

Smer kommenterar

I denna dokumentserie sammanfattar och kommenterar Smer nationella och internationella rapporter i aktuella medicinsk-etiska frågor. De etiska analyser och eventuella ställningstaganden som presenteras här är förenklade.

Opportunistisk genomscreening

Smer 2022:3. Publicerad 2022-11-07
Dokumentet kan laddas ner från www.smer.se

Om ämnet

Helgenomsekvensering väntas bli en vanligt förekommande del i utredningen av sjukdomar. Syftet är att upptäcka genvarianter av betydelse för diagnos och behandling. När en sådan utredning utförs kan man även leta efter andra genvarianter som inte har samband med den aktuella sjukdomen, men som kan innebära ökad risk för andra sjukdomar.

Inledning

Utvecklingen av NGS, nya generationens sekvensering, har möjliggjort att man vid en och samma analys kan sekvensera stora volymer genetiskt material. Det har bidragit till att kostnaden för att sekvensera en människas hela arvsmassa (genom) har sjunkit dramatiskt. Samtidigt ökar kunskapen om hur genetiska faktorer påverkar sjukdomars uppkomst och förlopp liksom hur individen reagerar på olika behandlingar. Redan idag förekommer det att helgenomsekvensering används som ett led i utredning och behandling av allvarlig sjukdom. I framtiden förväntas det bli allt vanligare.

Frågan gäller om man i samband med sådana utredningar även bör leta efter genvarianter som är kopplade till andra, orelaterade sjukdomar, så kallad opportunistisk genomscreening (OGS). Ett syfte med en sådan undersökning kan vara att möjliggöra att förebyggande eller terapeutiska åtgärder sätts in i ett tidigt skede när sjukdomarna ger inga eller begränsade symtom men förutsättningarna för behandlingsframgång är större. Ett annat syfte kan vara att ge information som kan ha betydelse för framtida reproduktiva beslut. Eftersom helgenomsekvenseringen kommer att äga rum oavsett om OGS utförs eller inte blir kostnaden per patient lägre vid OGS jämfört med vad den skulle bli om ett screeningerbjudande för samma genvarianter skulle riktas till hela befolkningen.

OGS väcker en rad etiska frågor. Vissa är kopplade till det faktum att det rör sig om *screening*, det vill säga en undersökning som sker utan konkret misstanke om sjukdom. Det gäller exempelvis vilka krav på balansen mellan förväntad nytta och risk som ska ställas vid sådana undersökningar, samt hur respekten för autonomin ska upprätthållas när initiativet kommer från vården och inte patienten. Andra frågor är relaterade till *genetiska* undersökningar generellt, såsom hur starkt sambandet bör vara mellan genvariant och sjukdom. Det faktum att genetisk information är relevant även för genetiska släktingar aktualiserar också etiska frågor. Det *opportunistiska* inslaget, slutligen, som innebär att alla som skulle kunna ha nytta av undersökningen inte får erbjudandet, kan väcka frågor relaterade till rättvisa och principen om att hälso- och sjukvård ska ges efter behov.

Denna kommentar gäller

de Wert, G., Dondorp, W., Clarke, A. m.fl. (2021). Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European journal of human genetics*, 29, 365–377. Tillgänglig på: <https://www.nature.com/articles/s41431-020-00758-w>

Terminologi

Helgenomsekvensering innebär att hela en individs arvsmassa (genom) sekvenseras, vilket innebär att den exakta följderna av baspar (A, T, C och G) i DNA bestäms. Om sekvenseringen begränsas till de proteinkodande delarna av genomet (exomet) talar man om *helxomsekvensering*. I det följande används termen helgenomsekvensering för att beteckna båda varianterna, såvida inget annat anges.

Med *screening* avses undersökningar som syftar till att upptäcka sjukdom eller risk för sjukdom hos personer där det saknas konkret misstanke (så

kallad klinisk indikation) om sjukdomen. Screening utförs ofta inom ramen för screeningprogram där alla personer i en i förväg definierad målgrupp erbjuds undersökning. När screening inte sker inom ramen för ett screeningprogram talar man om opportunistisk screening. Opportunistisk screening kan ske efter önskemål från individen eller erbjudas av hälso- och sjukvården till patienter som sökt vård av andra skäl.

Fynd som rör den indikation som föranledde en (genetisk) undersökning kallas i det följande för *primära fynd* medan fynd som inte rör denna indikation kallas för *sekundära fynd*. Termen avser fynd som sjukvården aktivt valt att leta efter och ska inte förväxlas med oavsiktliga eller tillfälliga (bi)fynd.

Sammanfattning av rapporten

Den europeiska professionsorganisationen European Society of Human Genetics (ESHG) rekommenderade tidigare att genetiska analyser i hälso- och sjukvården endast bör omfatta det ursprungliga medicinska problemet. Den artikel som denna kommentar gäller utgör en översyn av de tidigare rekommendationerna, mot bakgrund av den snabba utvecklingen på området. I artikeln ges ett antal exempel på hur OGS används eller rekommenderas att användas på olika håll i världen. Fördelar och nackdelar med OGS diskuteras och etiska aspekter belyses. Artikeln avslutas med ett antal uppdaterade rekommendationer för hur OGS bör användas i hälso- och sjukvården.

Tillämpning av OGS – exempel

Rekommendationer från American College of Medical Genetics and Genomics

År 2013 publicerade American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) rekommendationer gällande rapportering av sekundära fynd vid helgenomsekvensering.¹ Laboratorier som utför helgenomsekvensering bör enligt rekommendationerna oavsett ursprunglig indikation kontrollera en minimilista av gener och – om man upptäcker genvarianter som är kopplade till sjukdom – rapportera fyndet till ansvarig läkare. Sjukdomarna på

listan ska enligt rekommendationerna ha en lång asymtomatisk period och vara åtgärdbara, det vill säga möjliga att behandla eller förebygga. Man rekommenderar att endast varianter som med hög sannolikhet leder till sjukdom ska rapporteras som sekundära fynd.² För genvarianter som uppfyller kriterierna anser ACMG att den stora förväntade nyttan och den begränsade risken gör det oetiskt att inte utföra OGS. Rapporteringen ska ske oavsett patientens ålder, vilket motiveras av den stora potentiella hälsovinsten för den undersökta individen eller dess familjemedlemmar. Inledningsvis ansåg ACMG att det inte skulle gå att välja bort OGS om patienten tackar ja till helgenomsekvensering. Sedan 2015 förespråkar man en så kallad opt out-modell, där patienten ges möjlighet att avstå från att låta analysera data som inte har omedelbar relevans för den aktuella sjukdomen.³

Riktlinjer från Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée

Det andra exempel som artikeln från ESHG tar upp kommer från franska Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMP), som 2018 publicerade riktlinjer för rapportering av sekundära fynd vid helgenomsekvensering i samband med cancer.⁴ Utifrån bedömningskriterier som omfattar risk för svår sjukdom, åtgärdbarhet och evidensläge rekommenderar SFMP att 36 gener som är kopplade till cancer hos vuxna undersöks och rapporteras. Informerat samtycke bör inhämtas i en tvåstegsprocess. Patienten bör i samband med beslutet att genomföra sekvenseringen få ta ställning till möjligheten att leta efter sekundära fynd. I samband med att de primära fynden rapporteras bör patienten därefter på nytt tillfrågas om hen vill ta del av eventuella sekundära fynd som gjorts. SFMP anser att OGS endast bör erbjudas till vuxna patienter i avvaktan på en fortsatt etisk diskussion kring OGS hos barn.

100 000 Genomes Project

Det tredje exemplet gäller det så kallade ”100 000 Genomes Project” i England, som syftade till att stimulera implementeringen av genteknologiska metoder i rutinsjukvården. Projektet omfattade 100 000 patienter med sällsynta sjukdomar eller

¹ Green, R. C. m. fl. (2013). ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 15(7), 565–574.

² Den ursprungliga listan innehöll 57 gener. Efter flera uppdateringar innehåller listan (oktober 2022) 78 gener, varav merparten är kopplade till antingen vissa cancerformer eller hjärtkärlsjukdom.

³ ACMG Board of Directors (2015). ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(1), 68–69.

⁴ Pujol, P. m. fl. (2018). Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMP recommendations. *European journal of human genetics*, 26(12), 1732–1742.

cancer vars genom sekvenserades för att upptäcka genvarianter kopplade till sjukdomen. Deltagarna erbjöds möjligheten att även få information avseende ett antal eventuella sekundära fynd i två kategorier: tillstånd som är medicinskt åtgärdbara, respektive genvarianter som medför risk att ett blivande barn drabbas av allvarlig genetisk sjukdom. De genvarianter som valdes ut skulle ha hög penetrans, vilket innebär att en stor del av bärarna blir sjuka, och det skulle finnas dokumenterat effektiva behandlingar. För att inte i onödan belasta sjukvården skulle det dessutom finnas en klinisk nytta av att få den genetiska informationen innan eventuella symtom visar sig.

Etisk analys

ESHG konstaterar att ACMG uppfattar OGS som en del av den reguljära patientvården, och som något som bör bedömas utifrån traditionella läkaretiska normer, i detta fall skyldigheten att upplysa om sådant som kan ha en avgörande betydelse för patientens framtida hälsa. Detta kan kontrasteras mot de etiska normer för screening som utvecklats av bland andra WHO, vilka mer har utgått från ett folkhälsoperspektiv. ESHG menar dock att det inte är avgörande huruvida screening utförs som en folkhälsoåtgärd eller som patientvård. Det centrala ur ett normativt perspektiv är att det vid screening saknas indikation för den specifika undersökningen. Detta förhållande gör avvägningen mellan risk och nytta mer komplicerad vid screening jämfört med undersökningar där det finns en indikation och sålunda ett medicinskt behov som patienten behöver hjälp med. Tre grundkrav måste enligt ESHG vara uppfyllda vid screening:

1. det måste finnas evidens för att den potentiella nyttan för de som screenas överstiger eventuella risker (proportionalitet),
2. det måste finnas ett uttryckligt informerat samtycke (autonomi) och
3. undersökningen måste kunna motiveras ur ett rättviseperspektiv, i synnerhet om den bekostas med allmänna medel.

Proportionalitet

ESHG konstaterar att en studie har visat att drygt en person av 40 kan vara bärare av någon av genvarianterna på ACMG:s lista. OGS har därmed en betydande potentiell hälsonytta. En förutsättning är enligt ESHG att en stor del av de som testar positivt vid screeningen utvecklar sjukdom (såvida

de ej får behandling).⁵ Andra förutsättningar för nyttan av OGS är att det existerar dokumenterat effektiva behandlingar – och att patienten har tillgång till dem – samt att patienten erbjuds relevant rådgivning.

En annan potentiell nytta av OGS gäller möjligheten att minska den risk för allvarliga biverkningar av olika läkemedel som är kopplade till vissa genvarianter.⁶ En tredje typ av potentiell nytta handlar om att kunna ta informerade beslut kring framtida reproduktiva val, exempelvis i syfte att undvika allvarlig genetisk sjukdom hos ett blivande barn. Nyttan av OGS kan öka ytterligare i framtiden i takt med att fler allvarliga genetiska tillstånd blir möjliga att behandla.

Negativa effekter kan enligt ESHG uppstå om OGS införs utan tillräcklig evidens för hur en screenad genvariant påverkar hälsan. Det kan handla om oklarheter avseende penetransen (hur stor andel av de som bär på genvarianten som utvecklar sjukdom), sjukdomens allvarlighetsgrad eller hur allvarlighetsgraden varierar mellan olika individer. När det gäller penetransen har ACMG kritiserats för att den kunskap om sambanden mellan olika genvarianter och sjukdom som deras rekommendationer bygger på i huvudsak kommer från familjer där någon är drabbad. Detta kan innebära en överskattning av risken att bli sjuk hos bärare som saknar en sådan familjehistoria. En följd av att överskatta risken för sjukdom kan vara att individen i onödan utsätts för de medicinska risker som behandlingen medför. Det kan också leda till psykologisk skada i form av onödig oro. Psykologisk skada kan också enligt ESHG uppstå om människor får besked om att de löper risk att drabbas av en allvarlig sjukdom som inte kan behandlas eller förebyggas. En sådan risk kan uppkomma om man tummar på kravet att sjukdomen ska vara behandlingsbar eller sätter ribban för behandlingsbarhet för lågt. Vidare kan psykologisk skada uppkomma om individen inte erbjuds adekvat information och rådgivning.

ESHG framhåller att bedömningen av huruvida proportionalitetskravet vid erbjudande om screening är uppfyllt måste bygga på evidens. I nuläget finns många frågor och kunskapsluckor gällande effekterna av OGS. Proportionalitetskravet är enligt ESHG därmed inte uppfyllt.

⁵ Det innebär att det så kallade positiva prediktiva värdet måste vara högt.

⁶ Även sådana varianter finns på ACMG:s lista.

Autonomi

ACMG förespråkar en opt out-modell för samtycke vid OGS, där patienten informeras om möjligheten att avstå från OGS i samband med att helgenomsekvensering utförs. Att därmed framställa screening som det normala förfarandet strider enligt ESHG mot etablerade normer för screening, som slår fast att varje screeningerbjudande fordrar ett fullständigt och uttryckligt samtycke. Ett problem med opt out-samtycke som ESHG pekar på är att patienten kanske inte är medveten om att lelandet efter sekundära fynd inte har med utredningen av hans eller hennes besvär att göra. Bara det att OGS framställs som en standardprocedur kan enligt ESHG påverka patientens förutsättningar för att fatta ett autonomt beslut.

Enligt ESHG aktualiserar OGS två olika värden som kan komma i konflikt: respekten för patientens autonomi, särskilt rätten att inte veta, och skyldigheten att förmedla information som kan ha avgörande betydelse för patientens framtida hälsa. Genom att endast ta fram sådana uppgifter som patienten efterfrågar kan en konflikt undvikas. Även om detta inte alltid är genomförbart inom genomiken, måste strävan vara att minimera konflikten så långt som möjligt. Detta kan ske genom en flerstegsmodell som den som SFMPP förespråkar, där patienten på nytt får ta ställning till om hen vill ta del av sekundära fynd i samband med att de primära fynden diskuteras. Genom att avvakta med analysen av rådata från sekvenseringen till dess att det förnyade samtycket inhämtats kan risken för värdekonflikt minska ytterligare.

Rättvisa

Grunden för att erbjuda OGS är att det redan finns en indikation för helgenomsekvensering. När det gäller de genvarianter som ingår i screeningen (de som inte omfattas av indikationen) har patienterna ingen större förväntad risk att vara bärare än befolkningen överlag. Mot den bakgrunden kan det anses problematiskt ur ett rättviseperspektiv att inte erbjuda undersökningen till hela befolkningen. Om detta av kostnadsskäl inte är möjligt menar ESHG likväl att det kan vara försvarligt att den erbjuds till en särskild grupp om kostnaden för undersökningen i just denna grupp är låg i relation till nyttan. Samtidigt påpekar man att OGS kan leda till att existerande hälsoklyftor vidgas ytterligare eftersom personer ur socioekonomiskt starka grupper generellt är mer benägna

att söka vård än andra. ESHG påpekar vidare att om behandlingen för att undvika svår sjukdom är så dyr att många inte har råd med den kommer screening för den aktuella genvarianten att vara till större nytta för vissa personer än för andra.

ESHG framhåller att i de databaser över genetisk variation som finns tillgängliga idag är personer med europeisk härkomst kraftigt överrepresenterade. För personer ur grupper där det finns mindre data kan bedömningen av huruvida en viss genvariant är sjukdomsorsakande eller inte bli mer osäker, vilket kan leda till ökad risk att individer kommer till skada.

Minderåriga

Många riktlinjer för genetisk testning anger att minderåriga endast bör testas för genetiska tillstånd där behandling behöver sättas in tidigt för att vara effektiv. Som skäl för detta brukar framhållas rätten till självbestämmande när det gäller information om den egna hälsan samt risken för negativa psykologiska konsekvenser om barnet får veta att det löper stor risk för framtida sjukdom. Förespråkare för att även barn bör erbjudas OGS (för sjukdomar som debuterar i vuxen ålder) hävdar att detta resonemang är tillämpligt när det finns en känd familjehistoria av sent debuterande genetisk sjukdom, då det går att skjuta på testet utan negativa konsekvenser för barnet. För barn utan känd familjehistoria (och för deras släktingar) utgör emellertid OGS en unik chans att få potentiellt livräddande information. ESHG menar att det behövs en fortsatt diskussion om nyttan av OGS för barn i relation till potentiella negativa konsekvenser och åsidosättandet av barnets självbestämmande. ESHG anser vidare att påståendet att OGS skulle vara en unik möjlighet för barnet inte är övertygande, givet att genetiska analyser kan komma att bli ”rutin” i framtidens sjukvård. Om det främst är barnets släktingar som vinner på undersökningen väcks frågan om deras reproduktiva och hälsorelaterade intressen rättfärdigar att barnets framtida möjlighet till självbestämmande åsidosätts.⁷

Rekommendationer

ESHG framhåller att alla former av OGS inte med nödvändighet är problematiska. Givet de många komplexa frågor som OGS aktualiserar förespråkar ESHG likväl fortsatt försiktighet när det gäller att införa OGS i klinisk praxis. Utifrån sin analys

⁷ Behovet av en diskussion kring dessa frågor förstärks enligt ESHG ytterligare av att helgenomsekvensering i framtiden kan komma bli standarderbjudande vid nyföddhetscreening.

lämnar ESHG ett antal rekommendationer och ställningstaganden:

1. Att bredda en genetisk undersökning utöver vad som är nödvändigt för att besvara den ursprungliga diagnostiska frågan utgör en form av screening. Generella etiska kriterier för screening är därför tillämpbara på OGS.
2. Eftersom OGS är en undersökning som sker utan indikation krävs särskilt stark evidens för att den gagnar patienten. Sådan evidens saknas idag. Det är därför för tidigt att rekommendera OGS som klinisk standard.
3. Eftersom det saknas evidens för att bedöma om proportionalitetskriteriet är uppfyllt för OGS bör varje införande ske inom ramen för en pilotstudie och utvärderas för att bedöma om insatsen är proportionell sett till nytta och risk.
4. Det behövs tydliga kriterier för vilka genvarianter som inkluderas i ett erbjudande om OGS. Det viktigt att patienter inkluderas i diskussionen kring kriterierna.
5. Tydligt informerat samtycke ska vara normen vid OGS. Opt out-modeller är problematiska. Patientens rätt att inte veta ska respekteras så långt som möjligt, samtidigt som vårdpersonal ska kunna lämna information som är av stor vikt för patientens eller närståendes hälsa.
6. Patienten ska informeras om att kunskapsläget när det gäller penetrans är provisoriskt, samt om möjligheten att bli kontaktad på nytt när ny evidens med klinisk relevans uppkommer.
7. Pilotstudier kan också genomföras för att få underlag för jämförelser mellan OGS och alternativa strategier, såsom allmän screening för åtgärdbara genvarianter med hög penetrans.
8. Frågan om OGS av barn avseende sjukdomar som bryter ut sent i livet behöver analyseras särskilt noga.

Svenskt perspektiv

Helgenomsekvensering inom hälso- och sjukvården utförs idag främst vid tre regionala centra för genomisk medicin (Karolinska universitetssjukhuset, Sahlgrenska universitetssjukhuset och Skånes universitetssjukhus). Under 2021 utfördes ca

7000 analyser med helgenom- eller helexomsekvensering som en del av klinisk rutin i Sverige.⁸ Behovet av helgenomsekvensering inom hälso- och sjukvården väntas öka och fler centra för genomisk medicin är under uppbyggnad.

För närvarande används helgenomsekvensering främst för att diagnostisera patienter med sällsynta sjukdomar. Ett annat område där helgenomsekvensering väntas få stor betydelse är cancerdiagnostik.⁹ I den svenska hälso- och sjukvården letar man idag inte aktivt efter sjukdomsorsakande genvarianter som saknar koppling till den ursprungliga indikationen (sekundära fynd). Däremot kan breda analyser i samband med utredningen av svår-diagnostiserade sällsynta sjukdomar leda till att sådana genvarianter upptäcks som bifynd.¹⁰

Smers kommentarer

OGS innebär ett aktivt beslut att leta efter sekundära fynd utan koppling till den ursprungliga indikationen för undersökningen. Det gör att OGS ur etisk synvinkel inte kan jämföras med att rapportera (tillfälliga) bifynd. OGS är en form av screening och ska enligt Smer bedömas utifrån samma etiska principer som annan screening.

All screening innebär en avvägning mellan å ena sidan möjligheten att kunna hjälpa de som har nytta av tidig behandling för en icke känd sjukdomsrisk, och å andra sidan risken att skada de som inte har behov eller nytta av behandling, exempelvis genom falskt positiva resultat, överbehandling av personer som inte skulle bli allvarligt sjuka eller genom att screeningen avslöjar en sjukdomsrisk som inte är åtgärdbar. Detta innebär, som ESHG framhåller, att screening ställer särskilda krav på att det finns evidens för att den potentiella nyttan för de som screenas överstiger eventuella risker, det vill säga proportionalitet.

Proportionaliteten vid en screeningundersökning är beroende av en rad faktorer, såsom tillståndets allvarlighetsgrad och åtgärdbarhet, testets precision samt de risker som själva behandlingen medför. Att sjukdomen är åtgärdbar är enligt Smer en förutsättning vid screening, eftersom vetskap om risker som inte kan påverkas rörande framtida sjukdomar kan leda till stort lidande över lång tid. Därför är det viktigt att begreppet åtgärdbarhet

⁸ Genomic Medicine Sweden. (2022, 11 april). [Sekvensering av 7 000 genom i klinisk rutin under 2021 för bättre diagnostik och behandling](#).

⁹ Redan i dag erbjuds alla barn som insjuknar i cancer helgenomsekvensering inom ramen för en pågående forskningsstudie. Se Genomic Medicine Sweden (2021, 23 mars). [Ny studie för bättre behandling av barn med cancer](#).

¹⁰ Källa: Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik.

inte urvattnas vid OGS och att de analyser som utförs begränsas till genvarianter där det finns evidens för att tidig upptäckt gör det möjligt att i betydande grad påverka hälsoutfallet.

Vid genetisk screening är precisionen framför allt kopplad till hur stor andel av bärarna av en undersökt genvariant som utvecklar sjukdom (penetransen) och hur stor andel av de individer som utvecklar sjukdom som blir allvarlig sjuka. ESHG framhåller att för flera av de genvarianter som föreslås ingå i OGS finns det stora kunskapsluckor när det gäller penetransen hos bärare utan känd familjehistoria.¹¹ Om OGS införs utan tillförlitlig evidens när det gäller penetransen hos de undersökta genvarianterna i den screenade populationen finns risk för att friska personer utpekade som sjuka, vilket kan medföra onödigt oro och få stora konsekvenser för individens livsval, och leda till att individen utsätts för behandlingsrisker i onödan.

En grundläggande etisk princip inom hälso- och sjukvården är att vård ska ges med respekt för patientens självbestämmande eller autonomi. Vårdåtgärder som initieras av hälso- och sjukvården är ur autonomisynpunkt mer problematiska än åtgärder som aktualiseras efter att individen själv sökt vård för ett besvär. Individen kan (på goda grunder) uppfatta ett erbjudande från vården som en rekommendation. Screening, som i regel sker på vårdens initiativ, ställer därför särskilda krav på hur erbjudandet utformas. För att värna individens autonomi och rätt att inte veta är ett informerat och uttryckligt samtycke en sedan länge etablerad norm vid screeningundersökningar. Som ESHG framhåller är det ur detta perspektiv problematiskt att framställa OGS som en rutinåtgärd och erbjuda patienten att tacka nej till den (opt out), såsom ACMG rekommenderar.¹² Det riskerar att ytterligare förstärka budskapet att undersökningen är något som patienten uppmanas att genomgå och inte innebär några risker. Vid OGS befinner sig patienten dessutom i en utsatt position eftersom hen redan har en allvarlig sjukdom. I det läget kan det vara svårt att ta till sig informationen, och en opt out-modell kan leda till att patienten säger ja till screeningen utan att fullt ut förstå konsekven-

terna. Om OGS ska erbjudas till patienter som genomgår helgenomsekvensering som del av en klinisk utredning bör de enligt Smer få tydlig information om att sekvenseringen kan generera annan information utöver den som behövs för utredningen. Efter att ha fått information om både risker och potentiell nytta med att eftersöka denna information ska de ges möjlighet att tacka ja eller nej. För att säkerställa att patienten är införstådd med alla konsekvenser bör den som tillhandahåller informationen ha kompetens inom medicinsk genetik. För att ge ytterligare tid för reflektion kan det vara lämpligt att patienten först får översiktlig information, och därefter möjlighet att ta ställning till huruvida hen önskar fördjupad information och möjlighet ställa frågor. Ett tydligt informerat samtycke är viktigt inte minst för att säkerställa att patienten är införstådd med att OGS inte ingår i utredningen av det problem som hen sökt vård för, och inte avstår från helgenomsekvensering för att hen inte önskar information om framtida sjukdomsrisker.

Det är vidare enligt Smer tveksamt med ett allt-eller-inget-erbjudande där patienten inte kan välja vilka sekundära fynd som ska eftersökas. Patienten bör ges valmöjlighet åtminstone utifrån generella kategorier som exempelvis sjukdomsorsakande genvarianter, varianter som påverkar reaktionen på läkemedel respektive anlagsbärarskap. Det är också viktigt att genetisk rådgivning erbjuds i samband med att resultaten förmedlas för att stötta patienten i dennes fortsatta beslut.

Hälso- och sjukvård ska enligt svensk lag ges på lika villkor och prioriteringar av vårdens resurser ska utgå från det medicinska behovet. OGS erbjuds inte till alla individer som kan förväntas ha samma potentiella nytta av undersökningen (exempelvis alla invånare över en viss ålder) utan endast till personer som redan har erbjudits helgenomsekvensering av andra skäl. Om screeningen kan leda till att en risk för allvarlig sjukdom kan upptäckas och åtgärdas och den uppfyller kravet på proportionalitet kan det enligt Smer vara rimligt att erbjuda OGS i situationer när kostnaden är låg, trots att det inte är möjligt av resursskäl att erbjuda den till hela befolkningen.

¹¹ Se även Isidor, B. m. fl. (2019). Searching for secondary findings: considering actionability and preserving the right not to know. *European journal of human genetics*, 27(10), 1481–1484 och Turner, H., & Jackson, L. (2020). Evidence for penetrance in patients without a family history of disease: a systematic review. *European journal of human genetics*, 28(5), 539–550.

¹² ACMG Board of Directors (2015). ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(1), 68–69.

Även om kostnaden per patient blir lägre vid OGS jämfört med vad den skulle bli om hela befolkningen skulle screenas, medför OGS likväl kostnader i samband med den genetiska analysen, information och rådgivning till patienter före och efter undersökningen, uppföljande analyser, behandlingar med mera. Dessa kostnader kan uppstå i olika delar av hälso- och sjukvårdssystemet. Vid bedömningen av kostnadseffektiviteten vid OGS är det viktigt att beakta samtliga dessa kostnader. Risken behöver också uppmärksammas att OGS kan leda till undanträngningseffekter och till att andra patientgrupper med större behov får stå tillbaka. Om OGS införs utan tillförlitlig evidens gällande penetransen ökar risken att onödiga uppföljningar tar resurser från andra patienter.

Barn kan bli aktuella för helgenomsekvensering som ett led i diagnostiseringen av sällsynta sjukdomar och cancer. När det gäller genetisk testning av barn som inte själva har möjlighet att samtycka har Smer tidigare betonat att barnets rätt att inte veta och att själv vid ett senare tillfälle kunna ta ställning till vilken information det vill ha om sig själv måste väga tungt.¹³ Om OGS ska erbjudas barn bör undersökningen enligt Smer begränsas till genvarianter som orsakar allvarlig sjukdom som bryter ut tidigt i livet, där nyttan för barnet kan anses överväga inskränkningen i barnets självbestämmande.¹⁴ Smer anser att barn inte ska testas endast för att generera information vars huvudsakliga värde är att ge underlag för föräldrars reproduktiva beslut.

Smers slutsatser

Smer anser sammanfattningsvis att:

- Generella etiska kriterier för screening ska tillämpas på OGS.
- OGS bör begränsas till genvarianter där det finns evidens för att tidig upptäckt gör det möjligt att i betydande grad påverka hälsoutfallet.
- Det bör finnas tydlig evidens för att de screenade varianterna har en hög penetrans i den screenade populationen. Detta för att minska risken att individen kommer till skada och för undanträngningseffekter.
- Tydligt informerat samtycke ska vara normen vid OGS och opt out-modeller bör undvikas. Information i flera steg kan vara ett sätt att säkerställa att patienten ges tillräcklig tid för reflektion.
- Om OGS ska erbjudas i den svenska hälso- och sjukvården bör det finnas tydliga kriterier för vilka genvarianter som ska omfattas. Kriterierna bör utarbetas i dialog med berörda aktörer och intressenter. Precis som vid annan screening bör det finnas en strukturerad process för bedömning av huruvida en given variant uppfyller kriterierna och bör omfattas av screeningen.
- Om OGS ska erbjudas barn bör undersökningen begränsas till genvarianter som orsakar allvarlig sjukdom som bryter ut tidigt i livet, där nyttan för barnet kan anses överväga intrånget i barnets självbestämmande.

¹³ Statens medicinsk-etiska råd. (2019). *Smer kommenterar DNA-testning av barn utanför hälso- och sjukvården*. (Smer kommenterar 2019:1).

¹⁴ Enligt Smer bör i första hand screening för åtgärdbara sjukdomar som bryter ut tidigt i livet ske inom ramen för PKU-undersökningen.

Lästips

Johansson Soller, M. m. fl. (2021, 10 maj). Helgenomanalys vid sällsynta diagnoser ger stor patientnytta. [Läkartidningen](#).

Socialstyrelsen. (2019). [Om nationella screeningprogram](#).

Statens medicinsk-etiska råd. (2002). [Genetisk screening – om hälsa och ärftlig sjukdomsrisk](#). (Etiska vägmarken 11).

Statens Medicinsk-etiska råd. (2019). [Smer kommenterar DNA-testning av barn utanför hälso- och sjukvården](#). (Smer kommenterar 2019:1).

[Läkartidningen](#). (2021). Tema precisionsmedicin. Nr 19–20/2021.

Uppsala universitet. (2019, 1 mars). Ska alla få gentesta sig innan de skaffar barn? [Forskning.se](#).

Woudstra, A., Dondorp, W. och de Wert, G. (2021). Stakeholder views on opportunistic genomic screening in the Netherlands: a qualitative study. [European journal of human genetics](#), 29(6), 949–956.

Länkar

[Genomic Medicine Sweden](#)

[Gentekniknämnden. Genetiska tester](#)

Statens medicinsk-etiska råd, Smer, är ett parlamentariskt sammansatt rådgivande organ till regeringen, som har till främsta uppgift att belysa medicinsk-etiska frågor ur ett övergripande samhällsperspektiv.

Beslut om kommentaren har fattats vid sammanträde den 28 oktober 2022.

Smer, Socialdepartementet, 103 33 Stockholm
Tel: 08-405 10 00, e-post: smer@regeringskansliet.se, webbplats: www.smer.se

