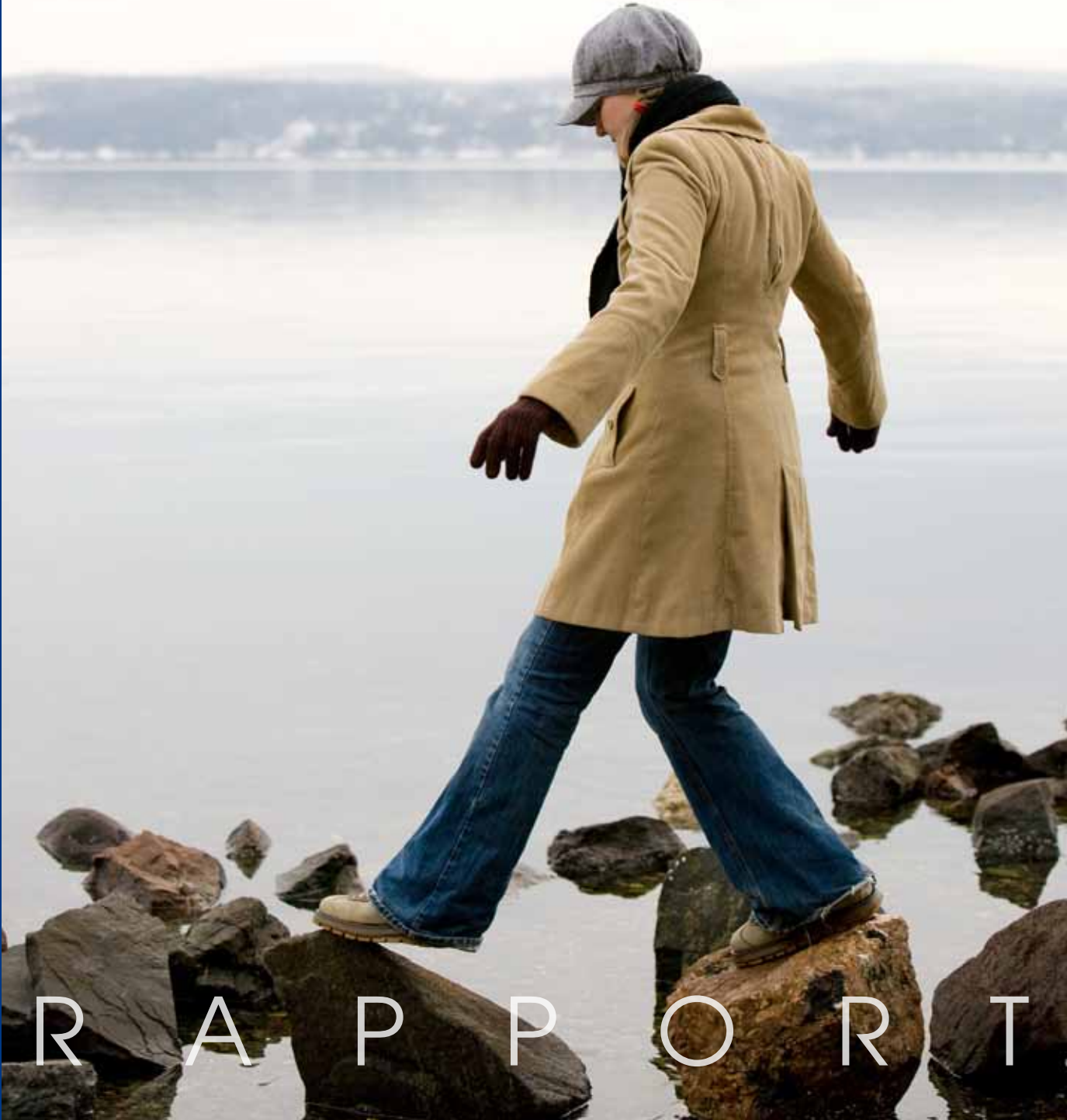


Åpent møte 7. januar 2009

Bioteknologinemnda

The Norwegian Biotechnology Advisory Board



R A P P O R T


Gentesting ved bryst- og eggstokkreft



Bioteknologinemnda



Helsedirektoratet



Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne

Redaktør: Ole Johan Borge

Utgiver: Bioteknologinemnda

Publisert 25.09.2009

www.bion.no

ISBN 978-82-91-68367-6

Postadr.: Postboks 522 Sentrum, 0105 Oslo

Besøksadr.: Rosenkrantz' gt. 11, Oslo

Internett: www.bion.no

E-post: bion@bion.no

Foto: Bioteknologinemnda

Forsidebilde: Leaf/Creative/YAYMicro.

Grafisk produksjon: Bioteknologinemnda

v/Ole Johan Borge

Bioteknologinemnda

Bioteknologinemnda er et frittstående, regjeringsoppnevnt organ og ble første gang oppnevnt i 1991. Nemnda er hjemlet i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. og lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer. Foruten å være rådgivende i saker som angår bruk av bio- og genteknologi i relasjon til mennesker, dyr, planter og mikroorganismer, skal nemnda bidra til opplysning og debatt. I sine vurderinger skal nemnda spesielt vektlegge de etiske og samfunnsmessige konsekvenser ved bruk av moderne bioteknologi. Bioteknologinemnda har 21 medlemmer og observatører fra seks departementer. Bioteknologinemnda har et budsjett på ca. 8 millioner kroner for 2009. www.bion.no

Innhold

Velkommen <i>Hans Petter Aarseth, divisjonsdirektør i Helsedirektoratet</i>	4
Proessen vi er inne i <i>Stein Kaasa, strategidirektør, Nasjonal strategi for kreftomsorgen, og Enhet for palliativ medisin, St Olavs hospital</i> ..	6
Viktige verdivalg <i>Bjørn Myskja, Filosofisk institutt, NTNU og medlem av Bioteknologinemnda</i>	8
Genetikkenes plass i klinikken - overordnede tanker <i>Trine Prescott, Avdeling for medisinsk genetik, Rikshospitalet</i>	12
For meg og min familie? <i>Lise Høie, Foreningen for brystkreftererte</i>	16
Bør tilbudet utvides? <i>Erik Wist, Leder i Norsk Bryst Cancer Gruppe, Onkologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus</i>	18
Hva med nordmenn med minoritetsbakgrunn? <i>Sarah Khasay, jordmor, Ullevål universitetssykehus, og medlem av Bioteknologinemnda</i>	20
Genetisk veiledning: luksus eller helt avgjørende <i>Nina Strømsvik, Genetisk veileder ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge. Doktorgradsstudent ved Universitetet i Bergen</i>	22
Hurtigtest - egnet for formålet? <i>Torunn Fiskerstrand, overlege Haukeland Universitetssykehus og medlem i Bioteknologinemnda</i>	26
Kost nytte i et vidt perspektiv - for andre sykdommer også? <i>Erik Nord, Nasjonalt folkehelseinstitutt</i>	30
Hva kan vi lære av andre land? <i>Anne Forus, seniorrådgiver, Helsedirektoratet</i>	34
Innlegg til debatt: - <i>Astrid Stormorken, Oslo Universitetssykehus avd. for medisinsk genetik</i>	38
- <i>Kjetil Heimdal, Avd. for med. gen., Rikshospitalet og leder av Norsk Forening for medisinsk genetik</i>	39
- <i>Ole-Erik Iversen, Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus</i>	40
- <i>Per Eystein Lønning, Haukeland Universitetssykehus</i>	42
- <i>Sidsel Sandvik, Kreftforeningen</i>	43
Debatt.....	44
Avslutning <i>Sissel Rogne, direktør i Bioteknologinemnda</i>	51
Helsedirektoratets anbefaling etter det åpne møtet om gentesting ved bryst- og eggstokkreft	52

Velkommen

Hans Petter Aarseth
Divisjonsdirektør i Helsedirektoratet

Det ble overfor Helsedirektoratet fremsatt et forslag om at det rutinemessig skal tilbys gentesting av alle kvinner som får påvist bryst- eller eggstokkreft. Slik vi har forstått det vil en slik påvisning av genfeil hos de som allerede har fått sykdommen ha liten betydning for behandling av den aktuelle kreftsykdom. Men, det kan ha betydning for fremtidig ny kreftsykdom hos de samme kvinner, og ikke minst for deres (friske) kvinnelige slektninger som får påvist samme genfeil. Dette siste forutsetter at den syke kvinne velger å fortelle om dette til sine slektninger, og at de deretter oppsøker helsetjenesten for å teste seg selv.

Forslaget er knyttet til mulig påvisning av mutasjoner/feil i de to BRCA-genene. Det er kjent hundrevis av slike mutasjoner, bare et fåtall av disse er kjent i Norge. Det gis i dag tilbud om gentesting der det ut fra familiehistorie kan være grunnlag for å mistenke en arvelig komponent. Fagmiljøet anslår at ca. halvparten av de med genfeil finnes gjennom dette. En generell testing vil dermed bidra til å finne ytterligere ca. 30-40 kvinner med slik genfeil, og derigjennom også mulighet for å identifisere deres kvinnelige slektninger med samme genfeil.

En av grunnene til at forslaget kommer opp er at den teknologiske utvikling har medført at man nå relativt

enkelt, og med lave direkte kostnader, kan screene en befolkningsgruppe med hensyn på kjente feil i bestemte gener. Dette er således et eksempel på en teknologidrevet utvikling.

Helsedirektoratet fant etter noen innledende diskusjoner med fagmiljøer og Bioteknologinemnda, at forslaget reiste en rekke spørsmål som det ikke var enkelt å finne gode svar på. Det ble derfor nedsatt en arbeidsgruppe med mandat å se på kunnskapsgrunnlag, rettslig grunnlag, mulige konsekvenser og eventuelt hvordan et slikt tiltak kunne gjennomføres.

Rapporten forelå i juni 2008. Det ble foreslått å gi et slikt tilbud til alle de med påvist bryst- eller eggstokkreft. Det var ikke enighet om hvordan et slikt tilbud burde organiseres. Rapporten ble sendt på høring til en rekke instanser. Alle instanser støtter hovedkonklusjonen, men det reises også en rekke spørsmål og problemer relatert til et slikt tiltak. Til tross for et såpass entydig råd finner Helsedirektoratet det fortsatt vanskelig å komme frem til en anbefaling.



I saken er det både forskningsinteresser og kliniske interesser. Vi kan for vår del bare gjøre en vurdering ut fra den helsegevinst som kan oppnås, hos den enkelte kvinne, og i et samfunnsperspektiv. Den gevinsten må veies opp mot påførte ulemper og direkte kostnader.

Det kan synes tvilsomt om WHO's ti kriterier for å innføre screening er oppfylt i den aktuelle sak. Det er blant annet knyttet til manglende dokumentasjon av den kliniske betydning for en rekke av de mutasjoner det kan være aktuelt å teste for. Bruker man kun de mutasjoner der slik dokumentasjon finnes kan det være grunn til å stille spørsmål ved den potensielle gevinsten utover det vi oppnår ved dagens praksis. Utvider man testpanelet risikerer man å finne genfeil der man ikke overfor den enkelte kvinne kan gi gode, kunnskapsbaserte råd med hensyn på fremtidig risiko. Det tilbudet man eventuelt kan gi er fjerning av bryst og eggstokker i relativt ung alder. Andre forebyggende tiltak har liten dokumentert effekt.

Vi har ennå ikke registrert at noen andre land har innført en slik generell screening.

Vi må vurdere hvilke konsekvenser et 'ja' får for nye krav om andre screeningtiltak, om et tilbud skal gjelde også de med tidligere gjennomgått kreftsykdom, og hvordan vi skal kunne inkludere den del av vår befolkning som

har en annen etnisk bakgrunn. Og ikke minst, hvordan vi skal forholde oss til den testede gruppe når ny genetisk kunnskap etter hvert kan få betydninger vi i dag ikke an overskue.

Et annet spørsmål er om dette er den beste strategi for å redusere mortalitet av brystkreft. Det er nærmere 3000 nye tilfelle hvert år, det anslås i rapporten at ca. to prosent av disse kan finne sin årsak i *BRCA1* eller *BRCA2*. Selv om dette selvfølgelig har stor betydning for den enkelte kvinne, må vi også se på det helhetlige perspektiv med spørsmål om det er andre strategier som samlet sett kan gi bedre resultater.

Det er derfor en glede at så mange har funnet anledning til å delta i dagens seminar. Her skal vi både få høre synspunkter fra forskjellig faglige miljøer og fra pasientståsted. Vi hadde i utgangspunktet også ønsket å få bidrag fra Sverige, men dette glapp dessverre i oppløpet. Det vil likevel i dag bli gitt en orientering om status i andre land vi vanligvis sammenlikner oss med.

Helsedirektoratet vil etter dagens seminar ta stilling til hvilken anbefaling vi kan lande på. Hvis vi konkluderer med et 'ja', gjenstår likevel en rekke praktiske spørsmål som må besvares. Det viktigste vil kanskje være hvilke mutasjoner som eventuelt skal inkluderes i en screening.

Proessen vi er inne i

Stein Kaasa

Strategidirektør, Nasjonal strategi for kreftomsorgen, og Enhet for palliativ medisin, St Olavs hospital

Dette møtet er viktig av mange grunner. Vi står overfor en problemstilling som vi vil stå overfor gjentatte ganger i nær fremtid. Det prinsipielle som vi kommer frem til i denne saken, vil sannsynligvis danne presidens. Derfor er denne typen problemstillinger knyttet til innføring av ny teknologi på pasientnivå, familienivå og samfunnsnivå, viktig å debattere i det offentlige rom. Seansen her, er én av flere seanser som bør forekomme for å diskutere denne typen problemstillinger i det offentlige rom.

Hva gjør vi nå? Hans Petter Aarseth nevnte innledningsvis at direktoratet vil, basert på alt forarbeidet og debatten her i dag, komme frem til en innstilling til departementet. Vi har gjort oss noen refleksjoner omkring problemstillingen. Vi står overfor mulighetenes dilemma. Vi får veldig raskt ny kunnskap, og vi får veldig raskt ny teknologi. Dette gir befolkningen nye muligheter – men samtidig nye utfordringer. Kunnskapen om arv og arvematerialet øker dag for dag, og det har skjedd en eksponentiell utvikling de siste 5-10 årene. Det sentrale spørsmålet er hvordan denne kunnskapen skal benyttes i helsevesenet og helse-tjenesten, og hvordan denne kunnskapen skal appliseres i forhold til hver enkelt pasient. Dette er noe av bakgrunnsteppet og grunnen til at vi er her i dag. Det vi skal debattere – og det kom frem i rapporten og høringsrapportene – er at vi snakker om mer enn en diagnostisk test for kvinner med bryst- og/eller eggstokkreft. Det dreier seg ikke bare om informasjon til pasienter, men også om

Helsedirektoratet

Mulighetenes dilemma

- Ny kunnskap og ny teknologi gir befolkningen nye muligheter og utfordringer
- Kunnskapen om arv og arve materialet øker dag for dag
- Hvordan kunnskapen skal benyttes innen helsetjenesten bør debatteres bredt i det offentlige rom
- ... derfor er vi her i dag

informasjon som kan, eller bør, eller skal, tilflyte familien, og kanskje samfunnet i sin alminnelighet. Dette er etter mitt skjønn et sentralt punkt i debatten, som jeg håper vi kommer inn på.



Som kliniker, så tenker jeg at det er et gode i seg selv,

å kunne forebygge at mennesker ikke får kreft. At vi unngår at pasienter, kanskje spesielt unge kvinner, dør av bryst- og eggstokkreft, er et gode i seg selv - jeg vil gjerne understreke det.

Jeg vil komme tilbake til dette med ny teknologi og nye muligheter. På diagnostikksiden, diskuterer vi i dag hvordan PET skal anvendes i klinikken. Vi diskuterer, når det gjelder screening, hvordan PSA (prostata spesifikt antigen) skal anvendes i befolkningen for eventuelt å stille diagnosen cancer prostata på et tidlig tidspunkt, og for å forebygge død. Vi har ennå ikke svaret på den problemstillingen, og vi avventer resultater av store, internasjonale, randomiserte studier. Dette er også eksempler på nye muligheter, basert på ny teknologi.

Som vi skal diskutere i dag, har molekylærbiologi og gentesting gitt oss helt nye og unike muligheter ved at man kan kartlegge det totale humane genom. Men når det gjelder gentesting, så må vi spørre: til hvilken pris, og for hvem? Hva er livsstilskonsekvensene av det aktuelle tiltaket? Hva er konsekvensene for pasienten, for familien og for samfunnet? Hva er eventuelt livstidsrisikoen for sykdom, uten at kvinnene blir testet? Er grunnlaget for testene tiltaket er basert på godt nok fundert? Vet vi nok om dette? Har vi tilstrekkelig informasjon til å gi kvinnene gode råd om det aktuelle tiltak, som ytterligere kirurgi og fjerning av eggstokker og bryst? Hva er konsekvensene i forhold til mortalitet og morbiditet? Hva er konsekvensene i forhold til kvinnens videre liv, i 10-20-30-40 år fremover?

Gentesting - til hvilken 'pris' - for hvem?

- Hva er livstidskonsekvensene av det aktuelle tiltaket?
- Hva er livstids risikoen for sykdom uten tiltaket?
- Er grunnlaget for testene tiltaket er basert på godt nok?

Dette er aspekter som er trukket frem i mange av høringene. Hva er eventuelle alternativ til disse innovative, invasive tiltakene?

Har vi i dag nok informasjon til å gi familien gode råd om gentesting? Bør alle i familien gentestes? Hvor lang nedover i arverekken skal man gå – og hvor langt sidelengs? Hva med eventuelle innovative, invasive tiltak overfor familiemedlemmene?

Et annet aspekt som har vært trukket frem i flere av høringene, er hva penetransen er, altså den kliniske betydningen av de aktuelle mutasjonene i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene. Hvor stabil er penetransen innen vår befolkning i Norge? Er den en annen i andre land? Hvor mye vet vi om det, og har vi nok kunnskap til å kunne gi sikker informasjon til familien med tilrådning om tiltak? Hva taper vi ved å kun basere på familieanamnese, i forhold til å screene alle som får bryst- eller eggstokkreft?

En annen sentral problemstilling er: Ønsker alle å vite? Og i så fall: Hva ønsker man å vite? Hva ønsker befolkningen å vite om egen risiko for sykdom, og betydningen av denne informasjonen? Hva vet jeg som pasient om hva familien min, som kan ha samme genfeil, ønsker å vite?

Det er et element til. Rapporten fra gruppen som har jobbet med problemstillingen, har også kommet inn på forskningsaspektene. Det er en form for forskningsdilemma. En god populasjonsbasert studie, er avhengig av høy oppslutning. Hvis oppslutningen er lav, så må man anta at det sannsynligvis ikke er tilfeldig hvem som ikke møter opp; man kan altså ende opp med en selektert gruppe. Da er man som forsker inne på problemstillingen: Bør man kreve at alle aktuelle kvinner skal delta i en studie? Bør man informere alle aktuelle kvinner om at de bør delta, og i så fall på hvilket grunnlag skal man gi en slik informasjon?

Et forskningsdilemma

- En god populasjonsbasert studie er avhengig av høy oppslutning
- Bør man kreve at alle aktuelle kvinner skal delta i en studie?
- Bør man informere om at alle bør delta- og i så fall på hvilket grunnlag?

Så er det et helse-samfunnsmessig perspektiv. Det går på kapasitet. Hva med kapasitet når det gjelder gentesting? Hva med kapasitet når det gjelder genetisk veiledning, og hvem skal eventuelt gi pasientene og familien genetisk veiledning? Hva er de rette behandlingsanbefalingene, både med hensyn til alder og med hensyn til andre forhold som man bør ta med i betraktning. Hva med oppfølging av den ikke-syke delen av befolkningen, dersom man anbefaler gentesting av alle insidente tilfeller?

Hva ønsker befolkningen med hensyn til gentesting? Er befolkningen i stand til å kunne gi et samtykke? Dette er komplisert, og hvordan skal helsevesenet informere befolkningen? Dette er teknologi som utvikler seg meget raskt, og vi må som helsevesen informere befolkningen på et tidlig tidspunkt. Derfor er det et stort informasjonsbehov knyttet til gentesting og ny teknologi i sin alminnelighet. Kost-nytte-aspekter må også diskuteres.

Så er det ett dilemma, som jeg tror vi også bør berøre. Sett at man kommer med en anbefaling hvor man bestemmer seg for å ha et prosjekt hvor man bevarer materiale fra de insidente tilfellene, og eventuelt familien. Da har vi DNA som ligger i biobanker. Når det kommer ny kunnskap om genprofiler og genetikk, som potensielt kan komme befolkningen og familiene til gode, hvordan håndterer vi den problemstillingen?

Jeg vil avslutte med å si: Hva gjør vi nå? Jeg håper vi får en frisk debatt rundt disse problemstillingene. Dette er kompliserte, og interessante ting. Hva gjør vi i morgen – og hva gjør vi på sikt?

Direktoratet vil komme med en innstilling. Vi vet ikke hvor vi lander, og debatten i dag vil være med på å gi oss råd om hvordan vi skal ta ned denne kompliserte saken.

Viktige verdivalg

Bjørn Myskja

Filosofisk institutt, NTNU og medlem av Bioteknologinemnda

I spørsmålet om vi skal tilby gentest for alle med bryst- eller eggstokkreft, er det viktige verdivalg som står på spill. For en som ikke nærmer seg dette fra den faglige og tekniske siden, er det åpenbart at dette er et spørsmål om hvilket kunnskapsgrunnlag vi har for å ta beslutningen om å iverksette tiltaket.

Jeg skulle gjerne startet med å si ”Dette bør vi ikke gjøre”, og så kunnet begrunne det. Men så enkelt er det ikke, særlig når et samlet fagmiljø har anbefalt at dette gjennomføres som et prøveprosjekt. Utgangspunktet mitt er derfor at dette tiltaket bør startes opp.

Helse som gode

- God helse – *ett* viktig aspekt ved et godt liv
- Tiltak som kan bidra til redusert lidelse og til mindre sykdom – et åpenbart gode *isolert* sett
- Avdekke genetisk disposisjon for kreft som muliggjør mer adekvat behandling er et slikt gode
- Finne bærere av disposisjonen som muliggjør forebygging eller tidlig behandling er et tilsvarende gode
- Men en rekke kostnader, økonomisk, psykisk og sosialt medbestemmer om tiltaket er et gode *totalt* sett

Hvis vi skal se nærmere på hva slags verdier som står på spill, og hvordan vi skal vurdere disse verdivalgene, må vi ta utgangspunkt i det som står på spill. Helse er et gode. God helse er *ett* viktig aspekt ved et godt liv. Det tiltaket som er foreslått har til hensikt å hjelpe enkeltmennesker til å få et godt liv. Tiltak som kan bidra til redusert lidelse og mindre sykdom, er åpenbart gode, isolert sett. Derfor er det mange som anbefaler innføring av gentest, ut fra en slik isolert vurdering.

Å avdekke genetisk disposisjon for kreft, og dermed muliggjøre mer adekvat behandling, er et slikt gode. Å finne bærere av disposisjonen, og dermed muliggjøre forebygging eller tidlig behandling, er et tilsvarende gode.

Samtidig er det en rekke kostnader, både økonomisk, psykisk og sosialt, som medbestemmer om vi skal betrakte tiltaket som et gode *totalt* sett. I den forbindelse er det noen viktige spørsmål som bør stilles.



De fleste av spørsmålene har allerede vært nevnt av Aarseth og

Kaasa, men jeg vil trekke dette litt videre. Det vi vurderer når vi vurderer tiltak, er det et realistisk scenario, eller er det et hypotetisk beste scenario? Hvilken framstilling er det fagmiljøene har presentert for oss? Og vi må videre spørre, gitt at denne framstillingen er realistisk, om det presenterte scenario bidrar til å virkeliggjøre en god helsetjeneste? Vi må også ta opp ressursspørsmålet. Dette tiltaket kommer i tillegg til andre tiltak, og skal i prinsippet ikke erstatte eksisterende tilbud. Allikevel er det rimelig å spørre: Hva kommer det istedenfor, gitt at vi ikke har ubegrensede ressurser? Hvilke følger får tiltaket for andre deler av helsetjenesten? Vi må dessuten stille oss spørsmålet om den nødvendige kunnskapen for å nå de målene vi setter oss med tiltaket foreligger.

Vi må stille oss spørsmålet om hvilke personlige kostnader som følger av tiltaket, hvem som bærer kostnadene og hvem som nyter godt av tiltaket. Det er åpenbart at hvis vi setter i gang et tiltak som innebærer kostnader

Viktige spørsmål

- Vurderer vi et hypotetisk beste eller et realistisk scenario?
- Bidrar dette til å virkeliggjøre en god helsetjeneste?
- Ressurser: Hva kommer dette i stedet for?
- Foreligger den nødvendige kunnskapen for å oppnå målene?
- Hvilke personlige kostnader følger tiltaket?
- Hvem bærer kostnadene og hvem nyter godt av dette?
- Hvilke følger får tiltaket for andre deler av helsetjenesten?

for enkeltpersoner, må disse personene også nyte godt av det, eller de må være villige til å bære kostnadene for at andre skal nyte godt av det. Jeg skal gå nærmere inn på flere av disse verdimeslige utfordringene, og hvilken betydning de får for hvordan og under hvilke betingelser, det foreslåtte tiltaket bør iverksettes.

Kaasa var inne på det med den raske teknologiske utviklingen, og følgene den får. Det ser ut til å ligge en slags determinisme i den teknologiske utviklingen vi står overfor. Det er ikke en hard determinisme, men en svak eller myk determinisme. Ettersom en stadig større del av helsetilbudet blir teknologisert, så får vi bedre og mer presise behandlingsformer, og også mulighet for å behandle flere tilstander som vi tidligere ikke kunne behandle. Samtidig ser vi en dreining av helsevesenets oppgaver, fra å behandle sykdom til å forebygge, basert på risikoinformasjon. Det ser ut til å være en god utvikling når vi betrakter den isolert. Samtidig, når vi har en slik, tross alt, relativt langsom utvikling i en bestemt retning, som ser ut til å skje gjennom en viss faglig konsensus, bør vi samtidig være klar over hvordan helsetilbudet forandrer seg på lang sikt. Det er ikke sikkert at summen av avgrensede, positive enkelttiltak som gir små endringer, er like positiv som delene betraktet hver for seg. Derfor bør vi vurdere hvert enkelt steg på veien med et våkent blikk. Det foreslåtte tiltaket om å innføre gentesting for bryst- og eggstokkreft ser ut til å være et slikt avgjørende steg. Grunnen til at vi må vokte slike endringer spesielt nøye, er at tiltakene er vanskelige å reversere. Blir en liten gruppe hjulpet, skal det mye til for å ta bort tilbudet. Det er blant annet dette jeg sikter til med den svake determinismen; har vi først innført noe, har vi vanskelig for å ta det bort igjen.

Hva er det som driver en slik utvikling? Når vi har stadig nye muligheter for behandling og diagnostikk, og samtidig begrenset med ressurser, må vi stille spørsmålet: Hvem er det som har interesser i tiltaket, og hvem er det som har interesser i å motarbeide det. Fagmiljøet, genetikere og dem som jobber med den utsatte gruppen har, som Kaasa sier, en slags interesse i tiltaket, fordi de står overfor de pasientene dette gjelder. De har også en forskningsmessig interesse. Slike interesser i fremme av eget forskningsfelt er ikke spesielt for medisinere eller naturvitere: Etikere er interessert i at det skal forskes mer på etikk, og at det skal tilføres ressurser til dene forskningen. Jeg vil tro at de som driver med kreftforskning og genetikk, har det på akkurat samme måten. Når disse gruppene anbefaler bestemte tiltak, må vi

stille oss spørsmålet om de er til det allment beste, eller om fagfolkene lar seg forlede av et faglig tunnelsyn.

Det er også en annen form for driv her. Bioteknologien har i lang tid lovet radikale helseforbedringer. En del er blitt innfridd, men mye er ikke det. Når det da åpnes for nye muligheter, vil det være et sterkt driv for å benytte dem, nettopp for å innfri forventningene som fagmiljøene har skapt. Vi har altså gode grunner for å være nøkterne til slike nye forslag. Også når det gjelder ressurser, skal vi spørre oss: Hva er det vi skal ha mindre av, i helsevesenets tilnærmet nullsumspill, og hvem er det som taper på denne reduksjonen. Nå har vi sett argumenter for at dette er samfunnsøkonomisk lønnsomt, og det kan være riktig. Like fullt, når vi skal innføre et tiltak, så må vi ha penger, og vi må endre arbeidsoppgaver til enkeltpersoner. Når det innføres utvidet tilbud om gentester innebærer det at legene som skal informere disse pasientene setter av tid til det. Det kreves også ytterligere ressurser til genetisk veiledning. Selv om dette ikke skulle kreve mer penger direkte (hvilket det sannsynligvis gjør), betyr det i alle fall at noen må bruke mer av arbeidstiden sin på testing og informasjon om disse vanskelige valgene. Ettersom leger og genetiske veiledere ikke har tid til overs i dag, innebærer det at de må gjøre mindre av noe annet. Det betyr at noe må lide, i hvert fall på kort sikt.

Spørsmålene vi står overfor, er knyttet til forholdet mellom diagnose, behandling og forebygging. Diagnostikk er en forutsetning for behandling og forebygging, og det kan bidra til livsmestring også i de tilfellene der vi ikke kan behandle. Men slik informasjon kan også lede til overbehandling, med negative følger. Blant annet kan det være en kilde til angst og uro. Særlig når det dreier seg om noe som mer presist er et mer eller mindre sikkert risikoanslag. Pasientene må velge om de skal ta tidlige radikale inngrep, eller avvente, og risikere å handle for sent. Vi stilles altså overfor noen grunnleggende valg, når vi får denne typen diagnostisk informasjon. Det gir økte valgmuligheter, men det gir også økt ansvar for den enkelte. Desto større er muligheten for senere anger, og anklager mot seg selv og andre fordi man mener man har tatt feil valg.

Her ser det ut til at det er noe spesielt med genetisk informasjon, sammenlignet med annen type helseinformasjon. Det ser vi i lovverket, og i praksis. Det understrekes en slags særstatus for genetisk risikoinformasjon, som er ulik annen risikoinformasjon. Men det er kanskje

Genetisk og annen informasjon

- I lovverk og praksis understrekes særstatus til genetisk risikoinformasjon – ulikt annen risikoinformasjon
- Kanskje ikke fordi de er *prinsipielt* forskjellig, men fordi gradforskjellene er signifikante
 - Geninformasjonen er mer kompleks og vanskeligere å forstå
 - Gjør friske mennesker "syke"
 - Angår flere enn individet
 - Sterkere potensial enn mange andre former for risikoinformasjon
 - Kan benyttes til "sortering"
- Grunn nok til å behandle informasjonen ulikt?

ikke slik at geninformasjon er *prinsipielt* annerledes enn den informasjonen man kan få fra blodtrykksmålere eller tilsvarende tester. Det samme gjelder risikovurderingen ved operative inngrep, og tilsvarende. Det dreier seg heller om gradforskjeller mellom slike velkjente former for helsemessig risikoinformasjon, og den som man får fra gentester. Gradforskjellene ser likevel ut til å være signifikante, for genetisk informasjon er mer kompleks og vanskelig å forstå. Den gjør i en viss forstand friske mennesker syke. Den angår også flere enn individet, og har dermed sterkere potensial enn mange andre former for risikoinformasjon. Sist, men kanskje ikke minst, må vi ha i bakhodet at denne typen informasjon kan benyttes til sortering; fremtidige mennesker kan sorteres bort på bakgrunn av genetisk informasjon. Dette er et poeng som har vært spesielt viktig i den norske debatten om fosterdiagnostikk. Spørsmålet er om gradforskjellen mellom genetisk og annen risikoinformasjon er grunn nok til å behandle informasjonen ulikt.

Når det gjelder vurderingen av slike nye tiltak, har jeg nevnt at det er et forhold mellom hvem tiltaket er til for, og hvem som bærer kostnadene ved det. Den som genteres er i en behandlingssituasjon. Kunnskapen kan komme vedkommende til gode dersom vedkommende har en type arvelig kreft, sier fagmiljøene. Dermed ser det ut til å være et gode for den personen. Men i mange tilfeller er den primært til fordel for slektninger, gitt at den som testes ønsker at informasjonen skal videreformidles. Det medfører en slags moralsk plikt, eller press, på den som allerede er i en vanskelig situasjon. Da må vi spørre oss om slik ekstrabelastning, til fordel for andre mennesker, er akseptabel. Nå er det åpenbart at disse andre menneskene ikke er tilfeldige andre, men noen man har en personlig relasjon til. Det kan være man av den grunn vil si at dette er en akseptabel moralsk ekstrabelastning. Hvorvidt de som er i denne situasjonen ser det slik, er noe man må

finne ut av i løpet av prøveperioden som er foreslått for dette gentest-tiltaket. Da må vi også finne ut hvordan vi skal avgjøre om denne belastningen er akseptabel. Samtidig kan man spørre seg om dette er en belastning, eller om det heller må betraktes som en mulighet. Det kan sies å åpne nye moralske handlingsrom som er positive, så det er ikke gitt at dette er noe negativt. Det at en kan hjelpe andre, kan også bidra til å lette ens egen situasjon.

Det er åpenbart at det er kunnskapsspørsmålene som er avgjørende for vurderingen av om vi bør gi dette tilbudet, og hvilke rammer vi i så fall bør gi det. Har vi den kunnskapen som skal til for å foreta de rette valgene? Vi kan tenke oss tre områder der kunnskapen er essensiell for det valget en står overfor. Det første gjelder fagmiljøets kunnskap; den faglige, medisinske og genetiske kunnskapen. Har vi tilstrekkelig kunnskap om forholdet mellom ulike mutasjoner og utvikling av sykdom? Når begrunnelsen for å innføre tiltaket blant annet er at vi skal foreta bedre, kunnskapsbaserte valg, må vi være sikre på at den kunnskapen vi har er god nok til at vi kan si at dette er rett tidspunkt for å innføre tiltaket. Jo lengre en venter med et nytt tiltak, desto større er sannsynligheten for at man opparbeider tilstrekkelig kunnskap. Samtidig er det slik at jo lenger en venter, desto flere risikerer å dø i for ung alder. Derfor er spørsmålet om hva som er alternativet til dette tiltaket, avgjørende for om tiltaket bør iverksettes, og i hvilken form.

Det andre området der kunnskap og valg kommer inn, er for den enkelte som blir stilt overfor valgsituasjonen. Gentester gir bedre kunnskapsgrunnlag for kvinnen, som da skal kunne få forebyggende behandling i form av radikale operasjoner, dersom det er mulig og hun vil det. Men kunnskap må kunne forstås, og det er et særlig relevant problem når det gjelder genetisk risikoinformasjon, fordi den er så kompleks. Det er vanskelig nok for medisinsk personell å forstå genetisk risiko for sykdom, som det står i rapporten fra utredningsgruppen. Vanlige allmennmedisinere har ikke nødvendigvis forutsetningene, uten spesialopplæring, for å gi den rette informasjonen til pasienter. Derfor er det åpenbart at dette ikke er noe den enkelte, som ikke har denne typen kunnskap om genetikk, kan forstå uten videre. Genetisk veiledning er påkrevd. Kunnskap om hvordan å formidle vanskelig tilgjengelig risikoinformasjon er avgjørende. I denne sammenhengen er det genetiske veiledere og genetikere som kan gi denne informasjonen eller lære opp annet helsepersonell i å informere korrekt. Da må vi har et opplæringsprogram på plass.

Det tredje området der kunnskapsspørsmål er avgjørende, angår selvsagt dem som skal få informasjonen, altså de slektningene som får informasjonen på grunnlag av gentesten, og eventuelt et tilbud om selv å ta en gentest. Også denne informasjonen må formidles på en forsvarlig måte. Tiltak som fører til nye, kunnskapskrevende valg for andre, fordrer god veiledningshjelp. Da må man ha en faglig informert, og tilnærmet nøytral og forståelig informasjon, beregnet på folk uten spesialkunnskap. Det er knesatt et prinsipp om at informasjonen skal være nøytral. På andre områder er det gjerne slik at medisinsk personell skal kunne gi noen anbefalinger. Her er valgene såpass komplekse og vanskelige, og så mye står på spill, at genetiske veiledere må være spesielt oppmerksomme på de føringene som legges i informasjonen. Vi ser at disse kunnskapsutfordringene innebærer at dette tiltaket ikke er noe vi bare kan gjennomføre uten videre, for det krever ganske store ressurser. Vi ser også at dette kunnskapskravet er uløselig knyttet til verdimesige og moralske spørsmål. Tilbud om gentesting av alle med bryst- og eggstokkreft krever tilførsel av ressurser til genetisk veiledning. Spørsmålet er om disse ressursene finnes, og om det er tilstrekkelig kapasitet til at vi bør innføre tiltaket nå. Uten nøytral veiledning, vil ikke informert samtykke i egentlig forstand kunne foreligge.

Det siste spørsmålet vi må ta opp, gjelder presedens. Dette er ikke den eneste formen for sykdom der det er mulig å genteste pasienter, for videre å informere familie og slektninger. Trolig vil det senere komme ønske om å innføre gentesting for andre sykdommer. Det er et helt rimelig ønske, ut fra ideen om likebehandling for like tilfeller. Innfører vi dette tiltaket vil det komme et press om å innføre det samme på andre områder – og det presset bør komme, dersom tilfellene er like. Derfor

er det viktig at tiltaket ikke blir permanent, uten at man vet at dette er et gode totalt sett. Det forutsetter en klar plan for evaluering og fastsetting av kriterier for at prosjektet eventuelt skal videreføres. Det tror jeg er det moralsk sett mest presserende i denne sammenheng. Hvilke kriterier skal være avgjørende for om prosjektet skal videreføres etter en forsøksperiode? Dersom en ikke på forhånd har bestemt disse kriteriene, så er det spørsmål om ikke den svake determinismen vil ta overhånd, og dette blir et permanent tiltak. Ved å bestemme evalueringskriteriene på forhånd, vil vi også sikre oss et bedre grunnlag for å vurdere innføring av gentesting for andre sykdommer, og dermed ha et bedre beslutningsgrunnlag når slike forslag kommer opp.

For å oppsummere, er det avgjørende verdier som står på spill i spørsmålet om vi skal innføre gentest for alle med bryst- og eggstokkreft. Små endringer i helsetilbudet kan være ledd i store og fundamentale forandringer. Medisinsk teknologi har en egendynamikk, som gjør at den er, i praktisk forstand, tilnærmet irreversibel. Det er ikke tilfeldig, for den medisinske teknologien utgjør et gode. Teknologien er mer enn en metode og et maskineri; den representerer bestemte forståelsesformer, og bestemte praksiser. Noen ganger er praksisene nye, og andre ganger velkjente. Men også velkjente praksiser kan få uventede og uønskede følger når de får nye virkeområder. Derfor representerer dette slike praksiser som vi må ta stilling til, i moralsk forstand. Det er viktig å diskutere om forståelsen og praksisen vi står overfor er genuint ny, og i så tilfelle om den er ønskelig. Jeg mener følgene av den endringen som nå er foreslått, åpenbart representerer en slags nyhet, og at det er vanskelig å avgjøre om de er ønskelige. Den diskusjonen må vi ta før vi innfører nye tiltak. I hvert fall dersom vi vil ha rom for å kunne fjerne dem igjen.

NTNU

Presedens

- Trolig vil det senere komme ønske om å innføre gentesting for andre sykdommer
- Det er rimelig ut fra ideen om likebehandling av relevant like tilfeller
- Det er derfor viktig at dette tiltaket ikke blir permanent uten at en vet at det er et gode
- Det forutsetter en klar plan for evaluering og fastsettelse av kriterier for at prosjektet eventuelt skal videreføres
- Det vil gi grunnlag for å kunne sammenligne forslag om innføring av gentester for andre sykdommer

NTNU

12

NTNU

Verdier på spill

- Små endringer i helsetilbudet kan være ledd i store og fundamentale endringer
- Medisinske teknologi har en egendynamikk som gjør den tilnærmet irreversibel
- Teknologi er mer enn en metode og maskineri – den representerer bestemte forståelsesformer og praksiser
 - Noen ganger nye – andre ganger velkjente
- Viktig å diskutere om denne forståelse og praksis er ny og i så fall ønskelig
- Diskusjonen må vi ta *før* vi innfører nye tiltak – dersom vi vil ha rom for å fjerne dem igjen

NTNU

13

Genetikkenes plass i klinikken - overordnede tanker

Trine Prescott

Avdeling for medisinsk genetik, Rikshospitalet

Vi begynner med en historie fra Setesdalen på 1700-tallet. Historien er beskrevet i en bok om Setesdalsrykkja fra 1954.

Det har vært bryllup. Hun har reist til hans gård, og nå er det bryllupsfrokost. Brudgommen merker at bruden ser brydd ut. "Hvorfor ble du så hvit", spør han. Hun svarer: "Du har sveket meg. Hvorfor har du ikke fortalt meg at broren din har rykkja?" For det er først nå, når brudgommens bror kommer inn i rommet, at hun ser det. Hun gikk fra brudgommen, og reiste hjem igjen med sin far – det ble ikke noe ekteskap.

Setesdalsrykkja, eller Huntingtons sykdom, er en sjelden, arvelig, langsomt fremskridende form for hjernesvinn. Den har vært vanlig i Setesdalen, derav navnet. Som regel debuterer sykdommen først når man er voksen, hvis man har den sykdomsdisponerende genfeil. Effektiv behandling mangler vi fortsatt. Forfatterne av boka beskriver også hvordan genetisk veiledning kunne foregå. Sitat:

"I 1820-årene advarte således presten i Vegusdal, fra prekestolen, folk mot å gifte seg inn i rykkjaslekter. Den alminnelige oppfatningen av arvegangen, var at man ikke kunne være sikker på at rykkja hadde forsvunnet fra slekten, med mindre to, helst tre slektsledd hadde gått fri. Denne meningen er fremdeles fremherskende" Det vil si var fremdeles fremherskende i 1954.

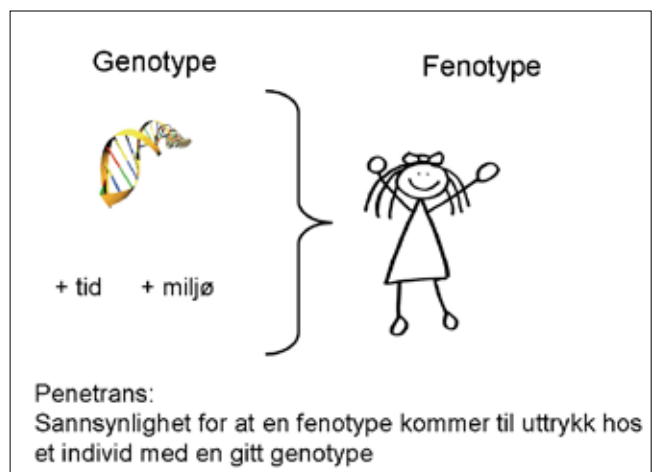
Huntingtons sykdom har vært viktig for hvordan vi tenker om genetisk sykdom. Den har for eksempel preget deler av bioteknologiloven, særlig de delene som har med prediktiv testing å gjøre. Historien om Huntingtons sykdom minner oss om at kunnskap om genetisk sykdom har mange kilder, ikke minst familie- og slekthistorie. Historien illustrerer

også at medisinske og etiske sannheter forandrer seg over tid. I dag synes vi ikke det er så kjekt om genetisk veiledning gis fra prekestolen i Vegusdal.

Mitt fag, medisinsk genetik, består av klinisk genetik og laboratoriegenetik. Og så har vi et overlapp med resten av medisinen; annen klinisk virksomhet og annen laboratorievirksomhet. Det overlappet blir stadig større og i dag er det trolig ikke medisinske genetikere, men leger med andre spesialiteter som bestiller flest gentester.

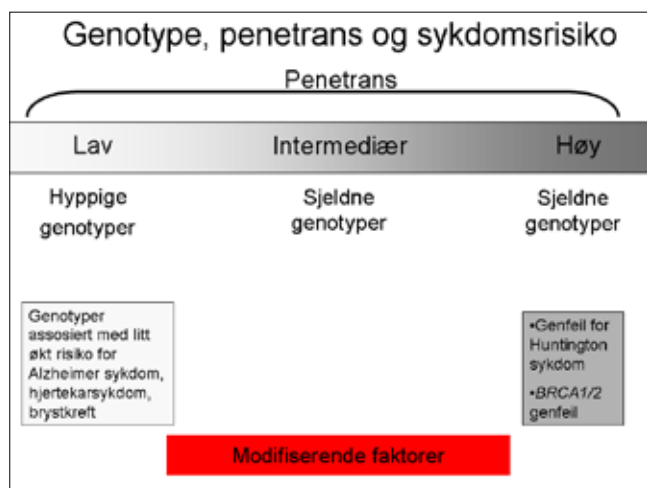


Medisinsk genetik er historisk sett forankret i barnesykdommer, men i dag arbeider vi med genetisk sykdom av alle typer, i alle aldre og livsfaser. Men nå er det noe som kommer sterkt inn fra sidelinjen: 'genomisk medisin'. Genomisk medisin handler om genetiske risikofaktorer for vanlige sykdommer som diabetes, Alzheimers sykdom, hjerte- og karsykdommer - sykdommer som særlig rammer oss når vi blir eldre. Alle genene, ikke bare ett bestemt gen, undersøkes for



bestemte varianter. Når det gjøres på meg, får jeg min genetiske profil. Tanken bak er at jeg kan bruke denne informasjonen til å planlegge mitt liv og til å ta mine forholdsregler. Men nytten av slik testing, et slikt genetisk fingeravtrykk, er ikke avklart. Samtidig er det mye av "direkte til bruker"-tester som har med genomisk medisin å gjøre. Hvis du er i tvil om dette, ta deg en tur på google, og skriv "direct-to-consumer genetic testing". Du vil få mange tilbud – det er bare å ta frem kredittkortet. Men hvis du kjøper noe av dette kommer du antagelig til å angre.

For å gå videre i diskusjonen trenger vi noen begreper. Ett begrep er 'genotype'. Genotype beskriver en organismes genetiske informasjon. Et annet begrep er 'fenotype'. Fenotype er hvordan organismen er, ser ut. Fenotypen min er et resultat av min genotype, den tid som er gått, det miljøet jeg har vært i og det livet jeg har levd. Et tredje begrep er 'penetrans'. Penetrans er sannsynligheten for at en fenotype, for eksempel brystkreft, kommer til uttrykk hos et individ med en bestemt genotype, for eksempel en bestemt *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutasjon (genfeil). Hvis en genvariant alltid kommer til uttrykk, er penetransen 100 prosent. Hvis den kommer til uttrykk i 50 prosent av tilfellene, er penetransen 50 prosent.



Ikke alle med samme genotype har samme fenotype. Her kommer modifiserende faktorer inn. Dette feltet forstår vi fortsatt lite av. Både miljø og genetiske faktorer kan modifisere hvordan, når og om en genotype kommer til uttrykk. Inntil vi hadde gentesten for Huntingtons sykdom, var vi rimelig sikre på at hadde du genfeilen som disponerer for den, så ville du få sykdommen, forutsatt at du levde lenge nok, for eksempel til du ble 70 år. Nå vet vi at dette ikke er riktig

Det er noen kjente genetiske faktorer som disponerer for brystkreft. Vi har tall fra Storbritannia som viser sammenhengen mellom genotype og risikoen for brystkreft. Tallene er inndelt etter genotypens penetrans – gjennomslagskraften til genotypen. Genfeil i *BRCA1*- og *BRCA2* har høy penetrans, og medfører en betydelig økt risiko for bryst- og eggstokkreft. Bærerfrekvens for disse genfeilene, dvs. hvor mange i befolkningen som har dem, er estimert til 1 av 1000. Men bærerfrekvensen er ikke lik verden over. Det finnes lommer i Norge, for eksempel på sørvestlandet, hvor det er mye høyere bærerfrekvens av enkelte genfeil i *BRCA1*.

Vi har noen andre genotyper som er ganske vanlige, men som har mye lavere penetrans. Et naturlig spørsmål er hvordan de høypenetrante og lavpenetrante genotypene kan spille sammen. Det er et viktig spørsmål som vi ikke vet svaret på i dag.

Penetrans og familieanamnese

Genfeil i	Positiv familieanamnese	Risiko for brystkreft (fram til 70 år) i %
<i>BRCA1</i>	Ja →	87 (72 - 95)
	Nei →	65 (51 - 75)

Adaptert fra Turnbull C, Rahman N, Annu Rev Genomic Hum Genet 9:321-45, 2008

La oss se nærmere på gruppen kvinner som har genfeil i *BRCA1*-genet: Hvis disse kvinnene har en positiv familieanamnese, dvs. en opphopning av bryst- eller eggstokkreft i familien, så er risikoen for brystkreft 87 prosent, bare man blir 70 år. Dette tallet har et 95-prosent konfidensintervall fra 72 prosent til 95 prosent. Hva betyr disse tallene? Jo, de betyr at det sanne tallet kanskje ikke er 87 prosent, men at det er 95 prosent sannsynlighet for at det sanne tallet ligger mellom 72 og 95 prosent.

Ser vi nærmere på gruppen kvinner med genfeil i *BRCA1* som ikke har positiv familieanamnese finner vi at risikoen er 65 prosent, og 95-prosentkonfidensintervallet er 51 til 71 prosent. Der ser altså ut som om familieanamenes spiller en rolle, slik at risikoen for den sistnevnte gruppen er lavere. Tilsvarende tabell kan settes opp for *BRCA2*.

Denne tabellen er ikke så enkel som vi kan tro ved første øyekast. Den reiser i hvert fall fire problemstillinger som har med usikkerhet å gjøre. Den første problemstillingen gjelder konfidensintervallene. Hvor sikre er disse estimatene? Ser vi på *BRCA2* med positiv familieanamnese dvs. med opphopning av bryst-/ eggstokkreft i familien, er tallene 43-95 prosent. Det er et stort intervall. Dette én type usikkerhet.

Den andre type usikkerhet, gjelder hva disse prosentene betyr for den enkelte person. La oss si jeg har en *BRCA1*-mutasjon og at jeg har positiv familieanamnese. Er jeg blant de 87 prosent som vil utvikle bryst- eller eggstokkreft innen fylt 70 år, eller blant de 13 prosent som ikke vil få disse krefttyper? I dag har vi ikke svar når den enkelte kvinne stiller dette spørsmålet.

Den tredje type usikkerhet gjelder kvaliteten av studiene som tallene bygger på. Hvor robuste var forskningsmetodene som frembrakte tallene, feks, hvordan ble kvinnene valgt ut, hvordan ble de testet og hvordan bestemte man hva som skulle regnes som en positiv familieanamnese?

Den fjerde problemstillingen som har med usikkerhet å gjøre, er at tabellene bygger på studier av kvinner som bor i Storbritannia. Men jeg bor i Norge. Hvor generaliserbare er disse tallene? Gjelder de for kvinner som meg, mine søstre og mine døtre? I diskusjonen om å tilby alle kvinner med bryst- og eggstokkreft gentesting, uansett familieanamnese, er spørsmålet om penetrans i den aktuelle befolkningen et kjernepunkt.

Jeg har tenkt på dette, og jeg vet ikke hva jeg ville gjort, hvis jeg måtte velge. Jeg skjønner at den enkelte kvinne som vurderer *BRCA1*- og *BRCA2*-gentesting, kan ha et vanskelig og komplekst valg. Erkjennelsen av dette har blant annet resultert i at man har forsøkt å utarbeide hjelpemidler. For eksempel har University of Ottawa i Canada laget et internetbasert redskap til støtte for den som vurderer gentesting. Verktøyet er ikke ment som en erstatning for genetisk veiledning, men som en tilleggsressurs.

Det er flere begreper vi kommer borti i denne diskusjonen. Genetisk testing er ett av dem. Genetisk testing deles generelt inn i diagnostisk og prediktiv testing. Disse to typer testing er relevante for dagens diskusjon. En diagnostisk test bekrefter en klinisk mistanke om en diagnose. En prediktiv test kan avsløre økt risiko for fremtidig sykdom. Disse tingene kan gå over i hverandre.

Hos kvinner med brystkreft, for eksempel, er diagnosen stilt. Da er gentesting å betrakte som diagnostisk testing hvis den kan si noe om hvilken type brystkreft en kvinne har. Man kan tenke seg at type brystkreft ("mutasjons negativ" eller "mutasjons positiv") kan ha betydning for valg av behandling. Gentesting av kvinner med brystkreft er også en prediktiv test, fordi en positiv gentest, altså et dårlig svar, innebærer økt risiko for eggstokkreft. Gentesting ved brystkreft kan derfor også sees på som en form for screening hvor hensikten er å identifisere en risikofaktor for utvikling av en annen sykdom (eggstokkreft).

Gir *BRCA1*- og *BRCA2*-gentesting hos kvinner med "vanlig" (dvs. antatt ikke-arvelig) brystkreft redusert dødelighet og/eller bedre livskvalitet? Det er det sentrale spørsmålet for kvinnene og deres slektninger. Alle andre spørsmål er underordnede. Hvis svaret er ja, er oppfølgingsspørsmålet; til hvilken pris – for kvinnene, for slektningene og for samfunnet?

Prediktiv gentesting når vi mangler sykdomsbremsende behandling, som for eksempel ved Huntingtons sykdom, kan likevel være nyttig hvis feks. personen som tester seg opplever å få et bedre grunnlag for å treffe sine valg. Omtrent 20 prosent av dem som har risiko for å ha genfeilen som disponerer for Huntingtons sykdom, velger prediktiv testing, fordi de ikke vil ha usikkerheten, fordi de ønsker svarer på testen for å treffe viktige valg.

Nytten av en prediktiv test avhenger imidlertid av hvor effektiv intervensjonen er. Dette påvirkes blant annet av hvor sikker testen er, hvor plagsom den er, hvilke bivirkninger og komplikasjoner behandlingen har, og hvor akseptert behandlingen er hos målgruppen. Hvor villig pasient og lege er til å være lojal og følge opp er også relevant.

At tidlig diagnose og screening for kreft reduserer dødelighet og gir bedre livskvalitet, er noe "alle vet". Men er det sant? Et uttrykk det er nærliggende å gripe til er "It seemed like a good idea at the time...". Tidligere var det anbefalt generell screening for syfilis. Det ble testet for blynivå hos barn og alle gravide; det er ganske dyrt å teste for det hos en så stor del av befolkningen. Det ble testet for testikkelkreft, på generelt grunnlag og hos folk som ikke hadde noen symptomer. Tilsvarende for eggstokkreft. Da jeg studerte medisin skulle man utføre regelmessige gynekologiske undersøkelser av alle kvinner for å oppdage eggstokkreft i tidlig stadium. Testing for lungekreft hos friske er et annet eksempel.



”U.S. Preventive Services Task Force” er et offentlig utvalg som i 2004-2006 har sagt at nei, vi anbefaler at det *ikke* gjøres rutinescreening av befolkningen for disse tilstandene. Utvalgets anbefalinger er basert på en systematisk gjennomgang av studier, inkludert en strukturert vurdering av kvaliteten på studiene. Intuitivt tror vi at screening er til vårt beste, men det er ikke alltid tilfellet.

Spørsmålet er nå om *BRCA1*- og *BRCA2*-gentesting hos kvinner med ”vanlig” brystkreft gir redusert dødelighet og/eller bedre livskvalitet – for kvinnene eller deres slektninger. Hvis testing gjør mer godt enn skade – og husk, all testing gjør også skade – er da prisen akseptabel, sammenlignet med andre gode formål? Hva gjør vi hvis vi ikke har god nok kunnskap til å svare på disse sentrale spørsmål?

Til slutt vil jeg tilbake til gentesting i sin alminnelighet. Hvilke gentester skal vi tilby? Jo, vi har en del relativt hyppige enkeltgennykdommer, for eksempel Huntingtons sykdom, cystisk fibrose og arvelig bryst- og eggstokkreft. Videre har vi kromosomsykdommer som sammenlagt er ganske hyppige – der er det ofte er feil som rammer flere gener. Videre kan vi genteste for hvordan folk vil reagere på enkelte medikamenter. Noen av disse medikamenter, for eksempel for behandlig av kreft, er ganske dyre. Hvis 60-70 prosent av pasienter kan ha nytte av et medikament, mens 30 prosent ikke har det, er det kanskje bra både for den enkelte og for samfunnet å ikke bruke medikamentet hos dem som ikke har nytte av det. Det er så stort behov for alle disse typer analyser at vi godt kan gjøre dem i Norge.

Så har vi sjeldne enkeltgennykdommer. Dette kan for eksempel være sykdommer som rammer bare 1 av 25 000 eller 1 av 2 millioner. For disse sykdommer vil det foreløpig ikke være hensiktsmessig å gjøre gentesting i Norge. Vi kan heller sende blodprøve til analyse hos laboratorier i utlandet.

Vi har genomisk testing – det var det jeg var inne på til å begynne med da jeg snakket om genomisk medisin. Man lager et genetisk fingeravtrykk for den enkelte – som sier noe om risikofaktorer for Alzheimers sykdom, hjerte- og karsykdommer og så videre. Det er her vi nå ser mye ”direkte til brukeren”-testing. Det er foreløpig ikke vist at denne typen testing er nyttig i alminnelig klinisk bruk, selv om vi ser en internettsunami av tilbud.

Tilbud om gentesting øker og det kommer hele tiden nye analysemetoder. For eksempel i en enkelt svulst, kan man analysere hvordan ulike gener er regulert opp eller ned for å finne ut hvordan en pasient best kan behandles.

Denne voldsomme økningen i gentesting er til dels problematisk for pasientene, for legene, for laboratoriene og for samfunnet. Helsebudsjettet kan bli sprengt av gentesting.

Hva gjør vi? For det første synes jeg at analysevalg og screeningprogrammer bør være basert på faglige prioriteringer. Det krever at vi har en systematisk tilnærming til problemstillingen, hvor det fremgår hvordan vi har bestemt hva som skal gjøres, hvor sikre vi er på konsekvensene av det vi bestemmer, og hvordan vi har veid ulemper og fordeler mot hverandre. Prosessen må være transparent. Fordi kvaliteten skal sikres, kostnader begrenses og retningslinjer følges, trenger vi sertifisering av de laboratoriene som utfører gentesting. Det har vi ikke i dag. Norge er et lite land og vi trenger en nasjonal – ikke en regional -- tilnærming når det gjelder screening og gentesting.

Til slutt vil jeg understreke at implementering av retningslinjer er avhengig av finansieringsformen. Vi trenger rammefinansiering av laboratorienes virksomhet - ikke stykkprisfinansiering slik vi har i dag som nærmest oppfordrer til at man forsøker å utnytte systemet økonomisk.

For meg og min familie?

Lise Høie

Leder, Foreningen for brystkreftererte

Tusen takk for at jeg fikk komme her i dag og dele vårt syn på genetisk testing ved brystkreft med dere. Foreningen for brystkreftererte er en pasientforening tilsluttet Kreftforeningen og har 12 500 medlemmer på landsbasis.

Nå har det vært mange gode innlegg fra fagmiljøene, og jeg er glade for at også vi brukere kan komme med vår mening.

Brystkreft rammer ikke bare kvinnen, men hele hennes familie. På et øyeblikk blir livet snudd opp ned, frykt og angst for fremtiden og døden er vel den tanken som først slår en. Vi vet at brystkreft kan være arvelig. Rundt 50 av de ca. 2600 kvinnene som årlig får brystkreft, kan være bærere av en genfeil i *BRCA1* eller 2. Dette genet kan døtrene arve, og de vil med stor sannsynlighet få brystkreft en eller annen gang i fremtiden.

Vi kvinner som har barn, er mødre hele livet. Selv om våre barn blir voksne og selvstendige, er de i våre øyne fremdeles barna våre, som vi vil beskytte og verne om. Vi ønsker at de skal være friske og selv stifte familie og at vi etter hvert kan bli besteforeldre. Tanken på at de på grunn av en arv fra oss, vil få brystkreft, er forferdelig. Vi hører ofte at mødre til brystkreframmede døtre sier: bare det var meg i stedet for deg.

Den dagen en kvinne får diagnosen brystkreft, kan det nå bli mulig samtidig å ta en blodprøve av henne for å konstatere om hun har denne genfeilen. De fleste kvinner får i dag tilbud om en brystbevarende operasjon, men skulle det vise seg at hun har genfeilen, vil hun bli anbefalt å ta hele brystet, eventuelt senere også å fjerne det andre brystet og eggstokkene for å forebygge sykdom.

Å først ta brystbevarende og så senere – etter at genfeilen er konstatert – fjerne hele brystet, er belastende. Derfor er det en åpenbar fordel å få vite før operasjonen om brystet bør fjernes helt. Men vet vi først at vi er bærere av genfeilen, vet vi også at våre døtre har ca. 50 prosent sannsynlighet for å ha denne feilen. Dette må vi tenke igjennom.

På et kaotisk og traumatisk tidspunkt må vi altså ta stilling

til om vi vil ta en blodprøve for å sjekke dette. Vi har akkurat fått vite at vi har brystkreft og har ikke engang fått tid til å fordøye det. I tillegg skal vi da forholde oss til angsten for at vi bærer på et gen som kan få store konsekvenser både for oss selv og også for våre døtre, og familie forøvrig.



Det er lett å si 'ja' til en blodprøve, uten helt å forstå og vite hvilke konsekvenser det kan få. På et slikt tidspunkt er vi ikke helt oss selv, litt satt ut, som man sier. Mye informasjon kan vi ikke helt ta til oss. Først og fremst må vi innse at vi har fått kreft, så er det en operasjon som skal overstås, og så skal vi også tenke over konsekvensene av 'ja' eller 'nei' til en blodprøve. Det er vanskelig å ta stilling der og da. Vi må få et par dager til å tenke over det, drøfte det med våre nærmeste og få så mye informasjon som mulig som vi kan basere avgjørelsen på.

Sier vi 'ja', får vi selv svar. De fleste svarene vil heldigvis være gode nyheter, i og med at det bare er ca. 50 tilfeller av genfeil i året. Da kan vi puste lettet ut og trøste våre etterkommere. Langt de fleste pasienter kommer i denne gruppen. Kanskje hadde de vært lykkelig uvitende om hele problemstillingen, hvis de ikke hadde fått spørsmålet. Tross oppslag i media, tenker ikke alle arv, når de får kreftdiagnosen.

Får vi dårlige nyheter, kan vi få fjernet det andre brystet og eggstokkene, og bli friske. Da kommer dilemma nr. 2: Skal vår datter få vite at mor har et arvelig brystkreftgen som det er 50 prosent sannsynlighet for at hun har arvet? Skal hun teste seg, og bør hun, hvis testen er positiv, bli anbefalt å fjerne brystene og eggstokkene for å hindre sykdommen? Hun har selvsagt et valg, men vi vet at de fleste følger legens råd.

Hvis mor har fått brystkreft og en blodprøve bekrefter at hun har genet, må det være hennes valg om og når hun

vil informere datteren sin. Hva er passende alder? – Dette er det vanskelig å si noe om. Datteren vil kanskje selv spørre, og da er tiden selvsagt inne. Når det skjer, om enn i 18-, 20- eller 30-års alderen, må legen rask inn i bildet for å forklare datteren hva en blodprøve kan vise og hvilke konsekvenser det vil få. Det er utrolig viktig med grundig informasjon fra fagpersonell som er utdannet i dette i forkant, slik at både mor og datter er litt forberedt hvis genfeilen har gått i arv.

Hvis mor nå har fått vite at hun bærer genet, men velger – av ulike årsaker – ikke å informere datter; vil hun da gå med dårlig samvittighet resten av livet, og hvordan vil hun takle det hvis datteren senere får brystkreft og får vite at hun har det arvelige genet? Hvilke bebreidelser vil hun ikke gjøre seg, og hva vil datteren si?

Foreningen for brystkreftopererte hadde et innlegg i vårt medlemsblad om dette temaet og de reaksjoner vi fikk var at dette var viktig å tenke igjennom. Alle som kommenterte temaet, var enige om at alle kvinner som får diagnosen brystkreft skal få tilbud om gentest. Dette var imidlertid reaksjoner fra kvinner som hadde vært gjennom en brystkreftoperasjon, og som hadde lagt mange av sine fysiske og psykiske problemer bak seg. Hadde disse kvinnene vært like positive til en test da de fikk diagnosen?

Vi i foreningen for brystkreftopererte er i kontakt med mange kvinner, og vi hører mange forskjellige meninger om testing/ikke testing. Kari, la oss kalle henne det, fikk brystkreft i 40-års alderen. Hun takket nei til gentesting. Datteren på 28 år, som selv har en datter, sa også nei. Hun ville ikke vite om hun en gang i fremtiden fikk brystkreft. Å fjerne friske bryster var for henne helt utenkelig. Hun ville ha flere barn. Siden det ikke finnes noen medisin eller annen mindre dramatisk forebygging mot brystkreft, valgte hun å ta til takke med mammografi, ultralyd og MR hvert år.

Siri på 37 år opplevde at moren døde av brystkreft bare 45 år gammel. Både hun og søsteren tok en gentest. Hun selv hadde genfeilen, mens søsteren gikk fri. ”Jeg så ingen annen utvei enn å fjerne begge brystene og eggstokkene. Jeg ville ikke dø fra mine tre barn, slik min mor gjorde. Det var egentlig ikke noe vanskelig valg, og nå føler jeg meg trygg på at jeg vil bli en gammel dame”.

Vera er bare så vidt 30 år. Hun har en datter på 3 år. Vera har *BRCA1* og har fjernet begge brystene, selv om det bare

var kreft i det ene. Når skal hun fortelle dette til datteren? Skal hun presse datteren til å la seg teste? Skal datteren (og hennes døtre igjen) leve uvitende om at de muligvis har dette genet? – Eller skal de få denne kunnskapen som vil være en formidabel belastning å bære. Skal de måtte fjerne brystene? Hun er i tvil.

Jeg har ikke noe svar på dette. De rent medisinske fakta er så vidt jeg forstår ganske entydige. Hos kvinner med arvelig brystkreft, redder det liv å fjerne bryster og eggstokker før det danner seg kreft. Mammografi er ikke bra nok undersøkelsesmetode for de med særlig høy arvelig risiko.

Basert både på egne erfaringer fra samtaler med kvinner og på informasjon fra helsevesenet kan jeg si at de fleste kvinner takker ja til en gentest. Når den tas før operasjonen, vil et kirurgisk inngrep være tilstrekkelig med de fordeler det innebærer.

Det er viktig å presisere at det ikke er noen etisk forpliktelse for en kvinne å la seg teste av hensyn til etterkommere. Det skal være hennes valg. Det er viktig at hun får god nok informasjon om hva testingen består av og hvilke følger den kan få. Det er også viktig at hennes døtre får denne informasjonen. De må opplyses om at de har 50 prosent sannsynlighet for å ha genet, men altså også 50 prosent sannsynlighet for å være helt friske. Har de genet, må de bli fulgt tett opp – uavhengig av om de velger å fjerne brystene eller nøye seg med mammografi/MR. Velger de å fjerne brystet (mastektomi) må ikke ventetiden være for lang, og rekonstruksjon av nye bryst må kunne foretas umiddelbart. Velger de ikke å la seg operere, må de få samme respekt for sin beslutning.

FFB, Foreningen for brystkreftopererte, går inn for at alle kvinner skal få tilbud om gentesting når de får diagnosen, helst med noen dagers betenkningstid. At det blir rutine gjør det mindre dramatisk på sikt. De 50 som da etterpå får vite at de har genfeilen, blir operert radikalt med det samme, og på et senere tidspunkt, for eksempel ved etterkontrollen, kan man ta opp spørsmålet om testing av døtre. All informasjonen i den forbindelse er ressurskrevende, men helt nødvendig.

Mange medisinske fremskritt medfører etiske problemstillinger. Så også dette. De er umulig helt å fjerne angst og usikkerhet, men den nye kunnskapen skal og kan redde mange kvinneliv. Metodene for å redde liv er dramatiske, men har vi noe valg?

Bør tilbudet utvides?

Erik Wist

Leder i Norsk Bryst Cancer Gruppe, Onkologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Tittelen jeg fikk oppgitt på dette foredraget, er "Bør tilbudet utvides?", og det er da tilbudet for testing for genfeil det er snakk om. Etter å ha tenkt på dette en kort tid, er svaret på det 'ja'.

Jeg har lyst til å si noe om historien bak mitt 'ja', og min organisasjons 'ja'. Organisasjonen Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) har eksistert siden begynnelsen av 80-tallet, og den har som mål å bedre behandlingen av brystkreft i Norge. Den består av kirurger og onkologer fra universitetssykehusene og de mindre sykehusene, i tillegg til patologer, radiologer og genetikere. Organisasjonen har en stor styringsgruppe på 27 personer. Det er denne gruppen som i juni 2006 hadde et møte med Norsk forum for gynekologisk onkologi og Norsk gruppe for arvelig kreft. Disse tre organisasjonene ble enige om hva man mente burde være gjeldende retningslinjer for kvinner med genfeil i *BRCA1* og *BRCA2*. Vi gikk inn for at behandlende kirurg/onkolog/gynekolog skulle tilby alle pasienter med brystkreft eller eggstokkreft gentest for å påvise de i Norge hyppigste BRCA-genfeilene.

Vi gikk inn for at behandlende lege skulle gi informasjonsskriv, sørge for skriftlig informert samtykke, sende blodprøve til laboratoriet, og gi svaret til pasienten. Vi gikk også inn for at det skal inngå i det informerte samtykket, at ved påvist genfeil henvises pasienten til klinisk genetiker.

Man diskuterte også på det tidspunktet en rekke andre ting, som for eksempel det med sekundærprofylakse: friske mutasjonsbærere skal følges opp med årlig MR av bryst fra 25 års alder – her er det ingen øvre grense. Andre risikokvinner (vurdert av klinisk genetiker etter familiehistorie) skal følges med årlig mammografi fra 30 til 60-års alder. Man anbefalte ingen kontroll for eggstokkreft. Man uttalte om primærprofylakse at *BRCA1/2* mutasjonsbærere anbefales profylaktisk fjerning av eggstokker (oophorektomi) ved, eller like etter 35 års alder, og videre at de skulle gis hormonsubstitusjon til 50-årsalder, og tilbys profylaktisk mastektomi

(fjerning av bryster) som alternativ til årlig MR.

På bakgrunn av dette vedtaket som ble gjort sommeren 2006, og som var bygget på diskusjonen som startet et halvår før det, så skrev vi et brev til Sosial- og helsedirektoratet hvor vi fortalte om

prosessen som var foregått i organisasjonen. Vi fortalte at vi hadde hatt møte med laboratorier som utfører slik testing, og med representanter for avdelinger for medisinsk genetikk, og at vi hadde hatt en lang og grundig diskusjon i NBCGs styringsgruppe. Vi formidlet at vi mente det ville være et viktig tilbud til kvinner som blir operert for brystkreft å få muligheten til testing for de viktigste genfeil som disponerer for sykdommen. Vi ba om en hurtig avklaring av hvordan dette kunne implementeres. Vi tillot oss å foreslå at det ble opprettet en nasjonal styringsgruppe som kunne overvåke implementeringen, og sørge for en felles forståelse av tiltaket i alle deltakende ledd. Vi foreslo også at den nasjonale styringsgruppen skulle ha som oppgave å evaluere tiltaket etter fem år. Samtidig sa vi at vi oppfattet det som en stor fordel at prøvematerialet ble samlet inn til en felles diagnostisk biobank, og at det ville ha stor betydning for fremtidig forskning. Vi har senere sagt i



nbcg

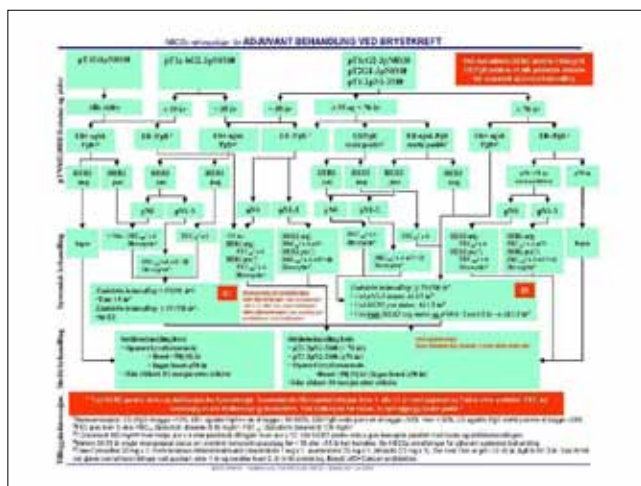
Historien bak et "Ja"

- ▶ Enighet om hva man mener bør være gjeldende retningslinjer
- ▶ Behandlende kirurg/onkolog/gynekolog tilbyr alle pasienter med brystkreft eller eggstokk-kreft gentest for å påvise de hyppigste norske BRCA genfeil.
- ▶ Behandlende lege gir informasjonsskriv, sørger for skriftlig informert samtykke, sender blodprøve til laboratoriet, og gir svaret til pasienten.
- ▶ Det skal inngå i det informerte samtykket at ved påvist genfeil henvises pasienten til klinisk genetiker.



vår høringsuttalelse til Helsedirektoratet at vi mener at når en slik test er gjort, så bør svaret på gentesten foreligge i løpet av 14 dager.

Er ikke det å ha fått en kreftdiagnose så psykisk belastende at kvinnen bør slippe å måtte forholde seg til et eventuelt funn av en genfeil? Det er klart at det er et vanskelig spørsmål, men vi mener at dette er et svar man bør få. Det har å gjøre med at det har konsekvenser for hvilken behandling kvinnen kan få. Jeg er litt overrasket over at det ble sagt innledningsvis at det å teste en kvinne, og å få et tidlig svar, ikke hadde noen konsekvenser for hvilken behandling kvinnen skulle få. Vi mener at det har det: hvis man påviser en genfeil, så vil man fjerne hele brystet, og ikke bare gjøre en brystbevarende operasjon.



Figuren over er et skjema for etterbehandling av kvinner som har fått brystkreft. Det ser komplisert ut, og det er ikke enkelt å få på plass endringer. Men det er det skjemaet vi som onkologer styrer etter, når vi skal gi etterbehandling til kvinner. Men det sier i dag ikke

noe om hvorvidt kvinner med en genfeil skal behandles annerledes. Veldig mange av kvinnene som opereres for brystkreft, får etterbehandling i form av en 4,5 måneders cellegiftbehandling, som følges av strålebehandling mot bryst- og regionale lymfeknuder.

Hvis man ikke tester, og ikke vet om kvinnen er bærer av en genfeil, så vil man på de fleste steder i landet i dag behandle med en brystbevarende operasjon. Hvis man tester og finner at vedkommende har en genfeil, så vil man fjerne hele brystet, og det kan tenkes at vi på sikt kommer til å gi etterbehandling på en annen måte. Det er opplysninger i dag som tilsier at en del av de stoffer som brukes i tilleggsbehandling etter operasjonen, ikke har like god effekt hos *BRCA1*- og *BRCA2*-bærere. Det er mye som tyder på at platinumstoffer kan være av nytte, og det er på vei inn i klinikken nye medikamenter som heter PARP-inhibitorer. Dette kan altså ha større betydning for denne typen kvinner, så igjen kan det se ut til at å teste og få svar tidlig, kan få konsekvenser for den behandling kvinnen skal få. Det er på gang studier hvor man tester ut dette, og det er allerede kommet inn på websider for brystkreftorganisasjoner at dette kan få en betydning. Dette testes i dag i hovedsak på kvinner med spredning. Dette tror mange av oss onkologer innenfor NBCG at er fremtiden vi må forholde oss til, og dette vil øke presset på at man må gjøre den type testing som vi har foreslått.

Tilbudet bør utvides, og man må sørge for en logistikk som kan gi oss et svar innen 14 dager, slik at dette kan ha en øyeblikkelig konsekvens for kvinnen.

Jeg har lyst til å si at det er helt klart at det er vanskelig å ta stilling til dette, når man får det på toppen av å ha fått en kreftdiagnose. Men vi opplever at ganske kort tid etter operasjon, når kvinnene kommer til oss og skal få tilleggsbehandling, så er det veldig mange av dem som har døtre som etterspør denne typen test. Kanskje for å få ro i sjelen, og for å slippe å tenke på at dette kan ramme døtrene også. Mange av disse blir testet, og de fleste er ikke bærere av genfeil. Jeg føler meg ganske sikker på at dette er et ønske som kommer til å øke i styrke fra kvinnene. Det er synd, synes jeg, hvis vi da tester og finner en genfeil, og ser at vi har gjennomført en cellegiftbehandling som ikke er tilstrekkelig målrettet for denne typen kvinner. Kanskje er vi i gang med strålebehandling, og så må vi reversere den prosessen. Jeg tror dette er en mye større belastning for disse kvinnene.

Hva med nordmenn med minoritetsbakgrunn?

Sarah Khasay

Jordmor, Ullevål universitetssykehus, og medlem av Bioteknologinemnda

Jeg jobber på kvinneklinikken og ved Nasjonal kompetanseenheter for minoritetshelse (NAKMI) på Ullevål. Jeg treffer minoritetskvinner i forbindelse med forskjellige problemstillinger knyttet til svangerskap og fødsel.

Jeg har prøvd å samle informasjon om kvinner med minoritetsbakgrunn og kreft i forbindelse med dette foredraget. Det er vanskelig, og Kreftregisteret har for eksempel ikke noen egne registre over denne gruppen. Det de vet, er hvor mange utenlandske kvinner som er blitt diagnostisert med kreft og fra Radiumhospitalet har jeg fått noe informasjon om hvordan de der møter denne pasientgruppen.

Da jeg selv har minoritetsbakgrunn, så lurer jeg naturligvis på hvilket tilbud jeg selv vil få, om jeg skulle trenge det. Omtrent 25 prosent av Oslos befolkning har en annen bakgrunn enn norsk, og vi må nok begynne å vie denne gruppen mer oppmerksomhet. Det skal være et likt helsetilbud til alle i Norge, og det må inkludere denne gruppen også. Er det mulig å bruke aktivt de internasjonale databasene for denne gruppen? Det er også viktig at tilbudet er likt i hele landet.

De gentestene som er aktuelle for bryst- og eggstokkreft her i Norge har i liten grad betydning for personer med en annen etnisk bakgrunn. Dette fordi de genvariantene som det testes for i liten grad finnes hos ikke-vestlige Europeere.

Hvordan skal vi informere disse kvinnene? Skal vi måtte si til dem at vi ikke har noe tilbud til dem, fordi de ikke er norske? Det er veldig vanskelig tema, og det er ikke lett å finne gode svar. Helsepersonellet må være informert om at det ikke finnes et tilbud til alle, og de må vite hvordan vi skal kommunisere dette.

Jeg fant en artikkel fra Storbritannia som forteller at det er en overhyppighet av de aggressive brystkrefttypene hos

unge britiske kvinner med afrikansk opprinnelse. Disse kvinnene har en dårlig prognose, blant annet fordi diagnosen kommer sent, og hurtigstetilbudet er ikke der. Som i Norge, så finnes det ikke et tilbud til dem, selv om Storbritannia har lang tradisjon for å være et land med flere nasjonaliteter. Det jeg lurer på, er om det er tilfellet i Norge også.



Jeg snakket med en ung jente på 26 år, som hadde mistet moren sin. Moren var 47 år, og døde på Ullevål sykehus for tre år siden. Datteren fortalte at hun ikke hadde fått noe informasjon om gentesting. Dette er bekymringsfylt.

Minoritetskvinnene blir forskjellsbehandlet. Dette er ikke bevisst, men kommunikasjonen er dårlig, og de får da dårlig oppfølging, kompliserte svangerskap og kompliserte fødsler. I denne gruppen er det for eksempel en overhyppighet av fosterdøde. De følger ikke selv med på utviklingen, de har språkproblemer og kommunikasjonen med helsevesnet er for dårlige, og de benytter ikke de tilbudene eede har tilgang på. Livsstilsproblematikk og fedme spiller også inn. Jeg antar de samme faktorene vil slå negativt ut når det kommer til de alvorlige kreftdiagnosene.

Kreftforeningen har opprettet en informasjonstelefon

Gentesting og minoritets pasienter

Nemnda påpekte at en hurtigtest som omfatter de norske founder mutasjonene, ikke automatisk er relevant for de grupper av befolkningen som ikke er etnisk norske. Det er grunnleggende at helsepersonell er klar over denne begrensningen, og ikke tilbyr gentesten til dem som ikke vil ha nytte av den.

for denne gruppen. Det er en sykepleier med minoritetsbakgrunn som betjener denne. Jeg har fått vite at i løpet av 2008, var det bare tre kvinner som ringte denne telefonen, for å spørre om brystkreft.

Kreftregisteret kan, som for svangerskap og fødsel, ikke gi noen tall for denne gruppen kvinner. På Ullevål sykehus har vi rundt 7000 fødsler, og 30 prosent av barna fødes av kvinner fra den tredje verden. Det er på høy tid at det gis informasjon, skriftlig og muntlig, på avdelingene hvor disse kvinnene er brukere. Praksisen for registrering må kanskje også endres, for nå registreres det om kvinnene har en ikke-norsk bakgrunn, men ikke hvilket land de kommer fra. Det er en hemsko i forhold til mange helserelaterte spørsmål.

Gentesting og arvelige sykdommer hos familier med inngifte, har det vært jobbet noe mer med. For eksempel jobber det akkurat nå en sosialantropolog på NAKMI (Nasjonalt kompetanseenhet for minoritetshelse) på sin avhandling om genetisk veiledning til familier fra Pakistan.

Det gjennomgående problemet er kommunikasjon. Det er hovedproblemet knyttet til alle helsetilbudene, ikke bare geintesting.

Jeg hørte om en mann som fikk diagnosen leverkreft. Det var familien, hans sønner og døtre, som fungerte som tolker. Manne fikk aldri vite at han hadde kreft. Han ba meg kjenne på magen, og klaget på at de norske legene sa at det bare var hepatitt – noe han mente ikke kunne stemme. Denne mannen døde av kreften.

Problemet var at han ikke kunne kommunisere direkte, og at sykdomsforståelsen er forskjellige i forskjellige kulturer. Familien oppfattet det slik at det ikke var rett å fortelle ham om kreftdiagnosen, når han var så syk og skulle dø. Det er også mange som reiser til utlandet, for å prøve andre behandlingsmetoder, fordi kommunikasjonen med helsevesenet i Norge er så dårlig. De tror at det får dårlige og usikre diagnoser, og prøver på en ny vurdering fra enn annen medisiner med andre tilleggs-egenskaper. Eksempelvis homopater, healere osv.

Vi må altså bruke kompetente tolker, og ha en kulturbevissthet. På Ullevål universitetssykehus har vi planer om å utnytte den kompetansen som allerede er der, ved å for eksempel gi ansatte med helse personell med minoritetsbakgrunn kurs i hvordan de i spesielle tilfeller kan fungere som tolker.

Et annet spørsmål er: Hva med neste generasjon? Det er nå mange voksne som har foreldre med minoritetsbakgrunn, men som er født i Norge. De vet om sine rettigheter, og kommer til å spørre etter gentest. Disse kommer til å reise spørsmålet om de blir forskjellsbehandlet og diskriminert. Dette kommer til å bli et problem hvis vi ikke gir informasjon om hva gentesting innebærer, og om hva vi kan tilby og hva vi ikke kan tilby.

Øyvind Dahl (2007) møte mellom mennesker har sagt det å søke forståelse er å streve med å finne det riktige ordet, eller det mest dekkende begrepet. Det er viktig at vi satser litt mer på å bli forstått, når vi skal fortelle om gentesting, og at det samme tilbudet ikke kan tilbys til alle.

Genetisk veiledning: luksus eller helt avgjørende

Nina Strømsvik

Genetisk veileder ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge. Doktorgradsstudent ved Universitetet i Bergen

Jeg vil først takke for at jeg fikk komme hit og si litt om hva genetisk veiledning er. Er det luksus, eller er det avgjørende? For å kunne si noe om det, så vil jeg først presisere hva genetisk veiledning er. Deretter vil jeg presentere dere for et par av familiene våre, for å se litt på de prosessene som settes i gang i en familie i forbindelse med genetisk utredning og testing.

Definisjonen på genetisk veiledning har endret seg gjennom historien. I utgangspunktet var genetisk veiledning å gi informasjon, med det målet for øyet at man skulle begrense genetisk sykdom. Dette har nå utviklet seg til å bli en kommunikasjonsprosess som tar

Genetisk veiledning

- "ER EN KOMMUNIKASJONSPROSESS SOM TAR FOR SEG MENNESKELIGE PROBLEMER FORBUNDET MED FOREKOMST, ELLER RISIKO FOR FOREKOMST, AV ARVELIG SYKDOM I EN FAMILIE"

(FRASIER 1974)

Mål for genetisk veiledning:

- Å sette familien eller den enkelte i stand til å forstå sine helseproblemer, slik at de kan fatte beslutninger på et best mulig grunnlag.
- Å gjøre individet og familien i stand til å håndtere aspektene assosiert med en arvelig tilstand

(Baker et al., 1998).

for seg de menneskelige problemene forbundet med arvelig sykdom. Definisjonen er også familieorientert. Det som gjør genetisk utredning/veiledning så spesielt, er at genetiske problemstillinger ikke bare får konsekvenser for den enkelte som starter utredningen, men også for mange andre familiemedlemmer.

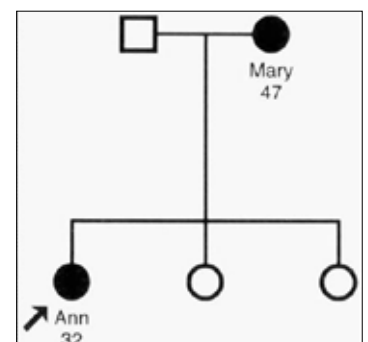


Målet for den genetiske veiledningen er langt mer enn å gi informasjon. Informasjon er naturligvis viktig, for det danner grunnlaget for den enkeltes beslutninger. For å kunne gjøre genetisk veiledning på en god måte, må en først ha kunnskap om den aktuelle genetiske sykdommen. Deretter må man ha kunnskap om hvilke problemområder som er knyttet til arvelig sykdom og hvilke prosesser som settes i gang i en familie. Genetisk veiledning er prosessorientert ved å ha fokus på at prosessen frem mot en beslutning blir så god som overhodet mulig for den enkelte.

Genetisk veiledning er "non-directive". Det synliggjøres hva som er mulig å tilby en enkeltperson eller en familie. Så blir det opp til den enkelte å beslutte hva man ønsker for seg og sine. Det å tilby en gentest i en behandlingssituasjon, kan gjerne bli oppfattet som at det er en obligatorisk del av behandlingen. Det blir viktig å forklare at dette er frivillig, slik at pasienter ikke føler seg forpliktet til å avgi blodprøve.

Jeg vil gi noen eksempler fra de familiene vi har hatt til genetisk veiledning. Data er anonymisert.

Ann fikk brystkreft 32 år gammel. Også moren utviklet bryst-



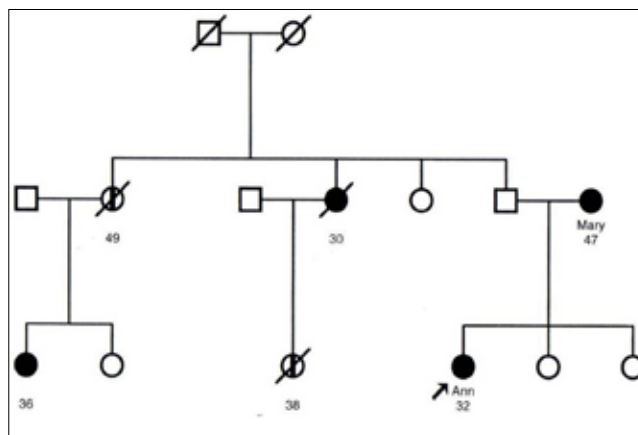
kreft 47 år gammel. Til veiledningen hadde Ann også tatt med seg sine to friske søstre. Vi er alltid godt forberedt til en genetisk veiledning, og prøver på forhånd å danne oss et inntrykk av hva som møter oss. Det er innhentet informasjon om familiehistorien, og diagnoser er verifisert. Erfaringsmessig, etter snart 15 år som veileder, vet jeg at det er noen tidspunkter det er vanskeligere å veilede på. De er når man nettopp har fått en kreftdiagnose, og når man er under behandling. Mennesker er imidlertid ulike, og noen vil som en del av sin egen mestringsprosess være aktivt informasjonssøkende, og dermed ha stort utbytte av genetisk veiledning.

Ann ønsker veiledning først og fremst fordi hun ønsker at søstrene skal få tilbud om kontrollopplegg på bakgrunn av familiehistorien. Hun ønsker å diskutere muligheten for og konsekvenser av gentesting. Dersom vi påviser en genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* hos Ann, vil konsekvensen være at hun får kunnskap om risiko for kreftutvikling i det andre brystet, og det vil fortelle om en høy risiko for kreft i eggstokkene. Det vil også forteller henne at det vil være en 50 prosent risiko for hver av de to døtrene, som nå er henholdsvis 10 og 12 år, for å ha arvet samme genfeil. Fordelen vil være at hun får muligheten til å få vite om en annen kreftrisiko, og kan gjøre sine tiltak for å forebygge kreftutvikling. Tiltakene vil i denne sammenhengen være tilbud om å fjerne det andre brystet, og om å fjerne eggstokkene fra 35-40-årsalder. Dette vil sette henne i en tidlig overgangsalder, og hun vil miste muligheten til å få flere barn. Ann har en partner som ikke har barn fra tidligere. For henne, som har et nytt barneønske, blir dette viktige valg og hun må sette ting opp mot hverandre. Hva blir viktigst? Forebygging av kreftrisiko eller ønske om flere barn? Den beslutningsprosessen bruker man gjerne en del tid på. Denne familien valgte å ta til seg informasjonen, diskutere den hjemme, og så komme tilbake til en ny genetisk veiledning.

Det vi også skal være klar over, er at det kan bli lagt et lite press på den i familien som har vært syk, om å teste seg. Men, nå er det slik at det i langt fra alle familier med opphopning av brystkreft/eggstokkreft påvises en genfeil. Funnraten er lav for påvisning av genfeil. De aller fleste familiene vi følger opp fra medisinsk genetisk avdeling, har fått tilbud om kontrollopplegg på bakgrunn av familiehistorien. Det er et lettere kontroll-opplegg enn om man får påvist en genfeil.

Det å ta en god familieanamnese er derfor en viktig del

av utredningen. I den anledning, tegner og forklarer vi arvegangen, og slik fremkommer det gjerne frem nye familieopplysninger. Hos denne familien viser det seg at det også på farssiden har vært flere tilfeller av bryst- og eggstokkreft.

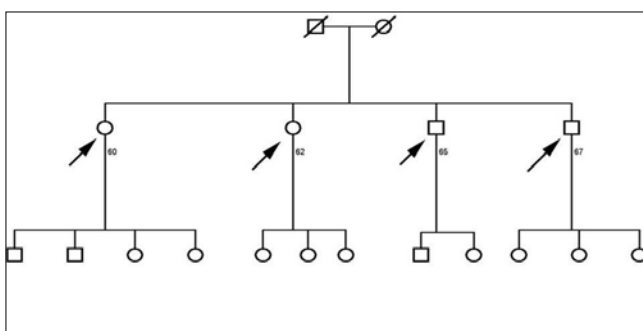


To av Anns fars søstre fikk brystkreft og eggstokkreft da de var henholdsvis 30 og 49 år gamle. Deres barn utviklet også de samme kreftformene. En potensiell genfeil hos Ann, kan dermed like gjerne komme fra farens slekt. Kvinnene som er på veiledning har fremskaffet opplysningene via slektninger av far. De opplyser at far er vanskelig å få i samtale rundt dette. Han ønsker heller ikke å være med på denne veiledningssamtalen. Det foreligger lite kunnskap om menn i brystkreftfamilier, men de studiene som er tilgjengelig påpeker at menn i mye mindre grad enn kvinner oppsøker genetisk veiledning, også når det er påvist en genfeil i familien. De bruker gjerne unngåelse som en del av sin mestringsstrategi. Studiene påpeker at de har skyldfølelse for ting som de kan ha brakt videre, og de har en viss bekymring for å utvikle kreft selv. ”Er man nå så sikker på at dette bare gjelder kvinner?” Noen menn har på lik linje med kvinnene i familien opplevd å vokse opp uten mor, eller at søstrene utvikler en kreftsykdom. Noen opplever også at døtre utvikler kreft. Det er viktig at denne kunnskapen blir lagt til grunn. Dersom det påvises en genfeil i en familie, så vil menn i samme grad som kvinner få tilbud om gentestig.

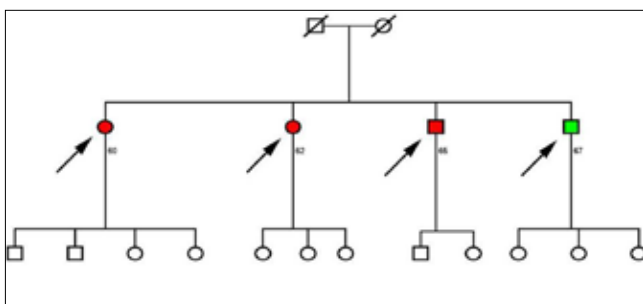
I denne familien ble det senere påvist en genfeil. Det var etter en lengre prosess, og da hadde man utviklet en strategi for hvordan man skulle informere familien. All informasjonen til familiemedlemmene går gjennom de som har vært på veiledning. Hvis faren hadde vært på veiledning alene i utgangspunktet, så ville han måtte ha båret hele ansvaret. I dette tilfellet var de flere sammen.

Noen ganger går informasjonssprosessen greit, mens andre er ikke så glade for at slik informasjon kommer til dem gjennom familiemedlemmer. Vi har også kunnskap om at dersom det skal informeres i familier, er det i størst grad kvinner som tar ansvaret, selv om en genfeil er påvist i mannens familie. Det kan muligens skyldes at dette er kvinnerelaterte sykdommer, eller kanskje kvinnene i for liten grad involverer mannen når det informeres i familien.

Har man først påvist en genfeil i en familie, vil ofte mange andre familiemedlemmer ta kontakt, fordi også de ønsker en gentest. Figur viser en søskenflokk; kusiner og fettere av Anns far.



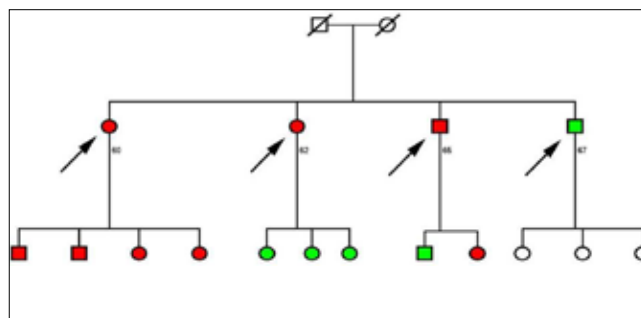
Til første veiledning kommer søskenflokket sammen. Kvinnene er nå 60 og 62 år, og deres brødre er 65 og 67 år. De har alle døtre. Det avtales imidlertid at de får individuelle svarsamtaler. På dette tidspunktet er de alle "i samme båt", men det er ikke sikkert de er det når svar foreligger. De to søstrene uttrykker at de tar testen for "sikkerhets skyld". De hadde gjennomlevd så mye av sin risikoperiode uten å utvikle kreftsykdom, at de regnet sannsynligheten for at de ikke hadde genfeilen var liten. Overraskelsen var stor etter testingen:



Begge kvinnene har fått påvist genfeil, og de får tilbud om kontrollopplegg og eventuelt forebyggende kirurgi. De gir uttrykk for at de er glade for at genfeilen ble identifisert med henblikk på egen risiko, men også med

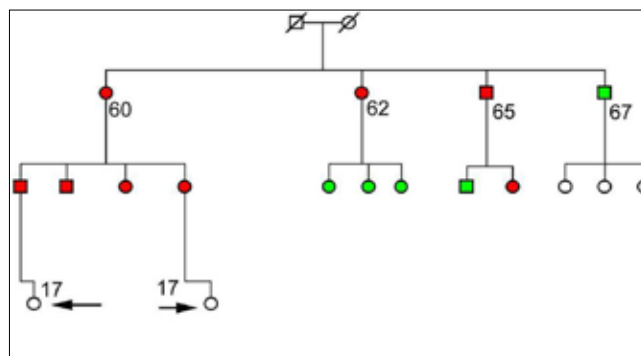
tanke på barnas risiko. Mannen, som ikke fikk påvist genfeil, er nok en av de gladeste jeg har sett på genetisk veiledning. Han smilte ukontrollert, og etter å ha fått vite at han ikke hadde genfeilen, hørte han ikke noe av det jeg sa. Han ville bare gå. Hjemme ventet konen og de tre døtrene. Selv om de to kvinnene som fikk påvist genfeil kom til individuelle svarsamtaler, så fortalte de hverandre resultatet av gentesten etterpå. De ga uttrykk for at de var glade for å være i samme båt. De hadde et nært forhold, var omtrent like gamle og bodde nærme hverandre. Nå hadde de den samme risikoen, og hadde noen å dele erfaring og tanker med. Mannen som fikk påvist genfeil, var veldig lei seg, spesielt med tanke på datteren.

De to kvinnene var i samme båt, inntil vi testet neste generasjon, men da endret det seg.



Alle barnene til den ene kvinnen fikk påvist genfeil, og ingen av barna til den andre kvinnen. Én ting er det som gjelder en selv, men ingenting er verre enn det som gjelder barna – enten de er 5 år eller 50 år. Vi ser at det skjer en endring i alliansene i familien: Søsteren som fikk påvist genfeil hos alle barna, tar i større grad kontakt med broren som også hadde en datter med genfeil. Dette setter søskenforholdet på prøve en stund.

Så ønsker neste generasjon å teste seg, og nå begynner diskusjonen: De har alle barn i tenårene, og spørsmålet er når skal de informeres, og hva skal de få vite.



Dette har de ulike oppfatninger om. Den ene søsteren vil gjerne bringe dette tidlig inn i livet til tenåringene. Hun mener at det slik vil være enklere å forholde seg til situasjonen. Hennes bror er høyst uenig; han tenker på hva dette vil gjøre med hans 17 år gamle datter. Vil hun endre mening om hvilken utdanning hun skal ta og hvilken partner hun vil velge? Vil hun leve livet som hun ellers ville gjort, eller skynder hun seg mer for å få barn tidlig, og prøver å velge en partner som vil ta vare på henne hvis hun blir syk? De to 17-åringene er venninner og går i samme klasse. Det som blir fortalt til den ene, vil den andre få vite om. De er altså nødt til å bli enige. Vi hadde flere veiledningssamtaler, og familien ble enig om å vente til døtrene ble noe eldre.

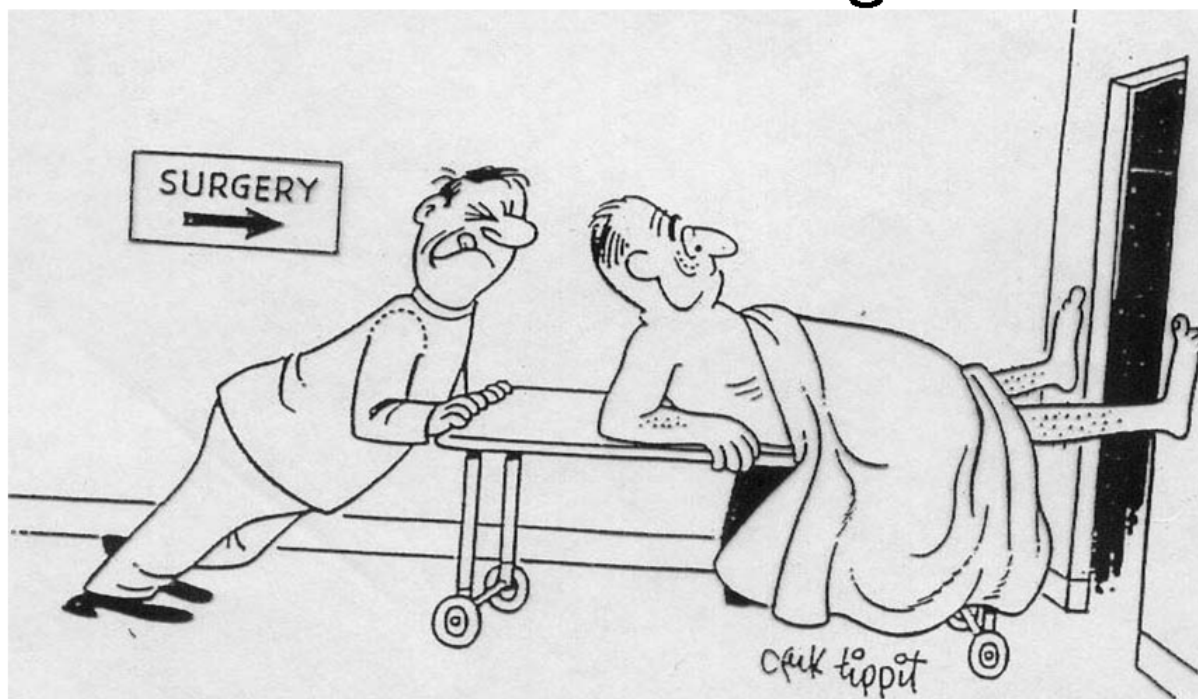
Vi har vært inne på noen problemområder, men det noen faktorer som ikke er nevnt. Én ting er overlevelses-skyld: Hva med de som får gode svar, når nære personer får dårlige svar? Skyldfølelsen i forhold til egne barn er ofte en del av bildet. Familiene er opptatt av hvordan vi lagrer genetisk informasjon, og av taushetsplikten både utad og i forhold til andre familiemedlemmer. Hva med forsikring?

Genetisk veiledning bør, på samme måte som andre fagfelt, være kunnskapsbasert. Vi bør basere de tiltakene vi gjør på kunnskap. For at dette skal være mulig,

trenger vi forskningsmessig dokumentasjon, erfaringsmessig kunnskap, og vi trenger brukernes synspunkter. Vi trenger i Norge forskning på hva vi gjør med familiene, når vi går inn med genetisk utredning og testing. Kanskje gjelder dette minst like mye i forhold til de familiene vi allerede har testet; hvordan går det med dem etter noe år? Har vi gjort ting som var bra for dem, eller ting som ikke var så bra for dem? Hva har den genetiske utredningen gjort med livskvaliteten deres?

I dagens diskusjon i forhold til å teste kvinner for bryst- og eggstokkreft, med tanke på mutasjoner, så bør man også ta stilling til hvordan den fremtidige rollen til spesialister i medisinsk genetikk og genetiske veiledere skal være. Skal vi fortsatt veilede pasienter slik vi gjør i dag, eller skal vi veilede helsepersonell som skal utføre de oppgavene? Det diskuteres nå å eventuelt starte med å tilby gentest til en hel sykdomsgruppe – det er et paradigmeskifte. Vi vet lite om hva det innebærer. Det vil sannsynligvis skape presedens for hvordan vi tester andre grupper. Hva blir det neste vi tester? Er det tykktarmskreft? I hvilken form vil genetisk veiledning fortsette å eksistere? Innledningsvis sa jeg at historisk sett så var genetisk veiledning å gi informasjon for å forebygge sykdom. Spørsmålet er om vi nå tar et historisk tilbakesteg; slik at det å forebygge sykdom igjen blir definisjonen på genetisk veiledning.

Tilbudet er frivillig



Hurtigtest - egnet for formålet?

Torunn Fiskerstrand

Overlege, Haukeland Universitetssykehus og medlem i Bioteknologinemnda

Vi har to typer hurtigtester for arvelig bryst- og eggstokkreft. Den ene anvendes på vår avdeling på Haukeland, og den andre på medisinsk-genetisk avdeling på Radiumhospitalet. Jeg jobber også som laboratorieoverlege på avdelingen min på Haukeland, og jeg har litt erfaring med å tolke DNA-analysesvar fra BRCA-genene. Tabellen nedenfor viser de mutasjonene vi tester for. Som det fremgår der, så tester Radiumhospitalet for litt flere mutasjoner enn Haukeland, med det er mutasjoner som ikke er så hyppig forekommende.

Jeg skal si litt generelt om gentesing. Menneskets DNA består av 23 kromosomer. BRCA1-genet ligger på kromosom 17, og BRCA2-genet ligger på kromosom 13.

Hvis vi har en familie som vi mistenker har en mutasjon i BRCA1-genet, så kan vi lese gjennom hele koden ved å bruke sekvenseringsteknikk, og for eksempel lete etter én base, en A, C, T eller G, som er byttet ut med en annen base. Store områder som mangler, ser man ikke nødvendigvis ved sekvensering, så da må man ha en teknikk til, som heter MLPA (Multiplex ligation probe amplification).

I vår befolkning er det noen mutasjoner vi ser er hyppige i spesifikke regioner i landet. Derfor er denne hurtigtesten laget. Omtrent to tredjedeler av alle som har mutasjoner i BRCA-genene, har én av 10 hyppige mutasjoner (Møller P

BRCA1 mutasjoner	HUS	Radiumh.
1675delA		
3347delAG		
1135insA		
816delGT		
3297G>T		
2470del7		
3203del11		
4864delA		
c.1A>G		
1191delC		
185insA		
185delAG		
913delCT		
3171insTGAGA		
BRCA2 mutasjoner		
3036delACAA		
4075delGT		
4088delA		
5049delTGainsC		
5445delTTTAAGT		

et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. Eur J Cancer. 2007 Jul;43(11):1713-7).



Gentest for alle?

Hvorfor vil vi da ikke tilby fullstendig søk etter mutasjoner til alle? Det ene er at dette er dyre og arbeidskrevende tester. Dette kommer til å forandre seg innen få år, fordi den tekniske utviklingen går så fort. Vi har på trappene en ny sekvenseringsteknologi, og om 8-10 år er det kanskje vanlig at man får sekvensert hele sitt DNA – det kan man få gjort allerede i dag, hvis man har nok penger. Det de som ivrer for en slik utvikling ikke forteller, er at vi mennesker har mange varianter i vårt DNA, og veldig mange av dem vet vi ikke hvordan vi skal tolke. Man vet heller ikke så mye om hvordan varianter i ulike gener virker sammen, og forskningen på dette er fortsatt i en tidlig fase. Når vi finner en variant i et gen, så er vi noen ganger sikre på at den er sykdomsgivende, andre ganger ser vi at det er en veldig vanlig variant, mens andre ganger igjen vet vi ikke hvordan vi skal tolke funnet. Tolkingsproblemer er altså en av grunnene til at man ikke vil tilby fullstendig mutasjonssøk til alle som får brystkreft. De fleste i den gruppen har ikke en slik arvelig feil som gir høy risiko for sykdom.

Når vi på medisinsk-genetisk avdeling kommer i kontakt med en familie med opphopning av brystkreft, så får vi ofte spørsmålet: *Vi har så mange med kreft i familien, kan vi ha en arvelig feil?* Det vi bruker når vi skal tolke eventuelle funn ved sekvensering av genene er pasientens familiehistorie. Finner vi en genfeil, og vet at mange av familiemedlemmene har fått kreft i 35-40 årsalderen, så er vi ganske sikre på at vi har funnet en genvariant, som gir en slik høy risiko. Vanskeligere blir det om vi skal tilby test til alle som får brystkreft, fordi de ikke nødvendigvis ikke har en slik "tung" familiehistorie, selv om de får påvist en av de

genfeil vi vil teste for. Kanskje er det bare en mor og en søster i familien som har fått brystkreft, og da blir det noe vanskeligere å si hvilken risiko deres friske slektninger med samme mutasjon har. Det er en av mine bekymringer knyttet til å starte opp dette tilbudet.

Founder-mutasjoner

En founder-mutasjon er hyppig i en befolkningsgruppe fordi noen som levde tidligere og som hadde denne genfeilen, fikk mange etterkommere. Møller et. al. har publisert et kart over forekomsten av de 10 hyppigste genfeilene fordelt på norske kommuner. Da kan vi se at noen genfeil er hyppigere for eksempel i Rogaland. Det er tre genfeil som er spesielt hyppige der, men det er også en liten gruppe lenger nord med samme feil. Det er kanskje en person som har flyttet opp dit og fått mange etterkommere. Hvis man skal tilby gentesting til alle med brystkreft og eggstokkreft, så vil det være fornuftig å tilby test for de samme mutasjonene til hele landet, fordi folk flytter på seg.

Risiko

Så er det dette med risiko. Hva er risikoen for disse kreftformene hos de som har de forskjellige founder-mutasjonene? De fire viktigste mutasjonene er undersøkt av Møller et. al., og de finner at kreftrisikoen er rimelig høy, opp til 60 prosent livstidsrisiko for brystkreft og 60 prosent for eggstokkreft. For de andre founder-mutasjonene som testes, har man ikke spesifikt gått inn og sjekket hva penetransen er (med penetransen menes hvor mange av de som har genfeilen som får sykdommen).

For et par år siden, gikk vi gjennom alle testene vi hadde gjort hos personer som hadde mistanke om arvelig form for bryst- eller eggstokkreft, og som hadde fått gjort denne hurtigtesten. Vi så på hvilken funnprosent vi hadde. Det er litt over 1000 personer som er undersøkt på Haukeland og Radiumhospitalet. Henholdsvis 96,6 prosent og 97 prosent har ikke disse mutasjonene. Det vil si at skal vi gi tilbud om denne testen til alle i landet som har bryst- eller eggstokkreft, så vil vi etter all sannsynlighet gjøre funn hos godt under tre prosent av dem som testes. Noen ser kanskje for seg at man vil finne en høy andel av disse mutasjonene, men tallene er altså ikke høye.

Hvis vi ser på funnprosenten når vi gjør fullstendig

Ca 3 % funn familier med mistanke om arvelig bryst- eggstokkreft

Mutasjon	Haukeland		Radiumhospitalet	
	Totalt	% andel	Totalt	% andel
Totalt	1134	100,0	1396	100,0
Ingen mutasjon	1095	96,6	1355	97,1
BRCA1 mutasjoner				
1675delA	11	1,0	12	0,9
3347delAG	10	0,9	1	0,1
1135insA	5	0,4	7	0,5
816delGT	5	0,4	2	0,1
3297G>T	3	0,3	5	0,4
2470del7	2	0,2	4	0,3
3203del11	1	0,1	1	0,1
4864delA	1	0,1	Satt opp	
1191delC			1	0,1
BRCA2 mutasjoner				
3036delACAA	1	0,1	3	0,2
4075delGT	Satt opp		4	0,3
4088delA	Satt opp		1	0,1

søk etter en ukjent mutasjon, (i familier hvor vi har mistanke om bryst- eller eggstokkreft på grunn av flere tilfeller i familien), så finner vi mutasjon ved sekvensering av *BRCA1* hos 1,5 prosent av de undersøkte. For *BRCA2* er tallet 3-6 prosent. Ved en MLPA-analyse som omfatter begge disse genene, så finner vi 1,5 prosent. Det betyr at hos dem hvor vi har mistanke om arvelig bryst- og eggstokkreft, og som ikke har noen av founder-mutasjonene (de er undersøkt først), så er det mellom 6 og 9 prosent som vil ha en mutasjon i *BRCA1* eller *BRCA2*.

Noen ord om MPLA-teknikken: Nå vi sekvenserer, så viser analysen normalt resultatet av sekvensering av to genstrenger. Hvis du mangler fullstendig den ene genstrengen, så vil du ikke kunne oppdage det med en sekvensering. Da er det man bruker MPLA-analyse, som (minst) har en probe i alle de delene av genet som koder for aminosyrer. Det er også andre teknikker enn de nevnte som brukes, man kan for eksempel bruke screeningsteknikker før man sekvenserer, for å velge ut de områdene hvor det er mistanke om at det er en mutasjon. Men til syende og sist så er man nødt til å sekvensere hvis man finner noe unormalt ved slike screeningsteknikker.

Hva bør det testes for?

Hvilke mutasjoner bør inngå i en test som tilbys alle de med brystkreft eller eggstokkreft? Bør vi utvide denne hurtigtesten? Bør vi teste for færre enn de som er med i testen slik den er nå? I Norge er det påvist omtrent 100 antatt sykdomsgivende mutasjoner i disse to genene.

Spørsmålet er om det er mulig å teste for alle disse? Svaret er ja: vi kan for eksempel bruke chip-teknologi. Vi lager da en chip som tester for alle mutasjonene som vanligvis blir oppdaget ved sekvensering, og kjører en MLPA-analyse i tillegg. Så det er fullt mulig – spørsmålet er om det vil hjelpe så mye.

De fleste av disse 100, kanskje 70-80 av dem, har vi sett bare i én familie. Å teste alle som får brystkreft for alle mutasjoner som noen gang er sett i Norge, vil ikke nødvendigvis hjelpe oss med å påvise så veldig mange flere. Og hvis vi utvider hurtigstesten, så må vi huske på at det bare er de fire hyppigste founder-mutasjonene som er undersøkt spesifikt med tanke på risikoen for sykdom hos de som har mutasjonen. Er det da greit å bruke det samme risikotallet for de mutasjonene som kun er sett i én familie? Etter min mening er det ikke det, til det har vi for lite kunnskap.

Et annet spørsmål jeg stiller meg, er om risikoen for sykdom er den samme i alle familier som har den samme mutasjonen? Fordi de fleste founder-mutasjonene er godt undersøkt, så føler jeg meg rimelig trygg på at vi her har påvist godt nok at risikoen er rimelig høy (for noen av dem har vi 2-300 påviste mutasjonsbærere). Dersom vi finner en mutasjon i kun én familie, så synes jeg ikke at den dokumentasjonen er god nok til å tilby den som en test til alle som får bryst- eller eggstokkreft.

Det er forskjellige typer mutasjoner som vi antar ødelegger BRCA-proteinet. Varianter som forårsaker rammeskift, stopp-mutasjoner spleisevarianter, store delesjoner eller duplikasjoner, vil med høy grad av sannsynlighet ødelegge proteinet, og gi en betydelig risiko for sykdom. En mutasjon av en slik type som er sett i mange familier før, gir rimelig sikre risikoestimer. Men med nye mutasjoner som er spesifikke for en familie, er det vanskeligere å uttale seg sikkert om risiko for sykdom hos friske mutasjonsbærere.

Forøvrig så er det publikasjoner som viser at kreftrisikoen ikke er lik for alle mutasjoner. For brystkreft øker risikoen ”utover” i *BRCA1*-genet, slik at mutasjoner som sitter sent i genet gir en høyere risiko for brystkreft. For eggstokkreft ser det ut til at det er de mutasjonene som sitter midt i genet som gir høyere risiko for eggstokkreft. Det er altså en viss variasjon i hvor høy risikoen er, i forhold til hvor mutasjonen finnes i genet. En polsk studie viste også at en bestemt mutasjon i *BRCA1* ga en høy risiko for eggstokkreft, mens

den ser ikke ut til å gi en høy risiko for brystkreft i det hele tatt. Dette var til tross for at det var en trunkerende mutasjon, som man oftest antar gir en sikker høy risiko for begge kreftformer.

Et vesentlig spørsmål er om familier som får påvist en kjent BRCA-mutasjon som følge av dette nye tilbudet vi i dag snakker om, og som for eksempel ikke har noen opphopning av kreft i familien, har en lavere risiko enn de familiene som vi så langt har jobbet med, hvor det er mange som har kreft i familien. Vi kan også se på det slik: Vi har totalt sett ca 25 000 gener som koder for proteiner, og i disse vil det sitte hundrevis av varianter som kan påvirke risiko, både negativt og positivt. Hvis vi har en mutasjon av den typen som gir et prematurt stoppkodon f.eks i *BRCA*-genet så regnes det som alvorlig. Hvis vi i tillegg har arvet ”uheldige” varianter i andre gener, så kan vi tenke oss at denne personen vil kunne ha en høyere risiko for kreft – altså en høyere multifaktoriell bakgrunn. På den andre siden kan en annen person med den samme mutasjonen ha en gunstig multifaktoriell bakgrunn. Hun kan ha arvet genvarianter som faktisk beskytter mot kreftutvikling. Det er også mange genvarianter som er helt nøytrale. Det er internasjonale studier som arbeider med å kartlegge disse andre genvariantene og miljøfaktorene som påvirker risikoen for kreft, for de som har en mutasjon i *BRCA1* og *BRCA2*.

Vi har gode generelle risikotall når det gjelder mutasjoner i *BRCA1* og *BRCA2*-genene. Ved en metaanalyse ser man på flere studier som har undersøkt risiko for dem med mutasjon i *BRCA1* og *BRCA2*. I en publisasjon fra 2003 fant man at livstidsrisikoen for brystkreft ved fylte 70 år er omtrent 65 prosent ved *BRCA1*-mutasjon og 45 prosent ved *BRCA2*-mutasjon. Dette er høye risikotall. Samme risiko for eggstokkreft ved 70-årsalder er 39 prosent ved mutasjon i *BRCA1* og 11 prosent ved mutasjon i *BRCA2*. Generelt er risikoen for eggstokkreft altså lavere ved mutasjon i *BRCA2* enn i *BRCA1*. Det skal sies at i denne studien, hvor de undersøkte slektninger til personer som hadde fått kreft, så selekterte man dem riktignok ikke på basis av at de hadde en familiehistorie med mange med bryst- og eggstokkreft. Men halvparten ble likevel selektert på bakgrunn av at de hadde en alder under 50 år ved diagnose. Det er en faktor som vil kunne gi et noe for høyt risikoestimat.

Risiko for sykdom er altså ikke 100 prosent hvis du har mutasjon i et av disse genene. Det er vår intensjon å

forsøke å redde liv og bidra til bedre livskvalitet. Det er på den ene siden av vektskålen. Men hvis vi går for aggressivt til verks med våre tilbud om testing, og tester for ekstensivt, så vil kanskje kostnaden bli for stor. Det kan være at flere egentlig har en lavere risiko enn det vi forespeiler dem, og de kan få fjernet sine bryst- og eggstokker unødig – de ville aldri fått kreft uansett. Disse tingene må man tenke på, når man vurderer å tilby slik testing. Videre så kan vi skape unødig engstelse for folk, ved å fortelle dem om høy risiko for alvorlig sykdom.

Jeg mener at hurtigtesten er egnet til formålet, når vi tilbyr en test for mutasjoner i BRCA-genene som gir høy risiko for å utvikle kreft. Men, etter min mening må mutasjonene som skal inngå i testen være godt undersøkt i mange familier. Både de som tar testen og de som tilbyr testen må vite at testen ikke påviser alle mutasjoner i BRCA1 og BRCA2. Den oppdager ca to tredjedeler av alle genfeil i den norske populasjonen. Derfor må de som har kontakt med pasientene uansett henvise til genetisk avdeling for videre undersøkelse og tilbud om full sekvensering av begge genene, dersom det er spesifikk mistanke om at arvelig kreft foreligger. Jeg mener at for hver mutasjon i testen, så må det foreligge dokumentasjon når det gjelder forekomsten av mutasjonen og om risikoen for å utvikle sykdom. Dokumentasjonen må i hvert fall være så god som mulig og vi må ha den på plass før testen tilbys til alle med bryst- og eggstokkreft. Medisinsk-genetisk avdeling og laboratoriene kan samarbeide om å skaffe slik dokumentasjon. Som nevnt, forskning viser at samme mutasjon kan gi ulik risiko i ulike familier basert på den totale genvariasjonen som personene i familien har. Her må det gjøres mer forskning, og vi i Norge kan, med våre foundermutasjoner, svare på det spørsmålet. Jeg mener derfor at man parallelt med oppstart av testtilbud til alle med disse kreftformene bør sette i gang forskning, evaluere tiltaket kontinuerlig og forsøke å gi svar på de tingene som vi ennå ikke har helt klarhet i.

Spørsmål fra salen etter innlegget.

Sissel Rogne: Forsto jeg deg helt korrekt når du sier at kun de fire viktigste variantene på de to listene fra Haukeland og Radiumhospitalet har kjent penetrans? Og i tillegg kan dette variere mellom familier?

Torunn Fiskerstrand: Ja, i publikasjonen av Møller et. al. (2003) har de undersøkt penetransen for de fire viktigste foundermutasjonene. Da har de talt opp hvem som har mutasjonen, hvem har den ikke, hvor gamle de er og så videre. Dette er gjort for de fire mutasjonene, men ikke for de andre foundermutasjonene som er med i testene. Dette kan forsvares, for vi har stort sett jobbet med familier hvor det er flere med bryst- og eggstokkreft, slik at det er en høy mistanke om at vi skal finne en sykdomsgivende mutasjon i ett av disse genene. Hvis vi finner en sekvensvariant, og den finnes hos alle som er syke i familien, så støtter dette at sekvensvarianten gir høy risiko for sykdom.

Sissel Rogne: Er det to hurtigtester, i og med at listen over mutasjoner det testes for på Haukeland og Radiumhospitalet er forskjellig?

Torunn Fiskerstrand: Ja, sammensetningen av testene er noe forskjellig og det er ikke samme teknikk som brukes. Radiumhospitalet tester også for noen flere mutasjoner enn Haukeland, men de mutasjonene de har ekstra er ikke sett hos veldig mange familier. Det er altså ikke mye mer man oppdager, ved å teste for dem. Igjen er spørsmålet om vi skal ta for oss alle 100 mutasjonene som er sett hos norske pasienter i disse to genene? Det er ikke noe stort poeng mener jeg, for man vil ikke finne veldig mange flere ved å gjøre det.

Stein Kaasa: Jeg har et spørsmål som går på dette med estimatet for livstidsrisiko for de forskjellige kreftformene. Hva med totaldødelighet og totalmorbiditet? Burde man ikke sett på det, istedenfor livstidsrisiko for å få kreft?

Torunn Fiskerstrand: Det synes jeg er et godt poeng. Det viser at innenfor dette feltet, så har man kanskje hatt litt tunnelsyn i forhold til de tingene man er vant til å jobbe med, slik som livstidsrisiko. Hvis vi skal gå ut og tilby en test til en populasjon hvor de fleste har en multifaktoriell sykdom, og ikke en sykdom som skyldes én alvorlig genfeil, så er det viktig å se på hvordan vi måler risiko. Det er mitt håp at vi i hvert fall skal, dersom Helsedirektoratet bestemmer seg for å gjøre dette, tenke på hvordan man kan designe fornuftige studier i tilknytning til testingen.

Kostnad-nytte-betraktninger

Erik Nord

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Dette temaet er en spennende utfordring for en økonom. Det jeg har gjort, er å se på rapporten som foreligger om dette (rapport fra en arbeidsgruppe avgitt til

Helsedirektoratet 13. juni 2008), og en artikkel som foreligger om kostnad-effekt-analyse av forebyggende inngrep (Norum J. et. al., European Journal of Cancer, 2008).

Jeg føler at det er en god del som er usikkert med selve de medisinske dataene, og jeg skjønner at det er ikke bare jeg som føler det slik.

For å begynne kvalitativt, så er det slik at her er det en rekke forskjellige grupper som opplever ulike virkninger. Noen har fått diagnostisert kreft og sier nei til tilbudet om testing. De lurer kanskje på om de valgte riktig. Noen sier ja til test, og får positivt svar, men velger ikke å få utført et inngrep. Skal de informere slektninger? Hvilken angst kan de føle? Figuren under viser de andre gruppene jeg tenker på.

Grupper med ulike virkninger

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| a. Kreft, nei til test. | Rett valg? |
| b. Kreft, positiv test, ikke inngrep. | Informere?
Angst? |
| c. Kreft, positiv test, inngrep. | Tap av livskvalitet? |
| d. Frisk, nei til test. | Angst? Rett? Informere? |
| e. Frisk, positiv test, ikke inngrep. | Angst? Rett? Informere? |
| f. Frisk, positiv test, inngrep. | Tap av livskvalitet? |

Det er behov for å se nærmere på hva som skjer i hver av disse gruppene: hvilke former for livskvalitetstap og problemer som skapes. Så vidt jeg kan se, vet man for lite om dette.

Det jeg vil konsentrere meg om, gjelder en analyse på én av disse undergruppene ('f'). Dette er de som er friske, men som får en positiv test og velger å få utført et inngrep.

Det er snakk om å utføre rundt 3200 tester årlig, og man anslår at man vil finne rundt 60 positive blant de som har utviklet sykdom. I tillegg kommer rundt 20 familiemedlemmer som tester positivt. Det er åpenbart uenighet om effekten av inngrep for egg- og brystkreft, så jeg har tentativt ført opp at dødeligheten i utgangspunktet er veldig høy, i størrelsesorden 70-90 prosent, og at inngrepet bringer dette veldig ned. De eksakte tallene er ikke avgjørende for det jeg skal si.



Hovedtall i det foreslåtte programmet

Ca 3200 testes årlig	
Ca 60 + 120 tester positivt	
PMB/PBSO reduserer dødelighet fra ca 70-90 % til <10 %	
I gjennomsnitt vinner opererte mutasjonsbærere ca 20 leveår hver.	
Helsevesenets kostnad inkl testing hvis 100 friske opereres:	
Utlegg	15-20 mill kr per år
Nettokostnad (gitt seinere besparelser):	10-15 mill kr per år
Utlegg per person (nå):	ca 170.000 kr
Nettokostnad per person (over tid):	ca 120.000 kr
Nettokostnad per leveår:	6.000 kr
Nettokostnad per diskontert leveår:	20.000 kr
Fremtidige produksjonsgevinster:	
Per person, diskontert:	500.000 kr.
For samfunnet:	50 mill kr per år

Det står i artikkelen til Norum et. al. at det vinnes i gjennomsnitt 20 leveår vunnet, for mutasjonsbærere som tar imot begge inngrepene (testing og operasjon).

Jeg skal gå nærmere inn på ett eksempel. Det er uklart hvor mange som vil si ja til et inngrep etter positiv prøve, men vi kan tenke oss et program som (av disse 180 (60 pluss 120) som tester positivt) omfatter 100 i utgangspunktet friske familiemedlemmer. Ut fra anslagene til Norum et. al. finner man at utleggene til det offentlige som gjennomfører dette, inklusive kostnaden med å finne frem til disse individene, ligger på 15-20 millioner

kroner pr. år. Det er slik at når man finner frem til dem, og de tar imot inngrep, så vil senere behandling av kreft spares. Innsparingen ligger i samme størrelsesorden som det opprinnelige utlegget, men fordi den ligger så mye lenger frem i tid, kommer den til å veie mindre tungt. Vi økonomer snakker om diskontering; hvis du må betale én million kroner om 10 år, så er det *atskillin* mindre enn å måtte betale det samme nå. Vi trenger kanskje bare å sette av 500 000 kroner i år, så har vi én million om 10 år.

Dette vil bli en netto kostnad på offentlige budsjetter som man kan si ikke er all verdens stor. Regner man dette pr. person så blir det omtrent 170 000 kroner hvis man ser på selve utlegget, og nettokostnaden, altså med fradraget for disse fremtidige besparelsene, er nede i 120 000 kroner pr. år. Jeg vil si at dette er ikke store penger – det er som småpenger å regne, når vi snakker om å avverge veldig prematur død. Helsedirektoratet opererer til sammenligning med at verdien av et spart statistisk liv er på 15 millioner kroner.

Ser vi på leveår, og tar hensyn til at det er omtrent 20 år i gjennomsnitt som spares, så spares det 6000 kroner i kostnader pr. leveår. Helsedirektoratet snakker om 4-500 000 kroner som en alminnelig standard for verdien av et leveår.

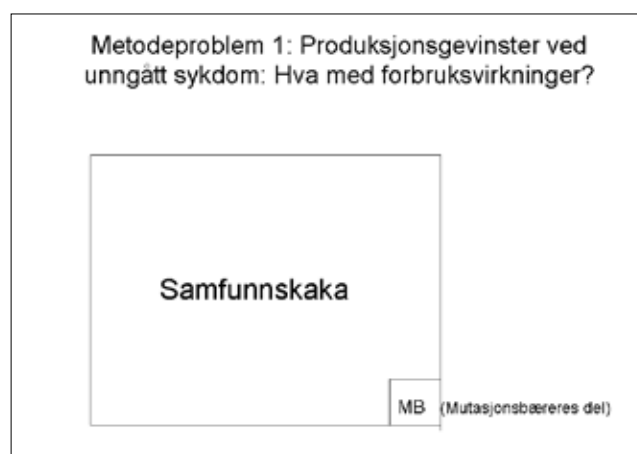
Fordi dette er personer som behandles når de er 30-35 år, og de unngår kreften når de er 55-60 år, vil altså de 20 vunnete leveårene ligge langt frem i tid. Det er vanlig da å diskontere de, og si at de ligger så langt frem at vi tillegger det mindre vekt enn de som kommer nå. Da endrer regnestykket seg litt: da blir det ikke 20 år, men 6-7 år, og da blir kostnaden pr. leveår desto høyere. Fortsatt er beløpet ikke skremmende.

Norum et. al. har også regnet på fremtidige produksjonsgevinster. Om annenhver kvinne hvis død avverges er yrkesaktiv og får 7 produksjonsår ekstra, så er det verdt ca. 500 000 kroner for samfunnet pr. person (når det diskonteres). Hvis det er 100 i året, så blir det 50 millioner kroner pr. år. I utgangspunktet har man her en analyse som sier at det er en produksjonsgevinst her som mer enn oppveier den direkte kostnaden. Norum et. al. har ikke betonet dette siste tallet, men de har det med.

Konklusjonen er at leveårsgevinsten er høy i forhold til kostnaden, og det er den Norum et. al. har regnet på.

Men, det er flere spørsmål å stille her. Nå går jeg over til noe som er litt mer av allmenn karakter. Skal vi gjøre dette med andre sykdommer også? Det er åpenbart at med teknologisk utvikling kan det bli aktuelt å analysere andre ting, hvor resultatene kanskje ikke er like gunstige som her. Da må vi i hvert fall regne riktig. Jeg skal ta dere med på tre problemstillinger i helseøkonomi. Dette diskuteres av helseøkonomer, og utgjør på et vis forskningsfronten i mitt fag.

Metodeproblem 1: Norum et. al. har – som jeg viste – regnet med produksjonsgevinster. Men hva med forbruksgevinster? Vi kan tenke oss en generasjon mennesker som gjennomlever et liv og produserer og forbruker. Stort sett forbruker de det de produserer.



Nede til høyre i figur over har vi den lille gruppen som er mutasjonsbærere. De får altså sin lille del av samfunnskaka. Vi har også en kostnad, og så oppstår det en liten produksjonsgevinst – den gevinsten er større enn kostnaden.

Disse individene som vi avverger død hos vil jo (halvparten av dem) få 7 ekstra produktive år, men det er ikke alt: alle vil få langt flere leveår, stort sett ikke-produktive år med forbruk. De vil da forsyne seg av samfunnskaka. Det blir feil å si at kostnaden oppveies av produksjonsgevinster. Når vi regner på det, er det ikke slik at vi får igjen dette her. De som kommer til å leve videre, kommer til å forsyne seg av samfunnskaka. Det vi ofrer, når vi gjør dette, er mye mer enn den opprinnelige kostnaden. I dette konkrete eksempelet er forbruksveksten langt større enn produksjonsgevinsten. Dette handler blant annet om at når vi måler nytte for en pasientgruppe i form av vunne leveår, så mener vi nødvendigvis leveår med all tilhørende aktivitet og forbruk. Hvis vi glemmer det, får vi en form for dobbeltregning. Det vunne

Forebyggende program koster, men gir produksjonsgevinst (PG) ...



.. men målgruppen øker sitt forbruk (F).



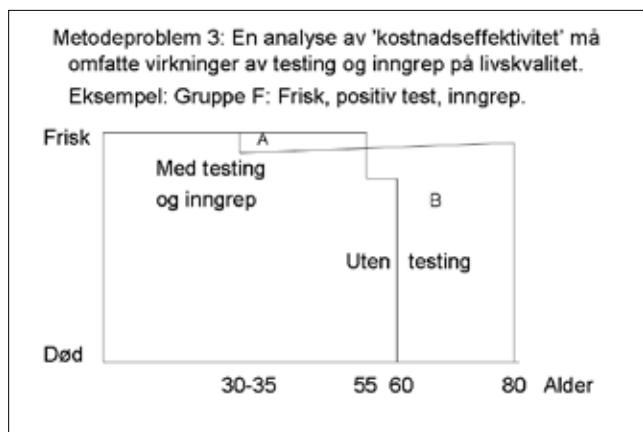
forbruket, som følger med at vi vinner leveår, det dekkes bare delvis av gruppens merproduksjon, resten tas fra samfunnskollektivet. Det utgjør en kostnad i tillegg til behandlingskostnaden. Jeg understreker at nå bare beskriver jeg hva som faktisk skjer, jeg har ikke sagt et ord om hva dette skal bety for prioriteringene. Hvilken vekt dette skal tillegges kan diskuteres. Jeg er ikke villig til å vektlegge det særlig stor vekt, men vi må ikke i et regnestykke inkludere produksjonsgevinster og se bort fra forbrukseffekter. Det har vært gjort før, og det gjøres stadig ennå, men det er ikke riktig å gjøre det.

Vi kan regne på dette, og se at reduksjonen på skattebetalernes del av kaka blir på 112 millioner kroner, altså et vesentlig høyere tall enn det som er den direkte kostnaden ved programmet. Dette er først og fremst et metodepoeng som man må ta med seg videre. I andre analyser kan det være at dette ligger mer på grensen, og man synes at effekten/nyttien forsvaret kostnaden. Noen vil si at det jo også er en stor produksjonsgevinst, men det må vi ikke tillate som argument, uten at man også ser på forbrukssiden.

Metodeproblem 2. Jeg har nå flere ganger nevnt diskontering. Det er greit nok med kostnader og penger, men jeg tror det er veldig mange som har støtt på dette i forbindelse med helseøkonomi, at man diskonterer helse-

gevinster, og synes det er rare greier. Ordet er beslektet med 'discount', som betyr 'regne som mindre enn', 'slå av på'. Poenget når det gjelder helsegevinster og andre goder, er at vi mennesker er skrudd sammen slik at det fjerne opptar oss mindre enn det nære. Vi er gjerne litt nærsynte i forhold til når vi vil ha godene våre; heller nå enn senere. Dette er en realitet vi må ta hensyn til i helsevesenet. Sett at vi får to ulike forslag om å bruke penger. Det ene er en gang-/og sykkelvei som fra og med neste år, og i de nærmeste årene fremover, årlig vil spare to liv i lokalsamfunnet. Det andre er et tiltak som koster like mye: det handler om å redusere eksponering for kreftfremkallende stoffer; det vil gi en akkurat like stor effekt, men ikke før om 10-20 år. Da har vi lett for å velge det første. Når man i helseøkonomi diskonterer i et slikt tilfelle, så er ikke det galt, for det er bare en helseøkonomisk analyse som avspeiler hvordan menneskene er skrudd sammen. Vi prøver å modellere hvordan menneskene verdsetter ting i ulike sammenhenger. I tilfellet vi diskuterer i dag, slo det meg hvor varsomme vi må være med å blindt diskontere helsegevinster. Poenget at om noe er fjernt i tid, da bryr vi oss litt mindre om det. Men når vi har testet personer, og de får påvist en stor sannsynlighet for dødelig sykdom, så er vel egentlig det problemet nesten tilstede med én gang. Man vet hvem det skal skje med – mennesket som står foran deg har plutselig fått et fatalt problem. Da er ikke jeg så sikker på at de leveårene skal diskonteres. Jeg er ikke sikker på at et tiltak for en slik person er mindre viktig enn et tiltak for en 50-åring som får påvist en svulst i brystet, og for hvem det forestående er mye nærmere. Det er min intuisjon at dette trenger vi å tenke mer over, og at vi i en helseøkonomisk analyse av denne typen ting ikke blindt må gripe til en standard diskontering.

Siste problem er at Nordal et. al. har gjort en analyse av kostnadseffektivitet med fokus på vunne leveår. Men det er klart at når vi ser på effekt av et inngrep, så er effekt mer enn vunne leveår. Det er også effekt på livskvalitet. Nå ser jeg på gruppen 'f' som jeg snakket om innledningsvis, de som altså i utgangspunktet er friske, og velger å gjøre et inngrep, så er de i en situasjon som uten dette programmet, ville leve, få en sykdomsperiode og så dø (se figur overst på neste side). Det var det de lå an til. Med programmet får de isteden en test i 35-årsalderen, og velger et inngrep, og da får de isteden leve til de blir 80 år, men med en eller annen reduksjon i livskvalitet. Hvor mye denne reduksjonen i livskvalitet er, det vet vi mindre om: det bør vi prøve å få inn. Vi kan ikke bare fokusere på leveårene, det blir en feilaktig analyse av kostnad i forhold til verdi.



Veldig kort fortalt, så finnes det metoder i helseøkonomi hvor man prøver å håndtere sanne ting. Noen av dere har kanskje hørt om målebegrepet 'kvalitetsjusterte leveår'. Jeg har laget et eksempel hvor du kan undersøke hvor stort synes folk egentlig livskvalitetstapet er, i forhold til leveår. Man kan kanskje tenke seg at en person synes det er åpenbart at man skal velge inngrepet når effekten er å kunne vinne ca. 20 år. Hva hvis effekten var å vinne 5 år? Ville hun da fortsatt ha valgt inngrepet? Vi kan stille spørsmålet med forskjellige verdier, og finne ut hvor mange år som må til, for at man skal synes livskvalitetstapet er verdt det. Finner man en verdi som skaper mye tvil, da sier du i realiteten at livskvalitetstapet for alle disse årene er omtrent like mye som leveårsgevinsten. Det er det samme som å si at hvis man vinner 20 år, så inngår det et tap. Så nettogevinsten er i realiteten ikke 20 år, men vi kan si nå at vi har regnet om livskvalitetstapet til leveårsekvivalenter, og si at et bedre estimat på verdien av tiltaket er 15 år. Da kan vi gjøre regnestykkene om igjen med kvalitetsjusterte leveår, og vi får en annen brøk. Utfallet av regnestykket vil da avhenge av hvor stort tapet er. Det må vi ha data om. Min konklusjon er at dette programmet klart er kostnadseffektivt i snever forstand, om man ser på sparte liv og vunne leveår. Men kostnadseffektivitet bør ikke regnes så snevert, det trengs data om andre virkninger, om hvor mange som kommer i de ulike gruppene 'a'-'f', og om hvor store deres respektive problemer er. Helseøkonomiske analyser er inn og ønskelig, men byr på problemer, og flerfaglighet er nødvendig i videre utredning av denne saken.

Spørsmål fra salen

NN: Hvordan vil du legge inn familier i disse modellene?

Erik Nord: Hvis du vil gjøre det kvantitativt i modellen, så må du se på livskvalitetskonsekvenser for andre i

familien. Dette er jo en årlig analyse, så man har fanget opp de som har testet positivt, men hvis man tenker på andre som skal gjøre inngrep, men som på en annen måte berøres, så kommer du fort ut i virkninger som ikke så lett lar seg tallfeste. Disse virkningene må nevnes verbalt i en oppsummering av saken.

NN: Jeg har en kommentar til dette med kostnadsanalyser. Dette er et betent område i Norge. For noen år siden var det en kollega av oss som i det offentlige rom kom inn på dette med kostnadseffektivitet, og han fikk på pukkelen av ledende politikere; de kalte han uetisk og ville ekskludere han fra den offentlige debatt. Det ble forstått som at han satte en kronepris på menneskeliv. Men hensikten med dette er å sammenligne kostnaden for ulike behandlinger opp mot hverandre, og foreta prioriteringer.

Jeg er enig i konklusjonen at dette virker kostnadseffektivt. Men hvis man ser på rikstrygdeverkets invaliditetstabell for tap av bryst og så videre, så tror jeg man må gjøre betydelige korreksjoner for reduksjonen i livskvalitet som følger ved å fjerne både bryst og eggstokker. Konsekvensene for familie er også et komplisert regnestykke, som det er blitt sagt.

Jeg har et spørsmål om dette med produksjonsgevinster. Det er min forståelse at dette ikke blir tatt inn i den typen publikasjoner, fordi det faktisk kan være uetisk. Hvis man trekker dette til sin ytterste konsekvens, så betyr det at for eksempel at når det gjelder operasjoner for dårlige hofter, så skal vi prioritere de som er yrkesaktive, og ekskludere de som ikke er det, fordi utgiften blir tilbakebetalt til samfunnet for de førstnevnte.

Erik Nord: Når det gjelder dette siste, så er det dessverre riktig at dette til dels ikke tas med i analysene. Etter min mening er det her en sammenblanding av det deskriptive og det normative. Det hører med i en økonomisk analyse å fortelle hva som skjer. Da skal man fortelle om produksjonsgevinsten og forbrukseffekten. Hva dette skal bety i prioriteringsavveiningen er en annen sak. Hvis vi ikke ønsker at eldre skal diskrimineres mot i helsevesenet, så kan vi ikke legge stor vekt på at det ikke gir en produksjonsgevinst å hjelpe dem. Man må skille mellom det deskriptive og det normative, og ofte gjøres dessverre ikke det.

Hva kan vi lære av andre land?

Anne Forus

Seniorrådgiver, Helsedirektoratet

Takk for en veldig interessant dag så langt. Jeg er en av dem i Helsedirektoratet som har jobbet en del med denne problemstillingen, og jeg synes dette møtet har vært utrolig spennende og nyttig for den prosessen som vi nå er inne i.

Jeg er blitt bedt om å samle informasjon om hvordan gentesting for bryst- og eggstokkreft organiseres i andre land. Det som er min oppgave her, er å formidle denne informasjonen til dere. Jeg har også selv noen spørsmål.

Vi kan stille spørsmål om hvorfor det er relevant å se på hva som gjøres i andre land. Andre land har jo ikke samme befolkningssammensetning som oss, og vi har i dag lært en god del om at de mutasjonene vi ser i Norge, og i den etnisk norske befolkningen, ikke nødvendigvis er relevante for andre befolkninger. Vi har en spesiell situasjon i Norge, med foundermutasjoner, altså mutasjoner fra felles stamfedre og stammødre som fikk disse genfeilene for mange år siden. Disse personene har fått mange etterkommere, slik at vi i dag finner foundermutasjonene i mange familier. Det er ikke alle land som har slike foundermutasjoner, men det er noen.

I hvilke situasjoner kan andre lands kriterier for å tilby gentest likevel være relevante?. Er de relevante hvis vi velger å teste alle? Kan vi lære noe om hva vi kan vektlegge - i tillegg til familiehistorie - når vi skal se på risikoen for en gitt mutasjon? Eller er andre lands kriterier bare relevante hvis vi skal finne bedre og mer presise kriterier enn de vi bruker i dag, uten at vi tester alle?

Jeg har hentet inn informasjon fra 8 land i Norden og Europa: Danmark, England, Finland, Frankrike, Island, Nederland, Sverige og Tyskland. Ingen av disse landene har et systematisk tilbud om gentesting for alle med nylig påvist bryst- eller eggstokkreft.

Noen av disse landene har foundermutasjoner. Island har to foundermutasjoner som det blir testet for, men tilbud om test gis ikke til alle pasienter med bryst- eller eggstokkreft. I Sverige finnes en foundermutasjon - i

Göteborgsområdet - men der får heller ikke alle med bryst- og eggstokkreft tilbud om gentest.

Jeg har sett litt på hvilke kriterier som brukes for å vurdere risiko ut fra familiehistorie i de forskjellige landene. Hvis det er påvist mutasjon i *BRCA1* eller *BRCA2* i

familien så er det en risikofaktor. Det er ingen forskjell i hvordan de ulike landene vurderer dette.

Så er det dette med forekomst av kreft i familien: Her er det noe variasjon i hvordan man vurderer at forekomsten av kreft i familien er slik at den tilsier at sykdommen kan være arvelig. Det kommer jeg tilbake til. Jeg har også sett på om de ulike landene bruker andre kriterier enn familiehistorie for å vurdere om kreftsykdommen kan være arvelig.

I Norge har jeg forstått at det er disse kriteriene som brukes:

- to eller flere førstegradsslektninger med brystkreft før 50 år. Dette kan for eksempel være to søstre eller mor og datter.
- flere tilfeller av brystkreft i familien. Dette er et fleksibelt kriterium, og det dekker sannsynligvis mange av familiekriteriene som brukes i andre land
- både brystkreft og eggstokkreft i familien
- flere tilfeller av kreft hos andre- eller tredjegrads-slektninger på farssiden.

I høringsrunden kom det også noen forslag på nye kriterier som kan brukes for å vurdere gentest. Det kom forslag om å gi tilbud om gentest til alle pasienter med brystkreft før de fyller 50 år eller kreft i begge brystene samtidig. Dette henger sammen med at debutalderen for arvelig brystkreft gjennomsnittlig er lavere enn andre tilfeller av brystkreft, og at påvisning av kreft i begge brystene samtidig er en (sterk) indikator for



arvelig brystkreft. . Det kom også forslag om å gi tilbud om gentest til alle med eggstokkreft. Dette har å gjøre med at forekomst av mutasjoner hos pasienter med eggstokkreft er høyere enn hos de som har brystkreft, om jeg har forstått det rett.

Jeg skal nå gå igjennom de kriteriene som brukes i de andre landene.

I Danmark tilbys gentesting basert familiehistorien etter kriterier som er veldig like de kriteriene vi bruker i Norge:

- to førstegradsslektninger som har fått eggstokkreft
- to førstegradsslektninger med brystkreft før 50 år

Andre kriterier, og det er kanskje det mest interessante i denne sammenhengen:

- pasienten har brystkreft og er < 40 år
- pasienten har (hatt) både bryst og eggstokkreft
- når det er mistanke om arvelig kreft selv om ingen av kriteriene ovenfor slår til. Jeg vil anta at familiehistorien spiller inn her.

I England er det utarbeidet veldig detaljerte kriterier. Det som vi hos oss kaller 'flere tilfeller av kreft hos familien' er her stykket opp:

- to/tre første eller andregradsslektninger som har fått brystkreft før 50/60år
- fire slektninger med brystkreft, og minst en av dem er førstegradsslektning
- en slektning med eggstokkreft og en/to første eller andregradsslektning med brystkreft før 50/60år
- to tilfeller av eggstokkreft i familien
- en førstegradsslektning med bilateral brystkreft før 50 år
- en første eller andregradsslektning med bilateral brystkreft, og en med brystkreft før 50 år

Det er også flere kriterier, som går på mannlige brystkreft eller opphoping av kreft på fars side. I England benyttes også en risikovurderingsmodell for å se på risiko for brystkreft. Familiehistorien spiller åpenbart en rolle her. Hvis pasienten ut fra modellen har mer enn 8 prosent risiko for å få brystkreft i alderen 40-49 år, eller en livstidsrisiko på over 30 prosent, så skal man se bort fra andre kriterier, og tilby gentest . Videre tilbys gentest til alle personer med jødisk avstamning som har brystkreft i familien, og det har nok å gjøre med foundermutasjoner i denne befolkningsgruppen.

I Finland er tilbud om gentesting også basert på familiehistorie. Kriteriene ligner på de som anvendes her i Norge :

- tre eller flere første- eller andregradsslektninger med brystkreft
- to førstegradsslektninger med brystkreft, og en er under 50 år, har bilateral kreft eller er en mann
- pasienten har en førstegradsslektning som har fått brystkreft før 40 år, eller bilateral brystkreft før 50 år

Gentest tilbys også til pasienter som har hatt både bryst- og eggstokkreft, uavhengig av familiehistorie.

I Frankrike baseres også gentesting på kriterier som ligner på våre:

- to førstegradsslektninger med brystkreft
- flere tilfeller av kreft i familien

De er også spesielt oppmerksomme på mistanke om kreft som nedarves fra farssiden. Andre kriterier som brukes er:

- brystkreft før 33 år
- kreft før 40 år, jeg antar det er eggstokkreft
- bilateral kreft

Då langt ser vi at det er en del kriterier som går igjen i de ulike landene, men som jeg er litt usikker på om blir brukt i Norge. Det gjelder blant annet tilbud til alle pasienter under en viss alder, og pasienter med kreft i begge brystene samtidig

Av de landene vi har fått informasjon fra, er det kanskje Island som ligner mest på oss. De har to foundermutasjoner som det testes for.

Befolkningen på Island er kanskje en av de befolkningene i verden som har fått sin genetikkk mest grundig kartlagt. Det finnes store databaser på Island, som forteller om befolkningens genetikkk. Island har ikke systematisk tilbud om gentesting til alle med påvist bryst- eller eggstokkreft. Jeg vet at de diskuterer de kriteriene de bruker nå, og om de skal gjøre noe annet i fremtiden. Så langt er det dette de forholder seg til:

- minst en førstegradsslektning som fikk bryst- eller eggstokkreft før 40 år
- bryst og eggstokkreft på samme side i familien
- to andregrads slektninger eller en første og en andregradsslektning som fikk kreft før 50 år
- tre første -eller andregrads slektninger med kreft
- en førstegrads slektning med bilateral kreft

- en mannlig slektning med brystkreft
- uvanlig mange krefttilfeller i familien (bryst/eggstokk, bryst/prostata, bryst/pankreas).

De ser altså ikke bare på brystkreft, men på kombinasjonen bryst/prostata, og bryst/pankreas. Jeg tror dette har å gjøre med at de genene som disponerer for brystkreft også kan ha betydning for de andre kreftformene.

Andre kriterier som brukes er:

- pasient med bryst- eller eggstokkreft før 50 år. Legg merke til at dette er det samme som ble foreslått i vår høringsrunde
- annen mistanke, for eksempel om kreftsyndrom

Dette siste kunne også vært plassert under familiehistorie, for det er snakk om å finne ulike typer kreft i samme familie, der en vet at genfeilen kanskje disponerer for ulike typer kreft: den ene kreftformen kan være vanlig, men de andre kan være mer sjeldne kreftformer.

I Nederland benyttes disse kriteriene:

- en førstegradsslektning som fikk brystkreft før 35 år
- to eller flere førstegradsslektninger med brystkreft før 50 år

Nederland bruker også ulike kombinasjoner av bryst eller eggstokkreft blant relativt nære slektninger før 50 år:

- eggstokkreft og brystkreft før 50 år på samme side i familien, eller hos samme person
- bror eller far med brystkreft og søster med brystkreft

Andre kriterier:

- pasienten er < 40 år

- pasienten har avansert brystkreft ved diagnose

I Tyskland er det blant annet disse kriteriene som anvendes:

- førstegradsslektning fikk brystkreft før 30 år
- førstegradsslektning med bilateral brystkreft eller eggstokkreft før 40 år
- førstegradsslektning med både bryst- og eggstokkreft
- mann med brystkreft i familien

Andre kriterier:

- pasienten er < 30 år
- pasienten har bilateral brystkreft eller eggstokkreft og er < 40 år
- pasienten har (hatt) både bryst- og eggstokkreft

Når det gjelder Sverige, så er informasjonen satt sammen fra kriterier som blir brukt i Göteborg og Lund. Jeg fikk ikke kontakt med fagmiljøet, så jeg må ta et lite forbehold her.

- to eller flere første- eller andregradsslektninger med brystkreft
- brystkreft over flere generasjoner
- tre tilfeller av bryst- eller eggstokkreft i to generasjoner, og minst en person ble syk før 50 år
- to tilfeller av bryst- eller eggstokkreft, hvor en person ble syk før 40 år

Andre kriterier:

- bilateral brystkreft
- brystkreft før > 30 år
- eggstokkreft før > 40 år
- pasienten har (hatt) bryst- og eggstokkreft



- brystkreft hos en mann
- eggstokkreft med spesiell histologi

Jeg har lyst til å referere til en artikkel fra Polen. Jeg fikk dessverre ikke respons fra de polske kontaktpersonene. Det var litt synd, for jeg har hørt at Polen er et av de landene hvor befolkningen likner vår, så det ville vært interessant å se hva de gjør der. Jeg fant en artikkel fra Polen fra 2006, hvor de har testet over 4000 kvinner som har fått brystkreft før 51 år. De har sett på forekomst av tre founder-mutasjoner i *BRCA1* hos disse kvinnene. Resultatene viser en ganske høy forekomst: 5,7 prosent av de 4000 kvinnene under 51 hadde mutasjon. Blant de som fikk kreft før 40 år var det 9 prosent som hadde mutasjon. Blant de som hadde en spesiell form for histologi på brystkreften - medullær eller atypisk medullær histologi - hadde 28 prosent *BRCA1* mutasjon. Blant de som hadde kreft i begge brystene, hadde 29 prosent mutasjon. Blant kvinner med opphoping av kreft i familien hadde 13 prosent mutasjon.

Jeg har nå gått igjennom mye, og så er spørsmålet om vi har noe å lære av dette. Jeg spurte tidligere om dette er relevant bare hvis vi skal se etter andre måter å forbedre tilbudet på uten å teste alle, eller om dette også er relevant hvis vi skal teste alle.

Slik jeg ser det, finnes det kanskje noen kriterier under familiehistorie som ikke nødvendigvis er dekket av de kriteriene vi anvender i Norge nå. Hvis vi ikke skal teste alle, kunne vi gå gjennom de kriteriene vi bruker for å

vurdere familiær risiko, og se om vi har med alt som er relevant. Vi kan så vurdere om vi bør spesifisere eller utvide de kriteriene vi har.

Vi også sett at det faktisk er en del kriterier, i tillegg til familiehistorie, som kan si noe om risiko for arvelig kreft. Vi kan for eksempel vurdere å tilby gentesting til alle pasienter som får kreft i ung alder – spørsmålet er hvor vi skal sette aldersgrensen. Vi kan også vurdere de andre kriteriene, for eksempel kreft i begge brystene eller både bryst- og eggstokkreft, avansert brystkreft ved diagnose, eller svulster med spesielle histologiske kjennetegn.

Vi kan i tillegg vurdere å tilby gentesting til alle menn med brystkreft, og vi kan vurdere å gi tilbud til alle med eggstokkreft.

I Helsedirektoratet er vi nå inne i en prosess hvor vi skal ta stilling til hva som bør gjøres. Selv om jeg nå har relatert disse oppsummeringene til en situasjon der vi kanskje ikke skal teste alle, er det ikke dermed sagt at det er det som blir vår konklusjon. Men jeg synes det er relevant å spørre om en innføring av noen, eller alle, de kriteriene som har vært nevnt, kan være et alternativ til å tilby gentesting til alle pasienter. Det lar jeg være et åpent spørsmål. En annen ting er at det å vurdere disse tilleggskriteriene for at kreften kan være arvelig, også kan ha betydning når en for eksempel skal vurdere gjennomslagskraft eller risiko forbundet med nye mutasjoner. Dermed kan nye kriterier også være relevante i en situasjon hvor vi velger å tilby gentest til alle.

Innlegg til debatt - I

Astrid Stormorken

Oslo Universitetssykehus avd. for medisinsk genetik

De siste 10 årene har mitt hovedarbeidsfelt vært arvelig kreft og jeg har snakket med mange familier med arvelig bryst- og eggstokkreft.

Hvis vi ser bort fra prenatalvirksomheten i vår avdeling, er kreftpasienter og friske slektninger fra familier med krefttilfeller den største pasientgruppen vi har. Antall henviste, veiledede og gentestede pasienter innenfor denne gruppen har økt dramatisk de siste årene. Antall kvinner med brystkreft som ønskes testet for de vanligste BRCA-genfeilene, med hensyn til behandling, har økt. Antall friske kvinner som er henvist med spørsmål om profylaktisk ooforektomi har også økt. Noe av økningen skyldes nok allment mer informasjon og større mediedekning. Det gir økt kunnskap, også om muligheten for genetisk veiledning og utredning. Jeg tror at mange pasienter, men også leger og andrehelsearbeidere, oppfatter genetisk veiledning og testing som en del av det generelle helsetilbudet. I praksis betyr det at deler av tiltaket som vi diskuterer her i dag allerede er i gang.

Vi har en økning av både pasienter henvist til utredning og blodprøver sendt til laboratoriet, fra kreftsenteret, allmennleger, gynekologer og andre spesialister. Det som er betenkelig, er at pr. i dag vil det være slik at pasienter – nå snakker jeg om de som har bryst- eller eggstokkreft, ikke familiene ellers – vil være prisgitt hvor de bor, hvilken behandlende lege de har, og hvilket sykehus de er på, med tanke på hvilket tilbud de får. Mitt inntrykk er at kreftsenteret på Ullevål er flinke til å henvise til oss – de er opptatt av problemstillingen. Forhåpentligvis er det slik andre steder også, men det kan være forskjeller. Jeg tenker at tiltaket som er ute på høring, hvis det blir gjennomført, vil være en mulighet for å legge til rette for lik behandling. Et tilbud bør være landsdekkende. Dette medfører behov for flere tilførte ressurser, men jeg skal ikke gå inn på det her.

Som det har vært diskutert i dag, er det viktig at hurtigtesten bare inkluderer mutasjoner som man er sikker på betydningen av. Hvis tiltaket igangsettes, er det viktig at

pasienter som har familiehistorie i tillegg, eller som får påvist mutasjon, henvises til genetisk avdeling for videre oppfølging.

Når det gjelder de affiserte, og test for å få svar så fort som mulig i forhold til behandling, ser jeg nytten av det. Jeg tror det er hensikts-

messig at behandlende lege, altså gynekolog, kirurg og så videre, som informerer pasienten om diagnosen, også informerer om og rekvirerer testingen for at man skal kunne få svar raskere.

Jeg synes det har vært mye fokus på at dette ikke bare er en diagnostisk test, men at det også er en prediktiv test: Hvis man har brystkreft, så tester man prediktivt på eggstokkreft og motsatt. Jeg reagerer på dette, for hvorfor skal man være så opphengt i denne problemstillingen akkurat når det gjelder bryst- og eggstokkreft? Jeg kan nesten ikke komme på én eneste såkalt diagnostisk genetisk test som ikke har et prediktivt element i seg. Vi maser ikke med at nevrologer og barneleger skal henvise pasienter til oss, når det gjelder tester som vurderes å være diagnostiske, f.eks. nevrofibromatose, Marfan syndrom, Huntington sykdom eller Dystrofia myotonika. Selv om det også her vil være et prediktivt element. Det er et tankekors, når vi ser fokuset på denne problemstillingen i forbindelse med bryst- og eggstokkreft.

Jeg synes også at det har vært mye fokus på retten til ikke å vite. Det har kanskje gått på bekostning av at det også er en rett til å vite. Det er dokumentert at pasienter tåler å vite, at de benytter seg av tilbudet, og at de vil ha det. Jeg sier ikke at det ikke er viktige problemstillinger, og jeg er enig i at vi diskuterer det. De forebyggende tiltakene og testingen er dramatisk, men det er også dramatisk å få kreft.



Innlegg til debatt - II

Ketil Heimdal

Avdeling for medisinsk genetik, Rikshospitalet og leder av Norsk Forening for medisinsk genetik

Jeg skal ikke si så mye om etikk direkte, men mer om det som kan kalles den indirekte etikken. Spørsmålet er: Hvis vi nå velger å gjøre BRCA-testing av alle bryst- og eggstokkreftpasientene, og ressursene ikke finnes på de medisinsk genetiske avdelingene, hva må vi da velge bort?

Medisinsk genetik er en todelt spesialitet som delvis driver med klinisk genetik, og delvis med laboratoriegenetik. Vi driver genetisk diagnostikk, tolker gentester, driver genetisk veiledning, og organiserer oppfølging av personer og familier med genetisk sykdom. Vi er også, håper og tror vi, nummeret før vi skal begynne med behandling av genetiske sykdommer, hvorav arvelig kreft bare er én.

Volummessig utgjør arbeidet på de medisinsk genetiske avdelingene (omtrentlige tall) en tredjedel kreftgenetik, en tredjedel genetiske sykdommer hos fosteret (det som kalles prenatalgenetik), og resten er de sjeldne genetiske sykdommene. Mange av de siste er enkeltgenesykdommer og kromosomsykdommer. Det er mange tusen ulike genetiske sykdommer. Det er en stor grad av spesialisering hos de personene som driver i medisinsk genetik. Det er ikke slik at noen driver med alt. Man er hovedsakelig laboratoriegenetiker, hovedsakelig en som stiller med sjeldne genetiske sykdommer, eller hovedsakelig en som stiller med kreftgenetik. Vi opplever en stor suksess både når det gjelder etterspørsel etter medisinske genetiske tjenester, og tilbudet fra helsevesenet er også økende: Utviklingen innen medisinsk genetik og molekylærbiologi har gitt oss mange flere muligheter til å hjelpe mange flere. Vi drukner i forespørsler som er helt adekvate, hvor folk ønsker vår hjelp til å utrede genetiske sykdommer. Vi kunne ha økt tilbudet, som resten av helsevesenet, hvis vi hadde fått ubegrensede ressurser. Men vi er ikke i nærheten av å dekke den forventningen som befolkningen har til et genetisk helsevesen. Vi kan altså gjøre så mye mer nå enn for 10-15 år siden, men forventningsgapet (gapet mellom det folk forventer og tilbudet av genetiske tjenester) er økende.

Medisinsk genetik er Norges minste spesialitet. Det er genetiske avdelinger bare på regionssykehusene. Det er bare 30 legespesialister, i hvert fall ifølge Legeforeningens register, og det er ikke alle som er i fulltids arbeid på de medisinsk genetiske avdelingene. Det er



13 leger i spesialistutdanning. Jeg vet ikke nøyaktig hvor mange genetiske veiledere det er, men det er ikke mange. I tillegg kommer laboratoriepersonell. Det er under halvparten av disse jeg har nevnt som jobber med arvelig kreft. Det tilbudet vi snakker om å gi, er altså avhengig av et lite antall fagpersoner, som alle er "superspesialister". Det er ingen stor reserve i systemet, dersom BRCA-testing skal gjøres av alle kvinner med bryst- eller eggstokkreft blir det omfattende. Kanskje kan vi redde på laboratoriesiden ved at teknologien automatiseres, men noe av det helt essensielle ved genetisk veiledning og klinisk genetik er å ha tid til pasientene. Vi kan ikke få en logaritmisk økning av antallet minutter til rådighet i klinisk genetik.

Vi må altså ha en plan, hvis det er slik at dette prosjektet ikke skal finansieres via økte ressurser utenfra. Dersom ressursene skal komme fra medisinsk genetik, er det noe vi må velge bort. Det er en etisk problemstilling. Det kan være slik, som jeg har hørt noen av kollegaene innen kreftgenetik si, at det finnes ressurser innen systemet allerede og at det er tilstrekkelig at vi organiserer oss bedre. Hvis det er riktig kan vi greie å gjennomføre også dette prosjektet innenfor de rammene som i dag er gitt til de som driver kreftgenetik. Det er imidlertid en rekke av oss som jobber i andre deler av genetikken, som er bekymret for at disse ressursene skal tas fra andre deler av genetikken. Da har vi et problem. Denne ressursallokeringen må altså gjøres før vi starter prosjektet. Man kan godt bevilge penger, men det finnes i vår spesialitet ikke fagfolk som står parat til å ta over. Skal vi gjøre dette, må vi starte utdanning av ekstra personell nå.

Innlegg til debatt - III

Ole-Erik Iversen

Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus

Takk for anledningen til å si noe fra et gynekologisk ståsted. Det har vært trukket frem før i dag, at vi nå har muligheten til forebyggende kirurgi, nemlig å fjerne eggstokkene. Mitt poeng er at som en del av tiltaket, legger man til grunn at det bør gis østrogenbehandling etter fjerningen av eggstokkene.

Hvis *BRCA1* mutasjon er påvist bør fjerning av eggstokkene sterkt overveies fra 40-årsalder, eller, som vi har hørt om her i dag, allerede fra 35-årsalder. Dette har vært gjort i Norge i en 10 års tid.

Min uro er om vi vet hva som skjer med disse kvinnene, når gynekologene har fjernet deres eggstokker. Hvordan måler vi effekten av denne intervensjonen? Det kan være på forekomst av sykdom, det kan være spesifikt for det vi vil forebygge, men vi må huske – det har tidligere i dag vært nevnt tunnelsyn – at kanskje er det andre tilstander som affiseres, og som vi ikke er tilstrekkelig oppmerksom på. Livskvaliteten hos disse kvinnene er vanskelig målbar. Vi har et inntrykk av at de fleste som får fjernet sine eggstokker og får østrogen, har det relativt bra. Men vi vet ikke. Det er ikke gode data på dette, og vi gjør en kirurgisk intervensjon uten å kjenne langtidseffekten.

Har vi bevis på at dette totalt sett reduserer deres dødelighet, eller bygger det økonomiske regnestykket på falske premisser?

WHI: Cancer Risk and Mortality				
ERT (n=10.739) HRT (n=16.608)				
	ERT	(n)	HRT	(n)
Incidence				
• Breast	0,77	218	1,26	290
• Colon	1,08	61	0,63*	112
• Endometrium	-	-	0,83	47
• All cancer	0,93 (0,8-1,1)		1,03 (0,9-1,2)	
• Mortality	1,04 (0,9-1,2)		0,98 (0,8-1,2)	

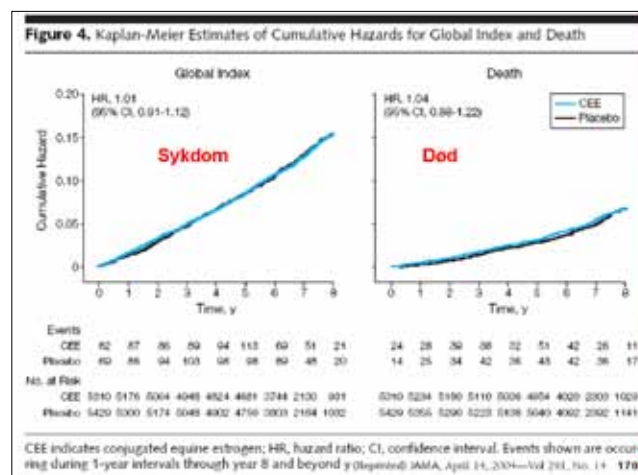
***Eneste signifikante funn**

Vi vet at mediene elsker å fokusere på negative ting. Østrogen er en gjenganger. Dagbladet hadde en "alarm" om østrogen, og et lite leserinnlegg fra meg (Dagbladet, "Falsk østrogenalarm", 2. januar 2007) kan ikke gjøre bot. Bakgrunnen for alarmen var et funn, som kanskje er



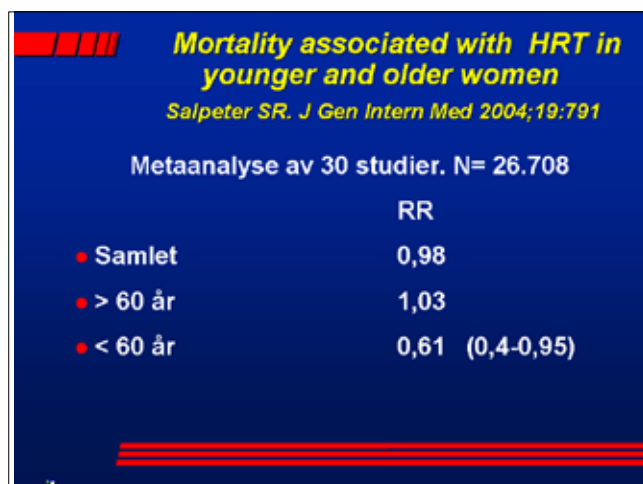
det motsatte av grunn for alarm. Man så man på østrogenbehandling som var gjort med god teknikk, men i en feil populasjon: kvinner som i gjennomsnitt var 63 år. (Se figur nede til venstre). Man så på risiko for cancer, enten de fikk østrogen eller ikke, og om de hadde fjernet livmoren eller ikke, men det var ingen forskjell i forekomsten av kreft av alle typer. Så man på dødeligheten av kreft, var det heller ingen forskjell. Det eneste signifikante funnet i denne WHI-studien var en beskyttelse mot kolorektal kreft, men det druknet i informasjonen. Med andre ord: Det var ingen grunn til alarm.

Ser man på alle tilstander, enten sykdom eller død, så ser vi ingen forskjell mellom østrogen og placebo (se figur nedenfor). Dette er sannsynligvis den beste studien vi får på lang tid.

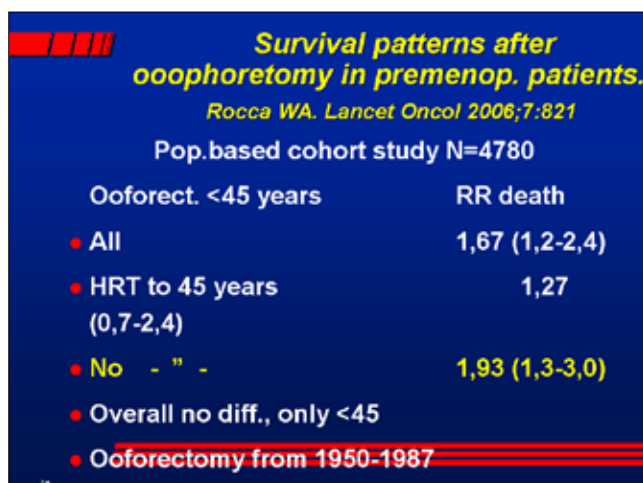


Når det gjelder østrogen... Hvis man sier at man skal fjerne testiklene hos menn, og så sier at det ikke er så

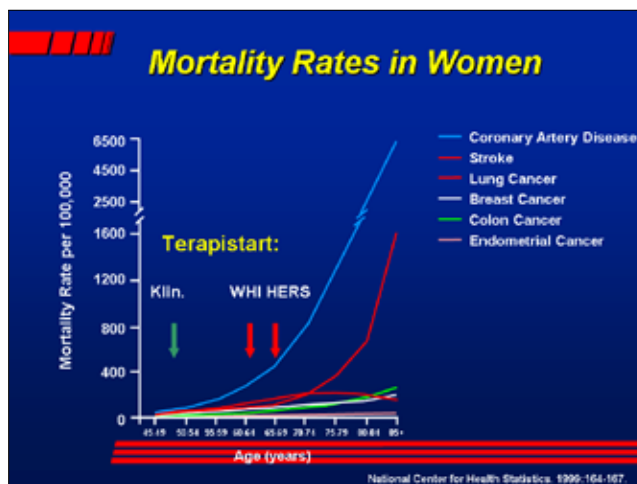
farlig om de får testosteron, så setter det i gang andre tankeprosesser. Hvis vi ser på det vi vet om østrogen knyttet til alder, hos kvinner, i verdenslitteraturen og i metaanalyser, så ser vi at det ikke er noen overlevelsesbeskyttelse hos de som er over 60 år. Hos de som er under 60 år er det 40 prosent lavere mortalitet. (Se figur nedenfor). Riktignok er det problemer knyttet til seleksjon her, men dette er i hvert fall et indisium på at alderen spiller inn, når man bruker østrogen.



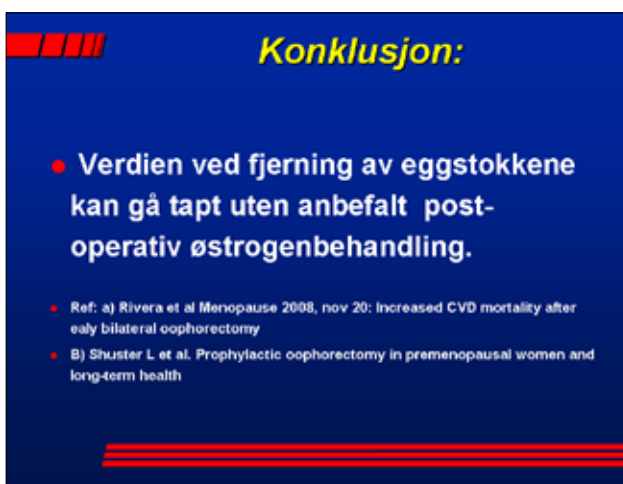
En relativt fersk studie har tatt for seg kvinner som har fått fjernet eggstokkene i perioden 1950 til 1987. Man har rundt 20 års oppfølgingstid i de korteste tilfellene. Den studien viser noe interessant: Kvinner som får fjernet eggstokkene før 45 år, og som får østrogen, de har en overlevelse som ikke er sikkert endret. Men kvinner som får fjernet eggstokkene uten å få østrogen, de har en nesten doblet risiko for å dø, uansett årsak, inkludert eggstokkreft, som de var forebyggende operert for. Det man kan vinne, er det altså indisier for at man kan tape på andre sykdommer. Hvordan kan det ha seg? Vi kan se på hva kvinner dør av. Det som øker mest med alderen, er koronar



sykdom og slag. (Se figur nedenfor). Legg merke til hvordan grafene for koloncancer og brystkreft ligger. I klinikken behandler vi i ca. 45-49-årsalderen, og der er disse tilstandene svært sjeldne. WHI-studien har halvert østrogenbruken både i Norge og andre land. Vi vet ikke om det også gjelder de som har fått fjernet sine ovarier profylaktisk. De har en sterk indikasjon for østrogensubstitusjon, og så lenge vi ikke vet om dette skjer gir det grunn til bekymring for ooforekto- miens totale effekt.



Vi ser at det er andre sykdommer som utover i livet er mye viktigere. Hvis vi går ned mot 35-årsalder og skal fjerne eggstokkene, og prisen for eggstokkreftreduksjonen skal betales med overdødelighet av de andre sykdommene, da gjenstår utfordringen: Vi må unngå at den verdien tapes på andre steder, når det gjelder dødelighet.



Og da har jeg ikke kommet inn på livskvaliteten. Dette er noe vi virkelig må ta inn over oss, hvis vi skal foreta forebyggende fjerning av eggstokkene.

Innlegg til debatt - IV

Per Eystein Lønning

Haukeland Universitetssykehus

Det er et aspekt som jeg har lyst til å trekke frem. Det er den direkte behandlingmessige konsekvensen for de kvinnene dette gjelder, de som får påvist en mutasjon. Dette er ikke så mye omtalt i innstillingen, som jeg selv var med på, og det er blant annet fordi her skjer det mye nytt hele tiden. Det har skjedd mye bare det siste halvåret, og vi forventer at her kommer det til å skje mye de neste ett til to årene.

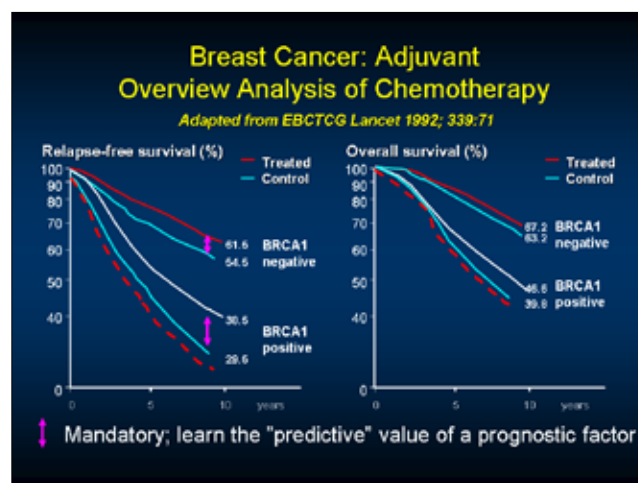
Når jeg personlig står oppi den situasjonen at det gjelder behandlingsvalg for disse kvinnene, så støter vi på vanskeligheter. Senest i går, hadde vi den diskusjonen på avdelingen, i forbindelse med residiv, tilbakefall av sykdommen, hos en yngre kvinne, og spørsmålet var hvordan vi skulle håndtere dette med cellegift. Disse responderer opplagt annerledes på cellegiftbehandling, enn det andre pasienter gjør. Her har vi opp til nå stått mer i samme situasjon som presten i Setesdal i 1830 vi hørte om i innlegget til Trine Prescott, enn som moderne genetikere. Når det gjelder den direkte innvirkning på systemterapi, så må vi bare beklage og si at her har kunnskapen vært ytterst mangelfull.

Den vanligste måten vi inndeler brystkreft på, med tanke på prognose, er å stille spørsmålet om vi lymfeknutemetastase i aksillen, eller ikke. Kort fortalt: Har du lymfeknutemetastase, er prognosen atskillig mer alvorlig, enn om du ikke har. Vi vet at *BRCA1*-mutasjoner generelt er assosiert med en mer alvorlig prognose enn spontan brystkreft, men ikke for dem med *BRCA2*-mutasjoner. Samtidig vet vi at i populasjonen generelt, så virker cellegift, både hos de som har lav og stor risiko basert på tradisjonelle prognostiske parametre. Dette har vært et av de store fremskrittene innen onkologien, fra når jeg selv begynte for 26 år siden, og dette kan vi takke store internasjonale studier for.

Hvis vi til vanlige brystkreftpasienter som trenger det, gir en optimal kombinasjon av kjemoterapi og hormonbehandling, så kan vi faktisk, i store pasientgrupper, redusere risikoen for residiv og mortalitet med opp til 50 prosent. Men, hva er situasjonen for de som har disse mutasjonene? Sannheten er at vi ikke vet. Vi vet på en

siden at de har høyere risiko for residiv enn de andre pasientene, og vi vet at de har høyere risiko for å dø av sin sykdom enn de andre pasientene. Det vi ikke vet, er om de i det hele tatt har en gevinst av cellegift gitt etter operasjon, på samme måten som de andre pasientene har. Vi begynner nå

å få evidens for at det kanskje ikke er tilfellet at de har den samme gevinsten – at de kanskje har en dårligere respons på flere av de typene cellegift som vi gir. På den andre siden er det kanskje andre typer cellegift som virker bedre i denne pasientgruppen. Nettopp fordi dette er en pasientgruppe som for det første har høy risiko for residiv, og for det andre fordi det ofte er unge pasienter, er det ekstremt viktig å kunne finne frem til optimal behandling, og vi ser for oss at i løpet av kort tid nå, så vil det internasjonalt komme spesielle behandlingsanbefalinger for disse pasientene. Det er et sterkt indisium for å gå for diagnostisk testing, og fange opp så mange som mulig av disse pasientene. Vi ser for oss at den behandlingmessige gevinsten blir betydelig større i årene som kommer. Det gjelder både med tanke på behandling vi gir etter operasjon for å forebygge residiv, og med tanke på å behandle de som vi dessverre må forvente at får residiv av sin sykdom.



Innlegg til debatt - V

Sidsel Sandvig
Kreftforeningen

Jeg vil trekke ut korte trekk fra vår høringsuttalelse. Jeg skal begynne med konklusjonen vår, som ikke overraskende er at vi fullt ut støtter arbeidsgruppens forslag om at tiltak om tilbud om gentesting av kvinner som har fått påvist bryst- eller eggstokkreft bør iverksettes. Dette er av hensyn til den enkelte kvinne, vi fikk jo i forrige innlegg påpekt at det muliggjør et mer optimalt behandlingsopplegg og oppfølging. Det er også av hensyn til muligheten for å oppspore flere kvinner totalt, med denne genfeilen. Ved å finne genfeilen i tide kan man spare liv.

Vi vurderer det slik, at det er tilstrekkelig dokumentasjon for at forebyggende tiltak overfor friske personer med BRCA-genfeil vil kunne redusere kreftrisikoen betydelig. Dette gjennom forebyggende fjerning av bryst eller eggstokker, eller ved å bidra til tidlig påvisning av kreft ved bruk av MR-undersøkelse av bryst eller mammografi. Dermed oppnås det et bedre behandlingsresultat. Vi ser selvfølgelig at forslaget om gentesting vil kunne by på etiske utfordringer, knyttet både til den enkelte kvinne og hennes familiemedlemmer. Men vi velger likevel, ut fra en samlet vurdering, å gi vår tilslutning til forslaget fra arbeidsgruppen og relevante fagmiljøer. Vi har tillit til at de etiske utfordringene lar seg løse, slik også de juridiske, praktisk og økonomiske utfordringene må kunne la seg løse. Den første genetiske veiledningen, eller man kan kalle det forespørselen, må skje ved behandlende sykehus, hvor det ikke alltid finnes genetiker. Derfor støtter vi arbeidsgruppen og fagmiljøene i genetikk og genetisk veiledning i at fagmiljøene bør ha ansvar for å lage et forsvarlig opplegg for en slik veiledning.

Det er for Kreftforeningen viktig å presisere at de pasientene som får påvist mutasjon, selvfølgelig skal henvises til videre veiledning og oppfølging ved en medisinskge-

netisk avdeling. Kvinnene må få nøyaktig og god informasjon om hvilke konsekvenser en gentest kan få. I motsetning til kvinner og menn som selv oppsøker genetisk veiledning grunnet familiær opphopning av kreft, vil ikke disse kvinnene være forberedt i samme grad. Infor-



masjonen vil ofte komme som et sjokk, og de er allerede i en spesielt sårbar situasjon. Selvfølgelig må dette tas hensyn til i veiledningen. Det er viktig at kvinnene får informasjon om hva det innebærer å si ja til en gentest, og informasjon om at de faktisk kan si nei. Det er ingen etisk forpliktelse for pasientene å undersøke sine gener for sykdomsdisposisjon av hensyn til slektninger som kan ha arvet anleggene. På den andre siden er det å kunne redusere sykdom for seg selv og sine slektninger for de fleste noe positivt.

Vi anser det nødvendig å påpeke forholdet knyttet til kapasitet. I tillegg til at kapasiteten innen genetisk veiledning må være tilstrekkelig, er det nødvendig at det sikres at kapasiteten til oppfølgende kontroller og forebyggende tiltak som fjerning av bryst er god nok. Dette gjelder også kapasiteten til gjenoppbygging av bryst.

Forslaget som er på høring, tar for seg nydiagnostiserte kvinner. Jeg vil til slutt oppfordre Helsedirektoratet til også å vurdere hvilket tilbud kvinner med tidligere bryst- eller eggstokkreft kan få, dersom de tar kontakt for gentest.

Vi skal ikke glemme retten til ikke å vite, men jeg vil avslutte med å understreke retten til å vite.

Astrid Stormorken

Jeg vil gi en kommentar til innlegget til Sarah Khasay. I vårt daglige virke på avdeling for medisinsk-genetikk ved Oslo universitetssykehus, har vi en økning av antall kvinner med innvandrerbakgrunn. Hvis vi tenker i forhold til arvelig bryst- og eggstokkreft, er det klart at det er ikke noen grunn til å tilby disse kvinnene tester for ”norske” BRCA-mutasjoner. Vi har også et tilleggsproblem, og det er at det er vanskelig å få bekreftet familieopplysninger. Måten vi løser det på – det er ingen fullgod løsning, men det er den beste vi har – er å gjøre en full undersøkelse av begge genene, både BRCA1- og BRCA2-genet. Problemet med det er at vi kan komme bort i varianter med uklar betydning for risiko for utvikling av brystkreft.

Sissel Rogne

Jeg har et spørsmål til Sarah Khasay og Lise Høie. I hvilken grad engasjerer dere dere i å trekke inn kvinner med minoritetsbakgrunn? Vi har jo hatt en diskusjon gående på hvordan vi skal registrere pasienter på bakgrunn av etnisitet. Det var jo en av de tingene som falt ut av pasientregisteret, når vi nå skulle registrere videre.

Lise Høie

Nei, foreningen for brystkreftopererte har ikke tenkt på denne gruppen pr i dag. Vi jobber med dette i samarbeid med Kreftforeningen .

Sarah Khasay

I kreftregisteret har de ikke mulighet til å hente ut informasjon spesifikt om dem med en annen bakgrunn enn norsk. Det eneste de kan gjøre, er å gå igjennom registeret og lete etter dem med fremmedlydende navn. I fødselsregisteret kan man sortere ut de som er født i et ikke-vestlig land, men det er alt.

I helsekortet så står det opprinnelig nasjonalitet, selv om du er norsk statsborger. Men det er ikke tillatt å registrere dette i andre registre, så skal vi gjøre det, må loven forandres. Det som imidlertid kan registreres er om kvinnen er født: i) innen i nord; ii) i et ikke vestlig land eller iii) i et vestlig land.

Ola Dale

Måten dette tiltaket igangsettes, vil trolig skape prese-

dens for hvordan tilsvarende teknologi gjennomføres i fremtiden. Den nasjonale komiteen for medisinsk forskningsetikk, hvor jeg er med, støtter sterkt anbefalingen om at tiltaket startes opp som et forskningsprosjekt. Hva er Brystkreftforeningens vurdering av å starte et forskningsprosjekt, kontra å bare sette i gang? Jeg vil også spørre Sarah Khasay om et forskningsprosjekt påvirke deltakelsen til dem som ikke opprinnelig er nordmenn?

Lise Høie?

Vi mener man skal gå rett på et tilbud og ikke starte som et forskningsprosjekt.

Sarah Khasay

Når det gjelder forskningsprosjekter, så er dette erfaringsmessig vanskelig i forhold til minoritetsgruppene. Det er i hvert fall våre opplevelse. Hvis det skal gjøres, må det tenkes grundig igjennom. Det er veldig viktig å engasjere oss som er fagpersoner med ikke-norsk bakgrunn i prosjektene, slik at det ikke bare er nordmenn som driver dette – vi kan være en inngangsport til gruppene. Vitenskap og forskning settes ikke så høyt i disse gruppene, og de er redde for å bli stemplet. Somaliske grupperinger, for eksempel, har fått mye negativ omtale i media og blir stigmatisert, og de er derfor redde for å engasjere seg.

Sissel Rogne

Erik Wist, du gjorde et nummer ut av dette med 14 dagers svarfrist, og du forklarte hvorfor man vil ha et svar før man begynner med brystkirurgi. De som har en familiehistorie, får i dag tilbud om gentester. Men hvor lang tid tar det i dag før de i denne gruppen vi nå snakker om får et svar?

Erik Wist

Jeg har ikke noe klart svar på det, fordi vi har hos oss lite med den pasientgruppen å gjøre, men jeg tror det kan dreie seg om flere måneder. Kanskje Astrid Stormorken kan svare på hvor lang tid det tar å gjøre en full test?

Astrid Stormorken

Ofte, hvis det er en etnisk norsk pasient, sender vi på Ullevål prøver til Radiumhospitalet (gjelder ”hurtig-test” for kjente mutasjoner). Det tar kanskje opptil tre måneder fra vi har pasienten hos oss til pasienten

får et svar. Hvis vi ikke finner noe, og går videre med sekvensering, tar det lenger tid. Svartiden har gått ned den seneste tiden.

Sissel Rogne

Så i dagens praksis så opereres kvinnene uten å vite svaret av gentesten, til tross for at disse testene er tatt?

Astrid Stormorken

Rutinene er forskjellige for de som henvises for utredning, og de som akkurat har fått en diagnose. Jeg er enig med Erik Wist i at det er viktig å få et raskt svar for den sistnevnte gruppen, da det kan påvirke behandlingsvalg (type kirurgi).

Sissel Rogne

Lise Høie, som er en representant for pasientene, sier veldig klart at man bør gå i gang, men med tanke på det du sier her: hva er det da man egentlig vil gå i gang med?

Astrid Stormorken

Hoveddiskusjonen på dette møtet, handler om at behandelende lege, som ikke er genetisk spesialist, skal tilby en hurtigtest for kjente mutasjoner – det er det viktig å presisere – for kvinner som har fått en brystkreftdiagnose. Et annet spørsmål gjelder om friske kvinner som ønsker profylaktisk fjerning av eggstokker skal få et tilbud om full test.



Sarah Khasay



Per Eystein Lønning, Ola Dale, Stein Kaasa og Bjørn Mysja.

Sissel Rogne

Dette kan bli en debatt om hva som er kjente mutasjoner. Jeg lurer også på hva som er opplegget for en kvinne i det hun kommer inn gjennom døren med en kul i brystet? Kan kvinnen tilbys en ferdig behandlingsspakke som inkluderer gentesting?

Astrid Stormorken

Jeg tenker at vi må ha en pakke for kjente mutasjoner, dvs mutasjoner som vi vet gir sykdom. Vi har en egen problemstilling nå det gjelder kvinner med minoritetsbakgrunn, men jeg holder den utenfor akkurat nå. Vi må bli enige om hva som er kjente og relevante mutasjoner, og vi må sikre at tilbudet er det samme i hele landet. Grunnen til at jeg er opptatt av at dette må gjelde kjente mutasjoner, er at hvis vi setter i gang full sekvensering, så vil vi kunne påvise mutasjoner som vi ikke kjenner betydningen av.

Erik Wist

Man har ikke gått i gang med dette, og det er få henvisninger fra kirurger. Hos oss på onkologisk avdeling kommer pasientene til etterbehandling, og de spør om en hurtigtest. Det tidspunktet er for sent, for å oppnå godene knyttet til testing og behandling.

Sissel Rogne

Du sa at man ikke hadde gått i gang med gentesten, men jeg trodde de med en familiehistorie allerede fikk et tilbud om et batteri av tester for *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner?

Erik Wist

Det kan jeg ikke svare sikkert, og jeg snakker nå bare om de som kommer til oss for etterbehandling, og for eksempel har døtre de er bekymret for. Det er da vi kan oppdage en genfeil, og da hender det at man må endre behandlingen.

Sissel Rogne

Lise Høie, du problematiserte i hvilken grad det var lett for kvinner å ta selvstendige valg. Du påpekte at man var nærmest prisgitt den informasjonen legen ga deg som pasient i det avgjørende øyeblikk. Kan du utdype hvordan dere håndterer dette, og hvilke krav som må stilles til informasjonen, for å legge til rette for selvstendige valg?

Lise Høie

Vi har ikke diskutert dette så mye ennå. Hvis alle kvinner skal få gentesting, så krever det mye fra fagmiljøet. Som jeg også sa, så har de vi nå snakker om fått en kreftdiagnose, og må forholde seg til det. Så skal de måtte ta en avgjørelse om testing. Jeg tror at de fleste kvinnene vil si ja, men det er klart at det må ikke være på grunnlag av at legen sier: "Det synes jeg du skal gjøre". Det er klart at dette kan få store konsekvenser for de gruppene som har genfeilen, og det må de være forberedt på. Det bør være en god skriftlig og muntlig informasjon også i etterkant, om hva vi kan tilby dem som har genfeilen, og hvordan de kan ta dette opp med sin familie.

Stein Kaasa

Jeg har to spørsmål, når det gjelder kvinner med minoritetsbakgrunn. Dersom man setter i gang og anbefaler tilbud om gentesting: Hvordan skal kvinner med minoritetsbakgrunn testes? Hvilke mutasjoner skal man se etter? Hvordan skal disse kvinnene informeres, og har vi kompetanse og ressurser til å informere disse kvinnene på en skikkelig måte?

Astrid Stormorken

Jeg tror kanskje at det vi ser av minoritetskvinner hos oss, til dels vil være de som er ressurssterke, når det gjelder arvelig kreft. Vi har andre pasientgrupper som kommer til avdelingen, men jeg tror nok at når det gjelder arvelig

kreft, er det et spesielt utvalg kvinner vi møter. Det er klart dette har noe å si, når det gjelder informasjonen. Vi prøver overfor alle våre pasienter å gi så god informasjon som mulig, og er vi i tvil om det er tilstrekkelig med informasjon på norsk, bruker vi tolk. Man setter av mye tid til en genetisk veiledning, og vi setter av ekstra tid, eller innkaller til et nytt møte, om vi føler at informasjonen ikke er bra nok. Når det gjelder hvilke tester som skal utføres, så er dette vanskelig. Norske BRCA-mutasjoner er ikke nødvendigvis relevante for de som kommer fra et annet land. For noen land, vet man om founder-mutasjoner, og kan teste for disse. Alternativt kan vi tilby kvinnen å teste begge genene fullt ut, med de fallgruvene som følger med: vi kan få svar som vi er usikre på betydningen av.

Stein Kaasa

Sett at det bestemmes at vi skal sette i gang med gentesting om ett år, og med tanke på det du nå sier: Hva gjør vi?

Astrid Stormorken

Jeg sier det er et problem. Skal vi ha hurtigst vi skal tilby til alle med brystkreft, må vi være klar over at de mutasjonene som inngår i den, er mutasjoner som er hyppigere påvist i en etnisk norsk befolkning.

Per Eystein Lønning

Jeg er kliniker og jobber med arvelig brystkreft på Haukeland universitetssykehus. Jeg er også klinisk forsker, og er en av dem som har sitter i utvalget som står bak rapporten. Jeg vil kommentere dette med om dette er forskning eller klinikk. Jeg tror vi skal passe oss litt for å lage kunstige skiller. Hvis vi ber pasientene være med på et forskningsprosjekt, så skal vi selvfølgelig gjøre det på en ryddig måte. Pasientene skal aldri være med på forskning, uten å være informert om hva det dreier seg om.



Jeg tror bakgrunnen for at spørsmålet om dette er forskning kommer opp, er den vi har hørt i innleggene i dag: Denne usikkerheten, som også har preget utvalget – hva er bevisene? Hva er ulempe for pasientene? Hva får vi igjen for et slikt helsetiltak, og hvilke kostnader medfører det? Ingen av disse spørsmålene har vi i dag noe sikkert svar på. Dette vet vi ikke. Det finnes egentlig bare én måte å finne svaret på dette på, og det er at vi setter i gang tiltaket, men samtidig gjør en ryddig evaluering av det. Vi må også ha en styringsgruppe. Husk også at i den grad det er forskning med i bildet, så har den bare én hensikt: å finne ut om tiltaket er til nytte for disse pasientene. Vi kan risikere å skylle barnet ut med barnevannet, om vi setter i gang noe som til syvende og sist gir mer ulemper enn fordeler. Dette må vi være oss bevisst.

Jan Pedersen

Når det gjelder uklare svar, så har vi retningslinjer for å tolke og håndtere slike svar. Vi får som regel klare svar når vi gjøre DNA-analyser. Det andre jeg vil kommentere er dette med behandlende lege kontra en genetiker. Vanlige behandlere har pasienten som sitt objekt. En genetiker har hele familien som sitt objekt. Det er derfor forskjellige tidsaspekter som gjelder for disse to. For genetikere er tidsaspektet ikke like viktig.

Sissel Rogne

En DNA-test gir jo et klart svar, men det er tolkningen av svaret det er knyttet usikkerhet til.

Jan Pedersen

Man får et klart svar på at dette er en mutasjon som er kjent for å være sykdomsassosiert ved at den gir endret eller fraværende genprodukt eller at det er kjent at tilsvarende mutasjoner innen samme gen gir høy sykdomsrisiko. Det er i tillegg bygget på kjente sammenhenger mellom mutasjoner i andre gener og genetiske sykdommer.

Sissel Rogne

Da skjønner jeg hva du mener.

Ole-Erik Iversen

Er dette forskning, eller etablert klinisk praksis? Det er to sider av samme sak. Det vil være på grensen til det uansvarlig, ikke å forske under implementeringen av et slikt nytt tiltak. Gjør vi ikke det, får vi ikke kjenne tiltakets egentlige verdi for den norske populasjonen.

Torunn Fiskerstrand

Jeg vil gi en kort kommentar til dette med innvandrer-vinner. Jeg vil foreslå at man ser på familiehistorien, og hvis kvinnen har en familiehistorie som tilsier at det kan foreligge arvelig kreft, bør hun henvises til genetisk avdeling, og der få gjort sekvensering og fullt søk etter ukjent mutasjon. Det er viktig å huske på at de fleste som har opphopning av brystkreft, ikke har mutasjoner i BRCA1 og BRCA2. Det er det ikke så mange som tenker på. Denne hurtigtesten, vil ikke avsløre så mange med mutasjoner. Derfor er det viktig at legene der ute, de som har kontakt med kvinnene, henviser familiene hvor det er bryst- og eggstokkreft til genetisk avdeling, hvor de eventuelt kan få tilbud om fullstendig søk etter ukjente mutasjoner i disse to genene. Jeg er veldig enig med Lønning og Iversen, i at forskning er en integrert del av tiltaket. Dette dreier seg om høy risiko for alvorlige sykdommer og vi forsøker å redde liv, men det er slik at risikoen vi opererer med, ikke er helt lik i alle tilfellene. Vi kan gi et gjennomsnittlig risikotall, men det kan være variasjon i risiko mellom familier, der familiene har samme mutasjoner. Vi må registrere resultatene, og se på risikoen i de ulike familiene som har slike mutasjoner.



Jan Pedersen

Sissel Rogne

Det var en del kommentarer i dag om retten til å vite, og retten til ikke å vite. Jeg synes det er litt pussig at det ikke er mer diskusjon om retten til å få vite raskt nok. Dette punktet er spesielt viktig ettersom at raskt svar har stor betydning for behandlingen, slik vi har hørt i dag. Kunne du, Per Eystein Lønning, si litt mer om hvordan denne informasjonen brukes i behandling?

Per Eystein Lønning

Som jeg sa i mitt innlegg, så føler jeg meg i blant som presten i Setesdalen på 1800-tallet: Vi vet ikke nok. Jeg vil veldig sterkt understreke at hverken vi på Haukeland eller noen andre lar dette få behandlingmessige konsekvenser for valg av cellegift i dag. Vi ser, og vet, at disse svulstene er annerledes enn andre svulster med tanke på cellegiftfølsomhet, men vi har ennå ikke så sterk klinisk evidens at vi kan konkludere med at disse pasientene skal ha en annen behandling. Vi ser klare trender i litteraturen, men ikke nok til at vi her og nå kan konkludere med at de skal ha en ny behandlingsform. Men vi er ganske sikre på at det kommer til å foreligge avklarende informasjon i løpet av svært kort tid.

Sissel Rogne

Men kan ikke det også bety at en ny pasientgruppe blir fratatt et håp om behandling, hvis man sier at med å ha det eller det resultatet på gentesten vil du respondere mye dårligere på behandling?

Per Eystein Lønning

Det er et dilemma her. På den ene siden føler vi at de ikke får effektiv nok behandling, og vi stiller spørsmålet om en mer effektiv behandling kan finnes. På den andre siden gir vi cellegift som kanskje ikke virker etter intensjonen – cellegift er jo en belastende behandling. Medisinens historie lærer oss at om vi tar steget til en ny behandling uten evidens, så kan vi risikere å gjøre alvorlige feil. Jeg vil minne om at vi her i landet for 10 år siden hadde en diskusjon i det offentlige rom om høydosebehandling med kjemoterapi ved brystkreft. Norsk Brystkreftgruppe sa nei til slik behandling da vi hevdet at evidensen ikke var tilstrekkelig og stod i mot et betydelig politisk press. Når evidensen kom på bordet, viste det seg at dette ikke var mer effektivt enn behandling med lavere dose. Da hadde man i USA behandlet tusener av kvinner med denne behandlingen. Vi ønsker å skynde oss, men vi ønsker ikke å gå over streken for tidlig.

Sissel Rogne

Jeg synes det var veldig interessant, Ole-Erik Iversen, det du sa om at kvinner dør også av andre ting enn brystkreft. Vi må altså kikke bredere, når vi skal vurdere dette med hormonbehandling. Kunne du si noe om hvorledes man vil gjøre en veiledning av kvinner i denne kompliserte saken? Valget for neste generasjons kvinner kan jo være å fjerne bryst og eggstokker – og det kanskje i 40-årene og hvor det er redsel for hormoner.

Ole-Erik Iversen

Jeg hører jo til dem som i mange år har interessert meg for østrogen-entusiasmen. Det som slår meg, er hvor dårlig den informasjonen som når frem til individene er. Den er uballansert og vanskelig formidlet. Når det da viser seg at det er indikasjoner på at man med de beste intensjonene kan gjøre skade til høy kostnad, også økonomisk, så er vi tilbake til at vi må skaffe evidens. Et av de store fremskrittene innen eggstokkreftbehandling, cellegiften taxol kom fra USA. En studie viste en god effekt, og man implementerte raskt og til en høy kostnad, fordi man følte seg overbevist om at det var bra. Det man glemte, viste det seg etterpå, var at på det tidspunkt evidensen forelå var studien gjort på 2 prosent av den aktuelle amerikanske populasjonen. Det betyr at når vi implementerer nye forskningsresultater i populasjonen, og det er det vi diskuterer i dag, må vi gjøre det på en måte som er etterprøvbart. Vi har implementert fjerning av eggstokker i 10 år, men vi aner knapt nok hvordan det gikk. Skaff den informasjonen. Vi har de beste forutsetningene i verden for å gjøre dette på en god måte. Jeg vil også komme inn på dette med livskvalitet. En del kvinner som får fjernet sine ovarier, får en sorgreaksjon. Dette er sammensatt, og det er også knyttet til seksualitet. Noen sier de ikke fikk god nok informasjon, og at de gjorde en operasjon som de nå angres på. Det må forhindres.

Per Eystein Lønning

Når det gjelder å ha evidens og implementere på riktig tidspunkt, er det også snakk om vår deltakelse i å fremskaffe denne evidensen. Jeg snakket i sted om at det er viktig å implementere en ny behandling på rett tidspunkt, men vi må også se på Norge som delaktig i å fremskaffe den kunnskapen som skal til for å etablere en slik behandling. Det er helt klart at om for eksempel dette tiltaket blir igangsatt, vil det være naturlig å gjennomføre kontrollerte studier – det er det eneste som kan avgjøre om en behandling er bedre enn den etablerte. Vi samarbeider med store miljøer i utlandet, som vi har god

kontakt med og deltar i studier sammen med. Det vil være forskning, men det vil være forskning for å fremskaffe en bedre behandlingen for pasientene.

Sissel Rogne

Anne Forus stilte dere et klart spørsmål: er det en løsning, nettopp for å kunne hente ut ordentlig informasjon, å lage et godt prosjekt, og ta ut bestemte grupper, som hun la opp til?

Per Eystein Lønning

Jeg ser godt argumentet, men jeg vil si at hvis vi først skal legge opp dette som et prosjekt og evaluere det ut fra alle parametre, så er det bedre å tilby testing til alle pasientene, for da får vi også nettopp det datagrunnlaget som skal til for å vurdere om for eksempel det tiltaket som hun skisserer er det vi skal fortsette med i norsk helsevesen. Pr. i dag så vil vi måtte basere dette på antagelser. Da synes jeg det er bedre at vi fremskaffer nødvendig evidens over en 3-5-årsperiode, og så kan vi ta diskusjonen etterpå.

Sissel Rogne

Hvis jeg fikk brystkreft, og gikk til deg på Haukeland for å spørre om min brystkreft kunne skyldes en genfeil, ville jeg da bli nektet en gentest?

Per Eystein Lønning

Slik praksisen er på Haukeland i dag, så henviser vi til genetisk avdeling. Testing blir gjort på grunnlag av familieanamnese. De tester i dag ikke en person som ikke har familieanamnese, fordi det ville være å gå ut over de anbefalte kriteriene. Så det vi har diskutert i dag betyr en betydelig endring i forhold til dagens praksis. Men, jeg føler at alt som er blitt sagt i dag på en adekvat måte har fått frem alle de usikkerheter som er knyttet til disse spørsmålene. Det eneste svaret jeg ser for meg på alle usikkerhetene, det er at vi må undersøke dette. Vi må fremskaffe den nødvendige evidensen.

Jan Pedersen

Hvis du kom til oss og hadde en ikke-informativ familieanamnese så ville du kunne bli tilbudt testing. Anne Forus stilte spørsmålet om 35-40 % av de som får brystkreft blir ekskludert for gentesting bare på grunn av at de ikke har en tilstrekkelig informativ familieanamnese. Vi synes at det er galt å ekskludere på bakgrunn av at pasientens familie er for liten.

Trine Prescott

Jeg tror at mange tester har både en diagnostisk og en prediktiv komponent i seg. Bioteknologiloven beskytter mot at prediktiv testing gjøres uten at man tenker seg godt om i forhold til mulige konsekvenser av et dårlig svar både for den som tester seg og for slektninger. Hvis



Erik Wist og Per Eystein Lønning

ikke loven ivaretar pasientenes og slektingers interesser godt nok i visse situasjoner bør den kanskje revideres. Hvis for eksempel det er forskjell på behandling som skal tilbys en kvinne med negativ slektsanamnese i akuttfasen avhengig av om hun har mutasjonspositiv eller mutasjonsnegativ bryst- eller eggstokkreft, bør ikke loven stå i veien for å kunne tilby henne gentesting. Hvis slik "hurtig testing" er faglig riktig å tilby vil den måtte foregå innenfor gode rammer.

Torunn Fiskerstrand

Vi skal jo holde oss til Bioteknologiloven, og departementet har sagt noe om hvordan disse testene skal tolkes. De er både diagnostisk og prediktive, og det står i Ot.prp. nr. 64 (2002-2003) at de skal behandles som prediktive tester. Det er det vi har å forholde oss til. Samtidig er det gjort NOU-utredninger som konkluderer med at det må være fornuftig at det er behandlende lege som skal ta disse testene. Hvis ikke behandlende lege kan gjøre dette, er det umulig å gjennomføre tiltaket. Nå må de finne en vei gjennom paragrafene, og det som lov og lovgiver sier, som gjør at vi kan få dette til.

Jeg vil si jeg synes det har vært mange flotte innlegg her i dag. Jeg er en av dem som har tatt til orde for at dette tiltaket bør organiseres som et prosjekt. Vi har ennå ikke all evidens klar, men det er også et lite stykke arbeid som må til for å få evidensen klar for testen som skal tilbys. Jeg mener at det bør nedsettes en tverrfaglig styringsgruppe for dette, med representanter for alle som er i kontakt med kvinnene i forbindelse med problemstillinger knyttet til arvelig kreft: gynekologer, onkologer, kirurger, genetikere og andre. Den eneste fornuftige veien er å få til en god dialog mellom dem som er eksperter.

Per Eystein Lønning

Jeg vil gjerne presisere at når jeg ytrer meg kritisk, så er jeg ikke imot forebyggende kirurgi. Men når jeg har pasienter som stiller spørsmålet: "Er du sikker på at dette er bra for meg, totalt sett", så må jeg konstatere at det kan jeg ikke svare på. Den kunnskapen mangler vi. Det

er vår forpliktelse å fremskaffe denne kunnskapen om vi skal systematisere dette på nasjonalt nivå. En annen ting er at jeg konstaterer at det er en forskjellsbehandling her: Bergen og Oslo har samme retningslinjer, men praktiserer dem ulikt.

Astrid Stormorken

Jeg vil kommentere dette med at familiehistorie er vektlagt i retningslinjene. Det kan være vanskelig å få tilstrekkelig informasjon ut fra familiehistorie, så man må ikke se seg helt blind på disse retningslinjene. I de siste generasjonene er det små familier, det kan være mødre har dødd tidlig – kanskje i barsel, og om en kvinne med brystkreft har et søsken, så kan det være en mann. Retningslinjene skal være et verktøy og hjelpemiddel, og når jeg ser på punktene i andre lands retningslinjer, så ser jeg at vi i praksis også inkluderer mange av dem.

Jeg vil støtte Lønning også: Hvis vi fulgte dette med familiehistorie blindt, så ville vi nok gå glipp av en del personer med mutasjon. Så også jeg tror det er nyttigere å forholde seg til testing, istedenfor å forholde seg til et større sett med kriterier.

Torunn Fiskerstrand

Jeg har en kommentar til Anne Forus innlegg. Jeg har tenkt på om det er fornuftig å sette aldersgrense. Når man går ut til de med brystkreft, og ikke vet noe om familiehistorien, så kan det være slik at de som får brystkreft når de er 75-80, kan være representanter for familier der risikoen er lavere, selv om de har en mutasjon. Hvis du setter en aldersgrense på 50 år, så vil du med stor sannsynlighet fange opp familier som har en høyere risiko. Selvfølgelig bør man da også ta med de som har dobbelt-sidig brystkreft, og både bryst- og eggstokkreft, uansett alder. Man burde ha en ekspertgruppe som satte seg ned og vurderte disse tingene, får man eventuelt satte i gang et tiltak. Det er nok av fornuftige studier å gjøre, i følge opp dette tiltaket. Konsekvenser for behandlingsopp- legget og risiko knyttet til mutasjoner kan undersøkes, og på det psykososiale feltet kan det undersøkes hvordan det går med de som får gjort ooforektomi.

Oppsummering og avslutning

Sissel Rogne

Direktør i Bioteknologinemnda

Jeg vil gjerne takke alle dere som med deres bidrag har gjort denne dagen så interessant. Jeg må si at jeg endte opp med flere spørsmål enn jeg hadde da vi startet, og det synes jeg er ganske interessant i seg selv. Kanskje er ikke denne saken så klar, som mange har gitt uttrykk for.

Jeg synes det var interessant å høre at hurtigtesten var forskjellig i Bergen og Oslo, og at bare fire av mutasjonene det testes for er skikkelig utredet. I tillegg er det interessant at praksisen mhp gentesting varierer gjennom landet.

Jeg synes det som har kommet frem her i dag viser at vi ikke bare skal stille oss spørsmål om hva som skal gjøres i fremtiden, men også om hva vi gjør og burde gjøre i dag. Vi må tenke over hvilken behandling vi tilbyr nå, og også over de gentester vi bruker. Gentester er et usedvanlig godt verktøy ikke bare for diagnose, men også for å kunne tilby en bedre behandling. Spørsmålet er hvordan vi skal bruke dette gode verktøyet. Jeg for min del er ikke klar til å si at dette er så avklart at vi ikke lenger kan bruke ordet forskning. Derfor synes jeg det er flott at arbeidsgruppen arbeider videre med spørsmålene om hva det må forskes mer på, og hva som må prioriteres. Hvordan skal dagens behandling være, og ikke minst om vi har gode nok retningslinjer for denne behandlingen.

Jeg vil også trekke frem det vi har hørt om at informasjonen bør blir bedre. Informasjonen må bedre tilpasses pasientgruppen, og den må også bedre tilpasses legene.

Ikke minst bør dere som er genetikere ta et stort ansvar for å sørge for at vi har en reell mulighet til å velge - for det er dramatiske valg vi tar. Jeg synes det var flott at vi i dag fikk nyansert dette med død: Å redde kvinner fra å dø av bryst- og eggstokkreft er bare den ene siden av saken, for vi må også tenke over risikoen for å dø for eksempel av slag som følge av behandlingen.



Jeg vil også minne dere leger om at det er fremdeles slik at Bioteknologiloven gjelder. I den sammenhengen må man ta inn over seg at et er forskjell på om det dreier seg om diagnostisk eller prediktiv test. Det er også slik at det er med varsomhet man skal besitte og dele ut informasjon av genetisk karakter. Dette må vi ha i bakhodet ikke minst når det gjelder å forholde seg til pressen. Jeg ser med stor bekymring på at familier blir presentert i aviser og TV med navn og en genetisk diagnose på døtrene i familien. Vi har i dag hørt om diskriminering i tidligere tider, når det gjaldt Setesdalsrykka. Men jeg kan fortelle dere at vi i Bioteknologinemnda vet at dette gjelder også *BRCA1*-gentester. Det er strenge regler knyttet til å besitte og spre genetisk informasjon, så vær derfor varsomme, for dette skal folk leve med. Tusen takk for alle bidrag i dag.

Deltakerliste

Aksnes, Stein Are; Helsedirektoratet
Amlie, Thor
Andresen, Per Arne; Rikshospitalet
Andresen, Karin; Høgskolen i Oslo
Aubert, Ingvild; Nasjonalt folkehelseinstitutt
Bechmann, Martin; NRK Puls
BergemMonica; Norges forskningsråd
Bergh, Jonas; Karolinska Institutet
Berg-Hansen, Grim; UiO
Bjørnslett, Merete; Radiumhospitalet
BlanksonHenrietta Norges forskningsråd
Bordvik, Kjetil; Helse- og omsorgsdepartementet
Borge, Ole Johan; Bioteknologinemnda
Breen, Kamilla
Bromark, Marit; HENNE
Bryhn, Bente; Helsedirektoratet
Bye, Minati
Bønsdorff, Tina
Carsten, Lund; Ullevål Universitetssykehus
D. Kvisle, Johanna; Kreftforeningen
Dahl, Britt; Radiumhospitalet
Dale, Ola; NTNU- St.Olavs Hospital
Dalen, Vibeke; Helsedirektoratet
Deijenberg, Charlotte; CARDIA Communication
Diep, Chieu B.; GlaxoSmithKline AS
Dramstad, Elisabeth; Ullevål universitetssykehus
Dørum, Anne; Radiumhospitalet, seksjon for gynekologisk kreft
Egedal, Sidsel; UUS, avd. for medisinsk genetikk
Eiklid, Kristin Louise; Ullevål universitetssykehus
Engesland, Siri; Apotek1 Holmen
Finstad, Ragnhild; Helsedirektoratet
Fiskerstrand, Torunn; Haukeland Universitetssykehus
Fjeldal, Renathe; Rikshospitalet-montebello
Flatabø, Avanti
Forsberg, Ellen-Marie; AFI
Forus, Anne; Helsedirektoratet
Frølich, Wenche; Grilstad AS
Grasdal, Anne; Kreftforeningen
Gulbrandsen, Sigurd; Norsk Biotekforum
Hagen, Aslaug; Mattilsynet hovedkontoret
Hagen, Nina; DiaGenic ASA
Halvorsen, Linn Tordal; Helse- og omsorgsdepartementet
Hansen, Grete; NITO BFI
Hansen, Geir Arne; Nasjonalt folkehelseinstitutt
Haslekås, Trude; Radiumhospitalet Radiumhospitalet
Haugen, Kristine; Statens Arbeidsmiljøinstitutt
Heimdal, Ketil, Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet
Hoelstad, Cathrine; Radiumhospitalet
Holmsen, Camilla; Radiumhospitalet
Høberg Vetti, Hildegunn; Haukeland Universitetssykehus
Høie, Johan; Radiumhospitalet
Høie, Lise; Foreningen for brystkreftopererte
Iversen, Ole-Erik; KK, HUS og UiB Kvinneklinikken
Jakobsen, Jostein; Kirkens Bymisjon
Jensen Simonsen, Vibeke; Kreftforeningen
Johannesen, Tom; Kreftregisteret
Juvet, Lene K.; Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Khasay, Sarah; Ullevål universitetssykehus
Kise, Marit; Bioteknologinemnda
Kjølborg, Grete; Kreftregisteret
Kjølldal, Janne K; Helsedirektoratet
Klinge, Randi Furseth; Universitetet i Oslo
Klingenerg, Ragnhild; Bioteknologinemnda
Knobloch, May-Britt; Kreftforeningen
Knudsen, Gun Peggy; Nasjonalt folkehelseinstitutt
Kraus, Irene; NorChip AS
Kravik, Liza; Rikshospitalet
Krokene, Christin; Forskningsrådet
Kaasa, Stein; St Olavs hospital
Kaasen, Anne; Kvinneklinikken, Rikshospitalet
L'Abée-Lund, Åsa; Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Lassen, Jørgen; Nasjonalt folkehelseinstitutt
Linnestad, Casper; Bioteknologinemnda
Lothe, Sheba; Molekylær kreftgenetikk, Radiumhospitalet
Ludvigsen, Trond; Medisinsk genetikk, St. Olavs Hospital
Løkken, Anne Marie; NRK Puls
Lønning, Per Eystein; Haukeland Universitetssykehus
MellemChristineKreftregisteret
Melsom, Patricia Ann; Bioingenjørerfaglig institutt, NITO
Melsom, Kaja; Human-Etisk Forbund
Melvær Vassnes, Sigrid; MSc- student
Myskja, Bjørn; NTNU
Mørch-Madsen, Birgitte
Nedberg, Hege; HiT, stud. v NTNU
Neslein, Inger-Lise; Høgskolen i Oslo
Nord, Erik; Nasjonalt folkehelseinstitutt
Normannvik, Elisabeth; Kreftforeningen
Okkenhaug, Cecilie; Diakonhjemmet sykehus
Opdal, Vivi; Folkehelseinstituttet
OwrenAksanaKreftregisteret
Prescott, Trine; Rikshospitalet
Qvigstad, Elisabeth; Helsedirektoratet
Renolen, Ingrid; Kreftforeningen

RIIS-JOHANNESSEN, Grete; Gynekologene på Kolbotn
 Roald, Marie Nora; NITO Bioingeniørfaglig institutt
 Rogers, Runi; NorChip AS
 Rogne, Sissel; Bioteknologinemnda
 Rustad, Cecilie; Ullevål universitetssykehus
 Ruud, Gunvor A; Senter for sjeldne diagnoser
 Rye, Inga Hansine; Rikshospitalet-montebello
 Rømuld, Borgrun Lier
 Røsvik, Anne Synnøve; Høgskolen i Ålesund
 Røyne, Odd; Rikshospitalet
 Sandvig, Bente; Human-Etisk Forbund
 Sandvig, Sidsel; Kreftforeningen
 Schaller, Sigrid
 Skjelbred, Camilla Furu; Sykehuset Telemark HF
 Skjæraasen, Julie
 Skolbekken, John-Arne; Institutt for sosialt arbeid og
 helsevitenskap NTNU
 Skomedal, Hanne; NorChip AS
 Skår, Gry; Høgskolen i oslo
 Skaaret, Inger Berit; Kreftregisteret
 Sletteng, Svein Arild; NITO / BFI
 Slyngstad, Tove; Rikshospitalet-montebello
 Sogstad, Aksel; Rikshospitalet
 Solum Steinsbekk, Kristn; HiST/NTNU
 Sponheim, Kristine; Rikshospitalet-montebello
 Steig, Kari; Helsedirektoratet
 Steinsund, Marit; NITO BFI, Haukeland universitetss-
 jukehus
 Stien, Kjetil; Storebrand Livsforsikring AS
 Stigum, John; Kreftforeningen
 Stivi, Ragnhild; Høgskolen i Oslo
 Stokke, Bodil; Ullevål universitetssykehus, med. Genetikk
 Stormorken, Astrid; Ullevål univ.sykehus
 Struksnes, Kari; GlaxoSmithKline
 Strømmen, Cristian; British Embassy
 Strøm-RoumEllen; Akershus universitetssykehus
 Strømsvik, Nina; Haukeland Universitetssykehus
 Støver, Ellen; Kreftforeningen
 Sundet, Kristine Ingrid; Biokjemisk avd, Radiumhospitalet
 Svendsen, Lin; Kreftforeningen
 Sætersdal; Anna, Radiumhospitalet
 Sønderland, Kari; Helse- og omsorgsdepartementet
 Sørli, Tove; Worldwatch Institute Norden
 Tanbo, Tom Gunnar; Rikshospitalet
 Tellugen, Ingeborg; Kreftforeningen
 Thoresen, Steinar; GlaxoSmithKline
 Vad, Randi; Helse Sør-Øst RHF
 Valle, Anne Louise; Helse- og omsorgsdepartementet
 van der Hagen, Carl Birger; Ullevål universitetssykehus
 Viddal, Brit Valaas; NITO Bioingeniørfaglig institutt
 von der Lippe, Charlotte; Avd. for Med. Genetikk, UUS
 von Düring, Anne Sofie; Helse- og omsorgsdeparte-
 mentet
 Wist, Erik; Ullevål universitetssykehus
 Wågø, Endre; student UiO
 Ytrehus, Ingunn; REK Nord
 Ødegård, Lars; leder i Bioteknologinemnda
 Ørstavik, Karen Helene; Avdeling for medisinsk gene-
 tikk, Rikshospitalet
 Aarhus Braseth, Turid; Høgskolen i Bergen
 Aarseth, Hans Petter; Helsedirektoratet
 Aasebø, Elisabeth Kristine; Ullevål sykehus

Tidligere møter arrangert av Bioteknologinemnda

- Vaccine workshop 24. - 25. november 2008, Oslo.
- Bioprospektering. Åpent møte 6. juni 2008, Oslo.
- Biodrivstoff – regner vi oss inn i solnedgangen? Åpent møte 22. mai 2008, Oslo.
- Helseforskning og personvern – ja takk, begge deler! Åpent møte 04. april 2008, Oslo
- Bioteknologi i et Nord/Sør-perspektiv. Åpent møte 06. mars 2008, Oslo.
- Gentesting i forskning. Åpent møte 24. januar 2008, Oslo.

- Genmodifisert fôr til dyr. Åpent møte. 27. november 2007, Oslo
- Reproduksjonsturisme. Åpent møte 1. november 2007, Oslo
- The stem cell challenge. Åpent møte 14. mai 2007, Oslo

- Globalisering. Åpent fagseminar 8. desember 2006, Ås
- Sæddonasjon til lesbiske og enslige? Åpen høring 23. november 2006, Oslo
- Eggdonasjon. Åpent møte 8. november 2006, Oslo
- Virus: small molecules – crucial questions, 22. september 2006, Oslo
- Hvem snakker for barna? Åpent møte 6. september 2006, Oslo
- Antibiotikaresistens, fagseminar. 12. juni 2006, Oslo
- Regulering av genetiske undersøkelser i klinikk, fagseminar. 7. juni 2006, Oslo
- Preimplantasjonsdiagnostikk og forskning på befruktete egg. Seminar 26. april 2006, Trondheim.

- Religion og bioteknologi. Åpent møte 14. desember 2005, Oslo.
- Høring om forskning på befruktete egg. 7. desember 2005, Oslo.
- Høring om preimplantasjonsdiagnostikk (PGD). 28. november 2005, Oslo.
- Hardangers blomstrende fruktnering – hva kan vi høste i fremtiden? 8. september 2005, Ullensvang
- DNA-registrering av hele befolkningen? 13. juni 2005, Oslo
- Navlestrengsblod – Status, fremtidsmuligheter og privatfinansiert lagring. 17. mars 2005, Oslo

- Small molecules – crucial questions. 17. september 2004, Oslo
- Genressurser og rettigheter. 2. september 2004, Tromsø
- Et barn i ditt bilde. 16. juni 2004, Bergen
- Sameksistens. 29. april 2004, Oslo
- Fosterdiagnostikk. 29. januar 2004, Trondheim

- Biobanker. 18. desember 2003, Trondheim
- Fosterdiagnostikk og verdier. 31. oktober 2003, Oslo
- Bioterrorisme og biologiske våpen. 10. juni 2003, Oslo
- Regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr. 24. april 2003, Oslo
- Biopatenter og EU's patentdirektiv. Åpent møte 10. februar 2003, Oslo
- Benefit or harm? Power and politics behind GM food. Åpent møte 5. februar 2003, Oslo
- Assessing the risk from transgenic plants – The next step forward. Åpent møte 3.-4. februar 2003, Høvik

- Gentester i arbeidslivet. Åpent møte 9. september 2002, Oslo
- Debattmøte om bioteknologiloven, 4. juni 2002, Oslo
- Risiko og GMO. Åpent møte 13. mars 2002, Oslo

Se www.bion.no for ytterligere informasjon om tidligere arrangerte møter.

Møteprogram

0930 - 1000 **Registrering**

Kaffe og te

1000 - 1010 **Velkommen**

Hans Petter Aarseth, divisjonsdirektør i Helsedirektoratet

1005 - 1020 **Proessen vi er inne i**

Stein Kaasa, strategidirektør, Nasjonal strategi for kreftomsorgen, og Enhet for palliativ medisin, St Olavs hospital

1020 - 1040 **Viktige verdivalg**

Bjørn Myskja, Filosofisk institutt, NTNU og medlem av Bioteknologinemnda

1040 - 1100 **Genetikken plass i klinikken - overordnede tanker**

Trine Prescott, Avdeling for medisinsk genetik, Rikshospitalet

1100 - 1115 **Spørsmål og svar**

1115 - 1200 **Lunsj**

1200 - 1220 **For meg og min familie?**

Lise Høie, Foreningen for brystkreftopererte

1220 - 1240 **Bør tilbudet utvides?**

Erik Wist, Leder i Norsk Bryst Cancer Gruppe, Ullevål universitetssykehus

1240 -1300 **Hva med nordmenn med minoritetsbakgrunn?**

Sarah Khasay, jordmor, Ullevål universitetssykehus, og medlem av Bioteknologinemnda

1300 - 1320 **Spørsmål og svar**

1320 - 1340 **Pause med kaffe**

- 1340 - 1400 **Genetisk veiledning: luksus eller helt avgjørende**
Nina Strømsvik, Genetisk veileder ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge. Doktorgradsstudent ved Universitetet i Bergen
- 1400 - 1420 **Hurtigtest - egnet for formålet?**
Torunn Fiskerstrand, overlege Haukeland Universitetssykehus og medlem Bioteknologinemnda
- 1420 - 1440 **Kost nytte i et vidt perspektiv - for andre sykdommer også?**
Erik Nord, Nasjonalt folkehelseinstitutt
- 1440 - 1455 **Hva kan vi lære av andre land?**
Anne Forus, seniorrådgiver, Helsedirektoratet
- 1455 - 1555 **Debatt**
Med forhåndsinnmeldte innlegg a maks 5 minutter:
- Astrid Stormorken, Oslo Universitetssykehus avd. for medisinsk genetikk
 - Kjetil Heimdal, Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet og leder av Norsk Forening for medisinsk genetikk
 - Ole-Erik Iversen, Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus
 - Per Eystein Lønning, Haukeland Universitetssykehus
 - Sidsel Sandvik, Kreftforeningen
- 1555 - 1600 **Oppsummering og avslutning**
Sissel Rogne, direktør i Bioteknologinemnda

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Deres ref.:
Saksbehandler: AFO
Vår ref.: 09/204
Dato: 07.07.2009

Helsedirektoratets anbefaling - gentesting ved bryst- og eggstokkreft

Gentesting for arvelig bryst- eller eggstokkreft har vært tilgjengelig siden slutten av 90-tallet. Til nå har kvinner med bryst- eller eggstokkreft i hovedsak fått tilbud om gentest for mutasjoner eller andre feil (heretter omtalt som feil eller genfeil) i BRCA1 og BRCA2 dersom det har vært mistanke om arvelig kreft i familien.

Dagens gentesting basert på familiehistorie fanger ikke opp alle kvinner som faktisk har en arvelig kreftsykdom som skyldes feil i BRCA1 eller BRCA2: det finnes norske studier som viser at dagens tilnærming fanger opp under halvparten av de aktuelle pasientene, i noen tilfeller ned mot 30 %. Flere fagmiljøer har derfor foreslått at tilbud om gentesting bør omfatte alle kvinner som får bryst- eller eggstokkreft.

Det har vært mye diskusjon om forslaget i fagmiljøene. Diskusjonene har blant annet dreid seg om hvorvidt det er riktig å gjennomføre et slikt tiltak, hvordan tiltaket bør organiseres, og hvilke mutasjoner det skal testes for.

Vår tilnærming i denne saken vil legge premisser for hvordan Helsedirektoratet håndterer gentesting i forbindelse med andre arvelige kreftsykdommer. Vi har derfor valgt å håndtere saken som en prosess hvor de ulike problemstillingene som forslaget reiser er diskutert bredt. Dette er nærmere beskrevet nedenfor, og i vedlagte notat.

Helsetilbudet som gis må være kunnskapsbasert. Prosessen i denne saken har vist at kunnskapsgrunnet ikke er tilstrekkelig til at helsevesenet kan tilby gentest for feil i BRCA1 og BRCA2 til alle pasienter med nylig påvist bryst- eller eggstokkreft. Vi har derfor kommet fram til at tilbud om BRCA gentesting til pasienter med bryst- eller eggstokkreft bør organiseres i to parallelle løp:

- gentesting gis som et helsetilbud til personer med økt risiko for arvelig sykdom.
- personer som ikke vurderes å ha økt risiko for arvelig sykdom får tilbud om BRCA gentesting gjennom et nasjonalt forskningsprosjekt.

Med en slik organisering får alle pasienter med bryst- eller eggstokkreft i praksis et tilbud om gentesting.

Helsedirektoratet • Divisjon spesialisthelsetjenester

Vi oppfatter at en slik tilnærming ivaretar rådene fra fagmiljøene, og de ulike synspunktene som er kommet fram i løpet av prosessen. Vår anbefaling er i tråd med vedtak fattet av Nasjonalt Råd for kvalitet og prioritering, og i tråd med rådene fra vår faglige referansegruppe for bioteknologi (Bioreferansegruppa).

Helsedirektoratet anbefaler at helsetilbudet gjennomføres slik:

- Kvinner som anses å ha økt risiko for arvelig sykdom skal tilbys gentest for de vanligste mutasjonene i BRCA1 og BRCA2.

Det må utarbeides klart definerte kriterier for risiko, i hovedsak basert på familiehistorie. Helsedirektoratet vil utarbeide et forslag til kriterier, som sendes på høring til fagmiljøene.

- For kvinner med brystkreft skal tilbud om gentest gis før kirurgi. Dette fordi resultatet har betydning for valg av kirurgisk metode (brystbevarende versus å fjerne brystet mv). Gentestingen må gjennomføres innen to uker etter at kvinnen har fått diagnosen.

Resultatet av gentest har mindre betydning for valg av kirurgisk behandling for kvinner med eggstokkreft. For denne pasientgruppen kan gentestingen utsettes til et senere tidspunkt.

- Behandlende onkolog/kirurg informerer og veileder kvinnene om gentesten i forkant av det kirurgiske inngrepet. Det må legges til rette for at kvinnen kan få ytterligere veiledning av personell med spesialkompetanse (genetisk veileder/spesialist i medisinsk genetikk) dersom det er behov for det.

Direktoratet vil be de medisinskgenetiske avdelingene lage et forsvarlig opplegg for genetisk veiledning, samt utarbeide informasjonsmateriale til pasienter og helsepersonell.

- Kvinner som får påvist en genfeil henvises til medisinskgenetisk avdeling for videre oppfølging og veiledning. Kvinnene må blant annet få informasjon om hvilke konsekvenser påvist genfeil kan ha for familiemedlemmer.
- Det etableres en ny hurtigtest med de ca 30 vanligste mutasjonene som er påvist i Norge, hvor risiko forbundet med mutasjonen er godt dokumentert. Denne hurtigtesten benyttes over hele landet. De medisinskgenetiske avdelingene har ansvar for gjennomføring av gentestingen, og tolking av resultatene.

Fagmiljøene har samlet inn dokumentasjon om de aktuelle mutasjonene, og vi forventer å motta dette i løpet av kort tid.

- Tilbud om gentesting skal inngå i handlingsprogrammene for bryst- og eggstokkreft.

Helsedirektoratet vil ta et overordnet ansvar for å få etablert et nasjonalt forskningsprosjekt, hvor det gis tilbud om gentesting til pasienter som ikke anses å ha

økt risiko for arvelig sykdom. Helsedirektoratet oppnevner en styringsgruppe for prosjektet. Vi vil innkalle fagdirektørene i RHFene til et møte om dette etter sommerferien, men vil allerede nå gi noen føringer for dette arbeidet:

- Tilbud om å delta i forskningsprosjektet gis til alle pasienter med nylig påvist bryst- eller eggstokkreft, også pasienter som får tilbud om gentesting som et ordinært helsetilbud.

Tilbudet gjelder også familiemedlemmer til pasienter som får påvist en genfeil. Personer som tidligere er behandlet for bryst- eller eggstokkreft skal ikke utelukkes.

Det er viktig å få registrert data om alle pasientene som genteres, og om eventuelle familiemedlemmer som genteres.

- Pasientene som rekrutteres via forskningsprosjektet skal få et tilsvarende tilbud om gentesting som pasienter med økt risiko for arvelig kreft. Det må komme tydelig fram av informasjonen og veiledningssamtale at det her kan være større grad av usikkerhet forbundet med resultatet av genteren.

Ved påvist genfeil må pasientene henvises til en medisinskgenetisk avdeling for videre oppfølging og veiledning. Forskningsprosjektet anvender den hurtigtesten som benyttes i forbindelse med helsetilbudet.

- Forskningsprosjektet må organiseres i samsvar med kravene i helseforskningsloven, og skal være samtykkebasert. I utgangspunkt må prosjektet finansieres innenfor RHFenes økonomiske rammer/forskningsbudsjett, og eventuelle midler fra andre kilder. Helsedirektoratet vil også be HOD vurdere å øremerke midler til prosjektet, bl.a. til Helsedirektoratets prosjektledelse.

Direktoratet vil komme tilbake med nærmere informasjon om organisering av forskningsprosjektet mv når vi har hatt vårt møte med fagdirektørene.

Grunnlaget for direktoratets anbefaling

Hovedbegrunnelsen for direktoratets anbefaling er allerede gitt: tiltak som etableres som helsetilbud må være kunnskapsbasert. Etter vår mening er ikke kunnskapsgrunnlaget tilstrekkelig til å iverksette tilbud om gentesting av alle pasienter med bryst- eller eggstokkreft som et helsetilbud. Dette har blitt tydelig gjennom den prosessen som er beskrevet i vedlagte notat, og også i etterkant (se nedenfor).

Det er behov for mer kunnskap om forekomst og risiko forbundet med feil i BRCA1 og BRCA2, også når genfeil påvises hos personer uten familiær opphoping av kreft. Dette er nødvendig for å kunne gi pasientene og deres slektinger god veiledning og et best mulig behandlingstilbud. I Norge har vi en unik mulighet til å framskaffe slik kunnskap, både pga den informasjonen som ligger i Kreftregisteret, og pga vår populasjon (blant annet de fire foundermutasjonene i BRCA1 som er funnet i mer enn 100 antatt ubeslektede familier). Vi oppfatter at vi har støtte både hos fagmiljøene, pasientorganisasjoner og andre relevante instanser (som Bioteknologinemnda og Den

nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag - NEM) når vi ønsker å iverksette et nasjonalt forskningsprosjekt hvor målet er å framskaffe mer kunnskap.

Råd for kvalitet og prioritering behandlet saken på sitt møte 23. februar 2009. Rådets vedtak gjengis nedenfor:

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten anbefaler at det skal fortsatt gis tilbud om gentesting til kvinner basert på risikovurdering, bl.a. familieføremst (familieanamnese).

Rådet understreker videre viktigheten av at pasienter, uavhengig av bosted, bør tilbys mest mulig likeverdige og forutsigbare tjenester.

Rådet anbefaler at Helsedirektoratet i det videre arbeidet fokuseres på at det finnes tilstrekkelige ressurser til å gi god og forsvarlig genetisk veiledning.

Det var usikkerhet/ uenighet blant Rådets medlemmer om den dokumentasjon som er tilgjengelig for de aktuelle gentestene i dag, er tilstrekkelig til å gi råd til kvinner uten opphopning av tilstanden i familien. Det er fortsatt uklart hvor mange positivt testede kvinner som vil få råd om å fjerne bryst/eggstokker uten å ha en reell risiko for å få sykdommen.

Rådet anbefaler at det arbeides for at det testes for genfeil/mutasjoner der det er en dokumentert og kjent risiko for kreftutvikling.

Rådet anbefaler at Helsedirektoratet legger Rådets diskusjon til grunn for sitt videre arbeid.

I etterkant av Rådets behandling har direktoratet bedt fagmiljøene om å skaffe mer dokumentasjon: Vi har bedt om dokumentasjon om de ulike mutasjonenes forekomst, og hvilken risiko (penetrans) som er forbundet med den enkelte mutasjonen. Vi har også bedt om dokumentasjon om hvilke konsekvenser påvist feil i BRCA1 eller BRCA2 får for behandlingen av pasienter med bryst- eller eggstokkreft, både i forhold til kirurgiske inngrep og etterfølgende behandling med cellegift (adjuvant behandling). Vi har også bedt fagmiljøene om å vurdere om andre kriterier (som for eksempel alder ved diagnose), i tillegg til familiehistorie, kan brukes for å fange opp pasienter med høy risiko for arvelig sykdom. Kopi av brevene til fagmiljøene er vedlagt.

Vi har mottatt svar fra Norsk forening for medisinsk genetikk, Norsk gruppe for arvelig kreft, og Norsk bryst cancer gruppe. Innspillene er vedlagt. Som nevnt tidligere, venter vi dokumentasjon om de ulike mutasjonene innen kort tid.

Innspillene fra fagmiljøene viser at resultatet fra gentest kan få betydning for valg av kirurgisk metode. Dette framgår også av direktoratets retningslinjer for behandling av brystkreft, hvor man anbefaler å fjerne brystet dersom det er påvist at pasienten har en feil i BRCA1 eller BRCA2.

Det er mer uklart om påvist feil i BRCA1 eller BRCA2 får betydning for valg av adjuvant behandling. I innspillene fra fagmiljøene er det vist til flere kliniske utprøvinger av nye behandlingsregimer rettet mot denne pasientgruppen, men de fleste av disse er i en tidlig fase (fase I eller II), og er, så vidt vi kan se, ikke tatt i bruk i ordinær klinisk sammenheng. Fagmiljøene har hatt relativt knappe frister, og dette kan være en grunn til at dokumentasjonen også er noe ufullstendig på enkelte punkter (for eksempel når

det gjelder å identifisere pasienter som ikke har nytte av behandling med cellegiften trastuzumab).

Fagmiljøene har ikke vurdert andre kriterier, som i tillegg till familiehistorie, kan være med på å identifisere pasienter med spesielt høy risiko for arvelig sykdom. Fagmiljøene har heller ikke kommet med en ytterligere presisering av de kriteriene som anvendes i dag.

Som et siste ledd i prosessen ble saken diskutert med Bioreferansegruppa på møte 20. juni 2009. Bioreferansegruppa støtter direktoratets forslag om å organisere gentesting av pasienter med bryst- eller eggstokkreft som to parallelle løp. Bioreferansegruppa har pekt på at Helsedirektoratet må ha en styrende rolle i forhold til forskningsprosjektet.

Avsluttende kommentarer

Vi oppfatter at prosessen knyttet til denne saken har vært god. Vi opplever at samarbeidet med de ulike fagmiljøene har vært svært konstruktivt. Saken er kompleks, og det har kommet opp en rekke problemstillinger underveis i prosessen som det har vært helt vesentlig å få belyst. Saken er også av prinsipiell karakter. Vi mener derfor at det kan forsvares at prosessen har tatt såpass lang tid.

Vennlig hilsen

Hans Petter Aarseth e.f.
divisjonsdirektør

Stein Kaasa
strategidirektør

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi uten vedlegg:

Fagdirektørene i Helse Sør-Øst, Helse Vest, Helse Midt-Norge og Helse Nord-Norge

Vedlegg:

Notat til Råd for kvalitet og prioritering

Kopi av tre brev til fagmiljøene

Innspill fra Norsk bryst cancer gruppe, Norsk forening for medisinsk genetikk, Norsk gruppe for arvelig kreft

Bioteknologinemnda
Postboks 522 Sentrum
0105 Oslo

Telefon: 24 15 60 20
Faks: 24 15 60 29

e-post: bion@bion.no
www.bion.no

R A P P O R T



Bioteknologinemnda

The Norwegian Biotechnology Advisory Board