

Kommentarer til høringsnotat om endringer i bioteknologiloven om forskning på overtallige befruktede egg og begrenset bruk av genetisk preimplantasjons diagnostikk (PGD) framsatt av Helse-og omsorgsdepartementet våren 2006 fra Seksjon for klinisk genetikk, Avdeling for medisinsk genetikk, Ullevål universitetssykehus

Avdeling for medisinsk genetikk ved Ullevål universitetssykehus har mange års erfaring med genetisk veiledning, inkludert veiledning før genetisk fosterdiagnostikk, og med genetisk laboratoriediagnostikk. Vi utfører både molekylærgenetiske og cytogenetiske analyser hos fødte personer og som fosterdiagnostikk. Noen av våre kommentarer er prinsipielle, andre retter seg primært mot logistiske eller tekniske forhold. Vi regner med at høringsnotatet vil bli bredt og grundig kommentert og løfter derfor fram momenter som er spesielt godt synlige fra vårt ståsted. Ved revidering av bioteknologiloven ønsker vi å støtte de faglige retningslinjene som planlegges utarbeidet av European Society of Human Genetics. En policyartikkel som søker å forberede en europeisk konsensus om faglige retningslinjer for genetiske undersøkelser og reproduksjonsspørsmål er publisert i European Journal of Human Genetics (2006) 14 s.588-645. Vi anbefaler bruk dette dokumentet som et grunnlag ved lovendringen.

Forskning på overtallige befruktede egg

- Vi er enige i at det blir gitt begrenset adgang til å forske på overtallige befruktede egg i forbindelse med *in vitro* fertilisering (IVF)
- Vi er enige i følgende forutsetninger for bruk av befruktede egg til formål nevnt i avsnitt 7.3.2: "...1) å utvikle og forbedre metoder og teknikker for befruktning utenfor kroppen i den hensikt å oppnå graviditet og 2) å utvikle og forbedre metoder og teknikker for genetisk undersøkelse av befruktede egg med henblikk på å fastslå om det foreligger alvorlig arvelig sykdom. Ved vår avdeling er det delt syn på punkt 3) å oppnå ny kunnskap i forbindelse med behandling av alvorlig sykdom hos mennesker" (forskning på embryonale stamceller). Vi er enige i at embryoer som har passert 14-dagers stadiet i utvikling ikke skal kunne brukes til forskningsformål, men det presiseres at grensen på akkurat 14 dager ikke er faglig begrunnet
- Vi er enige i at man ikke skal befrukte flere egg enn nødvendig ved IVF for å skape egg som skal brukes til forskningsformål. Dette betyr at gynekologer vil fortsette å behandle par som ønsker assistert befruktning i tråd med gjeldende faglige retningslinjer
- Noen mener det er et paradoks at overtallige befruktede egg ikke kan brukes i dag til forskningsformål eller metodeutvikling men kan lagres i fem år for så å bli destruert.
- Vi synes det er uklart hvordan informert samtykke til å bruke eventuelle overtallige nedfrosne egg til forskningsformål skal bli innhentet fra par som søker assistert befruktning. Enkelte mener at paret bør samtykke til hvert enkelt forskningsprosjekt, mens andre har motforestillinger mot dette og foreslår et mer generelt samtykke. Vi foreslår at par i forbindelse med IVF behandling kan få spørsmål om de ønsker å bli kontaktet på nytt vedrørende bruk av eventuelle overtallige egg til spesifiserte forskningsformål etter fem års lagring. Hvis de ønsker dette, kan de kontaktes skriftlig. Informasjon om det aktuelle forskningsprosjekt og samtykkeskjema kan eventuelt vedlegges henvendelsen
- Vi er enige i at når befruktede egg blir overtallige før fem års lagringstid er utløpt, må paret selv ta initiativ til å donere eggene til forskningsformål.

- Vi er enige i at par kan gi sitt samtykke til at ferske overtallige befruktete egg som ikke er av en slik kvalitet at de vil bli satt inn i livmoren kan bli brukt til forskning fram til 14-dagers stadiet

Genetisk preimplantasjonsdiagnostikk (PGD)

Logistikk og kvalitetssikring

- PGD bygger på et enkelt konsept. Gjennomføring av prosedyren stiller imidlertid store laboratorietekniske krav. Noen analyser er mer kompliserte enn andre. Et scenario er testing for en *kjent* genfeil i en familie. Dette forutsetter laboratoriefasiliteter hvor DNA fra kun 1-2 celler kan amplifiseres opp nok til å gi tilstrekkelig materiale til mutasjonsanalyse. Vevstyping i tillegg til testing for genfeil er enda mer komplisert. Testing for ubalanserte kromosomfeil hos et foster fordi en av foreldre er bærer av et balansert kromosom rearrangement er også komplisert. Pålitelighet av funn fremkommet ved å undersøke kromosommønsteret i bare én eller to celler er begrenset i forhold til en konvensjonell kromosomundersøkelse. Falsk positiv og falsk negative rate ved PGD generelt er beregnet internasjonalt å være betydelig slik at kontroll ved morkake-eller fostervannsprøve likevel er en del av protokollen
- PGD må betraktes som en av flere former for genetisk fosterdiagnostikk. Både det at metoden er kostbar og at man mangler erfaring (eventuelle uønskede effekter) taler for at bruken bør begrenses foreløpig
- Eksisterende norske genetiske laboratorier kan ikke gjøre PGD uten ny tilførsel av betydelige ressurser. Det må avsettes økonomiske midler sentralt

Hvem skal være rådgivende/innvilgende/utøvende instans

- Flere spesialister ved vår avdeling mener at det i forbindelse med den aktuelle diskusjonen bør vurderes å opprette et råd som erstatter dispensasjonsnemda og som kan veilede avdelingene om hvilke alvorlige genetisk betingede sykdommer som kan være gjenstand for ulike former for fosterdiagnostikk og tilse lik praksis i ulike helseregioner
- Det kan synes urimelig at en nasjonal nemnd skal fatte avgjørelser som kan ha store og tildels uforutsigbare økonomiske konsekvenser for helseforetakene. Dersom helseforetakene skal dekke utgiftene til PGD må de også ha myndighet til å innvilge og avslå søknader
- De som skal behandle søknader om PGD må ha relevant fagkompetanse. Det er naturlig at søknadsbehandlingen administreres ved avdelinger for medisinsk genetikk slik det er i dag for annen genetisk fosterdiagnostikk. Selv om PGD bare blir tilgjengelig via utenlandske sentre i første omgang, vil det være nødvendig med PGD-team med fagfolk ved de store universitetssykehusene allerede før en revidert bioteknologilov som tillater PGD eventuelt trer i kraft. Slike team må blant andre inkludere medisinsk genetiker, cytogenetiker, genetisk veileder, gynekolog med adekvat ekspertise innen assistert befruktning, barnelege og klinisk koordinator. Fordi mange ulike, sjeldne, genetisk betingete tilstander kan være aktuelle som grunnlag for henvisning til PGD må teamet også konsultere andre spesialister avhengig av den enkelte saks natur
- Prosedyre for utvelgelse av sentre i utlandet må avklares. Hvem skal kontakte sentrene (PGD-teamets koordinator?) Hvilke krav skal stilles til et senter faglig og økonomisk? Hvem skal stå for vurdering av utenlandske sentre? Er det tilstrekkelig at laboratoriene

følger retningslinjene til European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)? Hva skjer når par selv tar direkte kontakt med sentre i utlandet? Spørsmålene må være besvart før den reviderte loven trer i kraft

Hva kan være gjenstand for PGD

- Diskusjon om hva som utgjør "alvorlig sykdom" og kan danne grunnlag for PGD er vanskelig. Mange vil hevde at det i siste instans er dem det gjelder som avgjør hva som er alvorlig. Når dispensasjonsnemnda tidligere har åpnet for fosterdiagnostikk for β -thalassemi (inkludert vevstyping) har den skapt presedens i forhold til terskelen for hva som betraktes som "alvorlig". Det er anslått at ca. 40 par per år vil kunne komme til å søke om PGD. Med denne åpningen i indikasjonsstilling tror vi dette estimatet blir for lavt. Flere tilstander som forekommer relativt hyppig (1:5000-10.000) som kommer svært variabelt til uttrykk selv innenfor samme familie der alle med tilstanden har nøyaktig samme genfeil. Nevrofibromatose type 1 (NF1) er et eksempel på en slik tilstand. Har mor eller far NF1 er det en 50% sannsynlighet ved hvert svangerskap for at genfeil blir nedarvet. I løpet av livet erfarer ca. bare 20% av dem med NF1 en eller flere alvorlige medisinske komplikasjoner. Det er i dag teknisk mulig å gjøre fosterdiagnostikk for NF1 i form av morkake- eller fostervannsprøve når den aktuelle genfeilen er påvist eller familien er utredet med informative markører på forhånd. Påvisning av genfeilen hos fosteret ikke gir noen informasjon om prognose. Både ved denne og ved andre genetiske tilstander med debut hovedsakelig i voksen alder, som for eksempel Huntingtons sykdom, er etterspørsel etter konvensjonell fosterdiagnostikk også liten. For tilstander som NF1 og Huntingtons sykdom kan PGD for noen framstå som et moralsk mer akseptabelt alternativ enn fostervanns- eller morkakeprøve. Andre er bekymret for den utstrakte bruken med uklare grenser som disse indikasjonene åpner for
- Vi er likevel enige om at det er lite hensiktsmessig å utarbeide en liste over diagnoser som automatisk kan være indikasjon for PGD. Hver søknad må få individuell behandling i hvert fall inntil videre
- Pre-implantation genetic screening (PGS) bør ikke innføres uten dokumentert nytteeffekt
- Vi er enige om at det ikke er et prinsipielt skille mellom alvorlig kjønnsbundet og alvorlig ikke-kjønnsbundet arvelig sykdom
- Hvis bærerstatus for genfeil er forbundet med økt sykdomsrisiko, bør befruktede egg uten genfeil bli satt inn i livmoren. Forsøk på å unngå videreføring av bærertilstand som er uten medisinske konsekvenser bør ikke føre til at flere egg blir stimulert fram.
- I gruppen av spesialister, genetiske veiledere og leger under utdanning ved vår avdeling er det delte meninger om hvorvidt PGD med testing for vevsforlikelighet bør tillates
- PGD bør ikke bli et tilbud til par som ikke vil avklare sin egen risikostatus for den aktuelle arvelige tilstanden/sykdommen

Informasjons- og ressursbehov

- Fagmiljøene må få tilført ressurser som gjør det mulig for deres medarbeidere å delta i PGD-team og i samarbeid mellom disse på nasjonalt nivå. Behovet for økte ressurser må bli kartlagt i alle relevante fagmiljøer før eventuelle endringer i bioteknologiloven settes ut i livet. For medisinsk genetikk vedkommende vil det være nødvendig med flere stillinger for spesialister i medisinsk genetikk og genetiske veiledere
- Informasjonsmateriale om PGD må utformes på norsk og helst på flere språk inkludert urdu og engelsk før den reviderte loven eventuelt trer i kraft. Informasjonen må

inneholde en tydelig beskrivelse av hvem som kan søke og hvordan. Saksgangen i søknadsprosessen må blir framstilt på en oversiktlig måte. Det må bli spesifisert hvem som skal ta kontakt med sentre i utlandet når PGD ikke er tenkt gjennomført i Norge. Informasjonen må beskrive både medisinske og praktiske aspekter av PGD. Forskjell på hormonbehandlingen av kvinnen ved vanlig IVF og ved PGD må bli redegjort for. Synspunkter om hvordan PGD blir opplevd fra kvinner som selv har gjennomgått prosedyren bør bli inkludert i informasjonen. Hvor mange behandlingsforsøk man kan få økonomisk støtte til av det offentlige og egenandel må oppgis. Det er viktig at den begrensede sannsynligheten for å oppnå suksess framgår tydelig. Helst bør koordinatoren for det aktuelle regionale teamet bli oppgitt som kontaktperson. All skriftlig informasjon må bli grundig kvalitetssikret i relevante fagmiljøer før trykking/publisering på nettet.