



Sosial- og helsedirektoratet  
Avdeling for bioteknologi og generelle helselover  
Postboks 7000 St. Olavs plass  
0130 Oslo

Vår ref: 649 07/029-003

Deres ref: 07/235-

Dato: 17. desember 2007

## Genetisk re-analyse av lagrede DNA-prøver i klinisk sammenheng

Bioteknologinemnda viser til Sosial- og helsedirektoratets brev av 31.05.2007 der direktoratet oversender en henvendelse av 05.01.2007 fra Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus (SMGM) med problemstillinger som gjelder re-analyse av lagrede DNA-prøver. Henvendelsen fra SMGM gjaldt re-analyse av lagret DNA for diagnostikk av en syk person.

SHdir har innhentet innspill fra fagmiljøer i forbindelse med vurdering av henvendelsens problemstilling og tilliggende problemstillinger. SHdir har i tillegg til diagnostiske undersøkelser vurdert re-analyse for prediktive, presymptomatiske og bærerdiagnostiske undersøkelser (jf. bioteknologiloven § 5-1 bokstav b). Videre er problemstillingene spesielt vurdert for genetisk testing av barn og genetisk testing på materiale fra avdøde. SHdir ber Bioteknologinemnda diskutere problemstillingene med bakgrunn i de faglige innspillene og de juridiske vurderingene.

Bioteknologinemnda har delt opp arbeidet og ga 13.09.2007 et delsvaer til SHdir der nemnda uttalte seg om re-analyse for diagnostikk av syk person slik problemstillingen ble reist av SMGM.

Nemnda skulle komme tilbake til de tilliggende problemstillingene som SHdir tok opp. Nemnda behandlet disse på nemndsmøtene 27. september og 31. oktober 2007 og uttaler seg her om dem.

### Nemndas tidligere uttalelse om re-analyse for diagnostikk

SMGM henvendte seg til SHdir med følgende problemstilling:

*"Ved å avgi blodprøve i forbindelse med rekvirert diagnostisk DNA-testing (eller kromosomanalyse) samtykker pasienten (syk) til at vårt laboratorium forsøker å stille en eksakt molekylærgenetisk diagnose (dvs finne genfeilen eller kromosomfeilen).*

- *I hvor lang tid gjelder dette samtykket?*
- *I hvilken grad kan vårt laboratorium stå fritt til å utføre de analyser som vurderes som mest hensiktsmessige i forhold til den aktuelle tilstanden?"*

SHdir kom til følgende hovedkonklusjoner i sin juridiske vurdering av re-analyse for diagnostikk av en pasient: *"Re-analyse av lagret DNA der formålet er å stille sykdomsdiagnose krever i utgangspunktet nytt samtykke fra pasienten."*

SHdir åpnet imidlertid for at re-analyse kan utføres uten at pasienten kontaktes på nytt dersom det gis god informasjon og veiledning om at prøven skal lagres videre, og pasientens samtykke til re-

analyse dokumenteres. SHdir presiserte at den nye testen i utgangspunktet bør gi samme type informasjon som de tidligere testene som er utført på pasienten, og at det bør angis et (begrenset) antall år fremover i tid som prøven lagres for eventuell re-analyse. Videre fremhevet SHdir at pasienten har krav på informasjon om de nye testene som er utført, også dersom svaret ikke er konkluderende.

Bioteknologinemnda mente i sin uttalelse om diagnostisk re-analyse 13.09.2007 at det bør være et hovedprinsipp at det er vedkommende materiale stammer fra, som bestemmer hvilke genetisk undersøkelser som kan gjøres med materialet.

Nemnda var delt i synet på hvor lenge et samtykke til diagnostisk gentest kunne ansees å vare:

#### ”Bioteknologinemndas anbefaling

*Medlemmene Christina Abildgaard, Thor Amlie, Wenche Frølich, Kjetil Hindar, Torleiv Ole Rognum, Ulla Schmidt, Berge Solberg, Arne Sunde, Even Sjøfteland og Lisbeth Tranebjærg mener at samtykket til en diagnostisk gentest gjelder i lang tid. En forutsetning er imidlertid at det må antas at pasientens situasjon er den samme som på prøvetakingstidspunktet. Re-analyse bør kun gjøres på den samme diagnostiske indikasjonen. Disse medlemmene mener at resultatet av re-analysen bør gis tilbake til rekvirenten, eller eventuelt til ny behandler eller fastlegen dersom den opprinnelige rekvirenten ikke lenger fungerer i rollen. Et unntak vil være re-testing av personer som var barn på prøvetakingstidspunktet, men som har blitt 16 år eller eldre på tidspunktet for en eventuelt re-analyse. Her bør det innhentes nytt samtykke.*

*Medlemmene Liv Arum, Bjørn Erikson, Karl Georg Høyen og Siri Mathiesen mener samtykket kun bør gjelde ”der og da” og at re-analyse i utgangspunktet krever et nytt samtykke. Disse medlemmene er bekymret for den forventning en mulighet for stadig re-analyse kan skape hos pasienten om å bli fulgt opp. Pasienten er avhengig av god kommunikasjon med behandler, og gjentagende diagnostisk re-analyse kan skape uavklarte ansvarsforhold. Videre kan det gi et utgangspunkt for unødvendig genetisk testing.”*

Bioteknologinemnda har for øvrig tidligere diskutert spørsmålet om samtykke når lagrede celle- og vevsprøver som er innhentet i klinisk sammenheng, ønskes brukt til forskning. Nemnda viser her til sin uttalelse om forslaget om en helseforskningslov, NOU 2005:1 *God forskning – bedre helse*.<sup>1</sup>

#### **Avgrensning av denne uttalelsen til klinisk sammenheng**

Biologiske prøver er kilde til genetisk informasjon av ulik art, både sensitiv, personlig informasjon, genetisk informasjon om slekten og informasjon om menneskets arvestoff generelt. Informasjonen som ligger i en biologisk prøve, kan derfor være nyttig for mange. Et viktig kontrollspørsmål når re-analyse blir aktuelt, er derfor *hvem* re-analysen skal utføres *for*. Problemstillingen blir spesielt synlig ved genetiske analyser av materiale fra avdøde og når analyser av lagret materiale utføres for forskningsformål.

Skillet mellom gentester som utføres i klinisk sammenheng, og gentesting av det samme materialet i forskning, kan være vanskelig. Bioteknologinemnda har vært opptatt av at det skilles så tydelig som mulig mellom regulær klinisk virksomhet og forskning, og viser her til tidligere uttalelser.<sup>2</sup> I

---

<sup>1</sup> [http://www.bion.no/uttalelser/20050630\\_Horingssvar\\_NOU2005\\_1.pdf](http://www.bion.no/uttalelser/20050630_Horingssvar_NOU2005_1.pdf)

<sup>2</sup> Se Bioteknologinemndas uttalelser om genetiske undersøkelser av 02.07.2007, 24.11.2007 og 19.03.2004 på [www.bion.no](http://www.bion.no).

forslaget til helseforskningslov<sup>3</sup> er det utdypet hvor dette skillet bør gå. Medisinsk og helsefaglig forskning defineres som ”virksomhet som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom”, og i merknadene er dette videre utdypet:

*”Videre omfatter loven i utgangspunktet også utviklingsarbeid, det vil si annen systematisk virksomhet som anvender eksisterende kunnskap fra forskning og praktisk erfaring som er rettet mot å utvikle nye eller forbedrede produkter, prosesser, systemer og tjenester og som det er naturlig å karakterisere som forskning. [...] Forskning omfatter ikke teknisk og metodemessig utviklingsarbeid som anvender anonymisert biologisk materiale. Loven gjelder således ikke for jevnlig metodejusteringer, rutinemessige kvalitetskontroller, kalibrering og annen produktkontroll hvis formål ikke er å frembringe ny kunnskap om helse og sykdom og som det ikke er naturlig å anse som et systematisk forskningsprosjekt.”*

Nemnda har videre begrenset diskusjonen til re-analyse, det vil si genetiske undersøkelser av materiale som allerede er innhentet og lagret i forbindelse med tidligere genetiske undersøkelser, som også kan inkludere andre metoder enn DNA-analyser. Re-analyse av DNA-prøver kan være aktuelt i de tilfeller der man i foregående analyser ikke kunne finne svar på den aktuelle problemstillingen og der ny kunnskap har fremkommet eller nye gentester har blitt utviklet etter at prøven ble testet første gang.

### **Betraktninger om samtykkeprosessen ved re-analyse av prøver fra voksne for prediktiv, presymptomatisk eller bærerdiagnostiske undersøkelser**

I en nylig oversiktsartikkel om pasientautonomi og informert samtykke i klinisk arbeid<sup>4</sup> henviser forfatterne til at det vanligvis stilles tre krav for å regne en persons handling som autonom (selvbestemt): tilstrekkelig forståelse, samtykkekompetanse og frivillighet. Forfatterne henviser til pasientrettighetsloven der det står at informasjonen skal tilpasses den enkeltes forutsetninger, gis på en hensynsfull måte og at helsepersonellet skal så langt som mulig sikre seg at pasienten har forstått betydningen av opplysningene. Pasientens frivillighet kan undermineres dersom personen føler seg utsatt for press fra familien eller fra helsepersonell, eller gjennom vinklingen av den informasjonen som gis. Forfatterne peker på at det er spesielle utfordringer knyttet til informasjon om og oppfattelse av risiko.

Behovet for informasjon og tilstrekkelig forståelse hos den som blir undersøkt, blir også fremhevet av de medisinsk-genetiske fagmiljøene. Mange vet ikke at medisinsk-genetiske laboratorier, i motsetning til andre laboratorier, ofte tar vare på det biologiske materialet etter at analysen er utført. I et av de innspill som SHdir innhentet, fremheves det at kvinner som testes for mutasjoner som kan gi arvelig bryst- og eggstokkreft, men der familiens genfeil ikke er påvist, forteller at de opplever det som vanskelig at prøvene deres blir liggende i en tilsynelatende ”evig analyse” uten at de er tilstrekkelig/forståelig informert om hvorfor det er slik. Fagmiljøet påpeker at det ser ut som det er behov for klarere rutiner for informasjon i forbindelse med re-analyse i diagnostikken.

Dersom en re-analyse skal utføres med en annen hensikt enn utgangspunktet, vil det opprinnelige samtykket ofte være ugyldig. En slik situasjon kan for eksempel være når hensikten med gentesten ikke lenger er å avgjøre hvilken oppfølging/behandling vedkommende skal få, men å se om det er grunnlag for å tilby prediktiv test til familiemedlemmer. For bedre å vite hvilke genvarianter man

---

<sup>3</sup> Odelstingsproposisjon nr. 74 (2006-2007) Om lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/2006-2007/Otprp-nr-74-2006-2007-.html?id=474780>

<sup>4</sup> Pedersen, R., Hofmann, B. og Mangset, M. (2007) *Pasientautonomi og informert samtykke til klinisk arbeid*, Tidsskr Nor Lægeforen nr. 12, 127: 1644-7.

skal undersøke for, undersøker man ofte den syke før man gjør prediktive undersøkelser av friske familiemedlemmer.

SHdir skriver i sin juridiske vurdering at lovens krav om genetisk veiledning og skriftlig samtykke gir et bedre grunnlag for å innhente samtykke til eventuell re-analyse ved prediktive tester m.m. enn ved diagnostiske tester. Kravet om skriftlig samtykke ved prediktive undersøkelser gjør det også mulig å dokumentere hva pasienten faktisk har samtykket til. SHdir mener at utgangspunktet likevel bør være at ny testing diskuteres med pasienten.

Stilt overfor prediktive genetiske undersøkelser, er forholdet mellom fordeler og ulemper mer nyansert. Det er derfor i loven stilt høyere krav til samtykke for prediktive gentester enn for diagnostiske tester. Det skal blant annet gis genetisk veiledning i forkant for å sikre at vedkommende har tilstrekkelig forståelse for hva testingen kan innebære til å vurdere om gentesting er ønskelig. Dersom problemstillingen er slik at det kan bli aktuelt med gjentatte analyser, vil det kunne være en fordel for vedkommende å få mulighet til å ta stilling til hele bildet av et lengre testforløp fremfor stadig tilbakevendende spørsmål om samtykke. I noen tilfeller kunne man tenke seg at hele re-analyseforløpet kan betraktes som én analyse av lengre varighet med genetisk veiledning i forkant, veiledning underveis ved behov og genetisk veiledning i etterkant når perioden avsluttes eller det foreligger resultater som gir behov for veiledning. Dette må imidlertid skje på pasientens premisser og ikke gå utover muligheten for annen oppfølging.

#### Bioteknologinemndas vurdering

Bioteknologinemnda mener at den som skal avgi samtykke, selv bør kunne bestemme hvor lenge samtykket skal vare. Nemnda mener at som en hovedregel bør et samtykke til re-analyser begrenses til en konkret tidsperiode på maksimalt noen få år. For at samtykket skal være gyldig, må vedkommende ha forstått hva re-analysene kan innebære. Det bør også avtales hvordan resultatet av re-analysene skal formidles, også når disse ikke er konkluderende.

Dersom det ikke er dokumentert et skriftlig samtykke til re-analyse, mener nemnda at samtykket man har avgitt, kun gjelder de undersøkelsene som ble gjort ”der og da”. Dette innebærer at nytt samtykke bør innhentes til eventuell prediktiv re-analyse av genetisk materiale som er lagret uten et dokumentert samtykke til re-analyse.

#### **Diagnostisk re-analyse som også i tillegg har prediktiv utsagnskraft**

En diagnostisk analyse av en syk person kan også i noen tilfeller gi prediktiv informasjon i form av informasjon om risiko for mulig fremtidig sykdom. SHdir har i sin vurdering pekt på muligheten for at nye tester som blir tilgjengelige, kan gi nye opplysninger, ikke bare om den aktuelle sykdommen, men også gi informasjon om risiko for annen sykdom. SHdir mener det må tas hensyn til at nye tester kan ha nye konsekvenser for pasienten, og at dette taler for at eventuell re-analyse bare skal skje med nytt samtykke fra pasienten.

Departementet har ved forrige evaluering av bioteknologiloven fremhevet at diagnostiske undersøkelser som også gir informasjon om risiko for fremtidig sykdom, skal behandles som prediktive undersøkelser.<sup>5</sup>

Et eksempel på en diagnostisk gentest som også kan gi informasjon om risiko for fremtidig sykdom hos personen, er genetiske undersøkelser som gjøres på kvinner med bryst- og/eller eggstokkreft.

---

<sup>5</sup> Ot.prp. nr. 64 (2002-2003) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). Kap. 5.4.5. Departementets vurderinger

En liten andel av disse krefttilfellene bunner i arvelig faktorer, mens de fleste krefttilfellene oppstår spontant. Påvisning av en arvelig disposisjon vil kunne gi prediktiv informasjon om ny utvikling av kreft hos personen som testes.

## **Re-analyse av materiale fra avdøde personer**

*Når er det oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet?*

Det kan tenkes ulike muligheter for når det er aktuelt med re-analyse av materiale fra avdøde i en klinisk sammenheng. Dersom virksomheten selv tar initiativ til re-analysen, kan man tenke seg at det er mulig å analysere *før* det tas kontakt med familiemedlemmer, eller man kan tenke seg at det først tas kontakt med nærmeste pårørende og deretter testes kun dersom de ber om analysen eller gir sitt samtykke. Hensikten med at virksomheten tar kontakt kan være som del av et forskningsprosjekt (behandles ikke her), det kan være for å finne frem til slektninger for å tilby dem forebyggende behandling, eller det kan være av hensyn til en konkret slektning som på eget initiativ har tatt kontakt for å få tilgang til genetisk undersøkelse der analyse av materiale fra avdøde er av betydning for å kunne tilby dette.

Innspillene SHdir innhentet fra fagmiljøene viser at det forekommer at genetiske analyser på materiale fra avdøde utføres dersom dette kan være til hjelp for pårørende i ulike sammenhenger. Et fagmiljø nevner et eksempel på en situasjon med plutselig død hos en ung person der det kan være aktuelt med analyser av materiale fra avdøde for Lang QT-tidsyndrom og påfølgende informasjon til slektninger med tilbud om gentesting i tråd med retningslinjene for oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet og mulighet for forebyggende behandling.

Om muligheten til å analysere materiale fra avdøde på eget initiativ, skriver et annet fagmiljø: *"I andre tilfeller også der pasienten i mellomtiden er død, bør vi etter en individuell vurdering kunne gjøre ytterligere diagnostikk uten nytt samtykke. Gi svar på en skånsom måte til pasienter eller gjenlevende pårørende er en kjent problemstilling der vi innen medisinsk genetikk har lang erfaring og høy kompetanse."*

Det er videre nevnt situasjonen der resultatet kan være nyttig i en veiledningssituasjon og nære slektninger til avdøde personer har ønsket at biologisk materiale fra for eksempel obduksjon blir undersøkt med genteknologiske metoder. Dette fremheves som en fornuftig og godt etablert praksis. Et annet fagmiljø mener at dersom det er lagret vev fra en person hvor dette er av betydning for slektninger, må man anta at vedkommende ønsker slektningenes beste dersom annet ikke er dokumentert, og at en slik analyse da bør kunne foretas og refunderes.

SHdir vurderer grensen til oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet slik: *"Dersom man vurderer re-analyse med påfølgende informasjon til familiemedlemmer uten at det gis informasjon på forhånd kommer bioteknologilovens bestemmelser om oppsøkende genetisk virksomhet til anvendelse."* SHdir har ikke gått videre inn i denne problemstillingen fordi det anses ikke tilrådelig å utføre re-analyse uten på familiemedlemmers ønske.

Reglene for oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet (jf. bioteknologiloven § 5-9) setter en høy terskel for når helsepersonell kan ta kontakt med berørte slektninger for å informere om resultatet av en genetisk undersøkelse. En rekke vilkår må være oppfylt, og departementet må ha godkjent sykdommen. Dette gjelder både når vedkommende som er undersøkt, ikke selv *kan* informere og der pasienten ikke selv *vil* informere, men har samtykket til at helsepersonell kan informere slektningene. Det skulle bety at selv om pasienten samtykket til dette før sin død, skal vilkårene likevel være oppfylt og sykdommen godkjent for oppsøkende virksomhet før helsepersonell kan kontakte berørte slektninger med et ferdig analysert prøvesvar av pasienten.

Et problem som kan oppstå dersom materiale fra avdøde skulle undersøkes av fagmiljøet uten samtykke fra pårørende, er hvem som skal kontaktes for å formidle svaret. Det kan hende at noen i familien ønsker et slikt svar, mens andre medlemmer ikke gjør det.

#### *Hvem skal samtykke?*

SHdir ser det slik at hensikten med en slik test er å avgjøre om det er grunnlag for å tilby prediktiv testing til familiemedlemmer. SHdir tar i sin juridiske vurdering utgangspunkt i at det allerede er utført en eller flere genetiske tester av den nå avdøde pasienten for at det skal være spørsmål om re-analyse, og skriver at det (stilltiende) samtykket som pasienten har avgitt i utgangspunktet gjelder pasienten selv. *"Samtykket kan ikke sies å omfatte at materialet brukes til nye tester etter at indekspersonen er død, men mindre han eller hun eksplisitt har samtykket til slik testing, og dette samtykket kan dokumenteres."* SHdirs konkluderer slik: *"I utgangspunktet kan ikke materiale fra avdøde re-analyseres uten at det foreligger samtykke."*

SHdir har ikke presisert det direkte, men nemnda antar at dersom det ikke foreligger et tidligere samtykke fra den avdøde til re-analyse av hensyn til familiemedlemmer, kan de nærmeste pårørende gi et stedfortredende samtykke til slik bruk av materialet. Alternativt kan SHdir vurdere å gi dispensasjon fra samtykkekravet etter en vurdering av regional etisk komité (REK), slik SHdir har beskrevet. Denne bestemmelsen er imidlertid i forslaget til helseforskningsloven ikke foreslått videreført i (behandlings)biobankloven.

I de tilfeller der helsepersonell på eget initiativ tar kontakt med pårørende for å få samtykke til re-analyse, vil det ikke være oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet med mindre det allerede er dokumentert at avdøde hadde eller var disponert for en arvelig sykdom. Likevel kan pårørende på denne måten uforberedt bli kontaktet av helsepersonell med informasjon om mulig risiko for en genetisk sykdom. Dette kan sees som en indirekte oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet som påkaller ekstra varsomhet og tydeliggjøring av om hensikten er forskning eller å tilby forebyggende behandling.

#### Bioteknologinemndas vurdering

Nemnda mener at re-analyse av materiale fra avdøde av hensyn til berørte slektninger i utgangspunktet bare bør vurderes dersom det vil kunne ha forbyggende eller behandlingmessige konsekvenser og familiemedlemmene ønsker det. Grunnen er at det bør være en rettmessig mottaker av resultatet av undersøkelsen før den utføres. Dersom de slektningene som har ønsket undersøkelsen utført, ikke er de nærmeste pårørende, bør det eksistere et informert samtykke fra avdøde til å re-analysere prøven, eller et samtykke må innhentes fra nærmeste pårørende. Nærmeste pårørende bør også være mottaker av resultatet og kan da i neste runde ta kontakt med de berørte slektninger og formidle resultatet. Ved behov bør det gis genetisk veiledning til de pårørende før de samtykker til re-analyse.

I de tilfeller det er aktuelt for laboratoriet eller rekvirenten å ta initiativet til re-analysen, kan de nærmeste pårørende gis informasjon om at en re-analyse kan tilbys dersom de ønsker det. Det bør i så fall overlates til de pårørende å be om re-analysen på det tidspunkt de ønsker den utført.

#### **Spesielt om re-analyse av materiale fra barn**

For personer som ikke er samtykkekompetente, der andre skal samtykke til genetiske undersøkelser på deres vegne, for eksempel foreldre på vegne av barn, er det begrensninger i hva det kan samtykkes til. For eksempel kan prediktiv gentesting av barn ikke gjøres med mindre det kan påvises forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet (jf. bioteknologiloven § 5-7).

Dette vil også gjelde diagnostiske undersøkelser av barn som samtidig har prediktiv, presymptomatisk eller bærerdiagnostisk verdi. Hvorvidt det er tillatt å utføre disse, avhenger av om testen også kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade. Som SHdir skriver, er et samtykke fra foreldrene ikke gyldig etter at barnet er helserettslig myndig (16 år).

#### Bioteknologinemndas vurdering

Bioteknologinemnda mener spesiell varsomhet bør utvises ved genetisk re-analyse av materiale fra barn. Mulig prediktiv utsagnskraft ved de genetiske analysene, eventuelle symptomer hos barnet og tilgjengelige behandlingsmuligheter må tas med i vurderingen siden dette kan avgjøre om testen overhodet er tillatt å utføre etter bioteknologiloven selv med foreldrenes samtykke. Dette gjelder ved førstegangsanalyser så vel som ved re-analyse. Nemnda presiserer at barn har en stigende grad av medbestemmelse fra 12 års alder før det ved 16 år selv skal gi sitt samtykke dersom det er aktuelt med re-analyse, både ved diagnostiske og ved prediktive m.v. genetiske analyser.

Med vennlig hilsen

Lars Ødegård  
leder

Sissel Rogne  
direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Grethe S. Foss

Kopi: Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus