det første tilfellet ville testen måtte godkjennes av Helsetilsynet, i det andre ikke. I det følgende brukes betegnelsen *gentester ved kreftsyndromer* om genetiske tester som på én gang er diagnostiske og prediktive.

Det bemerkes at problemet om hvilken bokstav i loven slike tester skal plasseres under er aktuelle for de fleste arvelige kreftsykdommer, deriblant de to store (bryst-/eggstokk og tarm/livmor).

Utvalget anbefaler derfor at bioteknologiloven presiseres på dette punktet. Etter utvalgets oppfatning bør det stilles strengere krav til gentester ved kreftsyndromer enn til rent diagnostiske gentester. Utvalget ser det som svært vesentlig at personer som tilbys en gentest ved kreftsyndrom, får tilstrekkelig informasjon om testens implikasjoner *før* testen. Slike gentester bør ikke foretas uten skriftlig, informert samtykke fra den som skal testes. Personer som tester negativt, må være klar over at negativ test ikke nødvendigvis betyr at deres sykdom ikke skyldes arvelig disposisjon.

Personer som tester positivt, bør henvises til medisinsk-genetisk enhet på vanlig måte.

Det bør imidlertid etter utvalgets syn ikke stilles samme krav til godkjenning av gentester ved kreftsyndromer som til presymptomatiske tester, prediktive tester og arvebærertester. I motsetning til disse testene bør behandlende lege kunne rekvirere gentester ved kreftsyndromer.

Kravet om godkjenning av genetiske undersøkelser vil for øvrig bli behandlet under *"Informasjon og veiledning i forbindelse med genetiske tester"* i punkt 7.3.2.

7.2.1.7 Oppsøkende genetisk virksomhet

En tredje mulig strategi for å nå fram til personer med kreftdisponerende mutasjoner (ved siden av screening og testing av syke), er å henvende seg til medlemmer av familier der man kjenner til at det finnes en mutasjon (oppsøkende genetisk virksomhet). Slik kontakt kan etableres enten direkte av helsevesenet eller ved at indekspersonen oppfordres til å informere sine slektninger om deres økte risiko.

Adgangen til oppsøkende genetisk virksomhet i forhold til gjeldende helselovgivning, er presisert i rundskriv IK-7/98 fra Helsetilsynet. Det vises her til at legelovens bestemmelse om taushetsplikt som regel vil være til hinder for at en lege kan oppsøke pasientens slektninger for å underrette om mulig risiko for sykdom. Imidlertid finnes unntaksbestemmelser, først og fremst der hvor pasienten samtykker, men også når det av «særlige grunner» kan ansees som rettmessig å meddele taushetsbelagte opplysninger til andre.

Sett i et etisk perspektiv har vi her å gjøre med et dilemma mellom ulike, tungtveiende normer. For lege og øvrig helsepersonell vil taushetsplikten og respekten for pasientens integritet og medbestemmelse tale for at man sørger for å innhente vedkommendes samtykke til eventuelt å gå til slektninger med sensitive opplysninger. Samtidig vil omsorgen overfor personer med sykdomsrisiko, verdiene liv og helse for disse personene og deres rett til å vite med hensyn til sin egen helsetilstand, understøtte en praksis der helsevesenet for-

midler informasjon. De siste normene verner om menneskets høyeste goder og kan legitimere slike opplysningstiltak uten indekspersonens samtykke, forutsatt at det dreier seg om en høy risiko for alvorlig sykdom som det finnes behandling for.

Utvalget ser at det finnes et behov for oppsøkende genetisk virksomhet, forstått som de tilfeller hvor opplysninger som har kommet fram ved gentesting eller familieutredning av én person, gis til pasientens slektninger uten at disse på forhånd har bedt om det. Den beste måten å tilfredsstille dette behovet på, er etter utvalgets oppfatning ved å gå veien gjennom den person som allerede er i kontakt med helsevesenet. Dette er det anledning til med dagens lovverk.

Utvalget anser dagens lovverk som egnet også i de tilfeller der indekspersonen ikke vil eller ønsker å informere sine slektninger. Selv om helsepersonell i utgangspunktet har taushetsplikt, finnes det unntaksbestemmelser. I første rekke gjelder dette når indekspersonen samtykker i at opplysninger gis. Men legeloven gir òg anledning til å fravike taushetsplikten når det av særlige grunner kan anses rettmessig å meddele taushetsbelagte opplysninger til andre. Bestemmelsen tolkes strengt, men utvalget vurderer den som tilstrekkelig til å dekke de enkelttilfeller der indekspersonen ikke ønsker å informere slektninger om sykdomsrisiko.

7.2.2 Behandling av informasjon

7.2.2.1 Innsamling av genetiske opplysninger (genetisk utredning)

Risikovurderingen for en gitt person er av sentral betydning av flere grunner; det er blant annet risikovurderingen som vil avgjøre hvorvidt det skal foretas gentest eller ikke, og til syvende og sist er det også risikovurderingen (inklusive eller eksklusive gentest) som avgjør om en person skal inkluderes i et kontrollopplegg. Risikovurderingen hviler i sin tur (blant annet) på informasjonen om sykdomsdiagnoser i familien. Én kreftdiagnose fra eller til kan endre risikovurderingen i en gitt familie radikalt. Det er derfor av avgjørende betydning at denne informasjonen er korrekt, og at den kan skaffes til veie på en hensiktsmessig måte.

Slik som det er i dag, er det mange punkter i denne prosessen som ikke er tilstrekkelig avklart (se også *"Hvordan få pålitelige opplysninger om familiens sykdommer?"* i punkt 3.3.1.1). Det er de medisinsk-genetiske enhetene som med indekspersonens samtykke henter inn og verifiserer opplysningene fra ulike kilder; først og fremst indekspersonen selv, behandlende sykehus, Kreftregisteret eller patologiske avdelinger ved andre sykehus. Disse institusjonene har ingen avklart servicefunksjon vis-à-vis de medisinsk-genetiske enhetene. Derfor har de i utgangspunktet heller ikke ressurser til å ekspedere slike henvendelser, og det kan derfor ta tid å få diagnoser bekreftet.

Hovedregelen er og bør fortsatt være at helseopplysninger (i dette tilfellet kreftdiagnoser) for levende personers vedkommende kun leveres ut med personens samtykke. Når personen opplysningene gjelder er død, kan taushetsbelagte opplysninger meddeles dersom vektige grunner taler for det. Hensynet til levende personer som er under familieutredning med tanke på kreftrisiko, bør etter utvalgets oppfatning regnes som en vektig grunn. Utvalget ser ingen grunn til at ikke sykehusene og Kreftregisteret skulle kunne meddele relevante opplysninger om døde direkte til de medisinsk-genetiske enheter.

For å sikre en mindre tidkrevende og mer hensiktsmessig praksis på dette området, foreslår utvalget at Kreftregisterets servicefunksjon vis-à-vis de medisinsk-genetiske enhetene styrkes.

7.2.2.2 Oppbevaring av genetiske opplysninger

Genetiske opplysninger har særtrekk som gjør at oppbevaringen av dem er mer problematisk enn lagringen av andre helseopplysninger. For det første handler de ofte om *friske* personer, for det andre berører opplysningene som regel familier, ikke bare enkeltpersoner, og for det tredje kan opplysningene virke sosialt stigmatiserende på ulike vis.

Flere av de medisinsk-genetiske enhetene i landet har derfor valgt å behandle opplysninger fra den genetiske utredningen av en person i en egen journal, atskilt fra sykehusets vanlige journalsystem. Det kan diskuteres om denne praksisen er i overensstemmelse med dagens lovverk, som tolkes slik at pasientjournalen skal inneholde *alle* opplysninger om undersøkelsesresultater og andre forhold som antas å være av betydning for diagnose, behandling eller prognose.

Det kan imidlertid oppfattes som et problem i denne sammenheng at så mange har tilgang til en vanlig norsk sykehusjournal. Dersom familieopplysninger føres i vanlige pasientjournaler, tilsier all erfaring at veldig mange har tilgang til dem. Med dagens praksis er det stort sett bare et begrenset antall ansatte ved den medisinsk-genetiske enheten som får se familieanamnesen.

En slik praksis medfører på den andre siden en rekke dobbeltregistreringer. Ulike medlemmer av en familie har ofte bosted i forskjellige helseregioner, slik at det er en viss fare for at flere enheter, uavhengig av hverandre, samler inn og oppbevarer de samme opplysninger om en gitt familie. Derved utføres mye dobbeltarbeid, og opplysninger om hvert enkelt individ blir stående flere steder. Opplysningene blir dertil ofte ufullstendige.

Medisinsk-genetiske miljøer har derfor sett ett behov for opprettelsen av en elektronisk nasjonal familiejournal for arvelig kreft. Med en slik journal ville hver familie bare måtte utredes én gang (mens det i dag ofte er slik at de blir utredet flere ganger). Deretter ville de medisinsk-genetiske enheter raskt få tilgang til alle relevante opplysninger om familien. Antallet personer med tilgang til opplysningene ville også kunne begrenses.

Etisk betraktet står vi her overfor en konflikt mellom individets integritet og samfunnets behov for pålitelig og hensiktsmessig informasjon innen helsearbeidet. Problemet vil kunne reduseres vesentlig hvis det siste anliggendet kan ivaretas samtidig med at man sikrer seg mot at sensitiv informasjon tilflyter uvedkommende.

Etter utvalgets oppfatning bør en vurdering av personvernhensyn og faren for misbruk av genetiske opplysninger foretas før en eventuell opprettelse av en nasjonal familiejournal. Utvalget ser dette som en viktig sak innenfor omsorgen for arvelig kreft og foreslår derfor at spørsmålet om opprettelsen av en slik journal utredes snarest mulig.

Slik utkastet til lov om helseregistre er utformet (se *"Forslag til lov om helsepersonell m v"* i punkt 1.3.2.5), kan sentrale helseregistre opprettes av Kongen i Statsråd ved forskrift. Opprettelsen av en nasjonal familiejournal for arvelig kreft vil derfor ikke kreve lovendringer dersom foreliggende utkast blir vedtatt.

7.2.2.3 Tilgang til genetiske opplysninger

Et annet viktig spørsmål vedrørende genetiske opplysninger, herunder familieopplysninger, er hvem som skal ha tilgang til dem. En rekke personer ved den medisinsk-genetiske enheten som indekspersonen sokner til, vil nødvendigvis måtte ha tilgang. Spørsmålet er hva øvrig helsepersonell som kommer i kontakt med indekspersonen trenger av opplysninger.

Utvalget mener at tilgangen til genetiske opplysninger bør begrenses mest mulig av hensyn til integritet og personvern. Dette synes også å være prinsippet som ligger til grunn for bioteknologilovens bestemmelser (se *"Forbud mot bruk av genetiske opplysninger"* i punkt 4.2.2.6). Helsepersonell som kommer i kontakt med indekspersonen vil imidlertid, i ulik grad, ha behov for personopplysninger for å kunne gjennomføre sikker og effektiv behandling. Hensynet til personvernet må veies opp mot behandlingsmessige hensyn (verdiene liv og helse).

Utvalget anbefaler at det nedsettes ei arbeidsgruppe som kan utarbeide rutiner for deling av opplysninger, differensiert etter de ulike mottakeres behov. Denne arbeidsgruppa kan med fordel være den samme som utreder opprettelsen av en nasjonal familiejournal (se forrige punkt).

7.2.2.4 Forsikring og arbeidsliv

To problemområder som har vært sentrale i internasjonale debatter om tilgang til genetisk informasjon, er hvorvidt forsikringsselskaper og arbeidsgivere skal ha slik tilgang.

I Norge er det nedsatt et eget offentlig utvalg som vurderer forsikringsselskapenes adgang til helseopplysninger. Dette spørsmålet vil derfor ikke bli vurdert her.

Utvalget har heller ikke vurdert spørsmål knyttet til arbeidsgiveres adgang til genetiske opplysninger.

7.2.3 Oppfølging

7.2.3.1 Tilbud om kontrollopplegg og behandling

Dersom det har vist seg at en person har vesentlig forhøyet risiko for kreft, er to strategier tilgjengelig. Man kan overvåke vedkommende med tanke på å oppdage kreften på et tidlig stadium og derved bedre prognosen, eller man kan vurdere ulike former for intervensjon dersom slike finnes.

Utvalget ser det som et overordnet mål at tilbud om kontroller og behandling er likt for alle. Likeverd og rettferdighet er sentrale idealer i vårt samfunn når fellesgoder skal fordeles. Det er derfor ønskelig med klare kriterier for når personer skal inkluderes i kontrollopplegg, og når de skal tilbys intervenerende behandling.

Praksis er at Rikstrygdeverket gir refusjoner ved forebyggende tiltak til personer med en livstidsrisiko for kreft som er mellom 2 og 3 ganger høyere enn i normalbefolkningen. Utvalget mener at denne grensa er rimelig som en veiledning. Imidlertid finnes det flere usikkerhetsfaktorer som gjør at medisinsk-genetisk personale må og bør legge en helhetsvurdering til grunn for avgjørelser om hvorvidt en person skal inkluderes i et kontrollopplegg eller tilbys profylaktisk eller preventiv behandling. Spesielt vil utvalget peke på selve gentestens begrensninger i så måte. I familier med kjent mutasjon kan negativ gentest være en god grunn til å avslutte kontrollopplegg. I familier der famili-

emutasjonen ikke er kjent, bør negativ gentest aldri brukes som begrunnelse for å avslutte kontrollopplegg.

Utvalget vil understreke at det aldri bør kreves av en person at han eller hun tar en gentest før vedkommende inkluderes i et kontrollopplegg for arvelig kreft.

Tilbudet må etter utvalgets syn være likt over hele landet. Det innebærer at det må utarbeides felles protokoller for håndtering av de arvelige kreftsykdommer for samtlige helseregioner. Slike protokoller bør utarbeides av de medisinsk-genetiske enheter i samarbeid med andre aktuelle faggrupper, på grunnlag av kunnskap om sykdommene og om tiltakenes effekt.

Utvalget vil også peke på behovet for å sikre at det finnes tilstrekkelige ressurser til kontrollopplegg og behandling.

7.2.3.2 Evaluering av kontrollopplegg

Det er svært viktig at ethvert kontrollopplegg følges opp med studier av dets effekter. I forbindelse med gentesting er det spesielt viktig å være oppmerksom på hvorvidt gentesten bedrer prognosen. Det er ikke uten videre gitt verken at gentesten framskynder diagnosetidspunktet eller bedrer prognosen (minsker dødeligheten). Dersom en gentest kun forlenger perioden i frykt for sykdom, men ikke endrer sykdomsforløpet i og for seg, kan det diskuteres om den overhodet har noen nytte. Konsekvens-etisk vurdert kan testingen i slike tilfeller kritiseres for å gi et ensidig negativt resultat.

Studier av kontrollopplegget vil kunne gi svar på slike spørsmål. Vi vet at det ved kreft som regel er gunstig å få stilt tidlig diagnose, og vi antar at genetisk utredning og gentesting kan bidra til dette. Det er delvis dokumentert at noen av de kontrolloppleggene man følger i Norge (og i Europa for øvrig), er i stand til å framskynde diagnosetidspunktet vesentlig (slik som brystkreftopplegget, se *"Tilbud til familier med opphoping av bryst- og/eller eggstokk kreft"* i punkt 3.3.4.1), mens effekten av andre opplegg er usikker (slik som eggstokkreft-opplegget, se *"Tilbud til familier med opphoping av bryst- og/eller eggstokk kreft"* i punkt 3.3.4.1). Det er så langt uavklart om dødeligheten har endret seg som følge av kontrollopplegg. Som en del av kontrollopplegget vil kostnadene knyttet til virksomheten kunne kartlegges og dermed gi grunnlag for dokumentert kostnad-effekt av de ulike test-tiltakene (se *"Økonomi og prioriteringer"* i punkt 4.3).

Utvalget vil derfor understreke betydningen av prospektive studier av kontrollopplegg, og samtidig peke på at slike studier gir raskere og bedre resultater jo flere som deltar. Dette er enda en grunn til at samme praksis bør følges over hele landet, og at felles protokoller for håndtering av sykdommene bør utarbeides. Samtidig vil utvalget peke på at det vil ta noen tid å oppnå resultater, siden kreft er en sykdom som utvikler seg langsomt. I en periode vil vi derfor måtte leve med kontrollopplegg hvis effekt ikke er godt nok dokumentert.

7.3 Gentesting og helsevesenet

7.3.1 Godkjenningsordninger

7.3.1.1 Laboratorier

Et problem som har stått høyt oppe på den internasjonale dagsorden når det gjelder gentesting, er hvilke krav som skal stilles til laboratorier som utfører

gentester. Dette var for eksempel et sentralt moment i det britiske ACGTs rapport om genetisk testing «over disk» (omtalt i *"Gentester tilbudt direkte til offentligheten"* i punkt 5.5.1.2), og både Task Force on Genetic Testing (USA) og WHO understreker betydningen av kvalitetssikring av laboratoriene (se henholdsvis *"Gentesting"* i punktene 5.6.1.1 og *"Verdens helseorganisasjon"* i 5.7.1.1).

I Norge skal medisinske laboratorier godkjennes av Helsedirektøren i følge forskrift om medisinsk laboratorium og røntgeninstitutt.[40] Forskriftens generelle utforming gjør det etter utvalgets oppfatning vanskelig å stille tilstrekkelige krav til kompetanse ved moderne gentest-laboratorier. Dette er et problem som kommer til å bli stadig mer påtrengende etter hvert som gentestteknologien blir billigere og lettere tilgjengelig (jf. *"Framtidig gentesting"* i punkt 6.5).

Utvalget foreslår derfor at nåværende forskrift om medisinsk laboratorium oppdateres på dette punktet. Patentsituasjonen vil også kunne komme til å spille en rolle (jf. *"Gentesting og patent"* i punkt 7.4.1 nedenfor).

7.3.1.2 Rekvirent

Bioteknologiloven krever at institusjonene som utfører «genetiske undersøkelser» (herunder gentester) skal være godkjent av departementet (delegert til Helsetilsynet). Dette betyr at en institusjon må være godkjent av Helsetilsynet for å kunne rekvirere gentester. Per i dag er det således bare de regionale medisinskgenetiske enhetene som kan rekvirere genetiske tester som faller inn under bokstavene b, c og d i bioteknologilovens § 6-1.

Etter utvalgets oppfatning bør denne godkjenningsordningen videreføres. Prediktiv gentesting, presymptomatiske gentesting og arvebærertesting av personer fra høyrisikofamilier for arvelig kreft bør videreføres som en regional funksjon. Det bør fortsatt være de regionale enheter for medisinsk genetikk som har ansvaret for å utrede familier med spørsmål om arvelig kreft; og for å rekvirere, og gi den lovpålagte veiledning i forbindelse med, slike gentester og familieutredning. Risikopersoner og -familier bør henvises hit. Utvalget vil i denne sammenheng spesielt anbefale at det etableres et tilbud til personer med risiko for arvelig kreft i helseregion Midt-Norge.

I tillegg bør de medisinsk-genetiske enhetene beregne sannsynlighet for arvelig kreft, gi genetisk veiledning og henvise høyrisikopersoner til kontrollopplegg ved pasientens nærmeste sentralsykehus. Enhetene bør fortløpende føre resultater fra kontroller, prospektive funn, resultat av gentest etc. i prospektive oppsett og evaluere resultatene etter vitenskapelige standarder, så lenge det fortsatt er behov for ytterligere dokumentasjon av virksomheten.

Gentest hos en pasient som allerede har en av de aktuelle kreftformer (jf. *"Genetisk testing av syke"* i punkt 7.2.1.6) bør likevel etter utvalgets syn kunne rekvireres av behandlende lege, etter at pasienten har fått adekvat informasjon. Ved positivt funn skal pasienten og familien henvises til en medisinskgenetisk enhet for full familieutredning og vurdering av hvem andre som eventuelt bør tilbys gentest og kontrollopplegg.

40. Forskrift om medisinsk laboratorium og røntgeninstitutt. Delegering av myndighet nr 1557 av 10.august 1984

7.3.1.3 Gentester

I tillegg til å kreve godkjenning av institusjonen som utfører genetiske undersøkelser, krever bioteknologiloven også at «undersøkelsestyper og metoder» som brukes til gentesting, godkjennes (§ 6-3). Det er Helsetilsynet som er delegert myndighet til å godkjenne. Helsetilsynet har valgt å tolke bestemmelsen slik at «undersøkelsestyper» viser til de arvelige sykdommene som de ulike genetiske undersøkelsene skal påvise/avdekke, mens «metoder» viser til de metodiske prinsipper som anvendes ved en genetisk undersøkelse. Begge skal godkjennes.

Etter utvalgets oppfatning er dette en detaljert og lite hensiktsmessig ordning. Erfaringen viser også at ordningen fungerer dårlig; siden bioteknologiloven trådte i kraft i 1994 er ingen søknader om godkjenning etter lovens § 6-3 hittil ferdigbehandlet.

Slik utvalget ser det, har kravet om godkjenning av undersøkelsestyper og metoder to siktemål. Det ene er å overvåke bruken av genetiske undersøkelser på et relativt detaljert nivå. Dette siktemålet kan etter utvalgets syn bedre ivaretas gjennom rapporteringsplikten (§ 8-2). Det andre siktemålet med bestemmelsen er å kontrollere hvilke nye gentester som tas i bruk. For dette formålet trenger man godkjenningsordninger, men de trenger ikke å være så detaljerte som dagens bestemmelse tilsier. Utvalget forslår derfor at den nåværende ordning med godkjenning av undersøkelsestyper og metoder erstattes av en ordning med godkjenning av *sykdomsgrupper*, for eksempel kreft.

7.3.2 Informasjon og veiledning i forbindelse med genetiske tester

7.3.2.1 Hvilke institusjoner skal gi genetisk veiledning?

Genetisk veiledning er en av de viktige funksjoner som ivaretas ved de medisinsk-genetiske enhetene i Norge. Veiledning og gentesting for arvelig kreft er relativt nye tilbud, og organisering og arbeidsdeling har derfor ikke endelig konsolidert seg. Samtidig øker omfanget av gentesting raskt.

Sentrale yrkesetiske idealer for genetiske veiledere og spesialister i medisinsk genetikk, gjelder blant annet deres holdninger overfor syke og risikopersoner. Det er behov for at mennesker i en slik livssituasjon blir møtt med empati og respekt. Med tanke på handlemåten overfor pasientene, er også normer som sannhet, taushetsplikt og vern om personlig integritet viktige holdepunkter. I tillegg til de gode formålene liv og helse, sikter helsearbeidere innen genetikk også på å ivareta verdier som rettferdighet i fordelingen av tilgjengelige ressurser og samarbeid mellom involverte personer og institusjoner.

I følge bioteknologiloven skal personer som gjennomgår prediktive undersøkelser (herunder gentester for arvelig kreft), ha omfattende genetisk veiledning før, under og etter undersøkelsene. For å kunne gi slik veiledning, må man ha betydelig innsikt i genetikk. Bioteknologiloven sier videre at omfattende genetisk veiledning for eksempel kan gis av en spesialist i medisinsk genetikk.

Målsettingen med veiledning for prediktive undersøkelser, er å gi den enkelte tilstrekkelig informasjon til at han eller hun kan foreta et valg og eventuelt gi et reellt informert samtykke. Det vil si at vedkommende må ha tilstrekkelig kunnskap og informasjon, og informasjonen må være tilpasset mottaker. Det skal også informeres om potensielle fordeler og ulemper med slike

tester. I løpet av veiledningssamtalen må det også informeres om hvilke følger testen kan få i forhold til behandlingstilbud etc. Dersom det ikke eksisterer et behandlingstilbud for den aktuelle kreftformen, må det informeres om det også. Dette er en ressurskrevende prosess, men helt nødvendig for at det skal kunne gis et informert samtykke.

Slike genetiske veiledninger er en utfordring, blant annet fordi genetisk kunnskap er lite kjent blant folk flest. Det er imidlertid også en utfordring for helsevesenet, fordi medisinsk genetikk representerer et nytt og ukjent fagfelt for de fleste leger og annet helsepersonell. Det er dermed relativt få fagfolk som kan gi slike veiledninger.

I USA foreslo «Task Force on Genetic Testing» at hver spesialistgruppe innenfor helsevesenet burde utvikle programmer for videreutdanning i genetikk. Kompetansen blant helsepersonell involvert i gentesting burde i tillegg overvåkes av en rådgivende komite (se *"Gentesting"* i punkt 5.6.1.1). I Europa kartlegges kompetansen til ikke-genetikere involvert i genetiske tjenester av «Concerted Action on Genetic Services in Europe» (*"Samhandlingsplan for gentesting i Europa"* i punkt 5.7.2.3).

Dersom helsepersonell som ikke er knyttet til medisinsk-genetiske enheter skal gi genetisk veiledning (jf. *"Genetisk testing av syke"* i punkt 7.2.1.6), og eventuelt henvise på korrekt grunnlag, finner utvalget det nødvendig at det tilføres midler til opplæring av det aktuelle helsepersonell. Genetisk veiledning i forbindelse med prediktive genetiske undersøkelser bør etter utvalgets oppfatning fortsatt kun foregå på godkjente medisinsk-genetiske enheter.

Det er viktig at helsevesenet er oppmerksom på at personer med høy risiko for arvelig kreft også har behov for annen ekspertise enn den genetiske, blant annet knyttet til psykososiale aspekter.

7.3.2.2 Hvilket personell skal gi genetisk veiledning?

Hvem skal gi den omfattende veiledningen i forbindelse med gentesting for arvelig kreft? Det er all grunn til å anta at etterspørselen etter prediktive gentester i forbindelse med arvelig kreft vil øke i takt med økt tilgjengelighet for slike tester. I Norge er det per dags dato ikke mange spesialister i medisinsk genetikk. Det er et stort antall personer som skal gjennomgå et omfattende informasjonsopplegg, noe som innebærer at dagens kapasitetsproblem i framtida vil bli enda større.

Genetisk veiledning er tidligere definert som en kommunikasjonsprosess som tar for seg menneskelige problemer forbundet med forekomst, eller risiko for forekomst, av arvelig sykdom (herunder arvelig kreft) i en familie (jf. *"Definisjon av genetisk veiledning"* i punkt 3.3.3.1). Prosessen er ofte avhengig av flere personer. I Norge har det inntil for få år siden stort sett vært spesialister i medisinsk genetikk som har gitt genetisk veiledning. Etter hvert som de store folkesykdommene har gjort seg gjeldende i medisinsk genetikk, har behovet for annet personell til å ivareta deler av det totale informasjonsbehovet, blitt mer påtrengende. Dette har også vært utviklingen i USA og i de fleste europeiske land hvor man derfor har ansatt genetiske veiledere (se *"Hvordan imøtekommer helsevesenet risikopersonenes behov for omsorg?"* i punkt 3.4.3.3).

Også her i Norge har de fleste medisinsk-genetiske enheter ansatt genetiske veiledere. Deres arbeidsoppgaver er sterkt knyttet opp til formidling av genetisk kunnskap og ivaretakelse av den enkelte person eller fami-

lies omsorgsbehov i forbindelse med arvelig sykdom. En genetisk veileder inngår dermed som del av en total ivaretakelse av enkeltpersoner og familier. Spesialister i medisinsk genetikk vil kunne delegere mye genetisk veiledning til genetiske veiledere, men det medisinske ansvaret vil aldri kunne delegeres. Det vil derfor alltid være et nært samarbeid mellom genetiske veiledere og spesialister i medisinsk genetikk.

Så langt utvalget kjenner til, har samarbeidet mellom disse yrkesgruppene i Norge vært bra. De genetiske veiledere utgjør imidlertid ei lita gruppe i dag. Dersom gruppa ekspanderer betydelig, ser utvalget et behov for ytterligere formaliseringer. Det kreves betydelig formell kompetanse, blant annet innen kommunikasjonsprosesser, pedagogikk, biologi og krisereaksjoner, for å gi omfattende genetisk veiledning. Genetiske veiledere som praktiserer i Norge i dag, har ulik faglig bakgrunn. Det eksisterer ingen formell utdannelse for genetiske veiledere, og genetisk veileder er ingen beskyttet tittel. Til tross for at medisinsk-genetiske enheter i Norge har stilt relativt høye kvalifikasjonskrav til sine genetiske veiledere, er det opp til den enkelte enhet hvem de ansetter i slike stillinger. Oppgavefordelingen mellom genetiske veiledere og spesialister i medisinsk genetikk er også langt på vei overlatt til den enkelte genetiske enhet. Erfaringer fra andre land (Storbritannia, Frankrike, Nederland og USA) viser at gruppa genetiske veiledere ekspanderer raskt. I disse landene er man i dag helt avhengig av genetiske veiledere for å kunne ivareta det store informasjonsbehovet som er forbundet med et voksende antall genetiske tester.

Utvalget ser derfor et behov for en større grad av formalisering av genetiske veiledere, både hva ansvarsforhold og utdannelse angår.

Utvalget ser seg ikke i stand til å komme med en detaljert anbefaling om hvilken utdanningsmodell som vil være mest formålstjenlig. Det synes rimelig at utdanningsnivået bør ligge på hovedfagsnivå (eventuelt Master grad), slik det er i de land det er naturlig å sammenlikne seg med. Det arbeides for tida med planer om en utdannelse for genetiske veiledere ved Nordiska Hälsovårdhögskolan i Göteborg. Det har også vært innledende samtaler mellom Avdeling for medisinsk genetikk i Bergen og Universitetet i Bergen om et alternativt forslag. Det er ikke klart hvor stort behovet for genetiske veiledere vil bli de nærmeste årene. Det er likevel enighet i utvalget og blant partene om at det per dags dato ikke er marked for mer enn en utdannelse i Norden.

7.4 Gentesting og samfunnet

7.4.1 Gentesting og patent

Et patent er et juridisk dokument som gir en tidsbegrenset enerett (maksimalt 20 år) til å utnytte en oppfinnelse kommersielt. Eneretten er også begrenset geografisk; et norsk patent gir bare enerett til utnyttelse av oppfinnelsen i Norge, og det må søkes patent i hvert av de land man ønsker beskyttelse i. Det finnes internasjonale ordninger som gjør det mulig å innlevere patentsøknader for mange land samtidig.

Dersom andre enn patenthaveren ønsker å utnytte patentet, må vedkommende (som regel mot vederlag) ha patenthaverens samtykke, gjennom lisensavtaler eller ved kjøp av patentet.

Det er kun oppfinnelser som er patenterbare. Framgangsmåter for kirurgisk behandling, terapi eller diagnostisering som foretas på mennesker eller dyr, regnes ikke som oppfinnelser, men produkter til bruk i slike fram-

gangsmåter kan patenteres. For at en oppfinnelse skal være patenterbar, må den for øvrig være ny, skille seg vesentlig fra det som er kjent fra før og være industrielt anvendbar.

Patentsøknader blir i Norge allment tilgjengelige 18 måneder etter innlevering.

Den norske patentloven åpner for patentering av humane gener, inkludert enerett til det som i denne rapporten har vært omtalt som gentesting. Det ble første gang gitt patent på et menneskelig gen i Norge i 1988. Det er så langt ikke gitt patenter på gener som disponerer for kreftsykdommer her i landet, men selskapet Myriad Genetics fikk i løpet av 1998 amerikanske patenter som dekker *BRCA1*- og *BRCA2*-genene, inkludert gensekvenser, delsekvenser og sykdomsdisponerende mutasjoner. Patenten innebærer at selskapet får eksklusive rettigheter til all diagnostisk og terapeutisk utnyttelse av disse gensekvensene, inkludert prediktiv gentesting. Det er sannsynlig at også andre og nye gener som er involvert i arvelig kreft, vil patenteres i årene framover, også i Norge.

Det kan også tenkes at det i årene framover vil meddeles patenter på ulike metoder for gentesting i Norge, herunder deler av mikrobrikke-teknologien.

Et patent gir ikke patenthaveren noen særstilling i forhold til annen lovgivning. Bioteknologiloven vil derfor fortsatt regulere bruken av gentester i Norge, selv om enkeltlaboratorier oppnår patent eller lisens på gentesting. Patentloven gir dessuten domstolene en viss mulighet til å meddele tvangslisenser, dersom for eksempel allmenne interesser gjør utøvelsen av en oppfinnelse påkrevet. Lovens bestemmelse om tvangslisens har vært brukt svært sjeldent i Norge.

Et patent er ikke til hinder for at andre bruker oppfinnelsen i ikke-kommersiell sammenheng. Dessuten kan det forskes på oppfinnelsen uten hinder av patentretten, for eksempel for å videreutvikle oppfinnelsen. For gentesters vedkommende innebærer dette at patentbeskyttede gentester fritt kan brukes til forskningsformål, men ikke som ledd i det ordinære helsevesen.

Den viktigste begrunnelsen for patentsystemet er at det fremmer utviklingen ved å stimulere til oppfinner- og utviklingsvirksomhet. Det ligger mye kostnadskrevende arbeid bak oppdagelsen av et sykdomsdisponerende gen, og det vil som regel være behov for å sikre at denne innsatsen betaler seg i det lange løp. Det kan også argumenteres for at rettferdighetshensyn tilsier at oppfinneren av noe bør ha retten til å utnytte det. En annen fordel ved patentsystemet er at det bygger på offentliggjøring; i systemets fravær kunne det tenkes at beskyttelse ble søkt ivaretatt gjennom hemmeligholdelse. Systemet med offentliggjøring kan også bidra til utveksling av forskningsresultater og slik bli til nytte for forskersamfunnet.

På den andre siden kan også patentsystemet medføre forsinkelser i offentliggjøringen av forskningsresultater. Det er nemlig en betingelse for å få patent at oppfinnelsen ikke tidligere er gjort kjent. Systemet kan også virke prisdrivende på grunn av monopolvirkninger og kostnadene forbundet med å opprettholde et patent.

De største betenkelighetene overfor patentering er av etisk art. De gjelder spørsmålet om hvorvidt det på noen måte kan sies å være akseptabelt at personer eller firmaer søker og får tildelt slike rettigheter i forhold til menneskelige gener, også når disse er sykdomsframkallende. Utvalget har sterke, prinsipielle innvendinger mot en slik praksis, men har vurdert det slik at en grundig drøfting av dette problemfeltet vil sprenge rammene for denne utredningen.

Utvalget ser det som svært viktig at det norske helsevesenet er forberedt på de situasjoner som kan oppstå som følge av utviklingen som er beskrevet ovenfor. Dersom det meddeles patent på forskjellige deler av gentest-teknologien i Norge, vil dette umiddelbart kunne få organisatoriske og økonomiske konsekvenser for helsevesenet.

På den organisatoriske siden vil patenter på gener og genteknologi kunne bety at enkelte gentester bare vil kunne gjøres i bestemte laboratorier i Norge eller utenlands. For eksempel kan det tenkes at ett enkelt laboratorium får eneretten til all testing av *BRCA*-genene. Det vil likevel være full anledning til å lovregulere utøvelsen av denne eneretten. Det vil således fortsatt gjennom bioteknologiloven kunne stilles krav til godkjenning av institusjonen som rekvirerer gentestene.

På den økonomiske siden vil eventuelle patenter på gener og analyseteknikker i beste fall medføre at gentester blir billigere (for eksempel som følge av større markeder), i verste fall at de blir dyrere (som følge av monopolsituasjonen). Utvalget anbefaler at refusjonsordningene justeres, slik at det tilbud utvalget for øvrig anbefaler til enhver tid kan opprettholdes.

7.4.2 Klinisk forskning versus klinisk bruk

Det er glidende overganger mellom medisinsk forskning og etablert helsevesen. Medisinske metoder må nødvendigvis gjennom et forskningsstadium før de kan tas i vanlig klinisk bruk, og i overgangen mellom disse to fasene oppstår ofte gråsoneproblemer av mange ulike slag.

Det kan ikke stilles samme *krav til effekt* for klinisk bruk og forskning. En medisinsk metode må nødvendigvis gjennom en fase der dens effekt er usikker, og det tar ofte lang tid før effekten er tilstrekkelig dokumentert (se *"Kravet om dokumentert kvalitet og behandlingseffekt"* i punkt 4.3.1.4). Spesielt lang tid kan slik dokumentasjon ta i forbindelse med kreft, siden dette er en sykdom med så vidt langsom utvikling. Eksempelvis er effekten av kontrolloppleggene ved risiko for eggstokkreft (beskrevet i *"Tilbud om kontrollopplegg"* i punkt 3.3.4) foreløpig usikker. Hvilke krav skal man stille til slike kontrolloppleggg før de blir tatt i vanlig bruk? Og hvilke tilsvarende krav skal stilles til gentester mer generelt?

Det er også *etiske aspekter* knyttet til overgangen mellom forskning og klinisk bruk. I et forskningsprosjekt er det av ulike grunner vanlig å avidentifisere materialet. Prosjektet vil imidlertid kunne frambringe kunnskap som kan komme deltakerne i prosjektet til gode. Hviler det ikke da en etisk forpliktelse på forskeren til å forsøke å tilbakeføre kunnskapen til individer som kan ha nytte av den? Spørsmålet vil ofte være hva slags samtykke som opprinnelig ble innhentet av deltakerne i prosjektet. Man kan presentere forsøkspersonene for muligheten for at nyttige forskningsresultater skal kunne tilbakeføres. Et slikt prosjekt ville befinne seg i gråsonen mellom forskning og etablert behandling.

Et beslektet spørsmål er hva som bør gjøres med vevsprøvene. Det kan i mange tilfeller være fristende å lagre slike i såkalte biobanker, fordi de kan komme til nytte senere. Men burde samtykke innhentes på nytt fra personen vevet stammet fra ved ny anvendelse? Eller er det tilstrekkelig å innhente et vidt samtykke en gang for alle? Og hvem burde ha eierskap til vevet? Personen selv, eller sykehuset som tar prøven? Det finnes allerede enorme biobanker i norske patologiske avdelinger, og disse kan potensielt utgjøre et verdifullt forskningsmateriale. Burde opplysninger om slike biobanker samles i ett sentralt

register? I forbindelse med arvelig kreft kan det for eksempel være aktuelt å hente fram og teste prøver fra syke personer for å finne familiemutasjoner. Hvilke regler bør gjelde i slike tilfeller?

En etisk hovedregel bør være at vev fra et menneske tilhører vedkommende person og kan bare brukes til formål som personen eksplisitt har gitt tillatelse til. Skal vevsprøver benyttes til nye eller utvidede tiltak, må ny aksept innhentes fra den det gjelder. En slik praksis må kunne sees som en nødvendig følge av respekten for den personlige integriteten, som også gjelder for individets forhold til eget legeme og til deler av dette.

For øvrig er spørsmål knyttet til biobanker for omfattende til at de kan gis en tilfredsstillende behandling her, men feltet er ivaretatt gjennom biobankutredningen (se *"Biobankutredningen"* i punkt 1.3.2.1).

Det oppstår dessuten *juridiske spørsmål* i gråsonen mellom forskning og klinisk bruk. Det har inntil nylig vært tvil om hvorvidt bioteknologiloven regulerer forskning eller ikke. Spørsmålet har stor betydning, siden virksomhet som omfattes av loven krever særskilt godkjenning. Praksis har vært at forskning som får behandlingsmessige konsekvenser for individet, omfattes. Er dette en hensiktsmessig praksis i forbindelse med gentesting for kreftanlegg, og er grensen trukket klart nok?

Forskning som ikke reguleres av bioteknologiloven faller inn under andre ordninger. I følge mandatet for de regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk, skal forskningsprosjekter der det inngår forskning på mennesker, og som ikke er av en slik art at det regnes som en del av vanlig etablert behandlingsprosedyre, forelegges komiteene. Dette gjelder både terapeutisk og ikke-terapeutisk forskning på pasienter og friske forsøkspersoner. I tillegg har Kirke-, undervisnings- og forskningsdepartementet i samarbeid med Sosial- og helsedepartementet (SHD) fastsatt at SHD fra 1. januar 1990 skal orienteres om alle bio- og genteknologiske forsøk på mennesker før slike forsøk blir igangsatt. Meldingsordningen omfatter blant annet forsøk som nytter genteknologi for påvisning av arvelig sykdom, bærertilstand for arvelig sykdom eller disposisjon for arvelig sykdom før fødselen og på fødte mennesker.

Endelig er det forskjeller på forskning og etablert helsevesen hva angår *finansiering*. I utgangspunktet er det slik at helsevesenets virksomhet finansieres over helse- og sosialbudsjettet (selv om dette budsjettet også inneholder poster for forsknings- og utviklingsarbeid). Det innebærer blant annet at det helsetilbud som finansieres som helsevesen, bør være mest mulig likeverdig over hele landet. Forskning og utvikling finansieres primært ad andre veier, i Norge ofte gjennom Norges forskningsråd. Virksomhet som finansieres på denne måten, vil i først omgang ofte bare komme mindre pasientgrupper til gode.

De fleste land legger opp til et system der medisinske metoder er underlagt forskjellige reguleringer på forskningsstadiet og på det kliniske stadiet. I de nordiske landene er det gjerne slik at forskningen overvåkes av det forskningsetiske komitesystemet, mens klinisk praksis er underlagt lovverket for øvrig. I Sverige og Norge har vi i tillegg sentre for medisinsk metodevurdering som kritisk vurderer det vitenskapelige grunnlaget for nye og eksisterende metoder som brukes i norsk helsevesen.

Etter utvalgets syn går det et sentralt skille mellom forskning der resultatene tilbakeføres til det enkelte individ, og forskning der slik tilbakeføring ikke finner sted. De etiske problemstillingene som ble behandlet ovenfor, utløses særlig av prosjekter der opplysninger tilbakeføres til individet. Utvalget mener derfor at det er denne typen forskning som bør godkjennes av til-

synsmyndighetene, og slutter seg derfor til Sosial- og helsedepartementets forslag til ny bestemmelse om virkeområde i bioteknologiloven (se *"Virkeområde"* i punkt 4.2.2.2).

7.4.3 Samfunnsøkonomiske perspektiver

En kronemessig tallfesting av kostnader og effekt av helsetiltak gjør det i prinsippet mulig å gi et konkret resultat av kostnad-effekt-analysen. Dette kan tjene som prioriteringsgrunnlag når man må foreta valg mellom alternative helsetiltak. Men det knytter seg mange problemer til det å skulle omsette verdien av helsegoder til økonomiske begreper (se *"Økonomi og prioriteringer"* i punkt 4.3). Det er liten tradisjon i Norge for å bruke slike analyser som beslutningsgrunnlag.

Den største utfordringen ved økonomisk evaluering av helsetiltak, er hvordan man skal kvantifisere de nødvendige grunnlagsdataene om kostnader og medisinske konsekvenser av forskjellige helsetilbud. Avgjørende for å beregne de samfunnsøkonomiske konsekvensene i gjennomføringen av nye helsetiltak, er hvorvidt et helsetilbud er dokumentert gjennom vitenskapelig kontrollerte kliniske studier eller ikke. Når det gjelder gentesting for arvelige kreftsykdommer, er grunnlagsmaterialet ikke tilstrekkelig i så måte. Dessuten reiser gentesting som helsetiltak for å forebygge arvelige kreftsykdommer, spesielle utfordringer for kostnad-effekt-vurderinger, siden populasjonene i utgangspunktet er små. Utvalgets anbefalinger bygger derfor på skjønnsmessig vurdering av foreliggende informasjon.

Effekten av gentesting og påfølgende behandling inkluderer reduksjon i sykelighet og dødelighet, eventuelle sparte behandlingskostnader ved å oppdage sykdom på tidlig stadium og bedret livskvalitet for pasienter og familiene. Kostnadene vil være knyttet til direkte og indirekte lønns- og utstyrskostnader for testing, kontroller, veiledning, utdanning og vedlikehold av kompetanse/ forskning. For samfunnet vil det være viktig å undersøke om den samlede effekten av disse tiltakene er bedre eller minst like gode for befolkningen (under ett) som ved alternativ bruk av tilsvarende ressurser.

Utvalget anbefaler at det gjøres slike kostnad-effekt-beregninger som en del av et kontrollopplegg som gir grunnlag for evaluering av kostnad-effekt-forholdene.

Kapittel 8

Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak. Økonomiske og administrative konsekvenser av forslagene

8.1 Innledning

Dette kapitlet summerer opp utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak fra forrige kapittel. Problematiseringen og diskusjonen av de enkelte punktene må søkes i *"Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer"* i kapittel 7. Rekkefølgen av de forskjellige konklusjoner og tiltak følger i all hovedsak argumentasjonen i *"Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer"* i kapittel 7, men er her samlet under følgende overskrifter:

- tilbudet om gentest ved risiko for arvelig kreft,
- dokumentasjon av effekt,
- genetisk informasjon,
- oppfølging av personer med risiko for arvelig kreft,
- godkjenningsordninger,
- genetisk veiledning,
- patent på gentest-teknologi og
- gentesting og forskning.

8.2 Tilbudet om gentest ved risiko for arvelig kreft

8.2.1 Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak

Utvalget har generelt stilt seg positivt til gentesting som et verktøy for bedret diagnostikk og behandling av arvelig kreft (jf. *"Genetisk testing av friske individer"* i punkt 7.2.1.4). I denne vurderingen støtter utvalget seg dels til antakelsen om at jo tidligere kreft oppdages, jo bedre er sjansen for overlevelse. Dels støtter utvalget seg også til at det for visse kreftformer finnes holdepunkter for at gentesting virkelig gir en gevinst i form av sparte leveår.

Utvalget går i utgangspunktet inn for at gentestingsvirksomheten knyttet til arvelig kreft i Norge bygges ut og styrkes i samtlige helseregioner. Det innebærer først og fremst at friske personer som henvender seg, eller blir henvist til, medisinsk-genetiske enheter, skal få det tilbud som er beskrevet i *"Tilbudet til risikopersoner i dag"* i punkt 3.3 i denne rapporten. Smågruppene (sjeldne kreftsykdommer og -syndromer) må sikres et tilbud.

I tillegg er utvalget av den oppfatning at følgende undersøkelser per i dag *ikke* er aktuelle i forbindelse med arvelig kreft:

- genetisk preimplantasjonsdiagnostikk (jf. *"Preimplantasjonsdiagnostikk"* i punkt 7.2.1.1),
- genetisk testing av fostre (jf. *"Genetisk testing av fostre"* i punkt 7.2.1.2) og
- prediktiv gentesting på populasjonsnivå, screening (jf. *"Genetisk testing på populasjonsnivå (screening)"* i punkt 7.2.1.5)

Utvalget anbefaler at bioteknologiloven presiseres på de to sistnevnte punktene.

Utvalget mener at genetisk testing av *barn* bør kunne foregå innenfor de rammer som bioteknologiloven legger opp til i dag, nemlig dersom slik testing kan føre til at helseskader hos barnet forhindres eller reduseres, eller dersom tidlig diagnostikk er av vesentlig betydning for bedring av prognosen (jf. *"Genetisk testing av barn"* i punkt 7.2.1.3). Enkelte kreftsykdommer kan være aktuelle for slik testing.

Gentesting ved kreftsyndromer (testing som på en gang er diagnostisk og prediktiv, jf. *"Genetisk testing av syke"* i punkt 7.2.1.6) bør etter utvalgets syn kunne rekvireres av behandlende lege. Ingen personer skal gjennomgå slike tester uten på forhånd å ha gitt skriftlig informert samtykke, basert på opplysninger om blant annet

- hva en gentest er;
- hvilke konsekvenser positive så vel som negative utfall kan få, herunder hvilke oppfølgings- og behandlingsmuligheter som finnes;
- hvilke konsekvenser gentesten kan få for pasientens risiko for andre kreftsykdommer; og
- hvilke implikasjoner gentesten kan få for pasientens friske familiemedlemmer.

Utvalget anbefaler at Sosial- og helsedepartementet, i samarbeid med de medisinsk-genetiske enheter, utarbeider nasjonale retningslinjer for informasjonsprosedyrer ved gentester ved kreftsyndromer. I tillegg bør bioteknologiloven presiseres i forholdet til slike tester.

Utvalget går inn for at dagens restriktive lovgivning vedrørende oppsøkende genetisk virksomhet opprettholdes (jf. *"Oppsøkende genetisk virksomhet"* i punkt 7.2.1.7).

8.2.2 Økonomiske og administrative konsekvenser

Kostnader ved tilbud om genetisk utredning, veiledning, testing og oppfølging (kontrollopplegg) på det nivå som er beskrevet under *"Tilbudet til risikopersoner i dag"* i punkt 3.3, er anslått til totalt omkring kr 42 millioner årlig, jf. *"Oppsummering av kostnadsforholdene"* i punkt 4.3.4. Størsteparten av disse kostnadene vil gå til kontrollopplegget.

Dette beløpet er eksklusive kostnader for kompetanseoppbygging og utdanning av helsepersonell, forskning og utviklingsarbeid, og vedlikehold av og reinvesteringer i nytt utstyr og bygninger. Utvalget forslår at slike utgifter søkes dekket gjennom de kr 100 millioner som er foreslått brukt til opprettelsen av kompetansesentre for arvelig kreft ved alle regionsykehus i perioden 1999-2003.[41]

De øvrige foreslåtte presiseringene i bioteknologiloven følger stort sett dagens praksis og vil derfor ikke medføre økonomiske eller administrative endringer.

41. St prp nr 61 (1998-99): Om Nasjonal kreftplan og plan for utstyrsinvesteringer ved norske sykehus.

8.3 Dokumentasjon av effekt

8.3.1 Utvalgets konklusjon og anbefaling

Utvalget har understreket betydningen av grundig dokumentering av ulike aspekter ved virksomheten gjennom prospektive studier, jf. *"Genetisk testing av friske individer"* i punktene 7.2.1.4, 7.2.3.2 og 7.4.3. De regionale medisinsk-genetiske enheter må etter utvalgets oppfatning spille en viktig rolle i denne dokumenteringen.

8.3.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Flere av landets medisinsk-genetiske enheter er allerede i gang med prospektive studier av sin virksomhet, og for disse vil utvalgets forslag ikke medføre økonomiske eller administrative endringer. For de enheter som ikke er i gang med slik dokumentering, vil forslaget medføre en økning i kostnader. Utvalget foreslår at disse søkes dekket over Nasjonal kreftplan.

8.4 Genetisk informasjon

8.4.1 Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak

Utvalget har anbefalt at det nedsettes et hurtigarbeidende utvalg som

- utreder opprettelsen av en nasjonal familiejournal med opplysninger om familier med arvelig kreft, særlig i forhold til personvernhensynet og faren for misbruk av genetiske opplysninger (jf. *"Oppbevaring av genetiske opplysninger"* i punkt 7.2.2.2); og
- utarbeider rutiner for deling av genetiske opplysninger innenfor helsevesenet, basert på vurderinger av de ulike mottakeres behov (jf. *"Tilgang til genetiske opplysninger"* i punkt 7.2.2.3).

De to spørsmålene må sees i sammenheng.

Utvalget har ikke tatt stilling til spørsmål om forsikringsselskapers og arbeidsgiveres rett til genetiske opplysninger. Det ene av disse spørsmålene behandles av et annet offentlig utvalg, jf. *"Forsikring og arbeidsliv"* i punkt 7.2.2.4.

8.4.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Forslaget får i første omgang få administrative og økonomiske konsekvenser.

8.5 Oppfølging av personer med risiko for arvelig kreft

8.5.1 Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak

Utvalget har sett det som et overordnet mål at tilbud om kontroller og behandling er likt for alle. Det innebærer at det må utarbeides felles protokoller for håndtering av de arvelige kreftsykdommer for samtlige helseregioner. Utvalget har foreslått at slike protokoller utarbeides og revideres av de medisinsk-genetiske enhetene, i nært samarbeid med andre aktuelle faggrupper, på grunnlag av kunnskap om sykdommen og tiltakenes effekt.

Utvalget er av den oppfatning at de regionale medisinsk-genetiske enheter bør tillegges ansvaret for at risikopersoner får det anbefalte tilbud om oppfølging.

Kontrollopplegget kan imidlertid med fordel gjennomføres ved risikopersonens nærmeste sentralsykehus. Utvalget anbefaler at de ulike kontrollene (for eksempel mammografi, vaginal ultralyd og endoskopi) samordnes ved sentralsykehus, slik at det samlede kontrollopplegg blir mest mulig hensiktsmessig for den enkelte risikopersonen. Derved øker også sjansen for at kontrolloppleggene følges. Det bør ved de aktuelle sykehusene vurderes å utnevne egne ansvarspersoner i denne forbindelse.

8.5.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Så lenge de foreslåtte fellesprotokoller i hovedsak følger den praksis som er beskrevet under *"Tilbudet til risikopersoner i dag"* i punkt 3.3 (og som er i overensstemmelse med internasjonale anbefalinger), medfører dette de samme økonomiske og administrative konsekvenser som er beskrevet i *"Økonomiske og administrative konsekvenser"* i punkt 8.2.2.

Det er utvalgets inntrykk at praksis i dag varierer når det gjelder hvorvidt de regionale medisinsk-genetiske enheter har ansvaret for oppfølgingen av personer med risiko for arvelig kreft. Praksis kan òg variere noe fra tilstand til tilstand; det eksisterer for eksempel en egen ordning for familiær adenomatøs polypose (jf. *"Norsk Polyposeregister"* i punkt 3.4.3.5). Utvalgets anbefaling om enhetlig praksis medfører blant annet at Norsk Polyposeregister avvikles i sin nåværende form. Ansvaret for personer med risiko for polypose bør overføres til de medisinsk-genetiske enheter, eventuelt én av disse enhetene (siden det er snakk om ei relativt lita gruppe risikopersoner). For øvrig forutsetter utvalget at kostnader knyttet til den nødvendige oppfølging av risikopersoner, kan dekkes av foreslåtte midler til løpende drift (jf. *"Økonomiske og administrative konsekvenser"* i punkt 8.2.2).

Utvalgets forslag om samordning av kontrolloppleggene får administrative følger for sentralsykehusene.

8.6 Godkjenningsordninger

8.6.1 Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak

Utvalget har anbefalt at bioteknologiloven inneholder to godkjenningsordninger av relevans for gentesting i forbindelse med arvelig kreft:

- godkjenning av institusjon som utfører genetiske undersøkelser (rekvirenten av gentester), jf. *"Rekvirent"* i punkt 7.3.1.2, og
- godkjenning av sykdomsgruppa som gjøres til gjenstand for genetiske undersøkelser, jf. *"Gentester"* i punkt 7.3.1.3.

Den første av disse ordningene er identisk med dagens ordning, den andre erstatter dagens langt mer detaljerte ordning med godkjenning av «undersøkelsestyper og metoder». Samfunnet bør likevel ivareta tilsynet med denne typen virksomhet på et mer detaljert nivå, men dette behovet er det etter utvalgets syn tatt tilstrekkelig hensyn til gjennom eksisterende rapporteringsordninger.

Utvalget har foreslått at den eksisterende forskrift om medisinsk laboratorium og røntgeninstitutt revideres, slik at det kan stilles spesifikke kompet-

ansekrav til gentestlaboratorier (jf. *"Laboratorier"* i punkt 7.3.1.1). Utvalget har ikke anbefalt noen styringsordning for arbeidsdelingen mellom de ulike laboratorier som utfører gentester; dette er etter utvalgets syn et problem som må finne sin løsning gjennom praktisk tilpasning.

8.6.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Den foreslåtte endringen i godkjenningsordningen vil medføre mindre ressurser til administrasjon.

8.7 Genetisk veiledning

8.7.1 Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak

Utvalget har gått inn for at den lovbestemte rett til genetisk veiledning i forbindelse med genetiske undersøkelser i all hovedsak videreføres som en regional funksjon, jf. *"Hvilke institusjoner skal gi genetisk veiledning?"* i punkt 7.3.2.1. Det betyr at ansvaret for å gi slik veiledning og informasjon påhviler landets medisinsk-genetiske enheter. Imidlertid har utvalget åpnet for at behandlende lege kan informere og veilede pasienter som tilbys gentest ved kreftsyndrom, jf. *"Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak"* i punkt 8.2.1.

Spesielt viktig i denne sammenheng er det, etter utvalgets oppfatning, at det etableres et tilbud for personer med risiko for arvelige kreftsykdommer i helseregion Midt-Norge (ved Avdeling for medisinsk genetikk, Regionsykehuset i Trondheim).

Utvalget ser det som viktig at det opprettes det nødvendige antall stillingshjemler for spesialister i medisinsk genetikk. Utvalget ser likevel at det eksisterer et behov for at andre enn slike spesialister gir genetisk veiledning. Det er viktig at slikt personell er tilstrekkelig kvalifisert. Utvalget anbefaler inntil videre at man avventer resultatet av de forsøk som er i gang vedrørende utdanning av genetiske veiledere i Norden, jf. *"Hvilket personell skal gi genetisk veiledning?"* i punkt 7.3.2.2.

8.7.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Utvalget foreslår at det etableres et tilbud for familier med arvelig kreft i Midt-Norge og at tilbudet i de øvrige helseregioner styrkes.

For at gentest ved kreftsyndrom (som både er diagnostisk og prediktiv) skal kunne foregå på en tilfredsstillende måte (jf. *"Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak"* i punkt 8.2.1), bør tiltak settes i verk for å sørge for at helsepersonellet som er involvert får den nødvendige informasjon og opplæring.

8.8 Patent på gentest-teknologi

8.8.1 Utvalgets konklusjoner

Utvalget har pekt på at det sannsynligvis i nær framtid vil bli meddelt patent på sentrale deler av gentest-teknologien, jf. *"Gentesting og patent"* i punkt 7.4.1. Det er imidlertid vanskelig å utrede konkrete konsekvenser av denne utviklingen på et så generelt grunnlag, så lenge vi ikke vet hvilke konkrete patentsituasjoner det kan dreie seg om.

8.8.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Utvalget har på dette området ikke foreslått konkrete tiltak som får administrative eller økonomiske konsekvenser, men gjør oppmerksom på at utviklingen i seg selv kan komme til å medføre slike endringer.

8.9 Gentesting og forskning

8.9.1 Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak

Utvalget har argumentert for at det går et sentralt skille mellom forskning der resultatene tilbakeføres til det enkelte individ, og forskning der slik tilbakeføring ikke finner sted. Det er etter utvalgets syn den første typen forskning som bør godkjennes av tilsynsmyndighetene. Utvalget slutter seg derfor til Sosial- og helsedepartementets forslag til ny bestemmelse om virkeområde i bioteknologiloven, jf. *"Klinisk forskning versus klinisk bruk"* i punkt 7.4.2.

8.9.2 Administrative og økonomiske konsekvenser

Forslaget til endring i bioteknologiloven er i samsvar med dagens praksis og medfører ikke administrative eller økonomiske endringer.

Vedlegg 1

Ordforklaringer

adenomer – godartede kjertelsvulster (se *"Tykk- og endetarmkreft"* i punkt 6.4.3).

allel – en variant av et gen på en bestemt posisjon (locus) på kromosomet. Ulike alleler gir ulike egenskaper, for eksempel forskjellig øyenfarge. Enkelte alleler (såkalt dominante) kan komme sterkere til uttrykk enn andre (såkalt recessive) i ett og samme individ.

anamnese – en sykdoms historie, slik den framtrer i opplysninger fra pasienten og hans eller hennes omgivelser.

annengradsslektning – barnebarn, besteforelder, onkel/tante eller nevø/niese. Annengradsslektninger har i snitt 25% av arveanleggene felles.

arvebærertest – genetisk test for å påvise eller utelukke bæreranlegg for arvelige sykdommer som først viser seg i senere generasjoner – jf. bioteknologiloven § 6-1 d.

autosomal dominant arvegang – en arvegang der det er tilstrekkelig å arve én mutasjon (fra én av foreldrene) for å bli syk. Barn av syke har 50% sjanse for å arve mutasjonen og sykdomsanlegget, uavhengig av kjønn. Se *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1.

autosomal recessiv arvegang – en arvegang der arveanlegget må arves fra begge foreldre og være til stede i dobbel dose for å slå ut. Barn av foreldre som begge er bærere av et sykdomsgen, har 25% sjanse for selv å bli syke, uavhengig av kjønn. Se *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1.

autosomer– alle kromosomer bortsett fra kjønnskromosomene (se *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1).

BRCA1/BRCA2 – tumor-supressorgener som ved funksjonstap medfører økt risiko for eggstokk- og, særlig, brystkreft (se *"Tumor-suppressorgener"* i punkt 3.2.4.1 og *"Brystkreft"* i 6.4.1).

diagnostisk gentest – genetisk test for å stille sykdomsdiagnose – jf. bioteknologiloven § 6-1 a.

DNA – *deoxyribonucleic acid* eller deoksyribonukleinsyre, den kjemiske betegnelsen for arvestoffet, som inneholder den genetiske kode.

dominant – brukes om gener som kommer til uttrykk eller slår igjennom selv om de bare er til stede enkeltvis, i enkel dose. Se autosomal dominant arvegang.

Duchennes muskeldystrofi – arvelig sykdom som skyldes feil i genet for et viktig muskelprotein. Arves x-bundet recessivt.

endometriekreft – kreft i livmorens slimhinne.

enkelt arvemønster – brukes om sykdommer som i all hovedsak skyldes arvelige faktorer og som derfor følger en enkel, dominant eller recessiv, arvegang (se *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1).

falske negative – antall personer som tester negativt, men som likevel blir syke, i en gitt genetisk test.

falske positive – antall personer som tester positivt, men aldri blir syke, i en gitt genetisk test.

FAP – familiær adenomatøs polypose. En form for arvelig tarmkreft (se *"FAP"* i punkt 6.4.3.2).

foundermutasjoner – «grunnleggermutasjoner». Genfeil som har spredt seg i en befolkning fordi de tilfeldigvis overlevet en «flaskehals» (kraftig nedgang i folketallet). I Norge representerte svartedauden en flaskehals, og som en følge derav, er enkelte foundermutasjoner i *BRCA1*-genet forholdsvis utbredt. Se *"Brystkreft"* i punkt 6.4.1.

førstegradsslektning – barn, forelder eller søsken. Førstegradsslektninger har i snitt 50% av arveanleggene felles.

genom – det samlede arvestoffet til en organisme.

gentest – analyser av DNA, RNA, kromosomer, og/eller visse proteiner og metabolitter, med sikte på å oppdage genfeil som disponerer for arvelig sykdom. Se *"Gentester for kreft"* i punkt 1.2.1.2.

hereditær – arvelig.

HNPCC – *hereditary non-polypose colon cancer* eller arvelig ikke-polypøs tykk- og endetarmkreft. En form for tarmkreft som ikke kjennetegnes av omfattende polyppdannelse, i motsetning til FAP. Se *"HNPCC"* i punkt 6.4.3.1.

indeksperson– den første i en familie som henvender seg eller blir henvist til en medisinsk-genetisk enhet ved mistanke om arvelig sykdom.

insidens – antallet nye krefttilfeller per kalenderår per 100.000 innbyggere (se *"Begrepene insidens og prevalens"* i punkt 3.1.1).

karsinogener – kreftframkallende stoffer.

kjønnskromosomer– det kromosompar som bestemmer kjønn. Jenter har to x-kromosomer, gutter har et x-kromosom og et y-kromosom.

kloning – i genetisk sammenheng: det å frambringe kopier av («isolere») et bestemt stykke DNA, som regel et gen.

kolorektal cancer – kreft i tykk- eller endetarm.

koloskopi – undersøkelse av tykktarmens innside med et spesielt instrument.

kromosomer – tråd-liknende «pakker» med arvestoff. Mennesket har 23 par kromosomer – til sammen 46. 44 av disse er autosomer og 2 er kjønnskromosomer.

menopause – uteblivelse av menstruasjonen ved opphør av den forplantingsdyktige alder.

mutasjoner – endringer i nukleotidsekvensen i DNA (arvestoffet), ofte brukt om endringer som medvirker til sykdom (se *"Kreft og genfeil"* i punkt 3.2.2).

onkogener – muterte proto-onkogener. Proto-onkogener koder for proteiner som normalt stimulerer cellevekst. Hvis proto-onkogenet muterer til et onkogen, kan det medføre eller bidra til svulstdannelse (se *"Onkogener"* i punkt 3.2.4.2).

penetranse – sannsynligheten for at en gitt mutasjon skal slå igjennom og forårsake sykdom.

polypose – omfattende polyppdannelser i tarmene.

polypp – godartet svulst eller svulstliknende utvekst.

prediktiv gentest – genetisk test for å vurdere arvelig disposisjon for sykdom som eventuelt kan inntreffe senere i livet – jf. bioteknologiloven § 6-1 c.

presymptomatisk gentest – genetisk test for å påvise om en person har arvelige sykdomsanlegg som først vil gi sykdom senere i livet – jf. bioteknologiloven § 6-1 b.

prevalens – her: antallet personer som har fått diagnosen kreft og som fremdeles er i live (se *"Begrepene insidens og prevalens"* i punkt 3.1.1).

profylaktisk kirurgi – fjerning av vev som står i fare for å bli kreftbefengt før kreft har utviklet seg (forebyggende).

proto-onkogener – gener som koder for proteiner som normalt stimulerer cellevekst. Hvis proto-onkogenet muterer til et onkogen, kan det medføre eller bidra til svulstdannelse (se *"Onkogener"* i punkt 3.2.4.2).

recessiv – brukes om gener som kommer til uttrykk eller slår igjennom bare hvis de er til stede parvis, i dobbel dose. Se autosomal recessiv arvegang.

retinoblastom – ondartet svulst på netthinnen (retina) i barnealder (se *"Retinoblastom"* i punkt 6.4.4).

screening – helsekontroller organisert som systematiske masseundersøkelser rettet mot befolkningsgrupper som er definert ut fra alder eller andre risikofaktorer. «Screening» brukes også til tider om sekvensering av et enkelt gen.

sensitivitet – *analytisk*: sjansen for at en gitt test skal finne analytter som faktisk er til stede i en prøve; *klinisk:* sjansen for at en person som er syk eller har anlegg for sykdom vil teste positivt i en gitt test.

somatiske celler– alle celler i kroppen som ikke er kjønnsceller (se *"Arvemønstre"* i punkt 3.2.1).

spesifisitet – *analytisk*: sjansen for at en gitt test er negativ når analytten faktisk ikke er til stede i en prøve; *klinisk:* sjansen for at en person som verken er syk eller har anlegg for sykdom skal teste negativt i en gitt test.

tumor-suppressorgener – «bremsegener», gener som normalt begrenser cellevekst og som, dersom de ikke fungerer, kan medføre svulstdannelse. Se *"Tumor-suppressorgener"* i punkt 3.2.4.1.

Vedlegg 2

Lov om medisinsk bruk av bioteknologi

5. august 1994 nr. 56
Jfr. *tidligere* lov 12 juni 1987 nr. 68 om kunstig befruktning.

"Utvalgets oppnevning, mandat og arbeid" ***i*** **Kap. 1. Formål og virkeområde**

§ 1-1. Lovens formål

Formålet med denne loven er å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle. Dette skal skje i samsvar med prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskelige rettigheter og personlig integritet og uten diskriminering på grunnlag av arveanlegg basert på de etiske normer nedfelt i vår vestlige kulturarv.

§ 1-2. Virkeområde

Loven gjelder for medisinsk bruk av bioteknologi på mennesker.

"Sammendrag" **i Kap. 2. Kunstig befruktning**

§ 2-1. Definisjoner

Med kunstig befruktning forstås i denne lov kunstig inseminasjon og befruktning utenfor kroppen. Med kunstig inseminasjon forstås i denne lov innføring av sæd i kvinnen på annen måte enn ved samleie. Med befruktning utenfor kroppen forstås i denne lov befruktning av egg utenfor morens kropp.

§ 2-2. Krav til samlivsform

Kunstig befruktning kan bare utføres på kvinne som er gift eller som er samboer med en mann i ekteskapsliknende forhold.

§ 2-3. Samtykke

Før behandlingen påbegynnes, skal det foreligge skriftlig samtykke fra kvinnen og hennes ektemann eller samboer.

Behandlende lege skal påse at samtykket fremdeles er gyldig når behandlingen påbegynnes.

§ 2-4. Avgjørelse og informasjon om behandling

Beslutning om å foreta behandling med sikte på kunstig befruktning treffes av lege. Avgjørelsen skal bygge på medisinske og psykososiale vurderinger av paret.

Paret skal gis informasjon om behandlingen og om de medisinske og rettslige virkninger behandlingen kan få.

§ 2-5. Lagring og import av sæd

Bare institusjoner som etter § 8-1 har adgang til å utføre kunstig befruktning, kan nedfryse eller på annen måte lagre sæd.

Import av sæd kan bare skje etter særskilt godkjenning fra Statens Helsetilsyn.

§ 2-6. Valg av sædgiver

Behandlende lege velger egnet sædgiver.

§ 2-7. Sædgivers, barnets og parets identitet

Helsepersonellet plikter å sørge for at sædgivers identitet blir holdt hemmelig.

En sædgiver kan ikke gis opplysninger om parets eller barnets identitet.

§ 2-8. Behandling av sæd før befruktningen

Behandling av sæd før befruktningen for å påvirke valg av barnets kjønn er bare tillatt dersom kvinnen er bærer av alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom.

§ 2-9. Vilkår for kunstig inseminasjon

Kunstig inseminasjon kan finne sted når mannen er befruktningsudyktig, og selv har eller er bærer av alvorlig arvelig sykdom.

Kunstig inseminasjon kan i særskilte tilfelle også finne sted dersom kvinnen er bærer av alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom, jfr. § 2-8.

§ 2-10. Vilkår for befruktning utenfor kroppen

Befruktning utenfor kroppen kan bare finne sted når kvinnen eller mannen er befruktningsudyktig eller ved uforklarlig befruktningsudyktighet. Slik behandling kan bare utføres med parets egne egg- og sædceller.

Etter nærmere bestemmelser gitt av departementet kan befruktning utenfor kroppen finne sted ved alvorlig arvelig sykdom, jfr. § 4-2.

§ 2-11. Anvendelse av befruktede egg

Befruktede egg kan bare anvendes for tilbakeføring i den kvinnen de stammer fra.

§ 2-12. Lagring av befruktede egg og forbud mot lagring av ubefruktede egg

Bare institusjoner som er godkjent etter § 8-1 til å utføre befruktning utenfor kroppen kan lagre befruktede egg.

Befruktede egg må ikke lagres mer enn i tre år.

Lagring av ubefruktede egg er forbudt.

§ 2-13. Godkjenning av behandlingsformer

Behandlingsformer som faller inn under § 2-1, skal godkjennes av departementet. Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal saken forelegges Bioteknologinemnda til uttalelse, jfr. § 8-4.

"Arv og kreft – en virkelighetsbeskrivelse" ***i* Kap. 3. Forskning på befruktede egg**

§ 3-1. Forbud mot forskning på befruktede egg

Det er forbudt å forske på befruktede egg.

"Arv og kreft – en virkelighetsbeskrivelse" ***i* Kap. 3 a. Framstilling av arvemessige like individer**

§ 3a-1. Forbud mot bruk av teknikker med sikte på å framstille arvemessig like individer

Bruk av teknikker med sikte på å framstille arvemessig like individer er forbudt.

"Rammebetingelser" ***i* Kap. 4. Preimplantasjonsdiagnostikk**

§ 4-1. Definisjon

Med preimplantasjonsdiagnostikk forstås genetisk undersøkelse av et befruktet egg før det settes inn i livmoren.

§ 4-2. Anvendelse av preimplantasjonsdiagnostikk

Et befruktet egg kan bare undersøkes genetisk i spesielle tilfeller ved alvorlig arvelig sykdom uten behandlingsmuligheter, jfr. § 2-10. Kongen kan fastsette nærmere vilkår for adgangen til preim-plantasjonsdiagnostikk.

§ 4-3. Valg av kjønn

Det er forbudt å undersøke et befruktet egg for å velge barnets kjønn, unntatt i særskilte tilfeller ved alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom.

§ 4-4. Genetisk veiledning og informasjon

Før det gis adgang til preimplantasjonsdiagnostikk skal kvinnen eller paret gis genetisk veiledning og informasjon.

"Reguleringer og utredninger i andre land og i internasjonale organer" ***i* Kap. 5. Fosterdiagnostikk**

§ 5-1. Definisjon

Med fosterdiagnostikk forstås i denne lov:

a) undersøkelse av foster eller gravid for å påvise eller utelukke genetisk sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret.
b) ultralydundersøkelse av gravid.

§ 5-2. Godkjenning av fosterdiagnostikk

Undersøkelsestyper og metoder, som faller inn under § 5-1 bokstav a, for å påvise eller utelukke genetisk sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret, skal godkjennes av departementet.

Før departementet avgjør om godkjenning skal gis skal søknaden forelegges Bioteknologinemnda til uttalelse, jfr. § 8-4.

§ 5-3. Genetisk veiledning og informasjon

Før fosterdiagnostikk foretas skal kvinnen eller paret gis informasjon om at undersøkelsen er frivillig, om hva undersøkelsen kan avdekke og om hvilke konsekvenser dette kan få for barnet, kvinnen, paret og familien.

§ 5-4. Opplysning om kjønn

Opplysning om fosterets kjønn før 12. svangerskapsuke som framkommer ved fosterdiagnostikk som omtalt i § 5-1 bokstav a, skal bare gis dersom kvinnen er bærer av alvorlig kjønnsbundet sykdom.

"Gentester ved arvelig disposisjon for kreft" ***i*** **Kap. 6. Genetiske undersøkelser etter fødselen**

§ 6-1. Definisjon

Med genetiske undersøkelser etter fødselen forstås i denne lov:

a) genetiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose
b) genetiske presymptomatiske undersøkelser
c) genetiske prediktive undersøkelser
d) genetiske undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer som først viser seg i senere generasjoner
e) genetiske laboratorieundersøkelser for å bestemme kjønnstilhørighet, unntatt genetiske laboratorieundersøkelser for identifikasjonsformål.

§ 6-2. Anvendelse av genetiske undersøkelser

Genetiske undersøkelser skal bare anvendes til medisinske formål med diagnostiske og/eller behandlingsmessige siktemål.

§ 6-3. Godkjenning av genetiske undersøkelser

Før undersøkelsestyper og metoder som omtalt i § 6-1 bokstav b, c og d tas i bruk skal departementet ha gitt særskilt godkjenning.

Før departementet avgjør om godkjenning skal gis skal søknaden forelegges Bioteknologinemnda til uttalelse, jfr. § 8-4.

§ 6-4. Samtykke

Før genetisk undersøkelse som omfattes av § 6-1 bokstav b, c og d foretas må den som skal undersøkes ha avgitt skriftlig samtykke til at undersøkelsen kan foretas.

Resultatet av en genetisk undersøkelse som omfattes av § 6-1 bokstav b, c og d kan ikke registreres uten at den som opplysningene gjelder har gitt samtykke til dette.

Før det foretas genetisk undersøkelse på barn under 16 år må det innhentes samtykke fra barnets foreldre eller andre foresatte.

§ 6-5. Genetisk veiledning og informasjon

Ved genetiske undersøkelser etter fødselen skal den som undersøkes gis omfattende genetisk veiledning både før, under og etter at undersøkelsen er foretatt.

Dersom den som undersøkes er et barn under 16 år, skal genetisk veiledning også gis til barnets foreldre eller andre foresatte.

Unntatt fra første ledd er genetisk undersøkelse for å stille sykdomsdiagnose, jfr § 6-1 bokstav a og genetiske laboratorieundersøkelser for å bestemme kjønnstilhørighet, jfr § 6-1 bokstav e.

§ 6-6. Genetisk undersøkelse av barn

Genetisk undersøkelse av barn skal ikke utføres før barnet er fylt 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet.

Dersom tidlig diagnostikk er av vesentlig betydning for bedring av prognosen, kan foreldrene kreve å få undersøkelsen utført.

Unntatt fra første ledd er genetisk undersøkelse for å stille sykdomsdiagnose, jfr § 6-1 bokstav a og genetiske laboratorieundersøkelser for å bestemme kjønnstilhørighet, jfr § 6-1 bokstav e.

§ 6-7. Forbud mot bruk av genetiske opplysninger

Det er forbudt å be om, motta, besitte, eller bruke opplysninger om en annen person som er framkommet ved genetiske undersøkelser.

Det er forbudt å spørre om genetiske undersøkelser har vært utført.

Forbudene i første og annet ledd omfatter ikke helseinstitusjoner som er godkjent etter § 8-1 til å utføre genetiske undersøkelser omtalt i § 6-1 eller til forskningsformål. Dersom genetiske opplysninger skal benyttes til forskningsformål må den opplysningene gjelder ha gitt samtykke til dette.

Unntatt fra forbudet i første ledd er opplysninger om diagnose stilt ved genetisk undersøkelse som omfattes av § 6-1 bokstav a og opplysninger om kjønnstilhørighet stilt ved genetiske laboratorieundersøkelser som omfattes av § 6-1 bokstav e.

Unntatt fra forbudet i første og annet ledd er leger som trenger opplysningene i diagnostisk og behandlingsmessig øyemed.

"Problemområder ved gentesting for arvelige kreftsykdommer" **Kap. 7 Genterapi**

§ 7-1. Vilkår for genterapi

Menneskets arveanlegg må bare endres ved genterapi på kroppsceller for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår.

Behandling med sikte på endring av arveanlegg i befruktede egg er forbudt.

§ 7-2. Godkjenning av genterapi

Behandlingsformer som faller inn under § 7-1 første ledd skal godkjennes av departementet. Før departementet avgjør om godkjenning skal gis skal saken forelegges Bioteknologinemnda til uttalelse, jfr. § 8-4.

§ 7-3. Samtykke

Før genterapi igangsettes må den som skal behandles gi skriftlig samtykke. Før det igangsettes genterapi på barn under 16 år, skal foreldrenes eller andre foresattes samtykke innhentes.

"Utvalgets konklusjoner og forslag til tiltak. Økonomiske og administrative konsekvenser av forslagene" ***i*** **Kap. 8. Generelle bestemmelser**

§ 8-1. Godkjenning av institusjoner

Medisinsk bruk av bioteknologi som faller inn under loven kan bare finne sted ved institusjoner som er spesielt godkjent av departementet for dette formål. Det skal framgå av godkjenningsvedtaket hvilke former for medisinsk bioteknologi institusjonen har tillatelse til å anvende.

Departementet kan i godkjenningsvedtaket sette nærmere vilkår for godkjenning.

§ 8-2. Rapporteringsplikt

Enhver institusjon som er godkjent etter § 8-1, skal gi skriftlig rapport til departementet om virksomheten.

Departementet fastsetter nærmere regler om rapporteringsplikten.

§ 8-3. Forskrifter

Kongen kan ved forskrift fastsette nærmere bestemmelser til utfylling og gjennomføring av loven.

§ 8-4. Bioteknologinemnda

Kongen oppnevner en nemnd som på begjæring eller av eget tiltak skal gi uttalelser i saker etter denne lov og andre spørsmål om bioteknologi. Nemndas uttalelser er offentlige, med mindre annet følger av lovbestemt taushetsplikt.

Kongen kan gi nærmere regler om nemndas virksomhet.

§ 8-5. Straff

Den som forsettlig overtrer loven eller bestemmelser gitt i medhold av loven straffes med bøter eller fengsel i inntil tre måneder. Medvirkning straffes på samme måte.

§ 8-6. Overgangsbestemmelse

For virksomhet som omfattes av denne lov, og som allerede er i gang når loven trer i kraft, skal søknad om godkjenning sendes innen en frist som Kongen fastsetter. Forutsatt at godkjenningssøknaden er kommet innen fristen, kan virksomheten fortsette inntil søknaden er avgjort.

§ 8-7. Ikrafttreden

Loven trer i kraft fra det tidspunkt Kongen bestemmer.

Vedlegg 3

Tallgrunnlag for regneeksemplet i *"Rammebetingelser"* i kapittel 4

Tabell 3.1:

(1)	Veiledning av 225 personer (halvparten av de ikke-arvelige tilfellene)	316.575
(2)	Veiledning av 1.800 risikopersoner	2.532.600
(3)	Kontroller for 1.800 personer det første året	1.918.800
(4)	Gentest for 9 mutasjoner av 360 syke	2.167.560
(5)	Veiledning av de 72 positive	59.904
(6)	Gentest m/ veil. av deres 3 x 72 = 216 slektninger	453.816
(7)	Gentest m/ veil. av 2 x 72 = 144 nyrekrutterte	302.544
(8)	Gentest m/ veil. av alle 3 x 240 = 720 uten syke slektninger tilgjengeli	4.335.120
(9)	Gentest av 2 x 48 = 96 nyrekrutterte	201.696
(10)	Kontroller for til sammen 1.680 personer de 14 neste år	25.072.320
	Samlede kostnader over 15 år ved bruk av gentesting	37.360.935

I *"Rammebetingelser"* i kapittel 4, under *"Regneeksempel på kostnader ved bruk av gentester blant personer med risiko for bryst- og eggstokkreft"* i punkt 4.3.3.4, står dette regnestykket. Vi vil i det følgende forklare hvordan vi har kommet fram til hver enkelt sum, rad for rad (tallreferansene viser til radnummer).

(1) For å kommer fram til en kostnad ved genetisk utredning og veiledning, antar vi at den første personen i en familie som kontakter medisinsk-genetisk enhet (indekspersonen) i snitt vil beslaglegge 6 timer; de to neste 2 timer. Dette vil i snitt gi vel 3,5 timer som vi antar fordeler seg slik: 1,5 time lege, 1,5 time genetisk veileder og 0,5 time kontorpersonell. Dersom vi legger til grunn henholdsvis lønnstrinnene 58, 42 og 35 og inkluderer feriepenger (10,1%) og anslåtte sosiale utgifter/pensjonsinnskudd (24%), gir dette en kostnad for direkte klientarbeid på kr (264 x 1,5 + 198 x 1,5 + 177 x 0,5) = 782. I tillegg slår vi på 10% usikkerhet, 40% indirekte klientarbeid og 30% indirekte kostnader og får til sammen *kr 1.407 per genetisk utredning/veiledning*. Multiplisert med 225 personer gir dette produktet 316.575 som står i første rad.

(2) Veiledning av 1.800 risikopersoner multiplisert med kr 1.407 per veiledning gir produktet kr 2.532.600 som står i andre rad.

(3) For å komme fram til en kostnad per kontroll, bruker vi de polikliniske takstene per 1. januar 1999. Kirurgisk brystkontroll = konsultasjon (kr 215) + egenandel (kr 160) = kr 375. Mammografi refunderes både fra fylke og fra Rikstrygdeverket, per side, det vil si kr 102 x 4 = kr 408. Tillagt egenandel på kr 110, gir dette til sammen kr 518. Kostnader ved gynekologisk undersøkelse med vaginal ultralyd består av konsultasjon (kr 215) + egenandel (kr 160) + vaginal ultralyd (kr 410) + egenandel (kr 110) = kr 895. Endelig antar vi at den årlige kostnaden ved kontroll av friske personer med risiko for arvelig bryst-/

eggstokkreft utgjøres av 2/3 kirurgisk brystkontroll og mammografi og 1/3 gynekologisk kontroll og mammografi. Denne relative vektingen bygger på at omkring 2/3 av risikopersonene på bakgrunn av familiehistorien blir tilbudt rene brystkontrollopplegg, mens 1/3 går inn i kontroller av bryster og eggstokker. Samlet gir dette en kostnad ved *kontroll per år per risikoperson på kr 1.066,* og en kostnad for 1.800 personer i ett år på kr 1.918.800 (rad 3).

(4) Ved genetisk testing av affiserte (syke) personer, bruker vi laboratoriets refusjon for test for 9 mutasjoner, kr 4.614, og legger til kr 1.407 for genetisk veiledning før, under og etter testen (som i rad 1 over, regner vi med ca. 3,5 timer til sammen). Gentest og veiledning koster da til sammen 6.021; multiplisert med 360 personer gir dette kr 2.167.560, som er produktet i rad 4.

(5) I tillegg antar vi at de 72 affiserte som tester positivt, trenger oppfølging i form av 2 timer ekstra veiledning (kr 832). Dette gir produktet 59.904, som står i rad 5.

(6) Hver av de 72 har tre slektninger som har krav på veiledning før, under og etter gentest, hvilket utgjør omkring kr 1.407 per person. Laboratoriet får refusjoner for gentest for familiens ene mutasjon på kr 694. Til sammen blir dette kr 2.101 per person multiplisert med 216 personer = kr 453.816 i rad 6.

(7) Kostnadene for de 144 nye familiemedlemmene er de samme per person (for veiledning og gentest), nemlig kr 2.101, hvilket gir kr 302.544 i rad 7.

(8) Kostnaden ved gentest (9 mutasjoner) og veiledning (før, under og etter testen) henter vi fra rad 4, per person kr 6.021. Dette gir kr 4.335.120 når vi multipliserer med 720 personer.

(9) Gentest og veiledning av de nye familiemedlemmene koster kr 2.101 per person x 96 personer = kr 201.696 i rad 10.

(10) I løpet av det første året har 216 personer gått ut av kontrollopplegget og 96 kommet til, hvilket gir (1.680 personer) x (kr 1.066/person/år) x (14 år) = kr 25.072.320 i rad 12. Kostnadene ved kontroller bygger på resonnementet i rad 3.

Vedlegg 4

Liste over anvendt litteratur

Advisory Committee on Genetic Testing: Code of practice and guidance on human genetic testing services supplied direct to the public. London, 1997. Tilgjengelig fra http:// www.doh.gov.uk/genetics/acgt.htm

Advisory Committee on Genetic Testing: Report on genetic testing for late onset disorders. London, 1998. Tilgjengelig fra http:// www.doh.gov.uk/ genetics/acgt.htm

Bioteknologinemnda: Gentesting – nye muligheter, nye dilemmaer. Et debatthefte. Tilgjengelig fra http://193.69.110.11/debatt/ gentesting/

Budsjett-innst. S. nr 11 (1997-98): Innstilling fra sosialkomiteen om bevilgninger på statsbudsjettet for 1998 vedkommende rammeområde 16, Sosial- og helsedepartementet og rammeområde 17, Folketrygden

Cancer Genetics Services in Scotland. Report by the Priority Areas Cancer Team/Genetics Sub-Committee of the Scottish Cancer Co-ordinating and Advisory Committee. Departement of Health, The Scottish Office, June 1998. Tilgjengelig fra http://www.abdn.ac.uk/ ~mmd249/SOG.html

«The chipping forecast». Nature Genetics 21:1-60 (1999)

Clinical Genetics Society: The Genetic Testing of Children (1994)

Collins, F. S. et.al.: «New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003». Science 282:682-689 (1998)

Cull, A. et.al.: «The impact of genetic counselling about breast cancer risk on women's risk perceptions and levels of distress». British Journal of Cancer 79:501-508 (1999)

Deloukas, P. et. al.: «A physical map of 30,000 human genes». Science 282: 744-746 (1998)

Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Tilgjengelig fra http:// www.etikkom.no/NEM/REK/ declaration96.htm

Ds 1996:13: Genetisk integritet – hvem har rätt at använda information från genetiska undersökningar?

Det etiske råd: Beskyttelse af følsomme personopplysninger specielt med henblik på genetiske oplysninger. En redegørelse (1992)

Det etiske råd: Genetisk screening. En redegørelse (1993)

Forskrift om leges og helseinstitusjons journal for pasient nr 277 av 17. mars 1989. Tilgjengelig fra http://www.helsetilsynet.no/regelver/forskrif/ f89-277.htm

Forskrift om medisinsk laboratorium og røntgeninstitutt. Delegering av myndighet nr 1557 av 10.august 1984. Tilgjengelig fra http:// www.helsetilsynet.no/regelver/forskrif/f84-1557.htm

Fraser, F.C.: «Genetic Counselling». American Journal of Human Genetics 26:636-59 (1974)

Human Genetics Advisory Committee: The implications of genetic testing for insurance. London, 1997. Tilgjengelig fra http:// www.dti.gov.uk/hgac/ intro.htm

Kleppe, K. et.al.: «Studies on polynucleotides XCVI: repair replications of short syntetic DNAs as catalysed by DNA polymerases». Journal of Molecular Biology 56:341-361 (1971)

Konvensjonen om menneskerettigheter og biomedisin (ETS No. 164). Europarådet, 1997. Tilgjengelig fra http://www.coe.fr/eng/legaltxt/164e.htm

Kreftregisteret: Kreft i Norge 1996 (Oslo, 1999)

Lag (1991:114) om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar. Tilgjengelig fra http://www.jit.se/lagbok/991114c.html

Lov om brug av helbredsoplysninger m.v. på arbejdsmarkedet (Danmark)

Lov om et videnskabsetisk komitesystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter (Danmark)

Lov om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer nr 38 av 2. april 1993.Tilgjengelig fra http://www.lovdata.no/all/nl-19930402-038.html

Lov om leger nr 42 av 13. juni 1980. Tilgjengelig fra http://www.lovdata.no/all/nl-19800613-042.html

Lov om medisinsk bruk av bioteknologi nr 56 av 5. august 1994. Tilgjengelig fra http://www.lovdata.no/all/nl-19940805-056.html

Lov om personregistre m.m. nr 49 av 9. juni 1978. Tilgjengelig fra http://www.lovdata.no/all/nl-19780609-048.html

Lov om svangerskapsavbrudd nr 50 av 13. juni 1975. Tilgjengelig fra http://www.lovdata.no/ all/nl-19750613-050.html

Lægeloven LBK nr 632 af 20/07/1995 (Danmark)

McKenzie, S. E. et.al.: «Parallel molecular genetic analysis». European Journal of Human Genetics 6:417-429 (1998)

Møller, Pål og Ketil Heimdal: «Hvordan bør gentestvirksomheten organiseres for å nå flest mulig høyrisikopersoner i Norge, og kostnadsvurdering av dette». Konsulentuttalelse til utvalget (april 1999)

Møller, Pål et.al.: «Inherited breast carcinoma. Prospective findings in 1.194 women at risk». Acta Oncologica 35:7-11 (1996)

Møller, Pål et.al.: «Prospective findings in breast cancer kindreds: annual incidence rates according to age, stage at diagnosis, mean sojourn time, and incidence rates for contralateral cancer». The Breast 7:55-59 (1998)

Norsk Bryst Cancer Gruppe: Brystkreft. Diagnostikk og behandling. En veiledning (5. utgave, 1998). Tilgjengelig fra http://www.kreft.no/ innhold/f/artikler.html

Norsk gynekologisk forening: Veileder i gynekologisk onkologi, (1997)

NOU 1987:23: Retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste

NOU 1997:18: Prioritering på ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsevesen. Tilgjengelig fra http://www.dep.no/nou/

NOU 1997:20: Omsorg og kunnskap! Norsk kreftplan. Tilgjengelig fra http://www.dep.no/nou/

NOU 1997:27: Nytte-kostnadsanalyser. Tilgjengelig fra http://www.dep.no/nou/

Nuffield Council on Bioethics: Genetic screening. Ethical issues. London, 1993

Ot prp nr 37 (1993-94): Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi

Ot prp nr 13 (1998-99): Om lov om helsepersonell m v (helsepersonelloven). Tilgjengelig fra http://www.dep.no/repub/otprphj.html

Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical

Genetics (WHO/HGN/GL/ ETH/98.1). Tilgjengelig fra http:// www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm

Regeringens proposition 1990/91:52 om användning av genteknik på människa, m.m.

Rundskriv IK-34/96: Lov om medisinsk bruk av bioteknologi – lovpresiseringer (Statens helsetilsyn). Tilgjengelig fra http://www.helsetilsynet.no/ regelver/rundskri/intro.htm

Rundskriv IK 7/98: Adgangen til oppsøkende genetisk virksomhet i forhold til gjeldende helselovgivning (Statens helsetilsyn) . Tilgjengelig fra http:/ /www.helsetilsynet.no/regelver/rundskri/intro.htm

Saiki, R. K. et.al.: «Enzymatic amplification of β-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia». Science 239:487-491 (1985)

Service, R. F.: «Coming soon: the pocket DNA sequencer». Science 282: 399-401 (1998)

SOU 1984:88: Genetisk integritet. Betänkande av Gen-etikkommittén. Stockholm, 1984

SOU 1992:82: Genteknik – en utmaning. Betänkande av Genteknikberedningen. Stockholm, 1992

SOU 1996:63: Medicinska undersökningar i arbetslivet. Betänkande av Utredningen om medicinska undersökningar i arbetslivet. Stockholm 1996

Southern, E. M.: «Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis». Journal of Molecular Biology 98:503-517 (1975)

St prp nr 61 (1997-98): Om Nasjonal kreftplan og plan for utstyrsinvesteringer ved norske sykehus. Tilgjengelig fra http://www.dep.no/ repub/ stprphj.html

Task Force on Genetic Information and Insurance: Genetic Information and Health Insurance (1993). Sammendrag tilgjengelig fra http:// www.nhgri.nih.gov/About–NHGRI/ Der/Elsi/itf.html

Task Force on Genetic Testing: Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, 1997. Tilgjengelig fra http:// www.nhgri.nih.gov/Elsi/TFGT–final/

Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. UNESCO, 1997. Tilgjengelig fra http://www.unesco.org/ibc/uk/genome/ projet/index.html

Vasen, H. F. A. et.al.: «A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers». Cancer 82:1632-1637 (1998)

Watson, G. D. & F. H. C. Crick: «Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid». Nature 171:737- (1953)

Wijnen, J. T. et.al.: «Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer». New England Journal of Medicine 339:511-518 (1998)

Wilson, J. & G. Junger: Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers No. 34. Geneva: WHO, 1968