



REFERAT

Emne 14. møde i Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer

Mødedato 1. februar 2022, kl. 13:00-15:00

Sted Sundhedsstyrelsens mødelokale Auditorium, Islands Brygge 57, 2300 Kbh. S. og virtuelt

10. februar 2022

Deltagere Olav Bjørn Petersen, Danske Regioner
Anne-Marie Gerdes, Etisk Råd
Janne Villemoes Bigaard, Danske Patienter
John Brodersen, Lægevidenskabelige selskaber
Ida Vogel, Lægevidenskabelige selskaber
Søren Birkeland, Syddansk Universitet
Henrik Møller, Aalborg Universitet

Sagsnr. 03-0500-7
Reference CHUE
E chue@sst.dk

Britta Tendal Jeppesen, Sundhedsstyrelsen
Maria Herlev Ahrenfeldt, Sundhedsstyrelsen
Anne Kristine Aarestrup, Sundhedsstyrelsen
Kristoffer Lande Andersen, Sundhedsstyrelsen
Camilla Krogh, Sundhedsstyrelsen
Zuhreh Sarwari, Sundhedsstyrelsen
Christian Ulrich Eriksen, Sundhedsstyrelsen

Afbud:

Berit Andersen, Aarhus Universitet
Elsebeth Lyng, Københavns Universitet
Ann Vilhelmsen, Danske Regioner

Punkt 1 Velkomst og godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

Punkt 2 Drøftelse af forslag om at indføre national screening af nyfødte for sygdomme i den mitokondrielle karnitin og acylkarnitin transport (CPT1, CPT2 og CACT)

Professor og overlæge Allan Lund Meldgaard, formand for Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening, og David Hougaard, afdelingschef for Afdeling for Medfødte Sygdomme og Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut, præsenterede indledningsvist forslaget om national screening af nyfødte for tre sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og cyllkarnitin-transport (CPT1, CPT2 og CACT). Se også

vedhæftede slides. Herefter stillede udvalget spørgsmål og diskuterede forslagets styrker og svagheder med henblik på at rådgive Sundhedsstyrelsen om den videre behandling.

Differentieret screening

Et udvalgsmedlem henviste til, at Israel har forskellige screeningspaneler afhængigt af etnicitet (da der er forskellige forekomster) og spurgte, om dette kunne være relevant for forslaget om screening af nyfødte for CPT1, CPT2 og CACT. Hertil svarede forslagsstillerne, at man ikke kan undgå genetisk sekventering ved blot at vælge personer med dansk oprindelse, da de anvender en lavere cut-off værdi for at sikre en høj sensitivitet. Samtidig kan resultater fra forskellige etniciteter bidrage til at øge sensitiviteten på den opfølgende test. Men også fordi mange grønlandere bor i Danmark, ligesom mange danskere bor i Grønland.

Compliance til behandling

Forud for mødet havde et udvalgsmedlem fremsendt et skriftligt spørgsmål til forslagsstillerne. Spørgsmålet lød: Hvordan sikres, at behandlingen/kostændringerne fastholdes? Forslagsstillerne svarede, at der på Center for Medfødte Stofskiftesygdomme er et setup til at håndtere dette, og at patienterne eller rettere deres forældre vejledes i at gennemføre diæt, som for nogle er besværligt. Compliance er ofte god i barnealderen, hvor det er særligt vigtigt, mens det kan blive en udfordring i teenageårene.

Skellen mellem fænotype og genotype

Et udvalgsmedlem spurgte, om det er muligt at differentiere i screeningen mellem den lethale og myopatiske type ved CPT2, da de er meget forskellige. Forslagsstillerne svarede, at der er en vis sammenhæng mellem genotype og fænotype samt nogle hyppige genotyper. Screeningerne for de tre sygdomme er forskellige, men inden for CPT2 er det ikke sikkert, at det er muligt at differentiere undertyperne. For den letale type vil der være misdannelser og barnet kan ikke holdes i live. Screeninggen muliggør tidlig identifikation af den myopatiske type (og de andre typer, hvor der er behandlingsmuligheder).

Et medlem foreslog at undersøge, hvor mange der har sygdommene og om dette kunne gøres på eksempelvis et tilfældigt udtræk fra biobanken på 1.000.000 borgere. Forslagsstillerne forklarede, at dette sagtens kunne lade sig gøre, hvis man har ressourcerne.

'Falsk positiv'-rater

Flere medlemmer rejste en bekymring om raten af falsk positive, som de mener er høj, på trods af en forbedring af denne. Dog var der en bevidsthed om, at en acceptabel falsk positiv rate er afhængig af den potentielle gevinst af tidlig identifikation. Forslagsstillerne svarede til dette, at raten er reduceret ganske betydeligt gennem den sekventering, der foreslås, og at det formentlig er muligt at få raten ned på ~0. Generelt for neonatalscreening er der en positiv prædiktiv værdi på 60 procent og forslagsstillerne mener derfor ikke, at der er en særlig udfordring i forbindelse med dette forslag.

Et medlem spurgte ind til den samlede falsk positiv rate for neonatalscreeningen. Forslagsstillerne oplyste, at de laver halvårslige beregninger, og at raten ligger på 1:3.000 for den samlede udvidede screening. Der findes ligeså mange falsk positive som reelt positive. Samtidig undersøger de, om raten kan reduceres med genetiske analyser.

Kriterier for neonatalscreening

Der blev af flere medlemmer henvist til Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for nationale screeningsprogrammer, og særligt kriterium 2, "*Tilstanden der screenes for skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem*", mente flere udgjorde et problem, da de tre sygdomme i forslaget er meget sjældne. Medlemmerne stillede spørgsmål ved, om sygdommene udgør et folkesundhedsproblem. Hertil svarede forslagsstillerne, at kriterierne er målrettet screening for andre typer sygdomme (typisk de store kræftscreeningsprogrammer) og dermed er svære at applicere på forslag om neonatalscreeningsprogrammer, samt at det er internationalt accepteret, at neonatalscreening er målrettet sjældne sygdomme, som er en stor belastning for det enkelte barn og barnets familie. Et medlem påpegede, at det taler for indførelse af screeningen, at den allerede er indført i flere nordiske lande, som herved har vurderet sygdommene relevante at screene for.

Number needed to screen

Et medlem fremhævede, at der er angivet et forkert number needed to screen (NNS) i det fremsendte forslag. NNS er et udtryk for, hvor mange der skal screenes for at opnå en absolut risikoreduktion. Et andet medlem sagde, at det generelt er mere relevant at kigge på number needed to invite to screening, men at det formentlig ikke betyder det store ved neonatalscreening, når de fleste deltager. Derimod kunne det være relevant at inkludere number needed to harm.

Overbehandling og overdiagnosticering

Et medlem nævnte, at der for nogle patienter er meget god effekt af behandling, mens der for andre måske ikke vil være stor gavn. Det er ikke nødvendigvis overbehandling, fordi behandlingen opstartes tidligere end den ville have været gjort ved symptomdebut. Det er det derimod, hvis den tidligere igangsatte behandling er mere aggressiv.

Forslagsstillerne forklarede, at der ved CPT2, den myopatiske type, er 70 procent, som debuterer inden 12-årsalderen, mens de resterende 30 procent debuterer før 30-årsalderen. De kan ikke vide, om nogen debuterer senere. For de tre sygdomme er der formentlig et spektrum af manifestationer, og forslagsstillerne vurderer derfor, at det vil være et meget lille antal, der potentielt kan ske skade på. Dette skyldes også, at behandlingen ikke er videre skadelig, da den fx blot indebærer ekstra indtag af kulhydrat inden fysisk aktivitet.

Forslagsstiller nævnte desuden, at det ikke kan udelukkes, at der kan ske overdiagnosticering ved potentiel identifikation af en endnu ukendt genotype, hvor der ikke er symptomer.

Validering af cut-off værdi

Et medlem spurgte, om der var gennemført danske valideringsstudier. Forslagsstillerne forklarede, at der ikke er lavet et, men at validering planlægges gennemført ved opstart af screeningen, hvor der ses på tidligere prøver i biobanken for at vurdere den relevante cut-off værdi. Dog er det, grundet 2nd tier, muligt at sætte cut-off værdien for 1st tier lavt og dermed øge sensitiviteten.

Registrerede tilfælde af CACT

Der er ikke registreret tilfælde af CACT i Danmark, og flere medlemmer påpegede, at dette kan være problematisk – særligt med tanke på Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for nationale screeningsprogrammer, hvor sygdomshypigheden er et vigtigt kriterie. Forslagsstillerne forklarede, at der ved start af screening findes flere tilfælde end først antaget, som det har været tilfælde for de andre neonatale screeninger. Samtidig dør flere af disse børn uden en diagnose, som det er nu, da sygdommene ikke manifesterer sig klinisk før et akut forløb.

Generelle kommentarer til neonatalscreeningsprogrammer

Efter drøftelsen af forslaget med forlagsstillerne, havde flere udvalgsmedlemmer generelle kommentarer til neonatalscreeningsområdet. Et medlem gjorde opmærksom på, at der stort set har været et nyt forslag ved hvert møde. Derudover blev det nævnt, at når de andre nordiske lande har indført screening for den sygdom, der foreslås, skal der være gode argumenter for ikke at indføre det.

Det blev fremhævet, at evaluering og monitorering af neonatalscreeningsprogrammerne ikke er transparent, og der blev stillet spørgsmålstejn ved, om den nuværende praksis er tilstrækkelig. Et andet medlem foreslog, at der ved hvert forslag kunne være krav om et valideringsstudie af cut-off samt en monitorering af fænotyper.

Et medlem foreslog, at de afledte effekter af disse screeningsprogrammer beskrives bedre. Der er ikke tale om store omkostninger, men der vil stadig være afledte effekter på andre afdelinger i form af opfølgende undersøgelser, som fx kan medføre, at andre afdelinger ikke kan få analyseret så mange prøver, som de får nu. Det blev foreslået, at der med fordel kunne tilføjes en ny boks i skemaet, hvor afledte effekter beskrives. Endvidere kunne det ønskes at samarbejdspartnere blev beskrevet bedre i den specifikke ansøgning.

Derudover blev det fremhævet, at der er brug for at klargøre, hvilke kriterier der bruges til at vurdere forslagene, og det blev foreslået, at der kigges på Sundhedsstyrelsens screeningskriterier, og om de er tilstrækkelige (England har eksempelvis 22 kriterier). Et andet medlem advarede dog mod at ændre kriterierne for at få dem til at passe til de forslag, der behandles.

Slutteligt opfordrede et medlem til, at der kommer mere proportionalitet i de risici, der arbejdes med, da de pt ikke er ens over et livsforløb. Når der laves vurderinger om risikoen for sygdom på Klinisk Genetisk Afdeling, afvises

henvendelsen, hvis risikoen er højere end 1:800. Ved prænatal screening arbejdes med en risiko højere end 1:300.

Sundhedsstyrelsen takkede for udvalgets bidrag og fortsætter behandlingen af forslaget.

Punkt 3 Orientering fra Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen orienterede om status på følgende emner på området:

Indstillinger tidligere sendt til Sundhedsministeriets departement

Ingen af de oversendte forslag kom på regeringens finanslov for 2022. Det drejer sig om nationalt screeningsprogram for abdominalt aorta aneurisme (AAA), national screening af nyfødte for alvorlige former af 5q spinal muskeltrofi (SMA), national screening af nyfødte for grå stær og national screening af nyfødte for galaktosæmi. Sundhedsstyrelsen er ved at afklare den videre proces for disse forslag.

Indstillinger under udarbejdelse

Indstillingerne for de to forslag til screeningsprogrammer modtaget i 2021 (Hurler og klassisk homocystinuri) er fortsat under udarbejdelse og forventes oversendt til Sundhedsministeriets departement i februar 2022. Indstilling om finansiering af MTV for screeningsprogram af gravide for anlæg for cystisk fibrose forventes også oversendt til departementet i februar.

Afsluttende indstilles der til et gennemførlighedsstudie for lungekræftscreening. Et medlem nævnte, at en udfordring ved lungekræftscreening er rekruttering af den relevante målgruppe, og Sundhedsstyrelsen svarede, at der er opmærksomhed på dette. I designet af gennemførlighedsstudiet trækkes på bl.a. norske erfaringer – dette drejer sig kun om erfaringerne med designet og ikke deres resultater, som medlemmet fremhævede ikke kan overføres i denne sammenhæng, da resultaterne afhænger af den kulturelle kontekst. Sundhedsstyrelsen udsender beskrivelsen af gennemførlighedsstudiet til kommentering i udvalget.

Holdningsundersøgelse om anlægsbærerscreening af kommende forældre

Sundhedsstyrelsen orienterede om holdningsundersøgelsen, som blev igangsat på baggrund af forslaget om indførelse af screening af gravide for anlæg for cystisk fibrose. Holdningsundersøgelsen er en temperaturmåling og ikke et forskningsprojekt.

Undersøgelsens overordnede konklusion er, at kendskabet til begrebet anlægsbærerscreening er lavt, men at der – når gives information om anlægsbærerscreening – er 69 procent, som bakker op om indførelsen af et offentligt tilbud. Når respondenterne blev præsenteret for etiske scenarier vedrørende de mere langsigtede potentielle konsekvenser, medførte det en væsentligt dalende opbakning til et offentligt tilbud. Der var størst opbakning

til et tilbud målrettet alvorlige, arvelige sygdomme med ingen eller få behandlingsmuligheder, som optræder i barndommen, samt til at screeningen tilbydes i forbindelse med graviditet. Et udvalgsmedlem fremhævede, at en generel opbakning på 69 procent er forholdsvis lav, når der sammenlignes med opbakningen til kræftscreeningsprogrammerne.

Samtidig spurgte medlemmet, om respondenterne blev præsenteret for den etiske problemstilling, at der kan komme oplysninger frem om, at barnefaderen ikke er den biologiske far. Medlemmet mener, at dette er det mest alvorlige etiske problem ved anlægsbærerscreening, da der startes en spredning af viden i familier, som potentielt kan skabe usikkerhed omkring faderskab i flere generationer. Sundhedsstyrelsen svarede, at denne problemstilling ikke var blevet præsenteret for respondenterne. Flere udvalgsmedlemmer forklarede, at forslaget om indførelse af anlægsbærerscreening for cystisk fibrose tager højde for dette, både gennem kommunikationen og hvis der er usikkerhed om faderskab, ved at gå direkte til undersøgelse af fosteret. Dette gøres pt ved neonatalscreening for cystisk fibrose, hvor det blot udmeldes om forældrerens har varianten. Det er ikke et problem, der er specifikt for anlægsbærerscreening, men ved screening både før, under og efter graviditet. Samtidig er dette ikke et nyt problem, men noget der er blevet håndteret i mange år.

Et medlem efterspurgte en konference om anlægsbærerscreening, samt offentlig debat om emnet. Sundhedsstyrelsen forklarede, at der for nuværende ikke er ressourcer til sådanne aktiviteter, men at mulighederne afsøges.

Sundhedsstyrelsens statusrapport for de nationale kræftscreeningsprogrammer

Sundhedsstyrelsen oplyste om processen for statusrapporten siden udvalgets kommentering. Efter udvalgets bidrag har rapporten været til kommentering hos kvalitetsdatabaserne, og senest er den præsenteret på Sundhedsstyrelsens Task Force for Kræft- og Hjerterområdet. Her blev rapporten godt modtaget. Efter revision sendes rapporten til kommentering i styregrupperne for kræftscreeningsprogrammerne og endeligt forbi kvalitetsdatabaserne. Når rapporten er færdiggjort påbegyndes arbejdet med at planlægge den næste rapport.

Punkt 4 Kommende møder

Sundhedsstyrelsen efterspurgte ønsker til temadrøftelser på udvalgsmødet i november, og medlemmerne blev opfordret til at eftersende relevante temaer. Baseret på drøftelsen om forslaget om at screene neonatal for CPT1, CPT2 og CACT foreslog Sundhedsstyrelsen, at et tema kunne være monitorering af neonatalscreeningsprogrammerne.

Udvalgsmedlemmer foreslog følgende temaer:

- Drøftelse af muligheder for samarbejde mellem Nationalt Genomcenter og det Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer, da der umiddelbart er mange overlap mellem udvalget og deres arbejde, eksempelvis i forhold til deres samtykkeerklæringer.
- Overordnet drøftelse af monitorering af screeningsprogrammer samt hvordan screeningsprogrammer kan deintensiveres og deimplementeres på en faglig og etisk måde. Her kunne en konkret drøftelse være livmoderhalskræftscreeningsprogrammet, hvor fødselskohorter fra 1993 og frem har fået tilbudt HPV-vaccine, som har påvirket incidensen, hvilket dermed rykker forholdet mellem gavnlige og skadelige virkninger.

Deadline for at eftersende forslag til temadrøftelser er inden næste møde i det rådgivende udvalg, som afholdes den 9. juni 2022.

Punkt 5 Eventuelt

Anne-Marie Gerdes stopper i Etisk Råd den 13. februar 2022 og udgår derfor af udvalget. Anne-Marie blev takket for sit store bidrag til udvalgets arbejde.