

Preimplantasjonsdiagnostikk

Testing av arvematerialet i befrukt

AV MARIT KISE

Ny genteknologi gir nye muligheter for å oppdage sykdom, også hos ufødte barn og befruktede egg. Med preimplantasjonsdiagnostikk kan man få genetisk informasjon før svangerskapet etableres. Gentesting reiser mange etiske spørsmål som ikke har sikre svar. Hvor alvorlig syk



Marit Kise

har hovedfag i helsefag med studieretning genetisk veiledning. Hun er for tiden i et engasjement i Bioteknologinemndas sekretariat hvor hun utarbeider informasjonsmateriell om preimplantasjonsdiagnostikk (PGD) til helseprofesjonene. Hun kombinerer dette arbeidet med stilling som seniorrådgiver i Helsedirektoratet. Marit Kise har lang erfaring som bioingeniør i primærhelsetjenesten og som leder i spesialisthelsetjenesten.

må et barn forventes å bli av en genfeil for at paret får innvilget preimplantasjonsdiagnostikk eller abort etter fostervannsdagnostikk? Ved genetisk undersøkelse av noen i en familie, kan flere få informasjon om sykdomsfremkallende arveegenskaper. Det kan være belastende å leve med denne kunnskapen. Vi har en streng bioteknologilov som krever genetisk veiledning og mange steg før det er mulig å genteste ufødte barn. I hvilke situasjoner er det riktig at vi som allmennleger, sammen med våre pasienter, vurderer denne nye muligheten? Hva gjøres, og hvordan er prosessen?

- Paret som kommer til deg er fortvilet. De har ett barn på vel fire år som er alvorlig syk, og de har fått vite at sykdommen er arvet fra mor. Mor har ikke vært syk selv, derfor kom barnets sykdom helt uventet på dem. Barnets framtid er uvis.
- De ønsker seg flere barn, og de har tatt fostervannsprøve to ganger med svangerskapsavbrudd som følge av at fosteret i begge svangerskapene har hatt den samme genfeilen som det syke barnet. Mor opplevde to spontanaborter før de fikk det første barnet. De vet ikke om det har noen sammenheng med genfeilen, men ser ikke bort fra det.
- Nå orker de ikke tanken på flere aborter, og de har hørt at det er mulig å teste befruktede egg før de settes inn i kvinnen og svangerskapet blir etablert.
- Hva er mulig for dette paret, og hva innebærer det for dem?

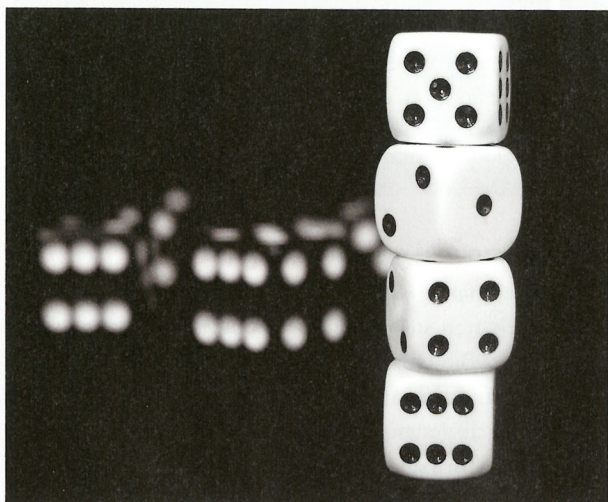
Dette paret har allerede gått gjennom mye. Er det andre alternativer som kan hjelpe dem? Preimplantasjonsdiagnostikk (PGD) er den eneste metoden som pr i dag kan gi paret informasjon om arvestoffet før det etableres et svangerskap. Formålet med PGD er å hindre at den kjente alvorlige, arvelige sykdommen overføres fra foreldre til et kommende barn, men det er ingen fullstendig garanti for at de får et friskt barn. De andre metodene forutsetter at fosteret undersøkes i svangerskapets første eller andre trimester med en eventuell abort i etterkant av testresultatet. Derfor kan PGD høres ut som en drøm, men hva blir det for paret?

Paret må gjennom flere prosesser: genetisk veiledning og forberedende undersøkelser, søknad/vente på utfall av søknad og behandling (inntil tre forsøk). Tiden det tar varierer, men par må forberede seg på at det kan gå fra flere

Ting Tar Tid – PGD krever pågangsmot og tålmodighet

Parets forhistorie	Gen.veiledning Undersøkelser Søknad	PGD-nemnd vedtak	PGD behandling	Barn?	Ny behandling?	Barn?
--------------------	---	---------------------	-------------------	-------	----------------	-------

ede egg – en drøm eller et mareritt?



Hvert befruktet egg har den samme sjansen til å ha/ikke ha genfeilen.
FOTO: SCANDINAVIAN STOCK PHOTO

måneder til ett til to år. Sjansen for å lykkes er 10–25 prosent ved hvert forsøk. Dette har sammenheng med sjansen for å bli gravid med assistert befruktning samt hvilken genetisk feil familien har.

Paret må først henvises til en medisinsk genetisk avdeling for utredning. Der får de genetisk veiledning med mest mulig nøytral informasjon om risiko forbundet med behandlingen, belastning og sannsynlighet for å lykkes. Etter veiledningen kan paret utredes for familiens genetiske problem. Deretter vurderes de ved en infertilitetsavdeling for å være sikre på at de er egnet for å gjennomgå assistert befruktning. Dette gjøres selv om paret ikke har et infertilitetsproblem. Dokumentasjonen fra disse to undersøkelsene må følge med søknaden til preimplantasjonsdiagnostikknemnda (PGD-nemnda, 2). Paret kan søke selv, eller de kan gi samtykke til at den behandlende legen gjør det på vegne av dem.

PGD-nemnda, det avgjørende nåløyet

PGD-nemnda har åtte medlemmer med kompetanse innen medisinsk genetik, genetisk veiledning, pediatri, assistert befruktning, gynekologi, transplantasjon, jus og etikk. Nemnda har i tillegg to lekrepresentanter; den ene belyser hvordan det er å leve med sykdommen, begge representerer det folkelige skjønnnet. Nemnda behandler hver søknad særskilt, og vedtaket er endelig.

Det viktigste kriteriet for å få innvilget søknad om PGD, er at det er stor fare for å overføre en alvorlig, arvelig sykdom fra en eller begge foreldre til et kommende barn. Nemnda vurderer sykdommens alvorlighetsgrad konkret for hver søknad ut fra antatt redusert livslengde og hvilke smerter og belastninger sykdommen kan gi barnet. De vurderer også hvilke lindrende eller livsforlengende behandlingsmuligheter som finnes (1).

Hvis paret får innvilget sin søknad, får de dekket alle utgifter i tilknytning til behandling i Norge og utlandet, også reise og opphold. Utgifter til hormonbehandling i tilknytning til den assisterte befruktningen må dekkes av paret. I 2009 utgjør det kr 19500 (3). Vedtaket inkluderer ikke sykemelding, verken for kvinnen eller mannen, paret må selv ta opp eventuelle behov med sin behandlende lege.

Et vedtak innebærer rett til tre forsøk. Dersom det er friske befruktede egg til overs, kan disse fryses ned dersom paret ønsker det. Tilbakeføring av friske embryo fra tidligere forsøk kan avtales, og kommer i tillegg til de tre forsøkene. Det er mer informasjon om PGD på www.bion.no

PGD ble introdusert i begynnelsen av 1990-tallet, og fram til 2008 var ca 3000 barn unnfanget med PGD på verdensbasis. Fra 2008 ble det i Norge rett til begrenset adgang til PGD etter en endring i bioteknologiloven(1). I 2008 behandlet PGD-nemnda 25 søknader, av disse ble tre søknader avslått. Det foreligger ingen liste over sykdommer som gir rett til PGD, hver sak behandles særskilt. Begrunnede vedtak finnes på klagenemndas nettsider (2).

Metoden krever assistert befruktning selv om paret ikke har fertilitetsproblemer. For å unngå å få med arvemateriale fra overtallige sædceller brukes intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner (ICSI). Forberedende undersøkelser og hormonbehandling skjer i Norge. Assistert befruktning, genetisk testing og tilbakeføring av testede friske egg skjer i utlandet, oftest i Sverige eller i Belgia.

Svarer gevinsten til belastningene?

PGD er ressurskrevende og komplisert. Kvinnen må gjennom hormonbehandling hvor eggstokkfunksjonen først nedreguleres, deretter stimuleres. Det er behov for produksjon av så mange modne egg som mulig fordi egg med genetisk feil velges bort i tillegg til at noen egg dør eller har dårlig celledeling. Mengden hormoner tilpasses hver kvinne, men er større enn ved vanlig IVF. Det er risiko for bivirkninger i ca en til to prosent av behandlingene. Den mest alvorlige bivirkningen er overstimulering av eggstokkene (OHSS). Det kan opptre i mild, middels eller alvorlig grad. I verste fall kan det ende med at kvinnen dør. Ved oppstart av hormonbehandlingen er det viktig at kvinnen får beskjed om å følge med og ta kontakt hvis hun får symptomer som hevelse i magen, smerter og uventet stor vektøkning. Ellers er hetetokter og humørsvingninger nevnt som de vanligste plagene.

For mange oppleves både prosessen og den medikamentelle behandlingen som krevende psykisk og fysisk. Likevel sier par som har gjennomgått både fosterdiagnostikk og PGD at de har opplevd PGD som mindre belastende enn fosterdiagnostikk med selektiv abort sent i svangerskapet.

Forhåpentligvis får paret minst ett befruktet egg uten den genetiske feilen som egner seg for tilbakeføring til livmoren. Det er naturlig nok stor spenning knyttet både til resultat av den genetiske undersøkelsen og om egget fester seg og utvikler seg videre i livmoren. Men paret må være forberedt på at det ikke går bra. Det kan være at alle eggene har genfeilen, eller at det ikke etableres noe svangerskap.

Det er en liten risiko for feil i den genetiske testen. Derfor tilbys parene også fosterdiagnostikk i svangerskapet, en prøve som gir ca en prosent sjanse for abort. For et par som har lyktes med å bli gravid med PGD kan det være vanskelig å velge om de skal ta fostervannsprøve eller ikke. Prøven bekrefter gentesten. I tillegg får de vite antall kromosomer, noe de ikke får ved PGD. For noen par er det positivt.

PGD kan være et godt alternativ i familier hvor den ene eller begge foreldrene har en genvariant som gir en bestemt arvelig alvorlig sykdom, eller de har en endring i sammensetning av kromosomene, for eksempel translokasjoner. I disse familiene fører den genetiske feilen til at det er stor risiko (oftest 25–50 prosent) for å få barn som arver genfeilen.

Den store fordelene ved PGD er at seleksjonen skjer før egget settes inn i kvinnens livmor. Men dessverre er ikke PGD en lettvinnt løsning, derfor er det bare paret selv som kan vurdere om de ønsker og orker å starte med prosessen.

PGD kan være egnet hvis

- Sykdommen i familien er alvorlig og arvelig, og det er høy risiko for at et framtidig barn arver sykdommen
- Årsaken til tilstanden er kjent og kartlagt i familien
- De genetiske testene som skal brukes for å undersøke det befruktete egget kan etableres. De tilpasses hver familie og krever ofte blodprøver av flere familiemedlemmer
- Paret egner seg til assistert befruktning
- Kvinnen ikke allerede er gravid
- Det ikke finnes en årsaksrettet, helbredende behandling for sykdommen
- Paret er lovlig bosatt i Norge

Etiske spørsmål og utfordringer

PGD reiser mange etiske spørsmål, her viser vi til noen få av dem. I debatten som oppsto i forbindelse med forslag til revisjon av Bioteknologiloven, var spørsmål knyttet til instrumentalisering av menneskets tilblivelse og utvelgelse på grunnlag av genetiske egenskaper svært sentralt. Bioteknologilovens formålsparagraf gir en viktig ramme for etisk refleksjon. Den sier i §1 at «Formålet med denne loven er å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi blir brukt til beste for menneske i et samfunn der det er plass til alle. Dette skal skje i samsvar med prinsipp 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.»

Ved PGD får vi genetisk informasjon som brukes til å velge bort befruktete egg med den aktuelle genfeilen. Hva innebærer det på kort og lengre sikt? Får vi et samfunn med plass til alle? Blir samfunnets syn på de individene som er født og lever med den samme sykdommen endret?

«Kunnskap er makt» sies det ofte. Men det forutsetter at kunnskapen gjelder forhold som individet kan ha eller får makt over. Det er langt fram før genetisk informasjon gir individet makt og mulighet til å utbedre den genetiske feilen. Informasjonen er imidlertid nødvendig for genetikere og veiledere når de skal beregne risiko for utvikling av sykdom eller vurdere en sannsynlig diagnose. Og for noen få åpner kunnskapen for nye behandlingsformer som for eksempel ezymerstatningsterapi.

For å gjøre PGD må familiens genetiske problem utredes. Det krever oftest at familiemedlemmer må spørres om å teste seg, og at familiemedlemmene får genetisk informasjon de ikke har spurt etter ut fra eget behov. Blir den genetiske informasjonen en byrde eller et gode for dem?

Ulike kulturer og religioner har forskjellig syn på bruk av PGD. Det er særlig knyttet til synet på et embryos menneskeverd, om det har gradert verdi eller ikke. For mange er det også problematisk at egg med genfeil kastes fordi de ser på ethvert embryo som starten på et menneskeliv. For andre er PGD mindre etisk problematisk enn selektiv abort etter fostervannsdiganostikk fordi deres syn er at et embryo har mindre menneskeverd enn et foster senere i svangerskapet.

Det er foreldrene som velger å søke om PGD. Når foreldrene gjør det, er det i håp om at fremtidige barn ikke skal få den sykdommen de frykter. Vi får aldri vite hvilket valg et eventuelt barn ville ha gjort selv, men vi må forutsette at foreldrenes valg representerer et framtidig barn på den beste måten.

Hva vil vi med PGD i fremtiden?

Muligheten for å velge bort befruktede egg som har en genetisk feil berører dype, eksistensielle spørsmål av stor interesse og betydning både for enkeltindividet, helseprofesjonene og samfunnet. Det er naturlig og riktig å spørre om nye muligheter automatisk innebærer at det er riktig å benytte dem. Den norske lovgivningen for PGD forbyr genetisk manipulering, genetisk screening og valg av kjønn for familiebalansering. Men hvor langt fram i tiden skal vi komme før dagens grenser er vesentlig flyttet?

Tidlig i januar 2009 ble den første engelske piken født etter PGD med genetisk testing for mutasjoner i BRCA1-genet, som gir stor risiko for brystkreft. Far er bærer av mutasjonen, og familien har opplevd mange dødsfall og mye lidelse. Dersom paret hadde blitt spontant gravide, var det 50 prosent sjanse for at barnet arvet mutasjonen. De norske founder-mutasjonene har stor variasjon i penetrans med livstidsrisiko for å utvikle brystkreft som varierer fra ca 15–80 prosent. Ved høring i England om testing for BRCA1 ved PGD, kom det fram svært ulike syn på om det var riktig å genteste for sykdomsgrupper med mutasjoner som har svært varierende penetrans, og som vanligvis oppstår sent i livet. Vi kan antakelig forvente diskusjoner om testing for arvelige kreftformer også i Norge om ikke altfor lang tid.

Det er internasjonal enighet om at PGD på lik linje med prenatal diagnostikk (PND), skal begrense seg til diagnose mht arvelige endringer som kan påvirke framtidig barn i alvorlig grad (den medisinske modell). Når vi ser oppslag om uro for at PGD skal brukes for å skape «designerbarn» dreier det seg oftest om uro for at PGD kan brukes til valg av øyen- og hårfarge, kjønn, musikalitet mv. Det mangler mye kunnskap om mulighetene og begrensningene. Det uttrykkes uro for at PGD skal brukes mer og mer til valg av slike egenskaper. Slik uro bør være ubegrunnet, fordi dette

er egenskaper som er avhengig av både miljø og mange geners innflytelse. PGD vil ikke bli innvilget i Norge ut fra slike ønsker, og vi antar derfor at det er få par som vil betale store summer og starte på en så krevende prosess og med lav suksessrate uten at det er av stor betydning for dem.

Høsten 2008 kunne vi lese at et britisk firma forbereder lansering av en test som kan avsløre 15 000 genetiske sykdommer hos et befruktet egg. Testen som er planlagt innført i løpet av 2009 har populærbetegnelsen «genetic MoT», og skal koste £1500 (MoT er en type NAF-test, 5). Fører slike tilbud til at vi om kort tid får aksept for genetisk screening av embryo for svært mange sykdommer? Vi tror ikke det. Screening vil gi veldig mye informasjon, og en ting er sikkert – ingen egg vil være helt feilfrie. Blir det da noe barn?

Referanser

- 1 LOV-2003-12-05-100, Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m Kap 2A.
- 2 <http://www.klagenemnda.no/pgd-nemnda/>
- 3 NAV // Helsetjenester // Egenandeler
- 4 Guidé de Wert, «Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases», Hum Repr Vol 20 (3261–3266), 2005
- 5 The Herald, 27.10.2008. Scientists poised to unveil «genetic MoT» embryos test.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: bion@bion.no

Det er vanskelig å se tydelig hvilke veivalg som er best for å nå målene. FOTO: CORBIS/SCANPIX

