

**Foretaksledelsen**

Helse- og omsorgsdepartementet  
Postboks 8011 Dep  
0030 OSLO

**Sendes også pr. e-post**

Deres ref:  
200903103

Vår ref:  
2011/1371

Saksbehandler  
Anne Kristine Breivik

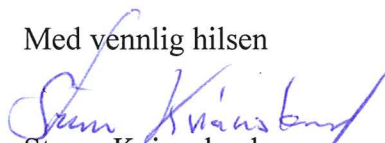
Bergen,  
11.04.2011

**Høringsuttalelse - Endring i forskrift om genetisk masseundersøkelse ifm utvidet tilbud om nyfødtscreening**

Helse Bergen HF viser til høringsbrev fra Helse- og omsorgsdepartementet av 11. januar 2011.

Forslaget ble forelagt de tre klinikkene ved Haukeland universitetssykehus som forslaget først og fremst berører. Barneklubben, Kvinneklubben og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har i fellesskap utarbeidet en høringsuttalelse på vegne av Helse Bergen HF som her følger vedlagt.

Med vennlig hilsen

  
Stener Kvinnsland  
administrerende direktør

Vedlegg: Høringsuttalelse

Kopi m/vedlegg: Helse Vest RHF

Til ledelsen  
v/administrerende direktør  
HelseBergen HF

Vedr: Brev fra HOD datert 11.01.11, mottatt Helse Bergen 18.03.11:

## **Høring – Endring i forskrift om genetiske masseundersøkelser i forbindelse med utvidet tilbud om nyfødtscreening**

Denne høringsuttalelse er en omforent samlet uttalelse avgitt av de tre avdelingene ved Haukeland Universitetssykehus som forslaget først og fremst berører, nemlig Barneklubben (BKB), Kvinneklubben (KKB) og Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin (MGM). Alle tre avdelinger har lang erfaring med screening-relaterte spørsmål. Tidligere avdelingsleder ved MGM (nå professor emeritus) var leder for Europarådets utredningsutvalg om nytten av screening, se *Recommendation No. R (94) 11 on screening as a tool of preventive medicine*, vedtatt av Ministerrådet 10.10.94 og senere ratifisert av Norge. I tillegg er en seksjonsoverlege ved MGM også generalsekretær i den europeiske humangenetikforening (ESHG, se [www.eshg.org](http://www.eshg.org)), og gjennom dette engasjementet særlig opptatt av spørsmål relatert til genetiske masseundersøkelser. Arbeid er nå på gang for å ta stilling til den medisinske nytteverdi av screening for høyrisikovarianter, herunder metabolske sykdommer hos nyfødte. Vi foreslår derfor at departementet venter på utfallet av dette arbeidet, som gjøres av ESHGs Professional and Public Policy Committee i samarbeid med EU programmene Eurogentest ([www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org)) og TechGene ([www.techgene.eu](http://www.techgene.eu)).

### **Hva vet en om den befolkningsmessige nytteverdien av nyfødtscreening?**

P.t. er svaret at en vet ganske lite. Det finnes ingen gode vitenskapelige undersøkelser som belyser det viktige *clinical utility* spørsmålet. Dette er også konklusjonen på Kunnskapssenterets rapport nr. 22-2007 om nyfødtscreening, som lyder: *Vi vet ikke hva effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer kan forventes å bli*. Selv dagens veletablerte screeningundersøkelser for lavt stoffskifte og Følling sykdom mangler god dokumentasjon på medisinsk nytteverdi. Sannsynligvis har ingen tatt seg bryet

med å undersøke dette fordi nytteverdien synes åpenbar, og fordi det vil være uetisk å etablere en kontrollgruppe. Vi vil imidlertid sterkt advare mot å tro at forestillingen om "åpenbar nytteverdi" også vil være gyldig for de 21 sjeldne arvelige sykdommene som en nå vil inkludere i screeningtilbudet.

### **Utvidet nyfødtscreening er eksperimentell medisin**

Den foreslåtte screeningpakken må regnes som et eksperimentelt medisinsk tiltak. Ingen kjenner den medisinske nytteverdi på befolkningsnivå selv om nytteverdien for en nyfødt som unngår alvorlig hjerneskade fordi behandling blir gitt i tide, synes åpenbar. En kan imidlertid ikke dra slutningen at fordi noe er nyttig på individnivå er det nyttig på befolkningsnivå. Ingen land i Europa har innført et så omfattende nasjonalt screeningtilbud som Norge nå planlegger. Store land med større faglig kompetanse (som Tyskland og England) har vært mer forsiktige med å utvide screeningpakken. Årsaken er at dette er "upløyd mark" medisinsk-faglig sett. Vi har også i forbindelse med forarbeidene til forskriftsendringen gitt uttrykk for bekymring dersom det skjer en vesentlig utvidelse av dagens screening. En mer begrenset utvidelse var vi ikke i mot. I Danmark planlegges screening på 15 ulike tilstander, og Sverige skal det være opp til län/region å bestemme om screening skal tilbys for alt fra 5 til 22 tilstander. I Norge foreslås det å screene for hele 23 forskjellige sykdommer. Vi har ikke registrert andre tungtveiende grunner til å være antallsledende på dette feltet enn "det teknologiske imperativ": Alle tilstander som 1) fanges opp av den samme testen (massespektrometrisk analyse av nyfødtblod) og som 2) kan ha nytte av tidlig behandling, bør det screenes for. Etter vårt syn er dette en faglig kortslutning som bagatelliserer tilstandenes individuelle kompleksitet. Grundigere individuell vurdering kreves – og screening bør kun innføres på befolkningsnivå etter at kontrollert vitenskapelig evaluering (pilotstudier) er blitt gjennomført. Dette er også i tråd med Europarådets anbefalinger, som Norge er forpliktet til å følge.

### **Hvorfor kan utvidet nyfødtscreening være særlig problematisk?**

Selv om tidlig behandling av mange (men ikke alle) sykdommer anført i listen kan være livreddende eller forebygge komplikasjoner hos mange barn – betyr ikke dette at barna forblir helt friske. Takket være mer eller mindre omfattende diettbehandling og ekstra årvåkenhet ved situasjoner som kan medføre økt fysisk

påkjening (metabolsk stress), kan mange av sykdommene holdes i sjakk – men enkelte sykdommer kan likevel utvikles og forverres. Som hovedregel er det likevel av klar verdi å få stilt en diagnose tidligere enn ved klinisk sykdomsdebut. Spørsmålet er da: Kan testen predikere at sykdomsdebut ville ha funnet sted?

Hovedproblemet ved de fleste screeningtiltak er ikke de ekte syke, selv om de kan by på behandlingsmessige utfordringer, men de antatt syke. Antatt syke tilhører i dette tilfellet to kategorier: Biokjemisk falsk positive og biokjemisk ekte positive. Den førstnevnte gruppen kan fritas for sykdomsmistanke etter tilleggsundersøkelser. Selv om denne gruppen ved screening for sjeldne sykdommer som regel er langt større enn den ekte positive gruppen, vil hovedproblemet her være forhåpentligvis forbigående uro og engstelse hos nybakte foreldre som trodde de hadde fått et friskt barn. En annen praktisk utfordring kan være at mange foreldre ønsker å reise tidlig hjem med sine nyfødte. For å få tilstrekkelig kvalitet på testingen må man da i mange tilfeller ta to prøver: en noe for tidlig tatt prøve før hjemreisen som nødvendigvis gjør en kontrollprøve der barna må komme tilbake til sykehuset. Dette vil stjele tid og ressurser fra både helsevesen og foreldre – til ingen nytte. Vi er redd for at de indirekte kostnadsøkningene for helsevesen og samfunn som utvidet screening vil medføre er betydelig undervurdert av departementet.

De biokjemisk ekte positive men klinisk friske utgjør en gruppe som de færreste har tenkt på i sine forarbeider, inkludert Helsedirektoratets arbeidsgruppe. Det er ikke nødvendigvis slik at verifisert enzymsvikt på biokjemisk nivå er ensbetydende med utvikling av klinisk sykdom. Størrelsen på denne gråsonegruppen kan nok variere fra sykdom til sykdom, men gruppen kan være av betydelig størrelse, særlig ved de sjeldnere tilstandene. Det vitenskapelige grunnlaget for å si at dette kan bli et stort problem er foreløpig tynt men ikke spekulativt, og heller ikke tynnere enn det vitenskapelige grunnlaget for å anbefale utvidet nyfødtscreening. Ved Fabry sykdom (en metabolsk sykdom som er særlig hyppig på Vestlandet) finnes det individer som både har ekte enzymmangel, "genfeil" og t.o.m. histologiske forandringer forenlig med sykdom, men likevel er de klinisk friske. Det er ingen grunn til å tro at det samme bildet ikke kan sees ved andre metabolske sykdommer. I Tyskland utvidet de i 2006 nyfødtscreeningstilbudet fra 3 til 14 tilstander, og insidensen av metabolske sykdommer økte med 92 % i den påfølgende femårsperioden (Harms et al,

Deutsche Arzteblatt Int 2011; 108(1-2): 11-22). Årsaken er foreløpig uavklart men skyldes neppe at et stort antall diagnoser hos reelt syke ble oversett før nyfødtscreeningen ble innført. En viktigere forklaring kan være at personer med biokjemisk svikt som aldri vil føre til klinisk sykdom, nå også får en sykdomsdiagnose. En vet at slike pasienter finnes (E Harms, personlig meddelelse), men de blir hovedsakelig tilfeldig oppdaget pga. videre familieutredning; enten fordi en av foreldrene er tilfeldig homozygot for "mutasjonen", eller fordi et friskt søsken har samme genotype. Et diettbehandlet barn som holder seg friskt, vil neppe miste sin behandling fordi noen vil undersøke om barnet virkelig utvikler sykdom – og dermed får en som hovedregel ingen "fasit" på om sykdom virkelig foreligger eller ikke.

### **Kan fosterdiagnostikk bli utført på feilaktig grunnlag?**

Siden de fleste sykdommene har recessiv arvegang forbundet med 25 % gjentakelsesrisiko dersom samme par blir gravid på ny, er det ikke usannsynlig at mange vil be om fosterdiagnostikk ved neste graviditet fordi de ikke ønsker flere barn som er avhengig av et komplisert overvåknings- og kostregime. Fortsatt kan imidlertid den kliniske fasiten være ukjent: Foreligger det virkelig en recessiv genetisk sykdom i familien? Følgen er at fosterdiagnostikk kan bli utført på feilaktig grunnlag, med unødig abort som ytterste konsekvens.

### **Hvor reelt er samtykket?**

Det er etter vårt syn nødvendig med frivillig og helst skriftlig informert samtykke fra foreldre for et tiltak av ukjent medisinsk nytteverdi. Dette er Norge også forpliktet til gjennom Europarådets vedtak, se særlig pkt. 2.3 og 2.4 i anbefaling nummer R(94)-11. Spørsmålet om hvordan tilstrekkelig foreldreinformasjon skal bli sikret og hva denne informasjonen bør inneholde, synes vi ikke det er blitt gjort rede for i tilstrekkelig grad. I det skriftlige informasjonsmateriellet bør det bl.a. stå at det vitenskapelige grunnlag for å anbefale utvidet nyfødtscreening er mangelfullt. Det bør poengteres at for flere av sykdommene kan behandlingen være effektiv for å hindre død og tidlige senfølger, men ikke nødvendigvis være i stand til å hindre komplikasjoner på lengre sikt. Et annet spørsmål er om samtykket som paret gir til en komplisert medisinsk test, som på ingen måte er en JA/NEI-test, virkelig er et frivillig og informert samtykke, jfr. filosof Bjørn Hoffmanns problematisering av dette spørsmålet i Tidskrift for den norske

legeforening (B. Hoffmann: Nyfødtscreening – mer skjult tvang? TNL 2010; 130:291-3). Dersom samtykket ikke kan regnes som frivillig men som implisitt i fravær av protester mot en etablert rutine, er forskriftsendringen i strid med tilleggsprotokollen til Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin (Oviedo konvensjonen), som Norge også har sluttet seg til.

### **Hvor effektiv er egentlig behandlingen?**

Metabolske sykdommer kan som annen sykdom ha ulike alvorlighetsgrader. Det finnes en gråsoner av hittil ukjent størrelse mellom sikkert syk og sikkert frisk, og denne gråsonen vil kunne bli oppdaget ved screening men aldri på klinisk grunnlag. Dessverre vil genetisk testing kun unntaksvis være avklarende. Genetisk testing gir som hovedregel mer usikre resultat enn biokjemisk testing, og selv ved funn av antatt "sikre mutasjoner" kan det være ikke-sykdomsgivende genvarianter en egentlig har påvist.

I tillegg vil behandlingen kunne være ulikt effektiv avhengig av enzymsviktens alvorlighetsgrad og ukjente modifierende faktorer, herunder andre genvarianter. Forkjemperne for nyfødtscreening har nok rett i at liv kan reddes – men til hva? I flere tilfeller vil barnet kunne leve men ikke være friskt, og enda mer usikkert er langtidsprognosen fordi gode oppfølgingsdata når det gjelder voksne med (diettbehandlet) metabolsk sykdom nærmest er ikke-eksisterende.

### **Tillegg av screening for cystisk fibrose (CF)**

Vi som har fulgt denne saken og dens forarbeider, ble overrasket over at cystisk fibrose i ettertid er blitt lagt til på screeninglisten. Denne tilstanden er ikke blant tilstandene Kunnskapssenteret vurderte da de konkluderte med at screening for et spesifisert antall sykdommer (19 i alt) hadde ukjent nytteverdi. CF er ikke en stoffskiftesykdom, men en recessiv sykdom som skyldes feil i en membranbundet regulator av salttransport. CF har varierende alvorlighetsgrad, alt fra klassisk sykdom med alvorlige lunge- og tarmproblemer, via hovedsakelig øvre luftveisplager i form av nesepolyppdannelse, til kun mannlig infertilitet pga. manglende sædledere. Ingen land oss bekjent har hittil innført CF screening på befolkningsnivå, men vi vet at mindre prøveprosjekt er igangsatt, og på privat basis kan det meste kjøpes i utlandet. Hvorfor skal dette innføres i Norge uten en forutgående bred faglig debatt? Nytteverdien er om mulig enda mer usikker enn for de metabolske sykdommene.

## **Kan nyfødtblod bli gjenstand for uønsket personidentifisert forskning?**

Blodprøvekortene fra nyfødte er planlagt samlet i en behandlingsbiobank uten utløpsdato, noe som allerede er etablert praksis (siden 2002). Det antydes i høringsnotatet fra HOD, med henvisning til helseforskningsloven § 28, at slike prøver kan brukes til forskningsformål uten innhenting av samtykke dersom det er klarert med REK – og dersom slik forskning er av vesentlig interesse for samfunnet. Selv om det foreligger en reservasjonsrett mot slik forskning ved at man lar seg registrere i et eget reservasjonsregister, vil det i praksis være de færreste som tenker på dette angående en prøve som ble tatt av dem som nyfødt. Mangel på registrering i et reservasjonsregisteret som de færreste kjenner til, kan ikke likestilles med et samtykke. Likeledes bør det stilltiende samtykke som foreldre gir ved testing av barnet, ikke strekkes til å kunne gjelde fremtidig forskning på blodprøvene uten innhenting av samtykke. På dette vesentlige punkt er HODs formuleringer uklare. Det bør presiseres at ikke-anonymisert forskning på prøvemateriale (for eksempel gjennom kobling av helseregistre) ikke er tillatt uten innhenting av skriftlig samtykke fra dem det gjelder. I bakhodet skal man vite at det i fremtiden vil være praktisk og økonomisk mulig å undersøke hele arvematerialet basert på slike sparsomme mengder blod. Det er derfor viktig at det ikke bare er opp til en regional etisk komité å godkjenne unntak fra samtykkebestemmelser i slike tilfeller, men at personidentifiserbar forskning uten innhenting av skriftlig samtykke ikke er tillatt.

## **Konklusjon**

Vi støtter ikke en utvidelse av screeningtilbudet til nyfødte fra 2 til 23 sykdommer. Vi mener derimot at:

- 1) Kun en langt mer forsiktig utvidelse er berettiget basert på dagens kunnskapsgrunnlag, for eksempel inkludering av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) og middelslang fettsyre oksidasjonsdefekt (MCAD). Dette forutsetter at tiltaket kan evalueres etter for eksempel 5-10 år. Som hovedregel bør ikke befolkningscreening iverksettes før en intervensjonsstudie har funnet sted – jfr. Europarådets anbefaling nr. (94)-11 som Norge har sluttet seg til.

- 2) Det som nå er foreslått, må regnes som et eksperimentelt medisinsk tiltak med gode hensikter men usikre konsekvenser, både hva gjelder total ressursbruk, foreldreengstelse, behandlingseffekt og ikke minst fare for overbehandling og uberettiget fosterdiagnostikk.
- 3) Det er beklagelig at ikke klare planer er lagt for systematisk etterprøving av tiltakets nytteverdi. Kun etablering av et "fagråd" er nevnt. Slik vitenskapelig evaluering bør utføres av en instans som er uavhengig av tiltakets forkjempere, som stort sett utgjøres av det samme fagmiljø som vil ha praktisk, faglig og ressursmessig interesse av at tiltaket blir innført.

Bergen, 30. mars 2011

Gunnar Houge  
(sekretær)  
Seksjonsoverlege/professor  
Laboratediagnostikk, MGM

Hallvard Reigstad  
(sign)  
Klinikkoverlege  
Nyfødt, BKB

Torvid Kiserud  
(sign)  
Professor/overlege  
Fostermedisin, KKB

Petur Juliusson  
(sign)  
Seksjonsoverlege  
Endokrinologisk seksjon BKB

Robert Bjerknes  
(sign)  
Professor/overlege  
Endokrinol. seksj, BKB

Helge Boman  
(sign)  
Professor emeritus  
Medisinsk genetikk

Synnøve Lian Johnsen  
(sign)  
Seksjonsoverlege  
Fostermedisin, KKB

Ellen Ø Blinkenberg  
(sign)  
Prenataloverlege  
Medisinsk genetikk

Torunn Fiskerstrand  
(sign)  
Laboverlege/1.aman.  
Medisinsk genetikk

Britt T. Skadberg  
(sign)  
Klinikkdirektør  
Barneklubben

Gunvor T. Pedersen  
(sign)  
Avdelingsleder  
Medisinsk genetikk

Per Børdahl  
(sign)  
Klinikkoverlege  
Kvinneklubben

(sign = personen har lest og godkjent innholdet i dokumentet)