



Replik: Etiska frågor vid helgenomsekvensering

Vi läste med intresse det uttalande om etiska problem kring helgenomsekvensering (genetisk analys av hela den mänskliga arvsmassan) som Svenska läkaresällskapets delegation för medicinsk etik nyligen publicerade (1). Det är naturligt att introduktionen av helgenomsekvensering i sjukvården leder till debatt, då metoden har inneburit ett paradigmskifte för genetisk diagnostik såväl av sällsynta diagnoser (2) som av maligna sjukdomar inklusive barncancer (3). De genetiska fynden är viktiga för diagnos, prognos och uppföljning, och i allt högre utsträckning även för precisionsmedicin inklusive genterapi (4). Vi vill som representanter för professionen klinisk genetik med denna replik fördjupa resonemanget, då vi menar att viktiga nyanser saknades i SLS etiska uttalande.

Som en generell reflektion vänder vi oss mot tanken om "genetisk exceptionalism", det vill säga idén att genetiska undersökningar skulle ses som komplicerade på ett unikt sätt, och att det skulle innebära etiska överväganden som på ett fundamentalt sätt skiljer sig från andra svåra avvägningar som ständigt behöver göras inom sjukvården. Tvärtom menar vi att genetiken bör behandlas som all annan klinisk diagnostik, med ett undantag - vid påvisade ärftliga sjukdomsorsakande genetiska varianter kan resultatet ha betydelse för fler individer i familjen och inte endast för den aktuella patienten. SLS delegation för medicinsk etik strukturerade sitt uttalande i tre punkter som vi vill belysa ytterligare:

Bifynd

Bifynd definieras som medicinskt relevanta fynd som inte är relaterade till den ursprungliga kliniska frågeställningen och som kan upptäckas vid alla diagnostiska undersökningar, t.ex. i samband med en radiologisk undersökning eller vid en klinisk statusundersökning. Bedömning av bifynd kräver medicinsk expertis och olika slutsatser kan dras avseende behov av uppföljning beroende på det specifika fyndet. Denna analogi är helt överensstämmande med situationen vid helgenomsekvensering.

Problemet med genetiska bifynd är emellertid mindre än man kan tro från SLS etiska uttalande. Även om helgenomsekvensering tekniskt innebär att hela arvsmassan sekvenseras så används för majoriteten av utredningarna indikations specifika genlistor där endast gener av klinisk relevans för det aktuella tillståndet undersöks. Detta innebär att sannolikheten att identifiera bifynd i de flesta fall är mycket låg.

Det är endast vid de mest komplexa utredningarna, till exempel vid en diagnostisk utredning av ett svårt sjukt barn med multiorganpåverkan där en extremt sällsynt diagnos kan vara orsaken, som analysen utökas till en mer omfattande granskning av hela genomet. I sådana fall används ofta trio-analyser där föräldrarna ingår som kontroller, vilket leder till att en ökad andel individer får en diagnos. I den situationen kan ibland bifynd påvisas där vi inom professionen menar att det vore oetiskt att *inte* rapportera fyndet. Ett typexempel kan vara om en patogen ärftlig variant i genen *BRCA2* detekteras hos mamman till det barn som utreds. Det finns vetenskaplig evidens att risken för bröstcancer och äggstockscancer är starkt förhöjd för en kvinna som bär på en sådan variant, även

när varianten detekteras utanför den vanliga indikationen familjär bröstcancer, och flera studier har visat överlevnadsvinst för kvinnor som väljer profylaktiska åtgärder. Men kunde vi då inte helt enkelt filtrera bort *BRCA2* i analysen så att vi skulle slippa problemet med bifynd? Svaret är ofta nej, i detta exempel eftersom det finns ett autosomt recessivt nedärvt tillstånd där ett barn som ärver en patogen variant i *BRCA2* från båda sina föräldrar insjuknar i en form av Fanconis anemi med typisk multiorganpåverkan. Valet att eventuellt rapportera ett bifynd föregås alltid av en multidisciplinär medicinsk bedömning, och det är bara i de fall man bedömer att kunskapen om fyndet kan leda till patientnytta i form av förebyggande åtgärder eller riktade kontroller som det rapporteras.

Statens medicinsk-etiska råd (Smer) publicerade nyligen en kommentar kring ämnet "opportunistisk genomscreening" (5) vilket Smer definierar som principen att aktivt leta efter bifynd vid genetiska utredningar. Smer avråder från detta förfarande och vi inom professionen stöder deras hållning. Vi bedriver ingen aktiv screening för sekundära fynd inom sjukvården idag. Däremot, som framgår ovan, kan ibland ett oavsiktligt bifynd påvisas vilket behöver hanteras ansvarsfullt. Smer har i sin rapport särskilt nämnt detta faktum och konstaterar att vårt nuvarande arbets sätt inte kan betraktas som opportunistisk genomscreening. Vi uppfattar SLS etikdelegations uttalande som att även de anser att dagens arbets sätt inom vår profession är välavvägt och lämpligt.

Oklara varianter

Inte heller oklara undersökningsfynd är något specifikt för helgenomundersökningar utan detta förekommer frekvent i sjukvården och hanteras inom rutindiagnostiken.

När en genetisk variant (avvikelse från referenssekvensen) påvisas klassificeras den enligt internationellt överkomna principer, där majoriteten varianter utgör benign normalvariation och endast ett fåtal varianter är patogena. Det är vanligt att man påträffar en variant som har otillräckliga evidens för att kunna klassificeras och denna benämns då som en "oklar variant" eller VUS. SLS delegation för medicinsk etik anser att endast otvetydigt sjukdomsorsakande varianter svaras ut, då resurser inom sjukvården annars riskerar användas suboptimalt.

På denna punkt är vi till allra största delen helt eniga med SLS och vi uppskattar etikdelegationens tydliggörande. Vi som arbetar inom klinisk genetik upplever att det i allmänhet är behandlande kliniker som önskar att fler oklara varianter ska rapporteras ut, medan det diagnostiska laboratoriet är mer återhållsamt. Den nationella arbetsgruppen för ärftlig cancer under RCC i samverkan består till stor del av kliniska genetiker, och den arbetsgruppen fördjupade nyligen resonemanget kring VUS i ett PM om återrapportering av fynd vid cancergenetisk diagnostik som vi ställer oss bakom (6). Arbetsgruppens resonemang kan generaliseras till andra ärftlighetsutredningar. Det finns dock enstaka situationer där det är rimligt att diskutera en starkt misstänkt oklar variant, till exempel om enzymatiska studier entydigt talar för att den gen där man identifierat varianten är sjukdomsorsakande, eller om det finns en mycket påtaglig familjehistoria med möjlighet till släktutredning. I sådana fall kan ofta en utvidgad utredning bekräfta eller avfärda variantens patogenicitet.

Vi förordar i samstämmighet med SLS att en konservativ hållning bör råda kring att rapportera VUS kliniskt och vi arbetar gärna vidare för att tydligare definiera frågan och nå en enhetlig hantering över landet.

Informerat samtycke

SLS etikdelegation problematiserar processen kring informerat samtycke vid helgenomsekvensering. Vi instämmer i att frågan om att kunna ge fullständig information avseende komplexa skeenden i sjukvården är en utmaning, men vi vill återigen mena att genetiska analyser inte är väsensskilda från andra situationer som ständigt inträffar i den specialiserade vården.

Samtidigt erkänner vi fullt ut att patienter och vårdnadshavare har rätt att få den information de efterfrågar i samband med genetisk analys. Alla enheter för klinisk genetik i Sverige har olika regionala informationsmaterial, och vi har även i nationellt samarbete tagit fram filmer och informationsbroschyrer om genomik och helgenomsekvensering, till exempel broschyren "Vad är genomsekvensering?" (7). Vi erbjuder patienten/familjen möjlighet till diskussion och vägledning på genetisk mottagning, innan sekvenseringen utförs om man så önskar, och dessutom alltid efter att den genetiska analysen har påvisat diagnostiska varianter. Utöver internt arbete på klinisk genetik deltar vi i många olika utbildningsinsatser för att höja kunskapen om genetiska analyser och diagnoser generellt i sjukvården, något som sannolikt utgör den allra viktigaste delen när nu genetisk diagnostik blir allt vanligare förekommande.

Vi menar sammanfattningsvis att detta arbetssätt är adekvat och vi anser inte att informationsprocessen bör kompliceras ytterligare, då det skulle kunna leda till att den viktiga genetiska diagnostiken blir mer svårtillgänglig och att som en konsekvens färre patienter kan få en diagnos.

För styrelsen för Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik (SFMG) samt Genomic Medicine Swedens arbetsgrupp för sällsynta diagnoser (GMS-RD):

Hans Ehrencrona, ordförande SFMG, co-chair GMS-RD, överläkare i klinisk genetik, Lund

Peter Gustafsson, vice ordförande SFMG, överläkare i klinisk genetik, Stockholm

Maria Hellberg, vetenskaplig sekreterare SFMG, specialistläkare i klinisk genetik, Lund

Linda Arvidsson, styrelseledamot SFMG, sjukhusgenetiker, Lund

Daniel Madan Andersson, styrelseledamot SFMG, genetisk vägledare, Linköping

Anna Lindstrand, co-chair GMS-RD, överläkare i klinisk genetik, Stockholm

Lovisa Lovmar, co-chair GMS-RD, överläkare i klinisk genetik, Göteborg

Referenser

1. SLS gör etikuttalande om möjliga problem med helgenomsekvensering. Läkartidningen 16-17/2023.
2. Helgenomanalys vid sällsynta diagnoser ger stor patientnytta. Läkartidningen. 2021;118:21015.
3. Projekt för snabbare och säkrare diagnos av barncancer prisas med Guldpillret. Dagens Medicin 26 oktober 2022.
4. Genterapi kommer nu inom många medicinska specialiteter. Läkartidningen. 2021;118:20182.
5. Smer kommenterar: Opportunistisk genomscreening (Smer 2022:3). www.smer.se
6. PM: Rekommendationer för återrapportering av konstitutionella varianter från cancertgenetiska utredningar inom klinisk patologi. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/>
7. Broschyr: Vad är genomsekvensering? <https://sfmg.se/dokument/patientinformation-genomik/>