

## ENDELIGT REFERAT

**Emne** 6. møde i Sundhedsstyrelsen Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer

**Mødedato** 20. december 2017 kl. 13-16

**Sted** Sundhedsstyrelsen, mødelokale 501

**Deltagere** Marlene Øhrberg Krag (Formand), Sundhedsstyrelsen  
Henrik Stig Jørgensen, Sundhedsstyrelsen  
Berit Andersen, Danske Regioner  
Signild Vallgård, Etisk Råd  
Søren Birkeland, Syddansk Universitet  
Elsebeth Lyng, Københavns Universitet  
Mona Buss Buksti, Danske Regioner  
Henrik Steen Hansen, Lægevidenskabelige Selskaber  
John Brodersen, Lægevidenskabelige Selskaber  
Karsten Juhl Jørgensen, Det Nordiske Cochrane Center

17. januar 2018

Sagsnr. 4-1010-68/1/

Reference KLA

E kla@sst.dk

Sekretariat/Sundhedsstyrelsen:

Annette Wittrup Enggaard, Sundhedsstyrelsen

Christine Brot, Sundhedsstyrelsen

Kristoffer Lande Andersen, Sundhedsstyrelsen

Afbud:

Gunnar Baatrup, Danske Regioner

Jette Lyngholm, Danske Patienter

Else Hjortsø, Danske Regioner

Jes Lindholdt, Lægevidenskabelige Selskaber

Rikke Søgaard, Aarhus Universitet

Knut Borch-Johnsen, Danske Regioner

Christian Torp-Pedersen, Aalborg Universitet

Morten Grønbæk, Statens Institut for Folkesundhed

### **6. møde i Sundhedsstyrelsens Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer**

#### **Punkt 1. Godkendelse af dagsorden**

#### **Punkt 2. Orientering ved Sundhedsstyrelsen**

#### **Punkt 3. Videre drøftelse af forslag om indførelse af neonatal screening for svær kombineret immundefekt (SCID)**

#### **Punkt 4. Orientering om status på opdatering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende screening for livmoderhalskræft**

#### **Punkt 5. Kommende møder**

#### **Punkt 6. Eventuelt**

## **Punkt 1. Godkendelse af dagsorden**

Dagsorden godkendt uden kommentarer.

Der kommenteredes dog på den sene aflysning af det seneste møde, som blev aflyst samme morgen, hvor mødet skulle være afholdt om eftermiddagen. Der opfordredes til, at Sundhedsstyrelsen også sender en SMS eller ringer til udvalget, hvis mødet aflyses senere end 24 timer før mødestart.

## **Punkt 2. Orientering ved Sundhedsstyrelsen**

Henrik Stig Jørgensen, ny enhedschef i Sundhedsstyrelsens Enhed for evidens, uddannelse og beredskab (EUB) præsenterede indledningsvist sig selv. Henrik kommer fra klinikken, hvor han har været ledende overlæge gennem en årrække.

Sundhedsstyrelsen orienterede derefter om den patientrettede informationspjece om brystkræftscreening ”Tilbud om undersøgelse for brystkræft”. Pjecen har været diskuteret på et ekstra udvalgsmøde den 9. november 2017 og orienteringen gjaldt således den nærved-enderlige version af pjecen, som var blevet tilsendt udvalgsmedlemmerne dagen forinden.

Der fremkom fra udvalget følgende principielle kommentarer til den nærved-enderlige pjece. Det bør i pjecen medtages tal for overbehandling, som i øvrigt bør deles op i overdiagnostik og overbehandling. Det er således vigtigt, at kvinderne kender alle argumenter for og imod screeningen, og at disse fremstilles i sammenlignelige tal. En anden kommentar gik på navnet på pjecen. Pjecen bør hedde ”Screening for brystkræft” og ikke ”Undersøgelse for brystkræft”, da der ikke er tale om en egentlig udredende undersøgelse for brystkræft, men snarere en slags sigtning af målgruppen. Brugerundersøgelsen, der udførtes i forbindelse med pjecen, viste ellers, at kvinderne ikke forstår ordet screening. Hertil svarede, at der også er en uddannende effekt i, at borgerne lærer hvad ordet screening betyder. Endelig gjordes der indsigelser mod måden at beregne risikotallene på, med forslag om at beregne disse ud fra kohorteundersøgelser og ikke fra udenlandske RCTer.

Sundhedsstyrelsen orienterede til sidst om sin korrespondance med Danske Regioner om invitationsintervallerne i tarmkræftscreeningsprogrammet. Første runde af tarmkræftscreeningsprogrammet har grundet indkøringen strukket sig over en 4-årig periode (2014-2017). Anden runde af programmet, som opstartes januar 2018, skal, ud fra de faglige anbefalinger, gennemføres over to år. Danske Regioner har i den forbindelse bedt om, at bufferperioden for indkaldelsesintervallet sættes op fra +3 måneder til +6 måneder. Sundhedsstyrelsen har udbedt Danske Regioner om en sagsfremstilling, hvor anmodningen og de faglige konsekvenser heraf belyses, forud for at der kan tages stilling til henvendelsen. Denne er endnu ikke modtaget.

Der spurgtes i forlængelse heraf til, hvorvidt udvalget skulle drøfte cut-off værdierne i tarmkræftscreeningsprogrammet. Dette, ikke mindst grundet, at andelen af anormale prøvesvar og falsk positive er højere i det danske tarmkræft-

screeningsprogram end oprindeligt forventet, ligesom der foreligger tal fra Holland og England om forholdet mellem sensitivitet og specificitet af iFOBT. Der svarede hertil, at det er bedst at vente med at drøfte cut-off værdierne til andelen af falsk negative for det danske screeningsprogram foreligger. Altså, når 2. screeningsrunde er afsluttet. Så kan man opgøre både falsk negative og falsk positive og vurdere ratioen ud fra danske forhold.

**Punkt 3. Videre drøftelse af forslag om indførelse af neonatal screening for svær kombineret immundefekt (SCID)**

Sundhedsstyrelsen havde forud for mødet udsendt en opdateret sagsfremstilling til udvalget som grundlag for en endelig drøftelse. Dertil sendtes også et flowdiagram over forventede resultater af neonatal screening for SCID, samt et resposum herom fra Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS), som har rejst forslaget.

Der var til dette punkt inviteret tre udefrakommende eksperter på området:

- Allan Meldgaard Lund, Overlæge, Center for Medfødte Stofskiftesygdomme på Rigshospitalet og formand for DPS’ udvalg for screening og genetik, overlæge
- Carsten Heilmann, Overlæge, Professor, Rigshospitalets enhed for pædiatrisk hæmatopoietisk stammecelletransplantation
- David Hougaard, Overlæge, Center for neonatal screening på Statens Serum Institut (SSI).

Indledningsvist drøftedes UK National Screening Council’s indstilling, som var blevet fremsendt af et udvalgsmedlem til udvalget forud for mødet. UK finder, at der endnu er for mange ubekendte (antal falsk positive og TREC) til, at man vil igangsætte et nationalt screeningsprogram for SCID, og man vil derfor først opstarte et større valideringsstudie. Hertil kommenterede DPS og SSI, at englænderne har tradition for at være mere konservative end andre lande på det neonatale screeningsområde og at UKs forbehold også skyldtes deres organisatoriske set-up med mange regionale enheder – modsat i Danmark, hvor man kun analyserer prøvesvarene og udreder patienterne ét sted (SSI og Rigshospitalet).

Udvalget fortsatte derefter med at spørge ind til fordelene ved at få en tidlig diagnose ved de forskellige sygdomme, der screenes for i SCID-programmet (se diagrammets lyserøde bokse, bilag 22).

SCID	Disse børn vil have stor gavn af en tidlig diagnose, idet knoglemarvstransplantationen kan påbegyndes tidligere, hvilket øger deres overlevelse fra 40 % til 90 %. Disse børn vil efterfølgende få et godt liv.
Combined Immunodeficiency	Disse børn bliver først diagnosticeret, når de er 2-3 år og har forinden typisk haft meget sygdom og trivselsproblemer. En tidlig diagnose betyder for disse børn, at forældrene undgår en lang diagnostisk odysse og at en behandling kan sættes i gang, som kan styrke deres immunforsvar, ligesom børnene kan undgå at blive MFR-

	vaccineret, hvilket er kontra-indiceret og muligt fatalt.
Ataxia teleangiectasia	Ubehandelig, men sjælden og lidelsesfuld sygdom, som oftest opdages i 6-7 års alderen. Tidlig diagnostik kan give forældrene mulighed for prænatal screening ved ny graviditet.
22q11 (Di Georges syndrom)	Meget kompleks sygdom med mange forskelligartede manifestationer. Nogle af disse er alvorlige og vil ubehandlet have en dårlig prognose, hvis de ikke opdages tidligt. Det kan fx være nyre, hjerte eller karmisdannelser, som i mange tilfælde vil kunne opereres succesfuldt. Der er ingen kurativ behandling for sygdommen, men børnene vil få gavn af at blive fulgt fra starten på en højt specialiseret afdeling, som kan varetage deres mangeartede helbredsproblemer, herunder bl.a. tidlig talepædagogisk intervention og diætetisk rådgivning.
Trisomi 21	Diagnosen fastslås i langt de fleste tilfælde allerede tidligt i forløbet, og identifikation via SCID screening skønnes ikke at betyde fra eller til.
Sekundær lymfopeni	Det vil for denne gruppe af børn ikke betyde det store at blive diagnosticeret tidligt, men man vil kunne følge dem indtil deres immunsystem er normaliseret.
Præmature (forbigående lymfopeni)	Det vil for denne gruppe af børn ikke betyde noget at blive diagnosticeret tidligt.

Der spurgtes herefter til cut-off værdier og den deraf følgende trade-off mellem falsk positive og falsk negative svar. Hertil svarede eksperterne, at det man primært vil undgå er falsk negative, men at man heller ikke skal sætte cut-off så højt, at andelen af falsk positive bliver for stor. I screeningsprogrammet for SCID har man i Sverige og USA typisk haft en cut-off værdi på 25, men man kan godt sætte værdien ned til 6-7, hvis man kun vil finde SCID, mens at med en værdi på ca. 10 også vil kunne finde nyfødte med Combined Immunodeficiency. Det vides ikke, hvor meget man reducerer antallet af falsk positive ved at sætte cut-off værdien ned. Det bemærkedes hertil fra et udvalgsmedlem, at programmet med en cut-off værdi på 25 snarere burde hedde screening for alvorlig lymfopeni end screening for SCID.

Der spurgtes videre til, hvor ofte SSI justerede på cut-off værdien. Hertil svarede SSI, at i udgangspunktet kører man 3 år ad gangen med samme værdier, men hvis der viser sig uventede resultater i form af fx for mange falsk positive, vil man overveje at justere tidligere.

Der spurgtes videre til monitorering og tilgængelighed af data for fund, samt falsk positive og falsk negative, ikke kun i SCID programmet, men også for de 17 andre sjældne sygdomme, som der screenes for i PKU-testen. Hertil svare-

des, at der ikke findes en årlig monitoreringsrapport på området, men at det overvejes at oprette en hjemmeside i regi af SSI, hvor resultaterne kan rapporteres. Ellers sker monitoreringen af det neonatal screeningsprogram primært i regi af DPS i samarbejde med SSI.

Der spurgtes til økonomien i programmet. Det vil koste ca. 6 mio. dkr. at indføre screeningen. Hertil kommer, at man med screeningsprogrammet vil knoglemarvsoperere flere børn for SCID, som ellers ville være døde forinden. En sådan operationen koster typisk 2 mio. dkr. Det er dog billigere at operere barnet jo tidligere diagnosen er stillet. Fratrækkes skal også de ressourcer, der, ved fravær af screening, bruges på at diagnosticere barnet. Når der ikke screenes, vil det nyfødte barn med SCID således typisk have et langt udredningsforløb, hvor det er indlagt på hospitalsafdelingen med deraf følgende omkostninger.

Der spurgtes endvidere til andelen af falsk positive, som reelt er de 49, som har en negativ flowcytometri (se diagram, bilag 22). Et (falsk) positivt svar skaber angst og bekymring hos forældrene, indtil svaret afkræftes og kan have indvirkning på forældre-barn relationen. Hertil svarede, at man hurtigt vil få afkræftet et eventuelt falsk positivt resultat og at der typisk går højst 5 dage. Det vil sige, at ventetiden er relativ kort. Klinikerne har heller ikke erfaringer med, at forældrene efterfølgende henvender sig med reaktioner på de falsk positive svar. Der tages en snak med alle forældrene om årsagerne til det falsk positive svar. Et udvalgsmedlem pointerede, at der i samtalerne bør være et øget fokus på de psykologiske aspekter af at modtage et falsk positivt svar.

Afslutningsvist spurgtes der til, hvilke andre lande, der har indført eller overvejer at indføre et nationalt screeningsprogram for SCID. Hertil svarede, at Norge begynder at screene 1. januar 2018, mens man i Sverige sandsynligvis igangsætter screeningsprogrammet i løbet af 2018. Holland er også langt i processen. Englænderne vil som tidligere nævnt først gennemføre et større valideringsstudie, førend de beslutter sig for om programmet skal igangsættes.

Efter en kort pause, hvor de tre SCID eksperter forlod udvalgsrådet, tog man en runde for at høre udvalgsmedlemmernes indstilling til at indføre et nationalt screeningsprogram for screening af SCID hos nyfødte. Flertallet af udvalgets medlemmer var positivt indstillet overfor at indføre neonatal screening for svær kombineret immundefekt (SCID) i Danmark. Dette, særligt på grund af den gavn, som nyfødte med SCID og Combined Immunodeficiency vil have af at blive diagnosticeret tidligt. Om end der udtryktes bekymring for antallet af falsk positive, uvisheden om den optimale cut-off værdi, samt manglen på evidens i forhold til præcis, hvilke af diagnosticerede nyfødte, der vil have gavn af en tidlig diagnose.

Udvalget understregede vigtigheden af at monitorere screeningsprogrammet og at gøre resultaterne offentligt tilgængelige.

Udvalget tilføjede til processen vedr. SCID, at det var meget hjælpsomt at have flow-diagrammer og gerne en for hver cut-off værdi. Der opfordredes til, at ansøgere til nye screeningsprogrammer på forhånd udfylder et lignende flowdiagram. Det er tillige hjælpsomt at få adgang til de originale referencer og data,

som bruges i ansøgningen, så man selv kan orientere sig i de relevante studier. Der blev efterspurgt et afsnit i fremadrettede evidensgennemgange med opsummering hvor også styrken af den fundne evidens fremgår.

Udvalget påpegede afslutningsvist, at behandlingen af ansøgningen om SCID i udvalget bør ses som en læringsproces til de fremtidige ansøgninger om nye screeningsprogrammer.

#### **Punkt 4. Orientering om status på opdatering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende screening for livmoderhalskræft**

Marlene Øhrberg Krag, Sundhedsstyrelsen, orienterede om status på opdatering af Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. screening for livmoderhalskræft, herunder de væsentligste ændringer i forhold til de nuværende faglige anbefalinger.

Anbefalingerne er lige nu i offentlig høring. Sundhedsstyrelsen forventer at udsende de opdaterede anbefalinger vedrørende screening for livmoderhalskræft primo 2018.

#### **Punkt 5. Kommende møder**

Næste møde i udvalg for nationale screeningsprogrammer afholdes den 20. marts 2018, kl. 13:00-16:00 i Sundhedsstyrelsens mødelokale 501.

Sundhedsstyrelsen meddelte under dette punkt, at udvalget nu havde eksisteret i mere end to år og at der i kommissoriet til udvalget angives, at medlemmerne af udvalget skal genudpeges efter to år.

Sundhedsstyrelsen vil anvende denne lejlighed til også at genbesøge kommissoriet for at se om der forhold i kommissoriet, som bør ændres eller tilpasses. Sundhedsstyrelsen forventer i starten af det nye år at skrive ud til de respektive organisationer med henblik på genudpegninger.

Sundhedsstyrelsen udbad sig i den forbindelse kommentarer fra udvalgets medlemmer om udvalgets arbejde. Nogle medlemmer gjorde opmærksom på, at udvalget ved opstarten var blevet stillet i udsigt, at der skulle udarbejdes en uvildig evidensvurdering ved GRADE-metoden for hver ny ansøgning om et nationalt screeningsprogram. Det har ikke været tilfældet. Andre påpegede at ressourcerforbruget ved sådan en tilgang skal overvejes.

Andre medlemmer henviste opmærksomheden på, at udvalget har brugt det meste af sin tid på at behandle forslag om nye screeningsprogrammer og har kigget meget lidt på de eksisterende screeningsprogrammer. Om der var nogle af disse, der skulle udgå eller drosles ned. Monitoreringen af disse programmer nævntes også som et vigtigt punkt.

Det blev foreslået at gennemgå de hidtidige erfaringer omkring arbejdet ved behandling af forslag om nye screeningsprogrammer i forhold til optimering af arbejdsprocessen.

Der spurgtes afslutningsvist til de prænatale screeningsprogrammer og om hvorfor disse ikke lå inde under udvalgets område.

#### **Punkt 6. Eventuelt**

Intet til eventuelt. Kun ønsket om en god jul og et godt nytår.