

Screening för medfödda sjukdomar hos nyfödda barn

Etisk analys
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till: alternativaformat@socialstyrelsen.se

Förord

Socialstyrelsen har låtit utföra en etisk analys av den befintliga screeningen för nyfödda barn med PKU-provet samt för införandet av screening för svår kombinerad immunbrist (SCID) i screeningen. Underlaget har tagits fram i samarbete med en expert i medicinsk etik. Frågor som varit särskilt etiskt svåra har diskuterats med Socialstyrelsens etiska råd, som även läst och återkopplat på analysen.

Analysen fokuserar på kriterium 1–9 i Socialstyrelsens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram.

Socialstyrelsens rekommendationer om screening för nyfödda samt myndighetens modell finns publicerade på myndighetens webbplats, www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning	8
Etiska utgångspunkter	9
Risk och nytta	11
Screening med PKU-provet	11
Screening för SCID	14
Autonomi och integritet	16
Screening med PKU-provet	16
Screening för SCID	17
Rättvisöverbäganden	19
Indirekta konsekvenser	21
Referenser	22

Sammanfattning

Denna rapport presenterar och diskuterar de etiska aspekter som är relevanta för bedömningen av nyföddhetscreening samt införandet av screening för svår kombinerad immunbrist (SCID) i nyföddhetscreeningen.

- Nyföddhetscreeningen inriktar sig mot tillstånd som är ovanliga, men som obehandlade leder till väldigt allvarliga konsekvenser för individens hälsa och livslängd. Nyföddhetscreeningen lever upp till traditionella villkor på försvarbar screening: tillstånden är testbara, skulle förmodligen inte ha upptäckts i tid utan screening, måste upptäckas i tid för att behandlingen ska vara framgångsrik, tillståndet är allvarligt och det finns verksamma behandlingar. Allt detta gäller SCID.
- Nyföddhetscreeningen i allmänhet och screening av SCID medför en betydande andel falskt positiva resultat, vilket i någon mån kan åtgärdas med uppföljande analyser. Vissa negativa effekter som ett falskt positivt resultat medför, exempelvis stress och försvårad anknytning, kan i viss utsträckning mildras genom en väl fungerande kommunikation mellan hälso- och sjukvården och familjerna.
- För framtida utökning av tillstånd i nyföddhetscreeningen är det viktigt att, utöver nämnda faktorer, även se till testets sensitivitet, risken för oönskade bifynd samt risken för överbehandling.
- Om uppföljande analyser består av helgenomsekvensering uppstår etiska frågor om tillgång till informationen och risker för bifynd samt oklara fynd.
- Att organisera testningserbudanden i screeningprogram innebär alltid en nackdel ur autonomisynpunkt – i synnerhet när inte individen själv kan ta ställning till erbjudandet (som nyfödda). Detta kan dock uppvägas av fördelarna med screeningen.
- De högt ställda krav på information till vårdnadshavare om screening som Socialstyrelsen formulerat är svåra att uppnå. Ju fler tillstånd som ingår i screeningen, desto svårare blir det att uppnå kraven. Vikten av det informerade samtycket vad gäller nyföddhetscreeningen förblir oklar.
- Så länge den förväntade nyttan av nyföddhetscreeningen överstiger nackdelarna, så innebär den stora andel screenade i målpopulationen en fördel ur såväl ett jämlikhets- som ett rättviseperspektiv. De problem ur rättvisesynpunkt som finns, med olika tillgång till screeningerbjudandet, är begränsade.
- Det finns för tillfället svaga skäl att tro att införandet av SCID i nyföddhetscreeningen skulle leda till märkbar undanträngning av annan viktig hälso- och sjukvård.
- Nyföddhetscreeningen bör noga överväga framtida möjliga ytterligare utökningar. För även om varje ytterligare tillstånd kan vara välmotiverade var för sig, så kan screeningens rimlighet och allmänna acceptans undergrävas av att den omfattar väldigt många tillstånd eftersom detta kan medföra exempelvis indikationsglidning.

Inledning

Denna rapport innehåller en etisk analys av den nationella nyföddhets-screeningen samt en analys kring huruvida denna screening bör utökas till att även omfatta svår kombinerad immunbrist (SCID).

I Sverige började screening för fenyylketonuri, förkortat PKU, bland nyfödda barn redan 1965. Därför har nyföddhetsscreeningen ofta kommit att kallas PKU-screeningen, trots att ett flertal tillstånd har tillkommit sedan dess, i olika omgångar. Den största utvidgningen gjordes år 2010 och omfattade 19 nya tillstånd. Detta blev möjligt på grund av de utökade analysmöjligheter som uppstod i samband med utvecklingen av masspektrometri. I dag omfattar nyföddhetsscreeningen i Sverige 24 tillstånd, varav 22 är metabola och två är endokrina.

Alla nyblivna vårdnadshavare i Sverige erbjuds att låta sitt nyfödda barn delta i screeningen, som utförs via ett blodprov. Även adopterade och invandrade barn testas upp till åtta års ålder enligt nationell rekommendation, men testning kan erbjudas upp till myndig ålder. Proverna sparas i PKU-biobanken, och informationen om provet sparas i det så kallade PKU-registret sedan 1975, som även kan användas för retrospektiv diagnostik, epidemiologiska undersökningar, uppföljning, utvärdering och kvalitets-säkring av verksamheten, samt klinisk forskning och utveckling.

Många länder har infört program för nyföddhetsscreening, men omfattningen varierar. Till exempelvis omfattar europeiska program för nyföddhetsscreening generellt färre tillstånd än amerikanska [1]. Trots detta råder relativt stor enighet om nyföddhetsscreeningens etiska grunder. Dessa vilar i stor utsträckning på WHO:s klassiska kriterier, som till exempel [2]:

- tillståndet ska vara testbart
- tillståndet skulle (förmodligen) inte ha upptäckts i tid utan screening
- tillståndet måste upptäckas i tid för att behandlingen ska vara framgångsrik
- behandlingen av tillståndet är effektiv
- tillståndet är allvarligt
- testet är säkert och med (tillräckligt) prediktivt värde.

Utöver detta ska screeningen vara allmänt accepterad av populationen ifråga.

Denna typ av kriterier utgör också grunden för Socialstyrelsens kriterier för utvärdering av screening [3]. De 24 tillstånd som ingår i dagens svenska nyföddhetsscreening kan rimligen alla sägas uppfylla dessa villkor, även om vissa aspekter kan diskuteras (se nedan).

Benämningen SCID refererar till en rad olika tillstånd som har gemensamt att immunsystemet är defekt genom T-cellsbrist, även om olika specifika tillstånd kan medföra olika symtom. SCID är mycket allvarligt, och utan behandling dör de barn som drabbas före två års ålder.

SCID är genetiskt betingat, även om olika mutationer ger upphov till olika varianter (som dessutom är olika vanliga i skilda populationer). Ungefär tjugo identifierade genvarianter kan vara inblandade i sjukdomens uppkomst.

Symptomen varierar, men innefattar ofta infektioner i luftvägar, hud och slemhinnor, hudutslag, kronisk diarré samt försämrad tillväxt. De flesta barn med SCID har en symptomfri fas, vilket innebär att de vanligen får sina första symptom vid en till tre månaders ålder. Diagnosen brukar därför inte kunna ställas förrän två till fem månader efter symptomdebut när en diagnos endast kan grundas på symptom.

För att identifiera barnen med SCID i screeningen så analyserar man förekomsten av T-cell receptor excision circles (TRECs) i blodprovet. Uppföljande testning kan inkludera riktade genetiska analyser. SCID kan sedan behandlas med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) som också är kurativ.

Den faktamässiga utgångspunkten för denna analys utgörs i första hand av utredningens två vetenskapliga underlag från Statens beredskap för social och medicinsk utvärdering (SBU): dels en rapport om den befintliga nyföddhetsscreeningen, dels en rapport om screening av nyfödda för SCID. I dessa rapporter finns information som ligger till grund för bedömningen av kriterierna 1–9 i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av screening av screeningprogram [3]. Denna etiska analys bygger i första hand på faktorerna som uttryckligen nämns i den modellen, särskilt i kriterium 10: ”Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv”. Detta utvecklas mer i detalj i det följande.

Etiska utgångspunkter

Som ovan nämnt bygger denna etiska analys på allmänt nationellt och internationellt omfattade värderingar, normer och principer [3-5]. I synnerhet ligger fokus på det som anges under ovan nämnda kriterium 10 från Socialstyrelsens modell för bedömning av screening [3].

Värderingarna kan grovt delas in i fyra typer. Den första typen har att göra med balansen mellan för- och nackdelarna som screeningen kan ha för de berörda, i första hand den aktuella patientgruppen. Detta är alltså en traditionell risk-nyttobedömning. Härunder faller det mesta som har att göra med Socialstyrelsens kriterier 1–9 för screening, till exempel frågorna om testets säkerhet och tillförlitlighet, fördelen med tidigare testning, uppföljande testningar samt möjligheten till behandling och dess effekter.

Den andra typen handlar om patienters eller deras ställföreträdarens rättigheter att bestämma själv och bli lämnade ifred, det vill säga överväganden om autonomi och integritet.

Den tredje typen berör rättvisa i en vid mening, inklusive jämlikhet, likabehandling, människovärde, sårbara grupper och fördelningsfrågor.

Till sist belyser den fjärde typen mer långsiktiga och svåravgörbara konsekvenser, som exempelvis frågor om förändrad ansvarsfördelning mellan hälso- och sjukvården respektive den enskilda individen. Detta kallas även indirekta konsekvenser.

Rättvisöverväganden kräver ett särskilt förtydligande i det svenska sammanhanget, eftersom den svenska riksdagen har antagit tre uttalade principer om hur sådana ska hanteras. Dessa kommer till uttryck i den så kallade etiska plattformen eller prioriteringsplattformen, vilken beskrivs mer

i detalj i förarbetet, (SOU 1995:5) [6] och mer kortfattat antogs som en revidering av hälso- och sjukvårdslagen, (prop. 1996/97:60) [7].

Den första principen, **människovärdesprincipen**, säger i korthet att eftersom alla människor har lika värde så får ingen människa behandlas annorlunda på godtycklig grund. Med andra ord uttrycker denna princip ett förbud mot orättmätig diskriminering, exempelvis baserat på en persons kön, etnicitet, religiös tillhörighet, ålder eller samhällsposition.

Människovärdesprincipen är relativt okontroversiell, men inte alls vägledande för på vilken grund hälso- och sjukvården ska prioritera när det behövs. Detta anges i stället i **behovs- och solidaritetsprincipen**, enligt vilken personerna med störst behov ska få vård först. Den säger också att vård ska ges på lika villkor och att jämlika hälsoutfall ska eftersträvas. Särskild hänsyn ska också tas till sårbara grupper, så att dessa inte oavsiktligt nedprioriteras (vilket dock inte innebär att deras behov ska ses som mer angelägna än andras).

Slutligen säger **kostnadseffektivitetsprincipen** att vården ska eftersträva en rimlig balans mellan kostnad och effekt. De tre principerna är tänkta att vara lexikalt ordnade, så att människovärdesprincipen måste vara tillgodosedd innan det är tillåtet att använda sig av behovs- och solidaritetsprincipen, som i sin tur är överordnad kostnadseffektivitetsprincipen. I den mån rättviseöverväganden är aktuella för att bedöma screeningen i Sverige är därmed utgångspunkten rimligtvis den etiska plattformen.

Risk och nytta

Screening med PKU-provet

Tillstånden som eftersöks i nyföddhetscreeningen i Sverige är väldigt sällsynta var för sig, även om variationen dem emellan är betydande. Sammantaget upptäcks ändå mellan 80–100 barn per år med hjälp av screeningen. I jämförelse med stora folksjukdomar, som diabetes och hjärt-kärlsjukdomar, är givetvis den sammantagna incidensen och prevalensen låg. Emellertid leder dessa tillstånd överlag till mycket svåra hälsokonsekvenser om de inte behandlas – grava funktionsnedsättningar och/eller för tidig död. I och med detta måste nyföddhetscreeningen tveklöst sägas rikta in sig mot ett viktigt hälsoproblem.

Nyföddhetscreeningen, som den ser ut idag, uppfyller generellt de kriterier som rimligtvis kan ställas på screeningprogram gällande nytto-riskbalans (kriterierna 1–9): de riktar in sig på tillstånd som obehandlade leder till allvarliga hälsokonsekvenser för de drabbade som med hjälp av screeningen upptäcks i ett tidigt skede, som annars inte skulle ha upptäckts, vilket är en förutsättning för effektiv behandling som också finns. Mot bakgrund av detta är screeningen med PKU-provet i själva verket ett skolboksexempel på när screening är motiverat enligt medicinetiska värderingar och etablerade kriterier för screening [2, 3]. Således vore det snarare etiskt oförsvarligt att *inte* ha denna screening.

Det finns också organisatoriska fördelar med nyföddhetscreeningen: den görs i samband med födseln, när det nyfödda barnet och familjen som regel ändå är på sjukhus och/eller i direkt kontakt med hälso- och sjukvården. Detta innebär att ingen separat infrastruktur krävs för att tillkalla screeningpopulationen, vilket är resursbesparande och dessutom minskar besväret för familjerna.

Med detta sagt finns ett antal komplicerande faktorer som är värda att ha i åtanke vid en sammanvägd etisk bedömning av nyföddhetscreeningen. Som sagt utgör dock inte komplikationerna tillräckliga argument för att avstå från eller decimera de tillstånd som ingår i nyföddhetscreeningen. Det är snarare överväganden med relevans för hur screeningen ska organiseras eller eventuellt utökas i framtiden.

Låt oss börja med faktorerna som hänger ihop med testningen samt analysen, för att sedan gå in på de faktorer som sammanhänger med behandlingen.

Även om samtliga tillstånd kan detekteras i ett presymtomatiskt tillstånd (och med stor sannolikhet betydligt tidigare än de annars skulle hittats) så har några tillstånd en så pass snabb debut att vissa barn kan ha symtom redan när besked av screeningen ges (detta gäller CAH, MCAD-brist, LCHAD-brist, VLCAD-brist, MMA, PA, IVA, CIT 1, ASA, MSUD, GALT-brist). Eftersom redan uppkomna symptom överlag inte kan behandlas så kan man fråga sig om testet inte skulle tidigareläggas ytterligare.

Blodprovet tas i regel så snart som möjligt efter barnet är 48 timmar gammalt, vilket är ett resultat av en avvägning där det är lättare att detektera vissa tillstånd ju tidigare blodprovet tas och andra ju senare blodprovet tas. Detta faktum kommer att diskuteras mer under avsnittet om rättvisa nedan. I detta fall räcker det med att konstatera att även om en tidigareläggning är tänkbar så skulle den vara marginell (i princip inte längre än cirka 48 timmar), samt att även de tillstånd vars symtom kan ha en väldigt tidig debut så finns behandlingsfördelar med en tidig upptäckt.

Ett av de mer diskuterade testningsproblemen med nyföddhetscreeningen är den relativt stora andelen falskt positiva resultat. Andelen falskt positiva resultat skiljer sig åt för olika tillstånd, men det totala positivt prediktiva värdet (alltså andelen av de med positivt test som verkligen har tillståndet) är 36 procent. Ett annat sätt att uttrycka detta förhållande är att säga att med ”en sammantagen förekomst på cirka 90 per 100 000 (115–120 000) födda för tillstånden som ingår i screeningen kommer cirka 160 falska besked att ges årligen”. Detta enligt utredningens vetenskapliga underlag.

I viss mån åtgärdas falskt positiva larm, när möjligt, med uppföljningstest för vissa tillstånd. Detta minskar frekvensen av att falskt positiva resultat når vårdnadshavarna. Men även med andra analyser kommer falskt positiva resultat att kvarstå, vilket ligger i screeningens natur eftersom det inte finns några hundra procentigt tillförlitliga test. Med andra ord: ju fler som undersöks, desto fler falska testbesked kommer att uppstå. Detta faktum bör också beaktas vid föreslagna utvidgningar av nyföddhetscreeningen.

Falskt positiva resultat medför ytterligare tester samt risker för onödiga behandlingar på barnet, med de kostnader och det obehag som därmed följer. Vidare blir vårdnadshavarna oroliga under en i synnerhet känslig period, när anknytning mellan barn och vårdnadshavare är särskilt viktig. Ökad stress och fler framtida vårdkontakter är ett bevisat resultat av falskt positiva screeningresultat [8, 9]. Dessutom är det risk för att vårdnadshavarna lättare sjukdomsklassar barnet (trots upptäckt att resultatet faktiskt var falskt) samt har svårare att anknyta till barnet [1]. Givetvis ska detta vägas mot de väldigt uppenbara fördelarna för dem som får en korrekt positiv diagnos.

Vidare går det att inrätta organisationen av screening från vårdens sida så att dessa risker minskas, genom bra och tydlig kommunikation med familjerna och stöd till de som får ett positivt besked (falskt eller inte). Icke desto mindre är riskerna med falskt positiva resultat värda att ta på allvar, och angelägna att i möjligaste mån förebygga genom att utveckla såväl testverktyg som föräldrakommunikation.

Andelen falskt negativa resultat verkar dock vara väldigt låg sedan utvidgningen 2010 – det rör sig om enstaka fall (med undantag för elva barn med CH sedan 2007, vilket fortfarande är lågt med tanke på att i stort sett alla nyfödda undersöks). Det är av stor vikt att andelen falskt negativa resultat är låg, i synnerhet för den typ av screening som nyföddhets-screeningen utgör. Detta eftersom det är väldigt stora hälsomässiga nackdelar med att *inte* få en diagnos när man faktiskt är sjuk.

Falskt negativa resultat kan också ge en falsk trygghet och kan därmed försvåra upptäckt av tillstånden som man screenar för i ett senare skede.

Detta eftersom hälso- och sjukvården litar på att genomförd screening redan har lyckats utesluta dessa tillstånd [1].

I screeningsammanhang generellt måste man ofta göra en avvägning mellan *sensitivitet* (andelen av friska som metoden identifierar korrekt genom att utfalla negativt) och *specificitet* (andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt) [1]. Det finns således tillstånd där nackdelarna med att få ett falskt positivt resultat är särskilt stora (t.ex. när diagnosen är stigmatiserande eller behandlingen har mycket biverkningar). Vid andra tillstånd är det särskilt stora nackdelar med att få ett falskt negativt resultat (t.ex. när utebliven behandling som följd av diagnos är livshotande).

Vad gäller nyföddhetscreening är de potentiella problem som följer med falskt negativa resultat uppenbarligen av större allvar än de som följer med falskt positiva resultat (även om de sistnämnda som sagt inte ska underskattas). Detta bör givetvis beaktas för eventuella framtida utvidgningar av screeningen med PKU-provet: låg sensitivitet är viktigare än låg specificitet, även om det sistnämnda också är önskvärt.

Ytterligare en testningsfaktor som är relevant för den etiska analysen är möjligheten av så kallade bifynd, det vill säga upptäckten av tillstånd som görs i och med screeningtestet, eller uppföljningstest och analys, som man inte tänkt eftersöka. Frågan om bifynd är mer grundligt diskuterad i samband med vissa analysmetoder som används i prenatala sammanhang, som array eller helgenomsekvensering [10, 11]. Bifynd lever nämligen inte alltid upp till de kriterier för tillstånd som screeningen riktar sig mot, till exempel behandlingsbarhet. Därför kan möjligheten till bifynd tala emot att screeningen bör införas, även om den i övrigt är motiverad.

Risken för bifynd beror på vilken analysmetod som används. Om till exempel helgenomsekvensering används så är risken för bifynd beroende av hur riktad analysen är [11]. Men även om sekvenseringen är riktad och rör ett fåtal individer, så innebär den ett framtagande av känslig information som kan vara potentiellt skadlig för individen, exempelvis gällande individens försäkringsbarhet [12]. Det är därmed viktigt att informationen från helgenomsekvenseringen skyddas noggrant och inte används för andra syften än det ursprungligt diagnostiska.

Om vi går vidare till behandling så är samtliga tillstånd i nyföddhetscreeningen behandlingsbara, men på olika sätt och till olika grad. För de flesta tillstånd finns belägg för att det är en avsevärd skillnad mellan tidig behandling och senare behandling eller icke-behandling i termer av livslängd och funktionsnedsättningar.

Det finns dock tre komplicerande faktorer: För det första har ingen av behandlingarna för tillstånden i fråga varit föremål för regelrätta randomiserade kontrollerade studier (RCTs). Med en sträng måttstock för evidens kunde man på den grunden hävda att evidensen för behandlingarnas effektivitet är svag. Emellertid vore det både praktiskt och etiskt ogörligt med regelrätta randomiserade kontrollerade studier för behandlingarna för dessa tillstånd; praktiskt därför att tillstånden är så pass ovanliga att det blir svårt att uppnå det antal individer som kan krävas för statistiskt signifikanta skillnader i utfall mellan experimentgrupp och kontrollgrupp. Det ligger i

sakens natur att väldigt ovanliga tillstånd inte upplåter sig till RCTs på samma sätt som vanligare tillstånd [1].

Det vore vidare etiskt oförsvarligt att undanhålla befintliga behandlingar till en kontrollgrupp, när det finns så starka belägg för att många av dessa har en mycket god effekt, även om beläggen inte bygger på RCTs utan på observationsstudier. Detta blir särskilt tydligt när man jämför behandlade personer med senare behandlade eller obehandlade personer. Vidare kan en väletablerad metabol eller hormonell kausalmekanism ibland förklara vad det är som gör behandlingarna så effektiva.

För det andra är det komplicerande att evidensen för behandlingarnas effektivitet är så varierande, även om man inte kräver RCTs. I synnerhet när det gäller CPT 1-, CPT 2- samt CACT-brist så bedöms behandlingseffekten oklar. Detta beror återigen på väldigt få studerade fall, eftersom dessa tillstånd är sällsynta även i jämförelse med flera andra ovanliga tillstånd i screeningprogrammet som har mindre än några enstaka fall per år. Den etiska grunden för att screena för dessa tillstånd blir därmed mindre robust än för de tillstånd där en positiv behandlingseffekt har tydligare stöd.

För det tredje finns det indikationer på att vissa screenade tillstånd (CH, VCLAD-brist, MCAD-brist) inte måste ge kliniska symptom. Eftersom dessa tillstånd inte undantas från behandling kan en viss överbehandling därmed ske. Det går dock inte att på förhand avgöra vilka tillstånd som förblir symptomfria även utan behandling, vilket gör att överbehandlingen ändå måste accepteras i väntan på ett bättre kunskapsläge som kan tillåta urskiljande av just denna grupp. För framtida möjliga tillstånd är det dock viktigt att väga nackdelarna av möjlig överbehandling mot fördelarna av behövlig behandling.

Screening för SCID

Utifrån det vetenskapliga underlaget framgår att det som gäller för de flesta typiska tillstånd som ingår i nyföddhetscreeningen också gäller för SCID (som för enkelhetens skull kallas för ett tillstånd”, trots att det snarare är en uppsättning besläktade tillstånd – se diskussion ovan): tillståndet är mycket allvarligt, det finns konstaterat effektiv behandling, tillståndet kan upptäckas med tidig testning och att tillståndet med stor sannolikhet inte skulle ha upptäckts innan märkbara symptom utan tidig testning.

Vidare ligger sensitiviteten mycket högt, precis som i nyföddhets-screeningen i stort, på nära 100 procent enligt de flesta undersökningar. Med andra ord talar samma överväganden som starkt talar för de tillstånd som redan ingår i nyföddhetscreeningen även för screening för SCID. Incidensen är visserligen låg (kan uppskattas till cirka två av 90 000 barn), men den är inte lägre utan i vissa fall snarare högre än för de tillstånd som redan undersöks i nyföddhetscreeningen. I och med detta kan inte heller den låga incidensen anses vara ett rimligt skäl mot att införa screening för SCID.

Precis som för många andra tillstånd är även det positivt prediktiva värdet (PPV) lågt, i synnerhet vad gäller prematura barn (vilket också gäller nyföddhetscreeningen i stort). Men även om PPV är jämförbart med andra tillstånd, så måste det betraktas som ett problem att antalet falskt positiva

resultat kommer att öka ytterligare ifall SCID adderas i nyföddhets-screeningen.

Det är således framför allt en fråga om ackumulering: ju fler tillstånd som läggs till befintlig screening med samma låga PPV, desto större blir problemet med falskt positiva resultat. För trots att varje tillstånd var för sig kan vara välmotiverat att införa, så kan den sammanlagda effekten av andelen falskt positiva resultat till slut tala mot att införa ytterligare tillstånd som skulle förvärra detta problem. Men med tanke på fördelarna för de individer som får ett korrekt positivt resultat gällande SCID är det emellertid svårt att försvara detta motargument. Det är dock ändå något som man bör ha i åtanke när ytterligare utvidgningar föreslås. I förlängningen står nämligen både den allmänna acceptansen och nyföddhetscreeningens goda rykte på spel.

Vad gäller behandling av SCID så är hematopoetisk stamcells-transplantation (HSCT) botande, även om vissa varianter av SCID kan behöva kompletterande behandlingar som till exempel enzymbehandling. Utfallet av behandlingen är påvisat god (även om det principiella evidensproblemet med frånvaro av RCT även gäller SCID), och chansen för överlevnad minskar påtagligt ju senare behandlingen sätts in.

Behandlingsutfallet är dock delvis beroende av tillgång till en HLA-identisk donator, vilket inte alla har. Givetvis utgör detta inget skäl att avstå från behandling av de barn som har en HLA-identisk donator, även om denna slumpfaktor ger upphov till skillnader i hälsoutfall. Vidare verkar behandlingens positiva effekt förbättras över tid, även för de barn som endast har tillgång till en donator som inte är HLA-identisk.

Utebliven tidig diagnos av SCID medför inte enbart de risker som följer av försenad eller utebliven behandling. Dessutom finns de iatrogena skador som följer av andra viktiga behandlingar, till exempel transfusioner med obestrålat blod eller vaccination mot turberkolos med BCG. Dessa behandlingar tillhör visserligen inte vanligheterna, men kan likväl innebära livsfara för ett barn med SCID. Även rotavirusvaccination medför livshotande risker för barn med SCID. I och med att en allmän sådan vaccination planeras att införas till barn, redan vid sex till tolv veckors ålder då SCID ofta är oupptäckt, så blir förebyggande hälsoskäl för screening för just SCID ännu starkare.

En möjlig komplikation vid testning för SCID, som beror på utformningen av screeningen, är att testningen även kan fånga upp så kallade hypomorfa mutationer. Hypomorfa mutationer är mutationer som kan leda till mildare symptom av varierande grad samt medföra en senare debut än den klassiska varianten av SCID (där genen som kodar för proteinet inte har någon funktion alls). Man kunde eventuellt anse att eftersom fördelarna med att upptäcka dessa barn tidigt är mindre för att deras tillstånd är lindrigare, så är det mer tveksamt om screeningen ska innefatta dessa barn. Kanske ska de betraktas som olyckliga bifynd (se diskussion ovan). Det vore dock en överdrift, för faktum är att även dessa barn kan ha allvarliga symptom och verkar gynnas av tidig upptäckt och behandling.

Autonomi och integritet

Screening med PKU-provet

Det finns alltid ett generellt problem ur autonomisynpunkt med att erbjuda testning inom ramen för ett screeningprogram, jämfört med att erbjuda det på det vanliga sättet i hälso- och sjukvården: som ett sätt att hjälpa individen som själv sökt sig till vården för att få hjälp med sin hälsa.

Problemet är att eftersom initiativet för testning i ett screeningprogram per definition kommer från vården till individen, så kommer individen sannolikt att uppfatta det som att det finns en anledning att acceptera erbjudandet. Anledningen till att individen sannolikt kommer att uppfatta det så är att det rimligtvis bör uppfattas det: varför skulle vården ta initiativ till att erbjuda något om det inte finns anledning att acceptera det?

Med andra ord innebär själva screeningförfarandet att det från början finns en påtryckning på individen att acceptera screeningen, vilket är mer problematiskt ur autonomisynpunkt än vid den vanliga, individinriktade vårdsituationen. I den sistnämnda situationen ska eventuella undersökningar och uppföljningar göras i samråd med patienten utifrån dennes specifika behov och önskemål, till skillnad från screeningsituationen där undersökningar och uppföljningar är standardiserade för hela populationen. Detta medför att screening alltid är mera ofördelaktig ur autonomisynpunkt i jämförelse med sedvanlig vård (vilket förstås är förenligt med att fördelarna i slutändan överväger med screening, som förmodligen är fallet med nyföddhetscreeningen).

Ett annat problem med nyföddhetscreening, specifikt ur autonomisynpunkt, är att det nyfödda barnet inte själv (autonomt) kan samtycka till testningen. Utgångspunkten i hälso- och sjukvården är att en person som för närvarande inte är tillräckligt autonom för att kunna fatta beslut om sin vård för tillfället ska få möjlighet att fatta beslut när beslutsförmågan är tillräckligt utvecklad, åtminstone om det inte medför någon uppenbar skada att invänta detta. Denna utgångspunkt bygger givetvis på autonomiprincipen: att patienten själv ska få fatta beslut om sin vård utifrån sina egna värderingar och önskemål när så är möjligt.

Även om detta gäller generellt så väger detta övervägande lätt vad gäller nyföddhetscreeningen, eftersom risken för skada är uppenbar utan screening. Dessutom har ett flertal tillstånd, till exempel PKU och biotinidasbrist, väldigt allvarliga konsekvenser för barnets möjlighet att utveckla en framtida autonomi om de inte behandlas, eftersom de sannolikt leder till omfattande hjärnskador. Om det kan anses värdefullt att barn får möjlighet att utveckla en framtida autonomi så talar detta alltså för nyföddhetscreeningen.

Den part som normalt fattar beslut om screeningerbjudandet är vårdnadshavare, i rollen som barnets ställföreträdare. Patientens eller ställföreträdarens autonomi respekteras vanligtvis i hälso- och sjukvården med hjälp av ett informerat samtycke till undersökningen eller behandlingen i

fråga. Utan att kunna hänvisa till något systematiskt vetenskapligt underlag är bilden att den information som ges om nyföddhetscreeningen är bristfällig [1]. I stället tas deltagande för givet och information av en mer omfattande art blir sällan aktuell förrän barnets vårdnadshavare tvekar till testning. Detta är helt klart problematiskt ur autonomisynpunkt.

Man kan misstänka att informationen är så bristfällig för att nyföddhetscreeningen är så potentiellt fördelaktig för barnet: om barnet verkligen har anlag för någon av de tillstånd som nyföddhetscreeningen undersöker så är konsekvenserna av utebliven undersökning och behandling med stor sannolikhet förödande. Testningen kan således motiveras med barnets bästa intresse. Men om det är fallet så kan man ifrågasätta varför vårdnadshavare alls har möjlighet att neka barnet testning – man skulle ju kunna ha obligatorisk nyföddhetscreening i stället (i likhet med vissa delstater i USA). Då skulle barnet, i fall vårdnadshavare vägrar gå med på screening, tvångsomhändertras för att testas och återlämnas först när testningen och eventuell uppföljning är klar. Detta är i analogi med vad som redan sker för barn till Jehovas vittnen som vägrar barn livräddande blodtransfusion.

Nuvarande ordning kan egentligen ses som den märkligaste kombinationen: möjlighet att inte samtycka för barnet utan ordentlig information. Denna rapport syftar dock inte till att ändra detta förhållande, men att det är värt att diskutera ur autonomisynpunkt är tveklöst.

Screening för SCID

Det som gäller för nyföddhetscreeningen generellt gäller även för införandet av SCID specifikt. Det finns dock ett särskilt problem med att utöka nyföddhetscreeningen med ytterligare tillstånd ur autonomisynpunkt, nämligen att möjligheten till ett *genuint informerat* samtycke minskar ju fler tillstånd som ingår i screeningen. Detta av den enkla anledningen att det blir ännu mer information att förhålla sig till som förälder ifall fler tillstånd läggs till. Riskerna för så kallad informationsöverlastning ("information overload") är väldokumenterade [13].

Ur autonomisynpunkt finns det därför anledning att tänka sig för gällande antalet tillstånd som i slutändan ska ingå i nyföddhetscreeningen, även om varje enskilt tillstånd ter sig välmotiverat. Detta är angeläget mot bakgrund av att Socialstyrelsens egna kriterier för screening innefattar ambitiösa idéer om informerat samtycke: "validerad, kortfattad och skriftlig information om screeningprogrammet ska ges till alla som erbjuds delta" (kriterium 12). Vidare ska information om exempelvis uppföljning, risker (inklusive risk för falskt positiva eller negativa svar), frivillighet och så vidare framgå av informationen för vardera tillstånd – dessutom på ett mottagaranpassat, kortfattat och validerat sätt. Det är förmodligen ingen långsökt gissning att detta ideal sällan efterlevs i praktiken när det gäller nyföddhetscreeningen. Frågan är om allt detta ens är möjligt att uppnå i praktiken, särskilt när antalet tillstånd som inkluderas börjar bli närmare trettio än tjugo.

Ur integritetssynpunkt innebär den möjliga helgenomsekvensering, som den initiala analysen för SCID kan medföra, ett problem eftersom genetisk

information av olika skäl kan anses som särskilt känslig (se kapitlet *Risk och nytta: Screening för SCID* ovan).

Rättviseöverväganden

Jämlig vård, eller åtminstone lika tillgång till vård, brukar anses viktigt ur rättvisesynpunkt [5, 14, 15]. Med denna utgångspunkt är det önskvärt att screeningen når så många som möjligt i målpopulationen. Detta måste i hög grad sägas gälla för nyföddhetscreeningen: eftersom screeningen sker i samband med födseln, då det nyfödda barnet vanligtvis ändå är i kontakt med hälso- och sjukvården, så är deltagandet av nyfödda så nära fullständigt som möjligt. En förutsättning för att detta rättviseresonemang ska vara tillämpligt är att testningen redan från början är till större förväntad nytta än skada för deltagarna – det är ingen fördel ur rättvisesynpunkt att jämlikt erbjuda ofördelaktiga vårdinsatser [16]. Ovan har det argumenterats för att detta sannolikt gäller nyföddhetscreeningen.

Nyföddhetscreeningen genomförs normalt så snart som möjligt efter att barnet är 48 timmar gammalt. Anledningen är att sensitiviteten för olika tillstånd påverkas av när testningen görs: för vissa tillstånd är det för sensitiviteten en fördel att testa så tidigt som möjligt, för andra tillstånd ökar sensitiviteten med tid. Den nuvarande, tidiga tidpunkten är därmed en avvägning av dessa för- och nackdelar, sammanvägt med den stora nackdel ur behandlingssynpunkt som det innebär för vissa tillstånd att upptäckas senare. Det skulle förstås gå att hävda att den valda tidpunkten för provtagning är orättvist mot dem med de tillstånd där denna tidpunkt är mest ofördelaktig. Denna orättvisa måste dock bedömas som minimal, då nyföddhetscreeningen överlag är mycket god ur sensitivitetssynpunkt (se ovan). Vidare skulle den enda lösningen vara fler tester vid olika tidpunkter. De uppenbara nackdelarna med en sådan lösning överväger den eventuella fördelen man kunde se ur rättviseperspektiv.

Man kan notera att nyföddhetscreeningen innebär att adopterade och invandrade barn som inte föds i Sverige får tillgång till testningen vid ett senare skede, vilket innebär en ojämlik tillgång till testningen. Detta är dock oundvikligt, och utgör förstås inget skäl för att inte erbjuda screeningen till dessa barn i ett senare skede (så länge som det kan bedömas som fördelaktigt att få den). Ett allvarigare problem är att barn som föds innanför landets gränser av så kallade papperslösa (och kanske också andra) vårdnadshavare eventuellt inte fångas upp av vården och därför inte får tillgång till screeningen. Även om detta kan anses vara ett problem ur rättvisesynpunkt, så är det inte ett problem som är specifikt för just nyföddhetscreeningen, utan det är ett generellt problem för hälso- och sjukvården.

Om vi vänder oss till SCID så innebär risken för falskt positiva resultat är större hos barn som är för tidigt födda. Detta gäller också den befintliga nyföddhetscreeningen. Det innebär att de potentiella nackdelarna för familjer med prematurt födda barn är större än för dem som föder vid fullgången graviditet. Detta är emellertid svårt att åtgärda utan att senarelägga testningen för prematurer, vilket sannolikt skulle leda till ännu större nackdelar för denna grupp. Det rimligaste sättet att hantera denna faktiska ojämlikhet är därmed att ha beredskap för den förhöjda risken för

falskt positiva resultat genom uppföljande tester, tydlig information och stöd till familjerna samt forskning och kvalitetssäkring för att minska denna risk framöver.

Som redan nämnts är olika genetiska förändringar som orsakar SCID olika vanliga i olika delar av världen. Detta gäller generellt för genetiska tillstånd, eftersom förekomsten av olika mutationer varierar i olika populationer. Hur fördelaktigt det är att screenas kan därmed skilja sig åt, beroende på medföljande skillnader i risk för falskt positiva resultat, överbehandling och dylikt. Det verkar emellertid för närvarande saknas både organisation och kunskapsunderlag för att riskstratifiera information om detta till vårdnadshavare av olika härkomst, även om det eventuellt kan bli aktuellt i framtiden.

Screening medför alltid en kostnad, som alla insatser från hälso- och sjukvården. Det ter sig dock inte sannolikt att utökande av nyföddhetscreeningen med SCID skulle leda till någon betydande undanträngning av annan hälso- och sjukvård. Detta eftersom en sådan utökning skulle använda sig av den redan befintliga infrastrukturen för screening med provtagning, analyser och så vidare. Givetvis innebär behandling av SCID också en kostnad. Det kan dock vara så att totalkostnaden för sådan behandling kan minska snarare än öka med screening, eftersom fler barn får hjälp innan symptomen blivit allvarliga.

Indirekta konsekvenser

På ett sätt medför alltid screeningprogram en ändrad ansvarsfördelning mellan individen samt hälso- och sjukvården: de tillstånd som individen tidigare sökte upp vården för att få hjälp med är det nu vården som tar initiativet till att bevaka för en hel population (i detta fall i första hand populationen av nyfödda i Sverige). Denna ändrade ansvarsfördelning är försvarbar i den utsträckning som de överväganden som redan anförts motiverar screeningen i fråga.

Nyföddhetscreeningen har inneburit forskningsfördelar genom att ta blodprov från i stort sett alla nyfödda i Sverige de senaste femtio åren. Proverna har sparats i en biobank sedan 1975. Denna fördel kan dock inte motivera själva screeningen, som förstås måste försvaras med hänvisning till i första hand patientnyttan.

Det finns en långsiktig konsekvens som är särskilt viktig att bevaka framgent när det gäller nyföddhetscreeningen, nämligen utökningar av de tillstånd som omfattas av screeningen. Detta har redan påtalats i rapporten, men är värt att understryka ännu en gång: även om utökningen av ytterligare tillstånd kan vara välmotiverat för varje enskilt tillstånd, så kan screeningens rimlighet undergrävas av att den omfattar väldigt många tillstånd. Det är givetvis inte antalet tillstånd i sig som är problemet, utan de potentiella följdproblem som en utökning kan medföra. Tre sådana följdproblem kan nämnas:

- För det första ökar informationsproblemet med ytterligare utökningar.
- För det andra ökar de sammantagna riskerna med falska resultat, bifynd och överbehandling.
- För det tredje riskerar man en indikationsglidning, där tillstånd med mindre och mindre klara screeningfördelar inkluderas för att de liknar något annat tillstånd som redan inkluderats.

Nyföddhetscreeningen är, på goda grunder, väldigt okontroversiell och kan betraktas som screeningens solskensberättelse. För att bevara nyföddhetscreeningen goda renommé är det därmed värt att väldigt noggrant överväga ytterligare utökningar.

Referenser

1. Juth, N, Munthe, C. The ethics of screening in health care and medicine: serving society or serving the patient? : Dordrecht, New York: Springer 2012.
2. Wilson, JM, Jungner, YG. Principles and practice of mass screening for disease. Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau. 1968; 65(4):281-393.
3. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram, Modell för bedömning, införande och uppföljning; 2014.
4. Socialstyrelsen. Om att ge eller inte ge livsuppehållande behandling. Handbok för vårdgivare, verksamhetschefer och personal, . 2011:24-5.
5. Beauchamp, T, Childress, J. Beauchamp Childress Principles of biomedical ethics 2013 7uppl: New York: Oxford University Press 2013.
6. SOU. Vårdens svåra val. 1995:5:
7. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården, Proposition, 1996/97:60
8. DeLuca, JM, Kearney, MH, Norton, SA, Arnold, GL. Parents' experiences of expanded newborn screening evaluations. Pediatrics. 2011; 128(1):53-61.
9. Hewlett, J, Waisbren, SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. Journal of inherited metabolic disease. 2006; 29(5):677-82.
10. SBU. Fosterdiagnostik med mikroarray för utökad analys av kromosomer. 2016.
11. SBU. Fosterdiagnostik med next-generation sequencing (NGS). 2016.
12. Juth, N. Genetic information: values and rights. the morality of presymptomatic genetic testing. Göteborg: Acta Universitatis Gothoburgensis; 2005.
13. Lynoe, N, Hoeyer, K. Quantitative aspects of informed consent: considering the dose response curve when estimating quantity of information. Journal of medical ethics. 2005; 31(12):736-8.
14. HSL (Hälso- och sjukvårds)lag). 2017:30.
15. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Proposition 1996/97:60.
16. Nijssingh, N, Juth, N, Munthe, C. Ethics of Screening. International Encyclopedia of Public Health (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2017. s. 28-35.