

Genetisk rådgivning og genetisk service

STATUSARTIKEL

Karen Brøndum-Nielsen

Genetisk rådgivning og genetisk service er foranstaltninger i sundhedsvæsenet, som grundlæggende har til formål at sikre familier og personer med genetisk betinget sygdom/handicap en optimal tilværelse, herunder også at risikopersoner sikres handlemuligheder i forbindelse med at sætte børn i verden. Der er dels tale om tiltag, som er rettet mod hele befolkninger med henblik på at identificere risikoindivider, dels om tiltag, som er rettet mod familier og enkeltpersoner, som har en genetisk sygdom, eller som har en øget risiko herfor.

Populationsbaserede programmer er f.eks. screening af nyfødte for medfødte sygdomme, f.eks. phenylketonuria og andre metaboliske sygdomme, prænatale screeningsprogrammer som tripeltestscreening (maternel serumscreening) og UL-baseret screening for markører for fosterabnormitet (nakkefoldsscanning). Screening for anlægsbærerstatus for recessive sygdomme kan også foretages. I almindelighed vil man kræve, at WHO's screeningskriterier for genetiske sygdomme er opfyldt (1).

Den familiebaserede klinisk genetiske service fokuserer på behovet for rådgivning og psykosocial støtte til ramte personer og familier. Den skal sikre patienter og familier en tidlig og korrekt klinisk og genetisk diagnose og risikoberegning. Dette er organiseret forskelligt i forskellige lande, og klinisk genetik er endnu ikke et speciale i alle europæiske lande (2). I Danmark blev klinisk genetik et selvstændigt speciale i 1996. Ikkelægelig genetisk rådgivning er flere steder i verden en anerkendt profession. Genetisk rådgivning foregår ofte i regionale centre med et multidisciplinært team af lægelige specialister, kliniske genetikere, molekylærgenetikere, biokemikere og paramedicinsk personale.

De rådsøgende

Megen rådgivning er rettet til forældre til et barn med en specifik genetisk sygdom. Forældrene ønsker at få viden om risikoen for, at kommende børn bliver ramt af sygdommen, samt om muligheder for forebyggelse. I andre tilfælde er de rådsøgende et par, som påtænker at få børn, og hvor der i den enes familie forekommer en genetisk sygdom. Fætterkusine-ægteskaber kan også være et muligt genetisk problem. Genetisk rådgivning ydes endvidere i forbindelse med fosterdiagnostik hos gravide med øget risiko, både før en evt. moderkageprøve/fostervandsprøve og i forbindelse med resultatet. Med kortlægningen af menneskets arvemasse er der kommet nye muligheder for prædiktiv testning af sent debuterende sygdomme, f.eks. neurologiske sygdomme og visse arvelige cancersygdomme. Her ønsker de raske rådsøgende en vurdering af risikoen for selv at udvikle sygdommen, herunder måske en gentestning (Fig. 1 og Fig. 2).

Formålene med rådgivningen – det nondirektive paradigme

I begyndelsen af 1970'erne formulerede bl.a. American Society of Human Genetics (3) formålet med genetisk rådgivning som at informere rådsøgende om forekomst og risiko for gentagelse af et genetisk problem på en sådan måde, at familien/personen bliver i stand til at vælge den handlemulighed, der er bedst for den/de pågældende i den givne situation. Dvs. rådgivningen ses som en kommunikationsproces, og det overordnede formål er den effektive kommunikation. Der blev ikke taget eksplicit stilling til formålet: at forebygge/forhindre medfødte og genetiske sygdomme, som var det mål de tidligste rådgivere forudsatte (4). Den oprindelig eugenisk inspirerede tankegang er i de seneste 20 år blevet afløst af en fokusering på klientens/patientens autonomi og informerede valg (5). Et bærende princip for rådgivningen har gennem alle årene været, at den er nondirektiv. Udgangspunktet herfor har utvivlsomt været en opfattelse af, at personers valg vedrørende reproduktion er en helt personlig sag.

Selv om genetisk rådgivning har været udøvet som en klinisk aktivitet i mere end 30 år, er der et relativt beskedent

I. Forældre med et tidligere barn med:

Downs syndrom, fragilt X-syndrom, anden kromosomafvigelse, kendt misdannelsessyndrom og kendt arvelig sygdom.
Problemstilling: prognose, gentagelsesrisiko, evt. familieudredning og mulighed for forebyggelse/prænatal diagnostik

II. Forældre med et tidligere barn med:

Udviklingshæmning/mental retardering af ukendt årsag.
Problemstilling: yderligere udredning og gentagelsesrisiko.

III. Gravide med:

Familiehistorie med genetisk sygdom eller medfødte misdannelser.
Problemstilling: risiko for fostret. Familieudredning. Stillingtagen til evt. mulighed for prænatal diagnostik.

IV. Gravide med:

Påvist kromosomafvigelse/genetisk sygdom hos fostret efter prænatal diagnostik.
Problemstilling: prognose og stillingtagen til fortsættelse af graviditeten.

V. Voksne personer med:

Påvist genetisk sygdom og/eller påvist anlægsbærertilstand.
Problemstilling: prognose, evt. yderligere udredning og laboratorieanalyser, behandling samt risiko for videreførelse til afkom.

VI. Familier med:

Ophobning af cancersygdomme i familien.
Problemstilling: arvelighed, risikovurdering, gentestning, behandlings- og overvågningsprogrammer.

VII. Andet, f.eks.:

Forespørgsler vedr. evt. fosterskadende ekspositioner, f.eks. medikamina, forespørgsler vedr. fætter-kusine-ægteskaber og forespørgsler vedr. faderskab og tvillingzygositet.

Fig. 1. Typer af genetiske rådgivninger baseret på et års gennemgang af rådsøgende (ca. 160 familier).

Alfa-I-antitrypsinmangel
 Hereditær mamma/ovariecancer
 Cerebral autosomal dominant arteriopati (Cadasil)
 Charcot-Marie-Tooths sygdom
 Hereditær nonpolypøs coloncancer (HNPCC)
 Hereditær colonpolypose (familier adenomatøs polypose, FAP)
 Dystrophia myotonica
 Faktor V Leiden trombofili
 Familier amyotrofisk lateralsclerose
 Familier malignt melanom (dysplastisk nævussyndrom)
 Friedreichs ataxia
 Huntingtons sygdom
 Familier hyperkolesterolemie
 Familier hæmokromatose
 Kennedys sygdom
 Lebers optikusatrofi
 Li-Fraumenis syndrom
 Multipel endokrin neoplasie type 1 og 2
 Kearns Sayres syndrom
 Peutz-Jeghers syndrom
 Polycystisk nyresygdom
 Porphyrria
 Spastiske parapareser
 Spinocerbelle ataksier
 Tuberøs sklerose
 Thalassaemia
 Von Hippel Lindaus sygdom
 Wilsons sygdom

Fig. 2. *Eksempler på sent debuterende sygdomme, hvor der kan udføres DNA-analyse (gentestning).*

antal arbejder om effekten af rådgivningen, herunder om patienternes forventninger og opfyldelsen heraf (6, 7).

Rådgivningens elementer

I rådgivningsforløbet indgår der, at den genetiske rådgiver:

- Informerer om diagnosen, og hvad årsagen er, hvis den er kendt. Ofte er det nødvendigt at validere diagnosen og indhente yderligere kliniske oplysninger, evt. at henvise til yderligere undersøgelser. Det kan blive nødvendigt at indhente lægelige oplysninger om flere familiemedlemmer, hvilket naturligvis kræver informeret samtykke. Optagelse af en detaljeret familieanamnese og optegning af et stamtræ er et grundelement i den genetiske rådgivning. Mange genetiske sygdomme er heterogene, dvs. der kan være tale om, at flere gener eller genetiske mekanismer kan forårsage samme fænotype.
- Forklarer den genetiske baggrund, herunder arvegang og gentagelsesrisiko. Hvis der er tale om en monogent arvelig sygdom, f.eks. cystisk fibrose, kan Mendels love anvendes, dog med en række forbehold: f.eks. varierende penetrans og ekspressivitet. I øvrigt anvendes empiriske risikotal.
- Redegør for handlemuligheder, f.eks. mulighed for præimplantationsdiagnostik og prænatal diagnostik, ægdonation eller muligheden at afstå fra at få flere børn, evt. adoption. For nogle sygdomme er der mulighed for anlægsbærertestning eller præsymptomatisk testning. Hvis der er tale om sent debuterende sygdomme, hvor der er mulighed for forebyggelse og overvågning omtales mu-

ligheder for henvisning til forebyggelses/overvågningsprogrammer.

- Hjælper den radsøgende med at forholde sig til den pågældende genetiske sygdom, og til at træffe et valg ud fra den radsøgendes egne holdninger og forudsætninger.

Rådgivningen foregår som en eller flere samtaler hver af ca. en times varighed.

Genetiske laboratorieanalyser

En række specialiserede laboratorieanalyser er udviklet til diagnostik af forandringer i arvemassen: Siden begyndelsen af 1960'erne har man kunnet foretage kromosomanalyser, hvorved ændringer i kromosomernes antal og struktur kan påvises. Biokemiske analyser med påvisning af abnorme stofskifteprodukter bruges til at diagnosticere arvelige metaboliske sygdomme, som f.eks. Føllings sygdom. Fra ca. 1980 blev DNA-analyser for arvelige monogene sygdomme udviklet, først som koblingsanalyser, siden som mutationsdiagnostik. I Danmark udførtes der i 2001 ca. 14.000 diagnostiske DNA-analyser på godt 20 forskellige laboratorier, og mere end 100 forskellige gener/genetiske sygdomme blev analyseret (8).

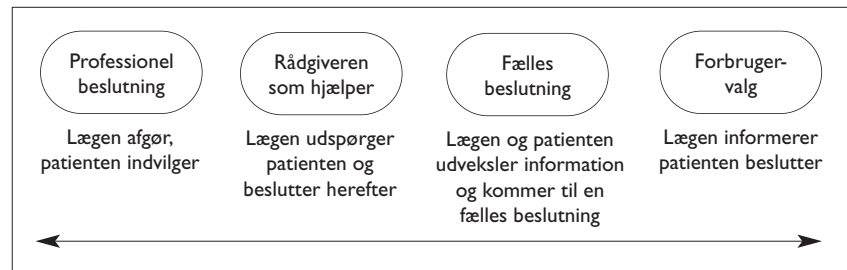
Risikovurdering

Med den »nye genetik« er det blevet muligt i højere grad at angive personers risiko for at få bestemte sygdomme. Dette kan utvivlsomt få stor indflydelse på såvel befolkningens som sundhedspersonalets opfattelse af sygdom/sundhed. Med genetisk screening vil man evt. kunne udpege personer med øget risiko for f.eks. diabetes, hjerte-kar-sygdomme og kræft. Erfaringsmæssigt er det svært at forholde sig til en risiko. »Risiko« kan defineres som et udtryk for en sandsynlighed for, at noget ubehageligt vil indtræffe. Usikkerhed er en fundamental egenskab ved risikobegrebet. Der vil derfor altid være basis for en fortolkning. Her vil indgå en afvejning af fordele og ulemper, og der er store individuelle forskelle på, hvorledes man reagerer på truende informationer. Erfaringer med gentestning for Huntingtons sygdom, som er dominant arvelig med 50% risiko for førstegradsslætning, viste at 60-70% af raske slætninge havde givet udtryk for et ønske om gentestning, men da muligheden faktisk forelå benyttede kun 10-15% sig af den. Dvs. den største del af højrisikoindividerne foretrak at leve i uvished med håbet om, at de ikke havde arvet sygdomsanlægget. I en metaanalyse af effekten af genetisk rådgivning hos en gruppe kvinder med øget risiko for arvelig brystkræft konkluderedes det, at rådgivningen generelt resulterede i mindre angstelse, og i at personerne fik en bedre forståelse af deres risiko (9). Men der mangler langsigtede studier over effekten af rådgivningen på kvinders valg af forebyggende strategier, f.eks. mammografi-overvågning.

Er genetisk rådgivning forskellig fra anden lægelig rådgivning?

Det almindelige læge-patient-forhold har langsomt bevæget sig fra en paternalistisk model hen mod en ligeværdig »partner«-model, hvor lægen stiller sin medicinske viden til rådig-

Fig. 3. Det lægelige beslutningsspektrum.



hed i en dialog, som inddrager patientens ønsker, værdier og holdninger for at nå en fælles beslutning. På en skala fra »doktor ved bedst« til »patienten som forbruger« (Fig. 3) ses idealet i mange situationer i dag som den fælles beslutningstagning.

I sin historiske oprindelse er genetisk rådgivning qua sit nondirektive princip startet i forbrugervalganden af spektret. Flere har dog hævdet, at nondirektiv rådgivning ikke er mulig, f.eks. – sat på spidsen – at selve tilbuddet om fosterdiagnostik tillige med afbrydelse af graviditeten, hvis fostret er abnormt, er en implicit anbefaling heraf (10). Mindre kontroversielt kan man hævde, at i nogle situationer vil det være lege artis at anbefale den rådsøgende en bestemt fremgangsmåde, f.eks. at følge forebyggende undersøgelser/behandling ved arvelig risiko for tyktarmskræft. Genetiske rådgivere anbefaler desuden, at den rådsøgende informerer familien, hvis man påviser en genetisk sygdom, som indebærer en risiko for andre i familien.

Er der noget ved genetisk rådgivning, som gør det vanskeligere at nå målet fælles beslutningstagning end i andre lægelige rådgivningssituationer? Her kan peges på flere forhold. Først og fremmest har resultatet af en genetisk test implikationer ikke blot for en person, men for hele familien. Påvises der f.eks. en mutation i et af brystcancergenerne, BRCA1 eller -2, hos en kvinde, betyder det, at hendes børn har 50% risiko for at arve dette, og at hendes søstre også kan have 50% risiko for at være sygdomsgenbærere. Dette kan påvirke familiodynamikken betydeligt. Det kan også anføres, at befolkningens generelle forståelse af genetik er begrænset, hvilket kan føre til såvel urealistiske forventninger som grundløse skrækvisioner. Som ovenfor anført er der endelig det vanskelige risikobegreb, der står centralt for genetiske udredninger.

Fremtidens udfordringer

To faktorer synes at være afgørende for udviklingen inden for genetisk service: befolkningens holdninger og omsætningen af videnskabelige fremskridt til forbedret forebyggelse og behandling af sygdomme. Det er overordentlig vigtigt, at der føres en bred offentlig debat om etiske aspekter ved den nye biovidenskab, og at befolkningens frygt for misbrug af nye teknologier tages alvorligt. Desværre er der mange overdrevne myter og forestillinger om, hvad der er muligt, hvilket undertiden hjælpes godt på vej af sensationelle massemedier. Der er et kæmpestort behov for uddannelse både af lægmand og af de professionelle. Praktiserende læger og andet sundhedspersonale i første linje vil blive konfronteret med stadig større krav om information og

rådgivning, og den psykosociale dimension vil få stor betydning. Der er endvidere behov for kvalitetssikring af såvel rådgivning som af den laboratoriebaserede genetiske diagnostik.

Summary

Karen Brøndum-Nielsen: Genetic counselling and genetic services.

Ugeskr Læger 2003;165:777-9.

Advances in knowledge about the genetic basis of disease have lead to an increasing demand for and expectation of genetic counselling and genetic services. This presents a new challenge to the health care system, as well as a need for professional education and public dialogue. In this review the current provision of genetic counselling and services is described, especially with the focus on the process of counselling and the persons presenting for counselling. Genetic counselling is seen as an information process and the scenarios for decision-making are discussed. The future development of genetic services should be developed within an ethical framework and the importance of quality assessment is underlined.

Reprints: Karen Brøndum-Nielsen, John F. Kennedy Institutet, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup.
E-mail: kbn@kennedy.dk

Antaget den 19. december 2002.
John F. Kennedy Institutet, Glostrup.

Litteratur

1. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO meeting on ethical issues in medical genetics, Genève 1997. www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm/ december 2002.
2. European Society of Human Genetics. Public and professional policy committee: Provision of genetic services in Europe- current practices and issues. www.eshg.org/ maj 2001.
3. Fraser FC. Genetic counselling. *Am J Hum Genet* 1974;26:636-59.
4. Carter CO. Genetic counselling. *Med Clin North Am* 1969;53:991-9.
5. Biesecker BB. Goals of genetic counselling. *Clin Genet* 2001;60:323-30.
6. Clarke A, Parsons E, Williams A. Outcomes and process in genetic counselling. *Clin Genet* 1996;50:462-9.
7. Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997;34:237-41.
8. Genteknologiudvalgets rapport: Fremtidens bioteknologier – muligheder og risici. København: Videnskabsministeriet, 2002.
9. Meiser B, Halliday JL. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? *Soc Sci Med* 2002;54:1463-70.
10. Clarke A. Is non-directive genetic counselling possible? *Lancet* 1991;338:998-1001.