

Meddelelse til fødestederne mfl. om den biokemiske screening for medfødt sygdom hos nyfødte ("hælblodprøven")

En arbejdsgruppe i Sundhedsstyrelsen har udarbejdet rapporten "Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte", som vedhæftes. En høring af rapporten (2007) i Danske Regioner, relevante videnskabelige og faglige selskaber, Det Ethiske Råd mfl. viste tilslutning til rapportens væsentligste anbefalinger. Disse anbefalinger angår først og fremmest hvilke sygdomme der laboratoriemæssigt bør screenes for, men deres gennemførelse har afledte konsekvenser for, hvad fødestederne skal informere om, og hvornår blodprøven skal tages.

Med henblik på anbefalingernes praktiske gennemførelse, opfordres *fødestederne* derfor til – med virkning fra og med 2. februar 2009 – at foretage følgende ændringer i det eksisterende program for blodprøvetagning mv:

- 1) *Tidspunktet for blodprøvens tagning* fremrykkes fra nuværende 5-7 døgn efter fødslen, til *fremover 48-72 timer* efter fødslen. Dette skyldes hensynet til, at visse sjældne metaboliske sygdomme kan debutere med stofskiftekrise kort efter fødslen.
- 2) Hos *præmature* gentages prøvetagningen så vidt muligt når barnet når en alder svarende til 32 gestationsuger.* Der har hidtil ikke været en fast, ensartet praksis på dette område.

* Fornyet stillingtagen hertil forudses efter en toårig evalueringsperiode.

- 3) *Hidtil anvendte blodprøvekort ("PKU-kort"), samt den hidtil anvendte informationsfolder erstattes fra og med 2. februar 2009 af nyt blodprøvekort og ny informationsfolder til forældre, som Statens Serum Institut vil udsende til fødesteder mfl. i første halvdel af januar 2009.*
- 4) *Hvor tilbud om blodprøven afslås, skal dette fremover dokumenteres ved, at udfyldt og underskrevet blodprøvekort for dette barn alligevel indsendes til Statens Serum Institut. Herved muliggøres kontrol af, om en manglende prøve fra et født barn kan skyldes systemsvigt.*

Det bemærkes i relation til ovenstående, at informations- og samtykkeproceduren nu forenkles, idet det nuværende togrenede analyseprogram (rutinepanel + udvidet panel), hidtil med krav om særskilt information og samtykke til hver gren, integreres i ét fast tilbud. Den nye informationsfolder til forældre, som fødesteder mfl. vil modtage fra Statens Serum Institut, er udarbejdet i samråd med Sundhedsstyrelsen. Informationen er generisk, dvs. med vægt på hvilken *slags* sygdomme der screenes for, og hvorfor. En detaljeret og opdateret fortegnelse over de enkelte sygdomme (diagnoser) vil dog være at finde på Statens Serum Instituts hjemmeside www.ssi.dk, og fremgår endvidere af bilag til denne meddelelse.

Fødestedets ansvar for information, prøvetagning mv.

Bortset fra fremrykning af prøvetagningstidspunktet, medfører nærværende meddelelse ikke organisatoriske ændringer i fødeafdelingerne. Den biokemiske screening af nyfødte hviler i det indledende trin fortsat på et velfungerende samarbejde mellem fødestederne, hvor blodprøvetagningen finder sted, og Statens Serum Institut (det centrale biokemiske

screeningslaboratorium^{*}), hvor de indsendte prøver undersøges.

Opmærksomheden henledes på, at det fortsat er *fødestedets ansvar*, at alle mødre får information samt tilbud om blodprøven og den hermed forbundne undersøgelse for medfødte sygdomme. Dette gælder også hvis fødslen foregår ambulant, eller hvis udskrivelse fra fødestedet finder sted før det fastsatte prøvetagningstidspunkt.

Det er endvidere fortsat fødestedets ansvar, at effektuere prøvetagning, forsendelse m.m., samt fremover at dokumentere afslag på prøvetagning over for Statens Serum Institut. Det henstilles derfor, at fødestedets skriftlige instrukser ajourføres særligt fsv. angår information og opnåelse af samtykke/afslag, prøvetagning, samt for fremgangsmåde hvor samtykke ikke opnås (jf. under punkt 4 ovenstående), eller hvor barnet er født præmaturt (jf. under punkt 2 ovenstående). Instrukser bør være let tilgængelige og identificerbare for personalet på de lokaliteter, hvor de pågældende opgaver udføres, og indeholde de nødvendige, kortfattede, faktuelle og praktiske anvisninger.

Screeningens kerneværdi er hensynet til barnets tarv.

Hensynet til det nyfødte barns tarv har været lagt til grund for rapportens anbefalinger af, hvilke sygdomme der rutinemæssigt skal screenes for. Dette er sket i en systematisk procedure (nærmere beskrevet i rapporten) med anvendelse af følgende kriterier: (a) sygdommens alvorlighed; (b) behandlingens effektivitet; (c) betydning af tidlig påvisning for at opnå optimal behandlingseffekt; (d) sandsynligheden for at overse sygdommen ved den kliniske undersøgelse omkring fødselstidspunktet; samt (e) screeningstestens egnethed (høj detektionsrate og lav falsk-positivrate); endvidere (f) mulighed for at forebygge tidlig død.

* I det følgende anvendes alene betegnelsen Statens Serum Institut herfor.

På baggrund af rapporten har Sundhedsstyrelsen vurderet, at den udvidede screening for metaboliske sygdomme, som hidtil har ligget i særskilt regi, fra 2. februar 2009 bør indgå som en fast bestanddel af det rutinemæssige tilbud, med de modifikationer i panelet af sjældne metaboliske sygdomme som rapporten anbefaler (herunder inklusion af tyrosinæmi og biotinidasemangel). Screening for fenyktonuri (PKU) og medfødt hypothyreose (CH) indgår fortsat i programmet, som fra 2. februar 2009 tillige vil omfatte medfødt adrenogenitalt syndrom (CAH). Screening for toxoplasmose udgik af programmet 1. august 2007. En detaljeret fortegnelse over medfødte sygdomme, som per 2. februar indgår ved den rutinemæssige biokemiske screening, fremgår af *bilaget* til denne meddelelse.

Efter den laboratoriemæssige screening opbevares restprøven som udgangspunkt i kodet, datasikret regi på Statens Serum Institut, primært som diagnostisk reserve i barnets interesse, sekundært som del af en national forskningsressource til videnskabetisk godkendte formål. Forældrene kan dog selv fastsætte begrænsninger på prøvens mulige anvendelse i forskning ved henvendelse til Sundhedsstyrelsens vævsanvendelses-register, eller de kan bestemme at blodprøven skal destrueres ved skriftlig henvendelse til PKU-biobanken, Statens Serum Institut. Nærmere herom fremgår af informationsfolderen til forældre.

Biokemisk screening af prøver samt udredning af screen-positive fund.

Den *biokemiske screening* er i henhold til Sundhedsstyrelsens nye specialevejledning for klinisk biokemi en højt specialiseret funktion i sygehusvæsenet, som forudsætter et konstant højt prøveflow samt et rigoristisk kvalitetssikret regi i et omfang, som svarer til det i rapportens kapitel 6 beskrevne. Den umiddelbare *opfølgning og udredning af screen-positive fund* (konfirmatoriske/diskonfirmatoriske undersøgelser)

involverer flere aktører i et samspil med den lokale børneafdeling og forankret i dennes kontakt til barnet og familien. Foruden Statens Serum Institut vil det efter de konkrete omstændigheder kunne dreje sig om Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet og Molekylær-Medicinsk forskningsenhed, Skejby Sygehus (den metaboliske screening), om Center for PKU, Kennedy Centret (PKU-screeningen), eller om den lokale børneafdeling selv (screening for medfødt hypothyreose (CH), samt medfødt adrenogenitalt syndrom (CAH)).

Ved *konfirmeret diagnose* vil ansvaret for iværksættelse af behandling og opfølgning i nogle tilfælde ligge i den lokale børneafdeling (medfødt hypothyreose), eller i børneafdelingen i samarbejde med pædiatrisk endokrinologisk ekspertise (medfødt adrenogenitalt syndrom). Ved påvist PKU foregår behandling, rådgivning og opfølgning i PKU-centrets regi. Ved påvist metabolisk sygdom henvises barnet til Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet med henblik på behandling, information og rådgivning, idet langtidsopfølgningen sker i et samarbejde mellem sidstnævnte afdeling og den lokale børneafdeling, i overensstemmelse med principperne i Sundhedsstyrelsens Redegørelse om sjældne handicap (2001).

Samspillet mellem de forskellige aktører er detaljeret beskrevet i rapportens *kapitel 6*, hvortil henvises. Logistikken omfatter såvel institutioner som procedurer, og skal i forhold til hver enkelt sygdomsgruppe være detaljeret beskrevet og regelmæssigt ajourført. Skrevne standardprocedurer for forløbet fra og med et screen-positivt fund bør derfor være dokumentstyrede, dvs. forsynet med et versionsnummer, en dato for senest ajourført, en dato for næste audit ("udløbsdato"), samt instruktion om at kontakte en udpeget procedureansvarlig person i tilfælde af at denne dato overskrides. De skrevne, ajourførte standardprocedurer for opfølgning og udredning af screen-positive fund skal kunne downloades fra Statens

Serum Instituts hjemmeside samt fra hjemmesiden for Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet.

Særligt bemærkes, at hvor flere aktører deltager i den laboratoriemæssige udredning og diagnostik efter et screen-positivt fund, skal det endelige diagnostiske udsagn altid meldes samlet ud af den instans, som har den højeste kliniske/behandlingsmæssige ekspertise. Efter omstændighederne skal det samlede svar endvidere inkludere vejledning om evt. videre udredning og behandling af barnet, og dette svar skal rapporteres tilbage til Statens Serum Institut (kvalitetssikring).

Vedrørende opfølgning af det samlede program for den biokemiske nyfødtscreening, samt vedrørende evt. fremtidige ændringer i screeningspanelet.

Sundhedsstyrelsen vil med Dansk Pædiatrisk Selskabs screeningsudvalg samt med de relevante videnskabelige selskaber drøfte, hvorledes det på den mest hensigtsmæssige måde sikres, at den løbende opfølgning af programmet fungerer optimalt, herunder særligt vedrørende tilbagemelding fra de kliniske enheder til Statens Serum Institut. En faglig følgegruppe under screeningsudvalgets auspicer kunne fremme dette formål, og sikre en årlig afrapportering. Mulighederne for en fremtidig udbygning af screeningsprogrammet vil bl.a. være bestemt af dokumentation for, at opfølgningen af det nu iværksatte program kan fungere optimalt.

I kraft af den hurtige udvikling af metoder, som gør det muligt at opdage flere medfødte sygdomme ved fødslen, eller på grund af behandlingsmæssige fremskridt i forhold til sygdomme, som i dag ikke opfylder alle screeningskriterierne, kan der på sigt forudses behov for at ændre det nu foretagne udvalg af screeningsmål. En drøftelse heraf bør fremtidigt ske med anvendelse af de vurderingskriterier og procedurer, som fremgår af rapporten *Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte*,

hvor udvælgelsen af screeningsmål entydigt baseres på hensynet til barnets tarv. Forudsat at gavnperspektiverne af en ændring er markante, at den fornødne videnskabelige dokumentation er tilvejebragt og kritisk valideret, at de økonomiske konsekvenser er velbelyste, og at en henvendelse er tiltrådt af Dansk Pædiatrisk Selskab efter vurdering af den videnskabelige evidens, er Sundhedsstyrelsen i påkommende fald indstillet på at vurdere en sådan henvendelse nærmere.

Sundhedsstyrelsen, den 19. december 2008.

Else Smith

/Peter Saugmann-Jensen

Bilag: Fortegnelse over sygdomme.

Bilag.

Fortegnelse over sygdomme, som per 2. februar 2009 indgår ved den rutinemæssige biokemiske screening for medfødte sygdomme hos nyfødte.

Primære screeningsmål

Medfødt hypothyreose (CH)

Medfødt adrenogenitalt syndrom (CAH) (2-tier)

Fenylketonuri (PKU), ahornsirupuri (MSUD), mellemkædet acyl-CoA dehydrogenase mangel (MCADD), langkædet 3-OH-acyl-CoA dehydrogenase/trifunctional protein mangel (LCHADD/TFP), meget langkædet acyl-CoA dehydrogenasemangel (VLCADD), glutaracidæmi type 1 (GA1), multipel karboxylase defekt (MCD), methylmalonsyreæmi (MMA), propionsyreæmi (PA), karnitin transporter defekt (CTD), tyrosinæmi (TYR), argininoravsyreuri (ASL), biotinidasemangel (BIOT).

Sekundære/differentialdiagnostiske screeningsmål

Biopterin cofaktor defekt (BIOPT), glutaracidæmi type 2 (GA2), mellemkortkædet 3-OH-acyl-CoA mangel (M/SCHADD), hyperphenylalaninæmi (H-PHE).

Mindre justeringer af ovenstående inden for uændret økonomi, og i harmoni med anbefalingerne i rapporten *Biokemisk Screening for medfødte sygdom hos nyfødte* (Sundhedsstyrelsen 2008) - særligt fsv. angår metaboliske sygdomme/tandem-MS – kan ske med Sundhedsstyrelsens godkendelse heraf. En opdateret fortegnelse skal forefindes på Statens Serum Instituts hjemmeside www.ssi.dk.