

# ETISKA PROBLEM NÄR GENTEKNIK BLIR KLINISK RUTIN

Med molekylärgenetiska metoder kan ärftliga sjukdomar diagnostiseras på ett nytt sätt. I två artiklar ges här en översikt av möjligheter och problem med de nya teknikerna. Idén till artiklarna kommer från Svenska Läkaresällskapets etikdelegation och de är tänkta att fungera som underlag för en etisk debatt.

JAN WAHLSTRÖM

docent, överläkare, avdelningen för klinisk genetik, Östra sjukhuset, Göteborg

GISELA DAHLQUIST

professor, överläkare, pediatrika institutionen, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

## ABORT OFTA ENDA BEHANDLING

Flera metoder används för att diagnostisera ärftliga sjukdomar, inte minst hos foster. Om en analys visar att fostret har en skada är den enda behandling som i praktiken finns i dag legal abort. Det är den viktigaste anledningen till att metoden är etiskt kontroversiell.

Historiskt sett har ärftliga sjukdomar ansetts ovanliga och framför allt omfattat monogent nedärvda tillstånd. Sjukdomar som beror på kromosomförändringar är i de flesta fall inte ärftliga, men avvikelser finns i arvsmassan och har därför även ansetts tillhöra denna kategori tillstånd. Med ökade kunskaper har allt fler sjukdomar visat sig ha genetiska komponenter. Senare års snabbt accelererande utveckling av gentekniker har gjort det möjligt att fastställa att många sjukdomar beror på en kombination där en eller flera gener interagerar med en eller flera omgivningsfaktorer så att sjukdom uppstår. Kanske beror många sjukdomar på en »värd»-kän-



lighet som bestäms av kombinationer av individuella uttryck av gener som svar på sjukdomsframkallande exponeringar.

Genom dagens möjligheter att analysera DNA och kartlägga gener ökar kunskaperna snabbt, bland annat genom det så kallade HUGO-projektet, en internationell forskningsinsats som startades 1990 med målet att analysera hela det humana genomet. I dag har mer än 5 439 [1] av de mellan 60 000 och 70 000 [2] mänskliga generna kartlagts. Av dessa har ca 900 identifierats som förknippade med sjukdom. Kartläggningen av det humana genomet kommer i första hand att ge bättre möjligheter att förstå patogenesen av en rad sjukdomar och därmed ge bättre möjligheter till behandling. Dessutom ges bättre möjligheter till diagnostik; undersökningar av individer som redan har sjukdomssymtom kan få ökad precision, och klassificeringen av olika sjukdomstillstånd kan förbättras.

Prenatal och presymtomatisk undersökning av riskgener kan även utföras för ett ökande antal sjukdomar. Då uppstår etiska problem eftersom sådana sjukdomar kan ha en lång symptomfri period eller låg penetrans, vilket innebär att inte alla som har den skadade genen blir sjuka.

### Olika varianter av ärftliga sjukdomar

Ärftliga sjukdomar kan indelas i kromosomala, monogent nedärvda och komplext nedärvda sjukdomar.

Vid **kromosomala sjukdomar** beror symtomen på förändringar i kromosomernas utseende eller antal. De flesta sjukdomar som beror på kromosomförändringar är inte ärftliga utan så kallade nymutationer. Förändringarna omfattar nästan alltid många arvsanlag. Förändringar i utseendet av kromosomerna kan emellertid ibland vara ärftliga (till exempel balanserade translokationer).

De **monogent nedärvda sjukdomarna** kan vara antingen dominant eller recessiva. Vid dominant arv räcker det med att den ena av de två allelerna i en gen är skadad för att individen skall bli sjuk (varje gen består av två alleler belägna på samma plats på var sin kromosom i samma kromosompar). Arvet kommer från en av föräldrarna som också måste vara sjuk. Risken för ett barn att själv få samma sjukdom som den drabbade föräldern är 50 procent. Varje barn har samma risk. Om ingen av föräldrarna är sjuka har den genetiska förändringen (mutationen) uppkommit hos den sjuka individen genom en nymutation.

Vid recessivt arv krävs att bägge allelerna i en gen är skadade för att individen skall bli sjuk. Arvet kommer från

båda föräldrarna, men de är själva friska, eftersom de har mutationen i en av allelerna medan den andra allelen är normalt fungerande. Risken för ett syskon till en sjuk individ att själv drabbas är 25 procent. Varje syskon har samma risk. Nymutationer är svåra att upptäcka om man enbart kliniskt undersöker familjen beroende på att det ofta finns endast en sjuk individ i varje familj. Med hjälp av DNA-teknik ökar möjligheterna att upptäcka dessa genetiska förändringar.

Ibland är den skadade genen belägen i X-kromosomen, vilket ger en speciell typ av nedärvning beroende på att Y-kromosomen i stort sett saknar gener utöver dem som har med könsbestämningen att göra. Den vanligaste nedärvningen innebär att modern är anlagsbärrare men frisk, medan hennes söner har 50 procent risk att bli sjuka och flickorna har 50 procent risk att vara anlagsbärrare. Gener för till exempel blödersjuka och Duchennes muskeldystrofi är belägna i X-kromosomen.

Monogent nedärvda sjukdomar är sällsynta, och den vanligaste, den recessivt nedärvda sjukdomen cystisk fibros, finns hos 1/3 000 nyfödda. Eftersom antalet ärftliga syndrom är stort blir betydelsen emellertid stor för sjukvården. Miljöfaktorer har betydelse även för utvecklingen av monogent nedärvda sjukdomar.

**Komplex nedärvning** innebär ett samspel mellan flera olika gener, ofta i kombination med omgivningsfaktorer. Man finner inget särskilt mönster i nedärvningen, men nära släktingar har oftare samma sjukdom än folk i allmänhet. Teoretiskt kan komplex nedärvning ske via flera gener där varje sjukdomsallel innebär en ökad risk för att bli sjuk. Det finns också gener som balanserar sjukdomsriskerna och som på så sätt är skyddande. Om individen får tillräckligt många sjukdomsalleler, oavsett i vilka gener de sitter, utvecklas sjukdomen. Man brukar i sådana sammanhang tala om ett tröskelvärde, vilket anger det antal sjukdomsalleler som krävs för att individen skall bli sjuk. Till gruppen komplext nedärvda sjukdomar hör många vanliga missbildningar och sjukdomar såsom schizofreni, sent debuterande Alzheimers sjukdom och diabetes typ I.

### Olika tekniker för diagnos av ärftliga sjukdomar

Många olika metoder kan användas för att diagnostisera ärftliga sjukdomar. Man söker efter den genetiska förändringen eller konsekvenser av den genetiska förändringen i prov från patienten. För kromosomförändringar används cytogenetiska metoder. Kromosomförändringarna är så stora att de kan ses i

ett vanligt ljusmikroskop. DNA-förändringar som resulterar i monogent eller komplext nedärvda sjukdomar diagnostiseras indirekt genom att man studerar DNA-molekylen med molekylärgenetiska metoder. Dessa mutationer kan också studeras med biokemiska metoder, men då analyseras avsaknad av eller förändringar i den genprodukt (protein) som genen skall ha gett upphov till.

Den genetiska skadan finns oftast hos individen redan vid befruktningen, och det innebär att individens samtliga celler har mutationen. Kromosomanalyser och DNA-analyser kan därför göras på nästan alla prov som innehåller celler. Det enda som krävs är att cellerna har en cellkärna med kromosomer och mitokondrier. Röda blodkroppar kan sålunda inte användas för analyser i detta sammanhang eftersom de saknar cellkärna. Man kan till exempel använda celler från moderkaka, fostervatten eller vanliga blodprov. Det innebär också att mutationer som först senare i livet ger symtom kan identifieras långt innan de första tecknen på sjukdom har visat sig.

Diagnostik av ärftliga sjukdomar med DNA-teknik kan göras på i princip två olika nivåer.

Den första, **mutationsdiagnostik**, innebär att den genetiska förändringen i DNA-strängen identifieras och används för diagnos. För denna analys behöver man endast ett prov från patienten själv. Om alla individer med en viss sjukdom har samma mutation blir diagnostiken enkel, oftast en enda molekylärgenetisk laboration. Bilden kompliceras om det visar sig att flera olika mutationer i samma gen ger upphov till identisk sjukdomsbild. Undersöker man inte alla mutationer kan man inte utesluta att en individ utan känd mutation trots allt har sjukdomen. Tekniker utvecklas nu för att kunna screena hela genen på förekomsten av mutationer. Annu har emellertid ingen enkel och säker sådan metod tagits fram.

Den andra, **kopplingsanalys**, innebär att man identifierar det område av kromosomen inom vilket mutationen finns. Till detta använder man molekylärgenetiskt definierade markörer belägna i närheten av eller i det aktuella området på kromosomen där genen är lokaliserad. För att ta reda på hur markörerna ser ut när det finns en mutation i området måste man undersöka både friska och sjuka individer i en familj. När man vet hur markörerna ser ut vid en mutation kan denna information användas för analys av andra familjemedlemmar. Markörerna som signalerar för en sjukdom kan se olika ut hos olika familjer.

Möjligheterna att genom ett enkelt

blodprov med DNA-teknik snabbt diagnostisera genetiskt betingade sjukdomar har under de senaste åren ökat till följd av HUGO-projektets framgångar. Hittills har det varit fråga om monogent nedärvda sjukdomar. Under de senaste åren har emellertid möjligheterna att kartlägga även komplext nedärvda sjukdomar ökat genom att bättre genkartor och statistiska metoder utvecklats.

Användningen av gentekniker för diagnostik av sjukdomar som redan gett upphov till symptom kan innebära stora fördelar för patienten och sjukvården på grund av bättre och snabbare diagnos. För den sjuke själv är denna form av diagnostik från etisk synpunkt ej mer problematisk än annan klinisk diagnostik. Det som kan bli problematiskt är informationen om sjukdomen eftersom patientens anhöriga som ej är sjuka kan vara berörda.

### **Fosterdiagnostik etiskt kontroversiell**

Prenatal diagnostik innebär att man försöker diagnostisera en skada hos fostret. Visar analysen att fostret har en skada är i praktiken den enda behandling som i dag finns en legal abort, och det är den viktigaste anledningen till att metoden är etiskt kontroversiell. I de sällsynta fall när fostret kan behandlas under graviditeten är metoden inte etiskt kontroversiell. Provtagning från moderkaka är den form av provtagning som lämpar sig bäst för DNA-analyser. I första hand undersöks kromosomalt betingade eller monogent nedärvda sjukdomar, men i framtiden kan även komplext nedärvda sjukdomar bli föremål för prenatal analys. Det förutsätter emellertid att kunskaperna om de etiologiska förhållandena vid dessa sjukdomar har blivit bättre. De etiska problemen med prenatal diagnostik har tidigare behandlats av Svenska Läkaresällskapets etiska delegation och presenterats i Läkartidningen [3]. I etikdelegationens riktlinjer framhålls särskilt att prenatal diagnostik skall vara medicinskt och etiskt motiverad, som till exempel i följande fall:

- Då det finns rimliga skäl att tro att resultatet kan innebära förbättrade behandlingsmöjligheter.
- Då diagnostik avser tillstånd som inte kan behandlas framgångsrikt och som medför svårt lidande för barnet och tidig död.
- Då diagnostiken avser sjukdom eller skador som debuterar tidigt och innebär svårt kroniskt handikapp och/eller stort vårdbehov som den berörda familjen inte anser sig ha förutsättningar att klara av.

Vidare framhålls vikten av att alla

gravida kvinnor har rätt till en kvalificerad rådgivning, liksom möjligheter till diagnostik utan regionala eller andra skillnader. Dessutom sägs att fosterdiagnostik inte bör bedrivas som allmän screening, såvida undersökningen inte uppfyller världshälsoorganisationens kriterier för screeningundersökning, det vill säga allvarlig sjukdom, hög precision i analyser och möjlighet till behandling. Om en gravid kvinna som inte tillhör en riskgrupp önskar fosterdiagnostik skall hon få information om möjligheter och risker; om hon därefter fortfarande önskar diagnostik får läkaren avgöra om den möjliga nyttan överstiger eventuella risker. Man framhåller också att prenataldiagnostik inte bör komma i fråga avseende kön eller egenskaper som inte har medicinsk relevans.

Ultraljudsdiagnostik intar en särställning inom fosterdiagnostik eftersom den används som en screeningmetod. I första hand används den för att få information om graviditetslängd och andra obstetriska data, men den ger samtidigt en bild av fostret som kan avslöja sjukdomar och missbildningar varav många är genetiskt betingade. Information om denna senare möjlighet vid ultraljudsundersökning är utomordentligt viktig då föräldrarna måste få en möjlighet att säga nej till undersökningen om de inte vill ha information angående eventuella avvikelser hos fostret. Missbildningar upptäckta genom en ultraljudsundersökning utgör den vanligaste anledningen till att en graviditet avbryts på grund av fosterskada.

### **Blodprov från modern kan ge viss information**

Genom att använda fetala celler, som finns i gravida kvinnors blod, kan fosterdiagnostik i framtiden utföras på ett blodprov från modern. Det finns emellertid endast få celler från fostret i ett blodprov från modern, och det finns ännu stora olösta tekniska problem. Metoden innebär att man undviker riskerna förknippade med en provtagning på moderkaka eller fostervatten. Såväl kromosomförändringar som monogent nedärvda sjukdomar kan analyseras med denna teknik. Eftersom provtagningen kommer att vara mycket lätt att göra kan tillgängligheten öka, och risken blir stor för en indikationsglidning. Screeningkriterier bör ändå följas, och för att tillförsäkra kvinnan autonomi kommer det säkert att ställas mycket stora krav på informationen om undersökningen före provtagningen.

Fluorescerande in situ-hybridisering, FISH, innebär att man använder molekylärgenetiska tekniker på kromosompreparat. För att kunna göra en vanlig kromosombestämning måste cellerna odlas, och sedan avbryts od-

lingen i den fas när cellerna delar sig och kromosomerna bedöms. Med FISH-teknik är det möjligt att finna kromosomförändringarna även i en cellkärna som inte delar sig. Det är således möjligt att analysera cellerna i fostervattensprovet direkt. Med denna metod finner man framför allt förändringar i antalet kromosomer. Specificiteten är emellertid inte tillräckligt hög, och därför har metoden inte ersatt den vanliga kromosombestämningen. Från etisk synpunkt har metoden fördelar eftersom man med denna teknik enbart får svar på de frågor man ställer, till exempel: Har fostret någon av de vanliga trisomierna i kromosompar 21, 18 eller 13? En av nackdelarna med en vanlig kromosomanalys är nämligen att man får information även om det som inte efterfrågas, till exempel fostrets kön.

### **Trippeltest som underlag för fostervattenprov**

Vid trippeltest försöker man finna enkla markörer, som ger en indikation om huruvida fostret har en kromosomförändring. Trippeltestet består av alfafetoprotein, estradiol och humant koriongonadotropin. Om alfafetoprotein och estradiol är lågt och koriongonadotropin är högt kan det bero på att fostret har en kromosomförändring, vanligen trisomi 21. Före testet kan kvinnans risk att få barn med Downs syndrom beräknas enbart med utgångspunkt i hennes ålder. Genom trippeltest eller liknande undersökningar får hon en ny riskbedömning som beräknas på resultatet av trippeltestet i kombination med kvinnans ålder. Den nya riskskattningen utgör underlag för ett nytt ställningstagande, nämligen om kvinnan vill göra ett fostervattensprov som kan fastställa om misstanken är riktig.

Metoden kan användas såsom screening, vilket innebär att alla gravida kvinnor erbjuds provtagning. För att självbestämmandet skall kunna upprätthållas ställer detta stora krav på informationen till kvinnorna, dels före trippeltestet, dels före ett eventuellt fostervattensprov. Blodprovet måste, med hittills utvecklade metoder, tas i 15:e graviditetsveckan, vilket är relativt sent om man vill följa upp resultatet med ett fostervattensprov. Det slutliga beskedet föreligger inte förrän i graviditetsvecka 17–19.

Eftersom trippeltestet innebär en analys av alfafetoprotein måste man även informera om innebörden av höga alfafetoproteinvärden. Ett högt alfafetoproteinvärde i ett blodprov från en gravid kvinna innebär att hon har ökad risk att få ett barn med en neuralrörsskada. Alfafetoproteinscreening har lagts ned i vårt land därför att den hade för låg specificitet och därför att mödrhälso-

**ANNONS**

vården inte hade resurser att ge information till alla gravida kvinnor om inbörden av höga värden på alfafetoprotein i ett blodprov.

Trippeltest kan också användas såsom riktade undersökningar. Testet skulle i så fall erbjudas kvinnor med stor oro och kvinnor äldre än 35 år, som inte vågar göra ett fostervattensprov. I dag går i praktiken gränsen för att få ett erbjudande om fostervattensprov vid 35 års ålder. Genom att dessa kvinnor erbjuds ett trippeltest kan de få ett bättre underlag för sitt beslut om fostervattensprovet, men samtidigt ställs stora krav på informationen, som skall ges i två steg: både före och efter blodprovstagningen.

Metoden är, använd på detta sätt, mindre etiskt kontroversiell även om man inte kommer ifrån problemen med eventuellt höga alfafetoproteinvärden. Det kan även vara svårt att begränsa undersökningen, och om inte den allmänna informationen är selektiv finns risk

att man smygvägen kommer att införa en screeningundersökning.

### Problematiserande diagnostik

Preimplantatorisk diagnostik innebär att man diagnostiserar ett sjukdoms-anlag hos det befruktade ägget före implantation. Metoden är en kombination av befruktning utanför kroppen och molekylär teknik. Flera ägg tas från livmodern och befruktas var för sig utanför kroppen. När de olika embryona nått åttacellsstadiet avskiljs två celler från vart och ett och används till diagnostik. Man väljer sedan ut två embryon som inte har sjukdomen och genomför en implantation. De särskilda etiska problemen med metoden är möjligheterna till val av individer. Vid andra metoder för fosterdiagnostik gäller valet abort av en speciell graviditet, vid preimplantatorisk diagnostik ökar möjligheterna att göra positiva val eftersom det finns flera foster att välja mellan.

Att använda molekylärgenetiska me-

toder för diagnostik av redan sjuka patienter är etiskt tämligen okontroversiellt. När metoderna används för prenatal diagnostik är ställningstagandet inte lika lätt. Svenska Läkaresällskapets etikdelegation har tidigare utfärdat riktlinjer för fosterdiagnostik, dessa bör kunna användas även vid införandet av nya tekniker. Inför introduktionen av nya tekniker måste såväl medicinska och psykologiska som sociala konsekvenser beaktas i ljuset av grundläggande etiska begrepp.

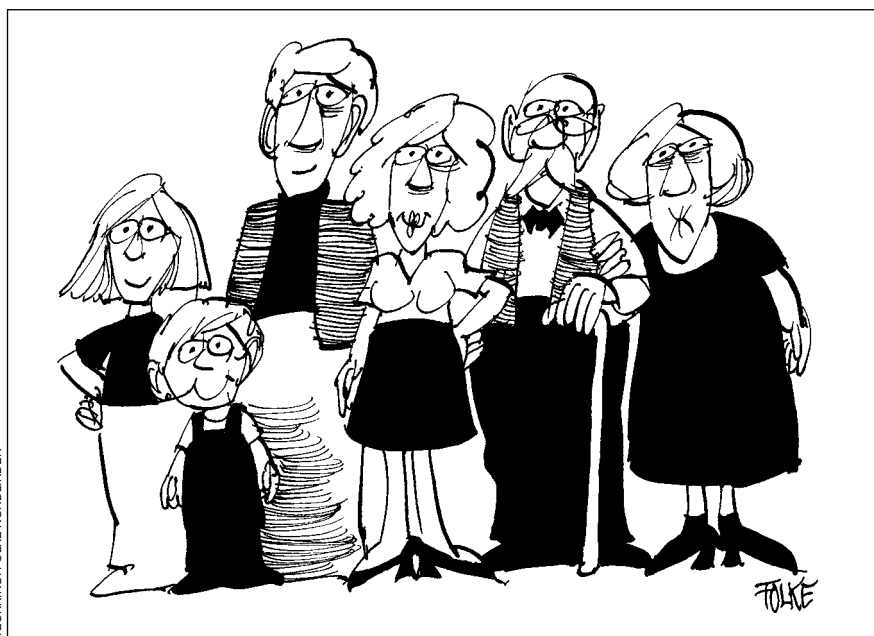
### Referenser

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 1997: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Fields C, Adams MD, White O, Venter JC. How many genes in the human genome? *Nat Genet* 1994; 7: 345-6.
3. Läkaresällskapets etikdelegation. Prenatal diagnostik – etiska aspekter. *Läkartidningen* 1993; 90: 2230-6.

## RÄTTEN ATT SLIPPA VETA

Med DNA-teknik kan man förutsäga risken för att enskilda medlemmar i familjer med ärftliga sjukdomar skall insjukna. Finns ingen behandling att erbjuda uppkommer etiska problem som framför allt handlar om rätten att slippa veta.

De grundläggande etiska problemen för individer som tillhör familjer med ärftliga sjukdomar är att de i praktiken saknar valmöjligheten att avstå från kunskapen om sitt arv. Om en individ i en familj har en ärftlig sjukdom innebär det att alla nära släktingar till den individen också kan få veta vilken risk de har för att drabbas av just denna sjukdom. Det blir särskilt tydligt om det är fråga om en dominant nedärvd sjukdom eftersom alla barn till en sådan individ har 50 procents risk att insjukna. Vid avdelningen för klinisk genetik vid Östra sjukhuset utgör en psykolog en del av det team som skapats för att hjälpa släktingar i familjer med ärftliga sjukdomar. Erfarenheten har visat att ett vanligt reaktionsmönster hos familjen är att man förtränger kunskapen om sjukdomen. Det karaktäristiska hos sådana familjer är tystnaden om just detta problem. I



TECKNING: FOLKE NORDLINDER

andra familjer är individerna medvetna om sjukdomens existens och vill veta mera om den. Vinsten med ökad kunskap har bland annat visat sig vara att den oro och ibland ångest som individen upplever minskar genom att olika missuppfattningar om den ärftliga sjukdomen korrigeras. Till exempel före-

kommer ofta missuppfattningar om hur stor risken att få sjukdomen är och om sjukdomens prognos.

### Risk för enskild individ kan förutsägas

Presymtomatisk undersökning av riskgrupper är i grunden inget nytt. I kli-

nisk genetisk verksamhet ingår att ge information om ärftliga sjukdomar. Genom att analysera stamträdet kan man i första hand avgöra om den aktuella sjukdomen är ärftlig eller inte. Om analysen visar att den aktuella sjukdomen är ärftlig kan risken för släktingar att insjukna preciseras.

Det nya med DNA-tekniken är att risker för att insjukna kan förutsägas hos den enskilda individen. Förutsägelsen är emellertid inte enbart beroende av analysen utan även av sjukdomens penetrans, expressivitet samt förväntad ålder vid sjukdomsdebut. Betydelsen av att kunna precisera riskerna skall emellertid inte undervärderas. Skillnaden i psykisk belastning för en individ att ha 50 procent risk att insjukna och att ha visshet om att bli sjuk alternativt att inte drabbas är mycket stor. Inom ämnet klinisk genetik har man utvecklat den särskilda kompetens som krävs för ett adekvat omhändertagande av individer som önskar presymtomatisk analys. Det krävs både mycket goda kunskaper om den aktuella sjukdomen och dess genetik samt goda kunskaper om omhändertagande av personer i kris.

### Kontroller vid cancersjukdomar

Vid en del monogent nedärvda sjukdomar finns idag möjlighet till prevention. Ännu så länge omfattar genetiska undersökningar för denna typ av sjukdomar nästan enbart cancersjukdomar med dominant nedärvning (till exempel kolonpolypos, icke polypös koloncancer och bröst-/ovarialcancer). Sålunda kan till exempel en individ från en familj med icke polypös koloncancer, som har 50 procents risk att ha genen för insjuknande genom kontroller vartannat år med koloskopi och kirurgiska åtgärder minska risken att insjukna i cancer. Om individen väljer att genomgå en genetisk analys kan vederbörande få en mer preciserad risk, och om hon/han inte har anlaget kan man avstå från de upprepade koloskopierna.

Det är dock väsentligt att garantera integritet och självbestämmande så långt det är möjligt i dessa familjer. Särskilt viktigt är detta i familjer med ovarial-/bröstcancer med hänsyn till de psykologiska biverkningarna som till exempel en mastektomi hos kvinnor i preventivt syfte kan innebära. Särskilda problem som begränsar användbarheten är att penetransen ofta är nedsatt samt att det föreligger heterogenitet (två olika gener belägna på olika kromosomer ger upphov till samma eller liknande symtom). Dessa förhållanden måste särskilt beaktas i samband med informationen. Om den långsiktiga prognosen för individen att insjukna förbättras genom tidig upptäckt och behandling blir presymtomatisk analys av

monogent nedärvda sjukdomar mindre etiskt kontroversiellt.

### Långt ifrån alla önskar prediktiv diagnostik

Vid vissa dominant nedärvda sjukdomar (till exempel Huntingtons sjukdom) vid vilka man kan erbjuda prediktiv diagnostik finns idag ingen behandling att erbjuda. Här uppkommer etiska problem som framför allt handlar om rätten att slippa veta. En individ med en sjuk förälder kan ha kunskap om att i familjen finns en ärftlig sjukdom som det finns risk för att hon/han skall få. Vederbörande har även en hel del kunskap om vad sjukdomen innebär. Erfarenheterna visar att det kan innebära vinster att få saklig information om sjukdomen och kunskaper både om att man bär på anlaget respektive inte bär på anlaget. Det är emellertid långt ifrån alla med risk att insjukna som önskar få prediktiv diagnostik. Vid avdelningen för klinisk genetik vid Östra sjukhuset i Göteborg fick under 1996 40 individer information om att de löpte 50 eller 25 procents risk att få Huntingtons sjukdom. Av dessa 40 valde 30, eller 75 procent, att testa sig. Den verkliga andelen, av alla som riskerar att insjukna, som vill testa sig är sannolikt mindre eftersom det finns många som inte vågar söka upp en klinisk genetisk mottagning för att få information om sjukdomen.

För att erbjuda prediktiv analys krävs god information om sjukdomen, dess prognos och ärftlighet och stor känslighet för individens självbestämmande. Om en individ testar sig kan en anlagsbärande ännu frisk förälder, som kanske inte vill testa sig, få information om sitt status. Andra släktingar kan ut sättas för påtryckningar att delta i test som de inte själva önskar. Riskerna för denna typ av påtryckning ökar när genen inte är karaktäriserad och diagnostiken måste ske med hjälp av kopplingsanalys. Vid de kliniska genetiska enheter som tillhandahåller denna typ av prediktiv diagnostik är kraven på uppföljande psykologisk hjälp stor. Varje individ som testas löper risk att få en krisreaktion där det behövs professionell hjälp. För Huntingtons sjukdom finns redan en betydande erfarenhet om sådant omhändertagande både nationellt och internationellt. Det pågår även diskussioner om att erbjuda motsvarande service för de tidigt debuterande dominant nedärvda formerna av Alzheimers sjukdom.

### Komplicerad riskbedömning med komplext nedärvda sjukdomar

Vid komplext nedärvda sjukdomar krävs för att utveckla symtom att flera gener samverkar och ofta att de genetiskt känsliga individerna dessutom ex-

poneras för olika miljöfaktorer. Riskbedömningen är därför i de flesta fall komplicerad. Befolkningsbaserade studier av HLA-systemet för insulinberoende diabetes ger exempel på det begränsade värdet av vissa av dessa undersökningar. Det positiva prediktionsvärdet för att få sjukdomen om man är bärare av någon av de HLA DQ-genotyper som är knutna till risk varierar mellan 0,3 och 2,2 procent [1]. En mycket stor majoritet av bärarna för dessa speciella genotyper kommer således inte att bli sjuka. Någon effektiv förebyggande behandling finns ännu inte. Detta exempel visar också att det inte räcker med att finna en association mellan gener och sjuklighet i familjestudier, utan associationens styrka i termer av absolut risk och prediktivt värde i befolkningen måste analyseras. Om prediktionsvärdet är lågt och det finns begränsade behandlingsmöjligheter är prediktiv diagnostik av komplext nedärvda sjukdomar av denna typ mycket tveksam.

### Nyfödda testas för flera genetiska sjukdomar

Vid screening erbjuds en definierad grupp människor en undersökning som de själva inte har efterfrågat. Screeningundersökningar kan användas för att klarlägga förekomst av riskanlag i en viss grupp av befolkningen, men kan också vara ett effektivt sätt att identifiera riskindivider som kan bli föremål för preventiv behandling. Idag genomförs allmän screening av nyfödda för ett antal genetiska sjukdomar såsom fenylketonuri och galaktosemi. De metoder som används för diagnostik är emellertid inte molekylärgenetiska utan bygger på biokemisk analys. Denna screening uppfyller WHO:s kriterier som innebär att sjukdomen skall vara allvarlig, analysen skall ha hög precision och en effektiv behandling skall finnas. Utvecklingen av molekylärgenetiska metoder kan komma att innebära att man på ett enkelt och billigt sätt kan erbjuda screening för sjukdomsanlag till stora grupper av individer. De etiska problem som det innebär att man erbjuder diagnostik till individer som inte själva efterfrågat den och eventuellt gör dem medvetna om en sjukdomsrisik, måste balanseras mot vinsterna med att tidigt upptäcka och eventuellt behandla allvarliga sjukdomar.

Skall screeningundersökningar för en sjukdom införas måste allmänheten ha god information om undersökningen, för- och nackdelar måste belysas och debatteras på samhällsnivå med avseende på såväl medicinska som psykologiska och samhällsekonomiska risker och vinster. Screeningundersökningar som utförs som fosterdiagnostik eller

på barn som inte själva kan ge något informerat samtycke innebär att WHO's kriterier för screening särskilt måste beaktas.

För att man skall kunna ställa diagnosen att en familj löper risk att få barn med recessivt nedärvda sjukdomstillstånd krävs i de flesta fall att familjen redan har ett skadat barn.

### Viktigt att ha statistiken klar för sig

Vid användning av diagnostiska test i allmänhet är testets precision definierat i termer av sensitivitet (testets förmåga att upptäcka alla fall), specificitet (testets förmåga att korrekt identifiera friska som friska) samt prediktivt värde (andel av dem med ett positivt resultat som är eller kommer att bli sjuka) bestämmande för testets användbarhet i olika situationer. Generellt kan sägas att många gentekniker har god reproducerbarhet, och sensitiviteten och specificiteten är ofta hög med avseende på hurvida en mutation föreligger eller ej. Detta innebär emellertid inte att testets sensitivitet, specificitet och framförallt prediktiva värde med avseende på om sjukdom kommer att uppträda är lika hög. Tvärtom bör avvikelser på genomsnittsnivå generellt ha ett lägre prediktivt värde än test som identifierar patologiska genprodukter eller redan inträdda skador på organnivå. Detta innebär således att diagnostik grundad på molekylärgenetiska metoder kan ha ett högt värde och precision vid diagnostik (undersökning av symtombärande individer), medan samma tests värde kan vara lågt vid presymtomatisk testning.

Det är också i dessa sammanhang viktigt att skilja på »falsk positivitet» av ett test i betydelsen andelen av den testade gruppen som har ett falskt positivt värde (1-specificiteten, det vill säga 5 procent enligt exemplet i Figur 1) respektive »falsk negativitet» i betydelsen andelen av de individer som har positivt test som inte kommer att bli sjuka (1-prediktivt värde, det vill säga 98 procent enligt exemplet i Figur 1). Från etisk synpunkt är det angeläget att man har denna distinktion klar för sig. En kliniskt verksam läkare har sällan användning av ett positivt prediktivt värde på 2 procent även om endast 5 procent i en population testar falskt positivt.

Vid användning av prediktiva test i

**Figur 2.** Prediktionsvärdet beroende av prevalens sjukdom i den studerade gruppen.

$$\text{Prediktionsvärde} = \frac{\text{Prevalens} \times \text{Sensitivitet}}{\text{prevalens} \times \text{sensitivitet} + (1 - \text{prevalens}) \times (1 - \text{specificitet})}$$

		Sjuk		
		+	-	
Test	+	1	50	51
	-	0	950	950
				1 000

**Figur 1.** Skillnad mellan »falskt positiv» på grupp-nivå och på individ-nivå. Andel falskt positiva test i hela gruppen (1-specificiteten) är

$$\frac{50}{1\ 000} = 5 \text{ procent.}$$

Andel falskt positiva av de individer som testats positivt (1-prediktivt värde) är

$$\frac{50}{51} = 98 \text{ procent.}$$

screenings-sammanhang är det också av yttersta vikt att komma ihåg den starka koppling som det positiva prediktiva värdet av testet har till prevalensen av sjukdom i den undersökta gruppen (Figur 2). Detta samband innebär att ett test med tämligen hög sensitivitet och specificitet, till exempel 99 procent, vid en screening i en högriskgrupp där prevalensen är till exempel 10 procent kan ge ett så högt prediktivt värde som 91,7 procent, men i en lågriskpopulation med en prevalens av sjukdomen på 0,1 procent ett prediktivt värde på bara 9 procent [2].

### Etisk debatt behövs på samhällsnivå

Det snabbt ökande antalet genetiska avvikelser som snart kommer att kunna identifieras måste alltså användas med urskiljning i den kliniska rutinen. Som diagnostiska hjälpmedel kommer dessa test sannolikt att få ett mycket stort värde. Vid presymtomatiska undersökningar liksom vid prenatal diagnostik måste en noggrann risk- och vinstbedömning samt etisk värdering genomföras inför användning i klinisk rutin. Förutsatt hög precision, svår sjukdom och möjligheter att positivt påverka sjukdomsförloppet kan presymtomatisk testning ha ett stort medicinskt värde. Vid tillstånd där ingen effektiv prevention finns eller där prediktionsvärdet är lågt på grund av genes där olika

faktorer samverkar är dock testens värde begränsat, och de är inte användbara för allmän screening. Även om dessa restriktioner gäller också för andra test av icke ärftliga sjukdomar finns särskilda etiska problem vid genetisk diagnostik eftersom här andra individer än de som begär diagnostiken kan komma att få kunskap om sjukdomsrisk. Vetskapen om avvikelser i arvsmassan kan på grund av bristande genetiska kunskaper också ge upphov till särskilda psykologiska problem med till exempel känslor av skuld.

Inför införandet av nya genetiska undersökningstekniker i klinisk rutinsjukvård måste en noggrann etisk analys göras som måste inkludera medicinska, psykologiska och sociala aspekter. I kontroversiella fall bör en etisk debatt föras på samhällsnivå. Den medicinska professionen måste ta ett stort ansvar för information och öppenhet så att de medicinska vinsterna med de nya teknikerna inte kommer att motverkas av obetänksam eller klart felaktig användning. Särskild oro kan man känna inför kommersialiseringen av genetiska test. Det är inte rimligt att göra presymtomatiska undersökningar för till exempel bröstcancer utan att ha tillgång till klinisk genetisk erfarenhet och den psykologiska kompetens som erfordras för att kunna hantera eventuella komplikationer av sådana test. Erfarenheterna hittills har lärt oss att varje presymtomatisk testning påverkar individen och i de flesta fall även individens familj. Hittills har metoderna använts av kliniska genetiker, och de har ett särskilt ansvar för den fortsatta utvecklingen inom detta fält.

### Referenser

- Hagopian WB, Sanjeevi CB, Kockum I, Lennlin-Olsson M, Karlsson A, Sandkvist G et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell- antibodies and HLA typing of detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest* 1995; 95: 1505-11.
- Albom A, Norell S. Introduction to modern epidemiology. Chestnut Hill MA, USA: Epidemiology resources Inc, 1984.