

Rekommendation om enhetlighet i regionernas erbjudande av offentligt finansierad preimplantatorisk genetisk diagnostik

Innehållsförteckning

Preimplantatorisk genetisk diagnostik

Sammanfattning av nuläget

Syfte med rekommendationen

Bakgrund

Gruppens sammansättning

Rekommendationer

Referensgrupper

Referenser

Preimplantatorisk genetisk diagnostik

Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) innebär diagnostik av en genetisk sjukdom redan på embryostadiet, innan graviditet har påbörjats (innan implantation). PGD kräver att paret genomgår assisterad befruktning. Genetisk diagnostik för en specifik ärftlig sjukdom utförs efter analys av en eller flera celler från varje embryo. Ett embryo utan sannolikhet att utveckla den specifika sjukdomen överförs sedan till livmodern för implantation.

Benämningen PGD har varit ett etablerat internationellt begrepp sedan mer än 25 år tillbaka. Nyligen lanserades en ändring i nomenklaturen till PGT (preimplantatorisk genetisk testning), med särskiljande av PGT-SR (PGT för strukturella rearrangemang), PGT-M (PGT för monogena sjukdomar) och PGT-A (PGT för aneuploidiscreening, dvs ersätter det tidigare använda begreppet preimplantatorisk genetisk screening (PGS)). I samklang med formuleringen i svensk lagstiftning har vi i detta dokument valt att använda den ursprungliga benämningen PGD.

Sammanfattning av nuläget

Vävnadsrådet, Nationella vävnadsområdesgruppen för könsceller hade i maj 2017 en hearing för att inventera läget i Sverige avseende PGD med mål att initiera ett arbete med att uppnå en harmonisering av riktlinjer för erbjudande av PGD. I en enkät till samtliga IVF-

enheter innan mötet framkom att samtliga erbjöd remiss till PGD, men att det förelåg skillnader avseende vilka patienter/sjukdomar som kom ifråga och olika begränsningar i hur många barn som paret kunde få genom PGD. Varje region har egna, lokala regler för vilka patienter som erbjuds remiss till något av de två centra som utför PGD i Sverige. Vävnadsrådet, Nationella vävnadsområdesgruppen för könsceller tillsatte därför hösten 2017 en arbetsgrupp med mål att genomlysna gällande regelverk, den senaste forskningen och etiska ställningstaganden för att kunna ta fram enhetliga rekommendationer för PGD.

Sammantaget görs för närvarande cirka 350 PGD behandlingar per år i Sverige, varav 250-300 vid Karolinska universitetssjukhuset och 60-70 vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. Diagnostiken sätts upp efter behov/efterfrågan och antalet olika diagnoser för vilka PGD har utförts är för närvarande fler än 200 och nya tillkommer kontinuerligt. Det är därför inte möjligt att skapa listor för vilka diagnoser som PGD kan erbjudas, utan detta avgörs utifrån diagnos och bakgrund i varje enskild familj. Sedan 1997 har nästan 500 barn fötts efter PGD i Sverige. Möjligheten att lyckas beror på olika faktorer, varav en del har sin grund i själva IVF-behandlingen och en del beror på den genetiska bakgrunden och möjligheterna att hitta ett embryo att återföra till livmodern. I genomsnitt föreligger cirka en tredjedels sannolikhet att föda ett barn efter varje embryoåterföring.

Att notera: Socialstyrelsen har under samma period tillsatt en annan sakkunniggrupp som arbetar med att definiera vilken högspecialiserad vård som ska bedrivas på nationell nivå, däribland PGD. Målet för Socialstyrelsens sakkunniggrupp är att rekommendera hur många enheter denna vård ska bedrivas på (1-5 enheter) och detta uppdrag har därför ingen koppling till Vävnadsrådets uppdrag med mål att nationellt harmonisera hur vården bedrivs.

Syfte med rekommendationen

Tillgången till preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) ser idag väldigt olika ut över landet. För en jämlik och rättvis vård i Sverige behövs en harmonisering av riktlinjer för erbjudande av PGD. PGD är en relativt ny diagnostik, och möjligheterna vad man kan göra med behandlingen, vilka genetiska avvikelser/sjukdomar man kan diagnostisera, utökas ständigt. PGD omfattar en rad svåra överväganden av etisk natur. Även här är det viktigt med samsyn.

Vävnadsrådet, Nationella vävnadsområdesgruppen för könsceller tillsatte hösten 2017 en arbetsgrupp med mål att genomlysna gällande regelverk, den senaste forskningen och etiska ställningstaganden för att kunna ta fram nationella riktlinjer för PGD.

Syftet med rekommendationen är att åstadkomma en kunskapsbaserad och jämlik vård genom enhetlighet i regionernas erbjudande till de patienter som söker för att genomgå PGD. Rekommendationen definierar vissa begrepp, anger vissa grundläggande kriterier för genomförande, antalet behandlingar som bör ingå i det offentliga åtagandet samt rekommenderad remissgång till ett av de två centra som erbjuder PGD.

Bakgrund

PGD introducerades på 1990-talet som ett alternativ till annan prenataldiagnostik med moderkaks- eller fostervattensprov för svåra ärftliga sjukdomar [1]. Metoden medför att genetisk testning för en specifik sjukdom kan utföras innan graviditet har etablerats och har därför fördelen att graviditetsavbrytande, med dess potentiella fysiska och psykiska påfrestningar för den gravida kvinnan/paret, kan undvikas. PGD kräver dock att paret genomgår assisterad befruktning med IVF (*in vitro* fertilisering) som är en krävande behandling. Detta innebär att beslutet att välja PGD som reproduktivt alternativ ska ske efter noga övervägande och information om metoden och gällande lagstiftning, metodens fördelar och nackdelar samt möjlighet att lyckas i det enskilda fallet. Detta är i sin tur avhängigt ett flertal faktorer, varav en del är gynekologiska/ reproduktiva (t.ex. kvinnans ålder och ovarialkapacitet samt parets allmänna reproduktiva förmåga) och en del är genetiska (t.ex. hur stor andel av embryona som kan förväntas vara genetiskt sjuka och om PGD är tekniskt möjlig i den enskilda familjen). Inför PGD behöver en upparbetning av den genetiska diagnostiken göras individuellt för varje par.

PGD tillämpades första gången framgångsrikt i England 1990 och metoden spreds sedan över hela världen under 1990-talet. I Sverige regleras PGD av Lagen om genetisk integritet m m (2006:351), som innehåller grundläggande regler om användning av genteknik. PGD får endast användas om mannen eller kvinnan bär på anlag för en allvarlig monogen eller kromosomalt ärftlig sjukdom, som innebär stor sannolikhet att deras barn får en genetisk skada eller sjukdom. PGD får inte användas för val av egenskaper (t ex kön) som inte har med sjukdom att göra. Ett undantag från denna regel är den öppning i lagen som lämnats för PGD med tillägg av HLA-typning för familjer med svårt sjuka barn med ärftliga sjukdomar som går att bota med blodstamcellstransplantation. PGD-HLA är enligt lagen ovan förbjuden, men Socialstyrelsen kan göra undantag om det finns "synnerliga skäl". Preimplantatorisk genetisk screening (PGS) utgör inte en riktad genetisk diagnostik för ett par med hög sannolikhet att få ett barn med en specifik sjukdom, utan omfattar en generell screening av kromosomavvikelse hos embryon med syfte att förbättra chanserna till graviditet vid IVF behandling. Den nuvarande lagtexten tillåter inte klinisk tillämpning av PGS i Sverige. Den praktiska tillämpningen av PGD regleras också av Socialstyrelsens Föreskrifter och allmänna råd SOSFS 2012:20, 5:e kapitlet och de aktuella rekommendationerna utgår ifrån och är i enlighet med dessa.

I Sverige har PGD funnits tillgänglig vid två centra sedan drygt 20 år tillbaka, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg [2]. Patienter från övriga regioner behöver en specialistvårdsremiss till någon av dessa enheter för behandling. Hemregionen svarar för kostnaderna för vård om remissreglerna för vården i hemregionen följs. Patienten kan också söka med fritt vårdval enligt Patientlagen som trädde i kraft 1 januari 2015. Syftet med lagen är att stärka och tydliggöra patientens ställning samt att främja patientens integritet, självbestämmande och delaktighet i vården. En patient ska ha möjlighet att i eller utanför den egna regionen under vissa förutsättningar fritt få välja utförare av offentligt finansierad öppen vård. Vården till bosatta utanför regionen ska ges på samma villkor som till de egna invånarna, men den sökta vårdgivaren avgör om patienten kan tas emot utifrån den medicinska bedömningen av vårdbehovet.

Vid PGD måste paren genomgå en IVF-behandling, oavsett om de har normal fertilitet eller inte. Detta innebär att kvinnan genomgår en hormonstimulering av äggstockarna vilket resulterar i en utmognad av ett flertal ägg (oocyter) som kan variera från några få till ett tjugotal. Oocyterna hämtas ut från kvinnans äggstockar och befruktas med mannens spermier i laboratoriet. Dag 3 eller 5-6 efter befruktningen görs en biopsi, då en eller några få celler tas ut ur embryot och analyseras avseende den för paret aktuella sjukdomen. Ett embryo som inte kommer utveckla den ärftliga sjukdomen återförs till kvinnans livmoder och möjlighet finns för en graviditet att etableras. PGD utgör idag ett reproduktivt alternativ för patienter med hög sannolikhet att få barn med svåra ärftliga sjukdomar. Andra alternativ är annan prenataldiagnostik med avbrytande av graviditeten om det väntade barnet är sjukt, användande av könscellsdonator, adoption eller att avstå från barn. Det bör framhållas att PGD är en form av prenatal genetisk diagnostik och inte en fertilitetsbehandling. Trots detta betraktas metoden ofta felaktigt som en fertilitetsbehandling eftersom provrörsbefruktning krävs för att genomföra diagnostiken.

Indikationerna för PGD kan i princip delas in i två huvudgrupper, ärftliga kromosomavvikelse och monogena sjukdomar. I bägge fallen rör det sig om par där den ena eller båda parterna bär på en genetisk avvikelse som gör att de löper hög sannolikhet att få barn med en specifik ärftlig sjukdom. Många av dessa har redan ett eller flera barn med sjukdomen, andra har genomgått annan prenataldiagnostik, med en eventuell efterföljande abort. Ibland är tillståndet så allvarligt att de sjuka fostren inte är livsdugliga, vilket i stället leder till upprepade missfall. Vissa av paren har samtidigt fertilitetsproblem, ibland orsakade av det genetiska tillståndet

Bärare av balanserade, ärftliga kromosomavvikelse har oftast inga kliniska symtom, men har en ökad sannolikhet att få barn med allvarliga skador såsom missbildningar och mental retardation, en ökad sannolikhet för missfall och dödfödda barn samt en ökad sannolikhet för infertilitet. Orsaken till detta är en ökad frekvens av könsceller med obalanserad kromosomuppsättning som efter befruktning ger upphov till ett embryo/foster/barn med en kromosomskada. För att undvika detta kan paret erbjudas prenataldiagnostik i form av fostervattenprov eller moderkaksprov för att granska fostrets kromosomer. I de fall där man aldrig lyckas komma så långt p.g.a. infertilitet eller upprepade missfall, samt även i de fall där paret redan har ett eller flera skadade barn eller har genomgått upprepade aborter på grund av sjukdom hos fostret, kan PGD vara ett alternativ. På detta sätt kan chansen att få ett levande fött barn ökas samtidigt som sannolikheten för missfall eller abort minskas.

Det finns flera tusen olika monogena sjukdomar med olika nedärvningsmönster som kan medföra en sannolikhet på 25 eller 50% att få ett barn med en specifik sjukdom. De flesta av dessa är i sig sällsynta och antalet PGD-behandlingar för samma diagnos kan därför förväntas vara litet. Exempel på ett fåtal återkommande diagnoser är dystrofia myotonika och Huntingtons sjukdom. Även om PGD för en viss sjukdom har tillämpats tidigare måste diagnostiken anpassas för varje par. I vissa fall är PGD av olika skäl inte möjlig, till exempel för att mutationen inte är känd i familjen eller för att diagnostiken på grund av de genetiska förutsättningarna i just den familjen inte säkert kan skilja på embryon med eller utan sjukdomsanlag.

Par som söker för PGD har olika upplevelser av sjukdom och förluster, vissa är barnlösa vid ansökan andra har barn sedan innan. Beslutet att genomgå PGD har relaterats till en önskan att slippa genomgå missfall eller avbrytande av graviditeter och en önskan att inte få barn med den ärftliga sjukdomen [3]. I en studie över beslutsfattande inför PGD fann man att beslutet påverkades av både kognitiva, känslomässiga och sociala aspekter [4]. Att ta beslutet om PGD är också komplext då paret ofta står inför flera olika möjliga beslut i sin barnönskan. Trots detta är patienters erfarenheter av PGD, tre år efter behandling, att det var bra att ha försökt att påverka sin situation oavsett utgången [5]. För vården är det av vikt att uppmärksamma att många som söker PGD är aktuella för behandling under lång tid och att de kan behöva psykologiskt stöd i olika situationer och vid olika tidpunkter under PGD-processen.

Arbetsgruppens sammansättning

Nationella vävnadsområdesgruppen för könsceller utsåg en arbetsgrupp bestående av representanter för IVF-verksamheten i olika delar av Sverige, representanter för de två PGD-enheterna i Sverige samt representanter avseende etik och patientperspektiv med uppdrag att se över tillämpningen av PGD i Sverige och komma med förslag till nationella rekommendationer för behandling. Följande personer har deltagit i arbetsgruppens arbete:

Elisabeth Syk Lundberg, Professor, Överläkare, Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset,
Ordförande för gruppens arbete

Juliane Baumgart, Med dr, Överläkare, Fertilitetsenheten, Örebro universitetssjukhus

Britt Friberg, Docent, Överläkare, RMC, Skånes universitetssjukhus/Malmö

Charles Hanson, Docent, Genetiker, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Tekla Lind, Med dr, Överläkare, Reproduktionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset

Mats Johansson, Docent, Medicinsk etik, IKVL, Lunds universitet

Stina Järvholm, Fil dr, Psykolog, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Elizabeth Nedstrand, Docent, Överläkare, RMC, Universitetssjukhuset i Linköping

Ann Thurin Kjellberg, Docent, Överläkare, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Helena Wallström, Överläkare, Kvinnokliniken, Skellefteå, Ordförande VOG könsceller

Rekommendationer

Följande punkter har diskuterats och arbetsgruppen har enats om följande rekommendationer:

Indikation för PGD

För att säkerställa att alla i Sverige får en likvärdig bedömning kan par som efterfrågar PGD remitteras till ett PGD-center för ställningstagande till om PGD är möjlig ur genetisk, etisk

och juridisk synvinkel. Varje beslut om tillämpning måste grunda sig på en helhetsbedömning i det enskilda fallet utifrån sjukdomsdiagnos, sannolikhet för allvarlig sjukdom, familjehistoria samt teknisk möjlighet att erbjuda PGD. En lista med "godkända diagnoser" är inte etiskt försvarbar eller önskvärd att upprätta eftersom förteckningar över sjukdomar/sjukdomsanlag kan verka diskriminerande för de människor som lever med dessa sjukdomar. Det kan även verka stigmatiserande för de föräldrar som inte genomgått genetisk diagnostik för att förhindra att barn föds med de sjukdomar som finns angivna på denna typ av listor. I tveksamma fall, eller vid frågor som rör PGD kan ett PGD-centrum kontaktas för konsultation och vägledning.

Definition av en behandling

En PGD-behandling definieras som genomförande av assisterad befruktning med hormonbehandling och ägguttag samt återförande av de embryon som skapats vid behandlingen, antingen i färsk eller fryst cykel. Även i de fall embryon inte kunnat återföras räknas det som en behandling.

Antal behandlingar

Gruppen anser att vissa begränsningar i antalet behandlingar bör göras på grund av begränsade resurser och risk för undanträngningseffekt. En miniminivå är att tre behandlingar per barn, upp till två barn efter PGD kan erbjudas om paret/patienten är godkänt för PGD. Eventuell tidigare utförd IVF-behandling utan PGD räknas inte in. Antalet PGD-behandlingar som erbjuds kan dock variera från fall till fall, beroende på förutsättningarna för det enskilda paret/ patienten. Efter varje behandling ska en ny bedömning av sannolikheten för ett lyckat resultat vid en nästkommande PGD göras. I vissa fall där sannolikheten bedöms mycket låg för ett lyckat resultat kan fortsatt PGD inte erbjudas. Andra reproduktiva alternativ kan då övervägas.

I Sverige har det funnits en tradition att erbjuda PGD efter att ha vägt in om paret/ patienten sedan tidigare har friska barn eller barn med den genetiska sjukdomen. Gruppen anser att det är etiskt problematiskt att värdera barn på detta sätt. PGD är ett alternativ till annan prenataldiagnostik med eventuell efterföljande abort och borde därför inte ha några begränsningar med hänsyn till tidigare barn.

Åldersgräns

Eftersom kvinnans fertilitet avtar med stigande ålder minskar möjligheterna att lyckas med PGD när kvinnan blir äldre. Gruppen rekommenderar en bedömning av varje enskilt fall, men med särskild restriktivitet när kvinnan fyllt 40 år, en nedre åldersgräns är inte befogad. Åldersgränsen gäller tidpunkt för start av behandling. Återföring av tidigare nedfrysta embryon kan ske efter 40 års ålder.

Rekommenderad handläggning av patienter som efterfrågar PGD

Innan remiss skrivs till ett PGD-center ska en genetisk och reproduktionsmedicinsk bedömning göras avseende möjligheten att lyckas med en PGD-behandling och paret bör ha fått genetisk vägledning angående den aktuella diagnosen.

För att säkerställa en nationell samsyn kring etiska och legala frågor kring PGD kommer en grupp bestående av representanter från landets PGD-centra att bildas. Här kan fall som är intressanta i förhållande till etik och lagtolkning komma att diskuteras.

Referensgrupper

- Barnläkarföreningen: ordf@barnlakarforeningen.se
- Ågrenska, sällsynta diagnoser: cecilia.stocks@agrenska.se
- SFOG/FertARG./PerinatalARG: kansliet@sfog.se
- SSRM Svenska Sällskapet för Reproduktionsmedicin: info@ssrm.se
- SFPOG Svensk Förening för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi: anne-marie.wangel@mau.se, maria.alexandersson@vgregion.se
- SFMG Svensk Förening för Medicinsk Genetik: anna.norberg@regionvasterbotten.se, magnus.burstedt@umu.se
- Svensk Andrologisk Förening: ake.pousette@gmail.com
- SMER Statens Medicinsk Etiska Råd: smer@regeringskansliet.se
- Socialstyrelsen: socialstyrelsen@socialstyrelsen.se
- Q-IVF (Nationellt Kvalitetsregister för assisterad befruktning): kia.borg@livio.se
- IVF-kliniker:
 - RMC/Malmö: margareta.kitlinski@skane.se
 - Sahlgrenska: ann.thurin@vgregion.se
 - Linköping: elizabeth.nedstrand@regionostergotland.se, susanne.m.liffner@regionostergotland.se
 - Örebro: gill.kullberg@regionorebrolan.se
 - Stockholm: tekla.lind@sll.se
 - Uppsala: johannes.gudmundsson@akademiska.se
 - Umeå: nilsgunnar.solensten@livio.se
 - Privata Livio koncernen: annakarin.lind@livio.se
 - Privata Nordic IVF: annalena@nordicivf.se

Referenser

1. Handyside A. H., Kontogianni EH, Hardy, K., & Winston, R. M. (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 1990, 344(6268), 768-770.
2. Blennow E, Hanson C, Fridström M. Drygt tio år med preimplantatorisk genetisk diagnostik i Sverige. Ett alternativ vid stor risk att få barn med svåra ärftliga sjukdomar. *Läkartidningen*, 2008, 14: 1008-1010.
3. Karatas JC, Strong KA, Barlow-Stewart K, McMahan C, Meiser B, Roberts C. Psychological impact of preimplantation genetic diagnosis: a review of the literature. *Reproductive BioMedicine Online*, 2010 20(1), 83-91.
4. Hershberger PE, Pierce PF. Conceptualizing couples' decision making in PGD: emerging cognitive, emotional and moral dimensions. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009, 18: 20-21.
5. Järholm S, Thurin-Kjellberg A, Broberg M. Experiences of pre-implantation genetic diagnosis (PGD) in Sweden: A three-year follow-up of men and women. *Journal of Genetic Counseling*, 2017, 26(5), 1008-1016.