

Screening för nyfödda med PKU-provet

Etiska utgångspunkter
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

Innehåll

Sammanfattning	4
Inledning.....	5
Etiska utgångspunkter	6
Balansen mellan risk och nytta	7
Negativa konsekvenser av screeningen	7
Autonomi och integritet	10
Reproduktiv autonomi.....	10
Rättviseöväganden.....	12
Indirekta konsekvenser	13
Referenser	14

Sammanfattning

Denna bilaga presenterar och diskuterar etiska aspekter som är relevanta vid bedömning av screeningprogram med det så kallade PKU-provet för nyfödda (fortsättningsvis benämnt som screening för nyfödda). Screening för nyfödda inriktar sig mot tillstånd som är ovanliga, men som obehandlade leder till allvarliga konsekvenser för individens hälsa och livslängd. Den nuvarande screeningen uppfyller de villkor som anses vara vedertagna för sådan verksamhet, exempelvis är tillstånden allvarliga, behandlingsbara och möjliga att finna genom ett relativt enkelt test. Utan screening upptäcks de i regel inte i en fas då behandling har god effekt. Den behandling som finns att tillgå har bättre effekt om den kan sättas in innan tillståndet kan upptäckas kliniskt.

Screeningen för nyfödda har nära full täckningsgrad. Provet tas oftast när barnet ändå befinner sig i vården och förtroendet för vården och screeningen är högt. Så länge den förväntade nyttan av nyföddhetscreeningen överstiger nackdelarna, så innebär den stora andelen screenade i målpopulationen en fördel ur såväl ett jämlikhets- som ett rättviseperspektiv.

Screeningen för nyfödda kan dock medföra negativa konsekvenser exempelvis vad gäller autonomi, falskt positiva resultat, risken för oönskade bifynd samt risken för överbehandling. Det är viktigt att noga beakta dessa aspekter i bedömningar av nya tillstånd och på ett konsekvent sätt väga de negativa konsekvenserna mot de positiva effekterna. På så sätt värnas det höga förtroendet för screeningen och det blir möjligt att upprätthålla en stringens i relationen mellan nytta och risk.

Inledning

I Sverige började screening för fenylketonuri, förkortat PKU, bland nyfödda barn redan 1965. Blodprovet som tas vid screeningen har ofta kommit att kallas PKU-provet, trots att många tillstånd inkluderats i screeningen sedan dess. 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 screeningen för nyfödda i Sverige 25 tillstånd, varav 22 är metabola, två är endokrina och ett är ett immunologiskt tillstånd.

Alla nyblivna vårdnadshavare i Sverige erbjuds att låta sitt nyfödda barn delta i screeningen, som utförs via ett blodprov från barnet.

Många länder har infört program för screening, men hur bedömningar av nya tillstånd utförs varierar liksom vilka tillstånd som man screenar för. Till exempelvis omfattar europeiska program för screening generellt färre tillstånd än amerikanska [1]. Trots detta råder relativt stor enighet om nyföddhetscreeningens etiska grunder. Dessa har sin utgångspunkt i WHO:s kriterier för screening [2].

Dessa kriterier utgör också grunden för Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram [3].

Etiska utgångspunkter

Bedömningar av nya tillstånd ska bygga på nationellt och internationellt omfattade värderingar, normer och principer, som beskrivs nedan [4-5]. Dessa kan delas in i fyra aspekter som ska klargöras inför bedömning av nya tillstånd. Den första aspekten beaktar balansen mellan de för- och nackdelar som screeningen medför, i första hand för den population som screeningen avser. Detta är alltså en traditionell risk-nyttobedömning.

Den andra aspekten handlar om autonomi och integritet. De individer som erbjuds screening, eller deras ställföreträdare, har rätt att få den information som krävs för ett adekvat ställningstagande till deltagande i screeningen, och deras rätt att avstå ska respekteras.

Den tredje aspekten berör rättvisa i vid mening; jämlikhet, likabehandling, människovärde, sårbara grupper och fördelningsfrågor.

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

Rättviseöverväganden 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**, anger 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 inte vägledande för på vilken grund hälso- och sjukvården ska prioritera. Detta anges i stället i **behovs- och solidaritetsprincipen**, enligt vilken personerna med störst behov ska få vård först. Den anger 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 nedprioriteras (vilket dock inte innebär att deras behov ska ses som mer angelägna än andras).

Slutligen anger **kostnadseffektivitetsprincipen** att vården ska eftersträva en rimlig balans mellan kostnad och effekt.

De tre principerna är lexikalt ordnade, vilket innebär 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 ska den etiska plattformen tillämpas.

Balansen mellan risk och nytta

Tillstånden som eftersöks i screeningen för nyfödda i Sverige är var för sig väldigt sällsynta. Sammantaget upptäcks ca 100 barn per år med något av de tillstånd som screeningen avser att fånga. I jämförelse med stora folksjukdomar, som diabetes och hjärt-kärlsjukdomar, är den sammantagna incidensen och prevalensen låg. Emellertid leder dessa tillstånd överlag till mycket svåra hälsokonsekvenser om de inte behandlas – grava funktionsnedsättningar eller för tidig död. I och med detta kan nyföddhetscreeningen sägas rikta in sig mot synnerligen viktiga hälsoproblem.

Nyföddhetscreeningen, som den ser ut idag, uppfyller generellt de kriterier som rimligtvis kan ställas på screeningprogram gällande nytto-riskbalans: de riktar in sig på tillstånd som obehandlade leder till allvarliga hälsokonsekvenser för de drabbade, som med hjälp av screeningen kan upptäckas i ett tidigt skede och som tack vare den tidiga upptäckten är möjliga att behandla effektivt. Mot bakgrund av detta är screeningen med PKU-provet ett bra exempel på när screening är motiverat enligt medicinetiska värderingar och etablerade kriterier för screening [2, 3].

Det finns fördelar med screeningprogrammets organisation. Dels utförs provtagningen nära i tid efter födseln, när det nyfödda barnet och familjen som regel ändå är på sjukhus eller i direkt kontakt med hälso- och sjukvården. Detta innebär att ingen separat infrastruktur krävs för att erbjuda screeningen, vilket är resursbesparande och dessutom minskar besväret för familjerna. Dels analyseras alla prov på ett centralt laboratorium, vilket leder till jämlikhet över landet och en säkrare organisation vad gäller analyser, larm, omhändertagande och uppföljning av verksamheten.

Med detta sagt finns ett antal komplicerande faktorer som är värda att ha i åtanke när nyföddhetscreening, och eventuell utökning av screeningen med nya tillstånd, diskuteras.

Negativa konsekvenser av screeningen

Falskt positiva resultat

Som vid all form av screening förekommer falskt positiva resultat. Detta beror på att testerna inte är helt tillförlitliga och betyder att blodprovet från ett barn visar att barnet har något av de tillstånd som ingår i screeningen trots att så inte är fallet. För att undvika att vårdnadshavare kontaktas i onödan utförs nya analyser på det redan tagna blodprovet, när så är möjligt. Men trots dessa analyser förekommer falskt positiva resultat och barnet behöver då återkallas till vården för utredning. Det medför undersökningar samt risker för onödiga behandlingar, med de kostnader och det obehag som det innebär. Vidare blir vårdnadshavarna oroliga under en känslig period när anknytning mellan barn och vårdnadshavare är särskilt viktig. Ökad stress och fler

framtida vårdkontakter är ett påvisat resultat av falskt positiva screeningresultat [8, 9].

Riskerna och konsekvenserna av falskt positiva resultat ska i möjligaste mån förebyggas. Detta kan åstadkommas exempelvis genom att optimera analyserna. Vidare är det viktigt med bra stöd och tydlig kommunikation mellan personal med hög kompetens och familjerna.

Falskt negativa resultat

Falskt negativt resultat betyder att screeningen missar att ett barn har ett tillstånd som ingår i analyserna. De flesta screeningprogram för nyfödda har en mycket låg andel falskt negativa resultat. Detta är viktigt i synnerhet för den typ av screening som den för nyfödda utgör eftersom det finns omfattande hälsomässiga nackdelar med att barnet *inte* får en diagnos och behandling i ett tidigt skede av sjukdomen. För barn med falskt negativa resultat i screeningen uppkommer kännedom om tillståndet först när barnet uppvisar kliniska symtom och därefter utreds i vården.

Falskt negativa resultat kan också ge en falsk trygghet och kan därmed försvåra klinisk upptäckt av tillstånden som man screenar för. Detta eftersom hälso- och sjukvården litar på att genomförd screening redan har lyckats utesluta dessa tillstånd [1].

Vad gäller nyföddhetscreening är de potentiella problem som följer med falskt negativa resultat allvarligare för de individer som drabbas än de som följer med falskt positiva resultat, något som ska beaktas i bedömningar av nya tillstånd. Det är dock så att dom falskt positiva kan vara betydligt fler än de falskt negativa. Detta är dessutom en direkt negativ konsekvens för friska individer av en åtgärd som samhället rekommenderar.

För nyfödda som får ett positivt resultat i screening väntar vidare utredning som slutligen visar om barnet har tillståndet eller inte. Det är viktigt att minimera tiden till det slutliga beskedet. För varje tillstånd som inkluderas i screeningen ökar antalet falskt positiva resultat och risken för falskt negativa resultat. Detta faktum bör nogra beaktas vid föreslagna utökningar av screeningen.

Bifynd

Möjliga bifynd, det vill säga upptäckten av tillstånd som man inte hade tänkt eftersöka, är också viktiga att beakta i bedömningen av nya tillstånd. 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 införs, även om den i övrigt är motiverad.

Kunskapsläge

De tillstånd som eftersöks i screeningen idag är behandlingsbara, men på olika sätt och till olika grad. För de flesta av tillstånden finns det stöd för att det är en avsevärd skillnad mellan behandlingens effekt, både vad gäller funktionsnedsättning och livslängd, om den kan ges tidigt jämfört med om den ges vid klinisk upptäckt.

Det finns dock tre komplicerande faktorer: För det första har inget av screeningprogrammen för tillstånden i fråga varit föremål för regelrätta

randomiserade kontrollerade studier (RCT) vilka av både etiska och praktiska skäl inte är genomförbara. För de studieupplägg som finns att tillgå när det gäller screeningprogram för nyfödda finns olika problem som påverkar tillförlitligheten i resultaten.

För det andra är evidensen för behandlingarnas effektivitet varierande. Detta beror på att det i de flesta fall endast finns ett litet antal barn som fått behandlingen. Den etiska grunden för att screena för dessa tillstånd blir därmed mindre robust än för de tillstånd där en positiv behandlingseffekt har tydligare vetenskapligt stöd.

För det tredje får inte alla barn som identifierats i screeningen kliniska symptom. Eftersom dessa inte undantas från behandling kan en viss överbehandling ske. Det går dock inte att på förhand avgöra vilka som förblir symptomfria även utan behandling, vilket gör att överbehandlingen ändå kan vara acceptabel 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.

Autonomi och integritet

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, det vill säga för att hjälpa individen som själv sökt sig till vården för att få hjälp med sin hälsa.

Eftersom initiativet för testning i ett screeningprogram per definition kommer från samhället eller vården, kommer individen sannolikt att uppfatta det som att det finns en anledning att acceptera erbjudandet. Det gör testningen mer problematiskt ut autonomisynpunkt än vid den vanliga, individinriktade vårdsituationen.

Ett annat problem med screeningen för nyfödda, 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 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 på autonomiprincipen: att patienten själv ska få fatta beslut om sin vård utifrån sina egna värderingar och önskemål när så är möjligt. 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. Med de tillstånd som idag är inkluderade i screeningen är dock risken för skada uppenbar utan screening vilket underlättar situationen när det gäller autonomi och integritet. Detta behöver värnas och beaktas i framtida ställningstaganden om tillstånd som är aktuella att inkludera.

Reproduktiv autonomi

Screening för nyfödda ska endast erbjudas om individen själv har en förväntad medicinsk nytta av screeningen.

Varken barnets eller vårdnadshavarnas reproduktiva autonomi utgör i dagsläget ett motiv för nyföddhetscreening. Vissa medicinska undersökningar, exempelvis presymptomatisk gentestning av vuxna med risk för Huntingtons sjukdom på grund av familjehistoria, kan inte motiveras medicinskt, utan med att kännedom om att man i framtiden med största sannolikhet kommer att utveckla en allvarlig sjukdom att man då har bättre möjlighet att planera sitt liv i enlighet med sina värderingar, önskemål, planer och projekt, vilket innebär att leva ett autonomt liv [10]. Informationen från testet kan alltså hjälpa personen att leva ett mer autonomt liv. Detta förutsätter dock att personen i fråga är förmögen att ta ställning till en sådan testning, efter att saklig information getts. Något som inte är aktuellt för nyfödda barn.

Autonomi är inte en lämplig motivering för screening i största allmänhet, eftersom screening alltid är problematiskt ur autonomisynpunkt [1], och detta gäller i synnerhet nyföddhetscreening.

Skulle reproduktiv autonomi tillåtas som ett motiv för nyföddhetscreening riskeras en indikationsglidning och många monogena sjukdomar skulle i så fall kunna motiveras ingå i screeningen [1]. En sådan utvidgning av screeningen väcker en lång rad etiska frågor kopplade till exempelvis barnets framtida autonomi. Innan dessa frågor belysts grundligt utgör inte reproduktiv autonomi ett motiv för nyföddhetscreening, varken ensamt eller tillsammans med andra motiv.

Rättviseöverväganden

Jämlik och lika tillgång till vård och behandling brukar anses viktigt ur rättvisesynpunkt [5, 11, 12]. Med denna utgångspunkt är det önskvärt att screeningen når så många som möjligt i målpopulationen. Detta gäller för screeningen för nyfödda eftersom förtroendet för vården och screeningen är hög. Provtagningen sker dessutom i samband med födseln, då det nyfödda barnet vanligtvis ändå är i kontakt med hälso- och sjukvården, vilket leder till att deltagandet nära nog fullständigt. 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 [1].

Indirekta konsekvenser

På ett sätt medför alltid screeningprogram en ändrad ansvarsfördelning mellan individen och 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 om de överväganden som redan anförts motiverar screeningen i fråga.

De prover som tagits inom ramen för screeningen för nyfödda har sedan 1975 sparats i en biobank. Det primära syftet med biobanken är kvalitetssäkring och utvärdering av screeningen, men har också inneburit forskningsfördelar. Dessa kan dock inte motivera själva screeningen, som måste försvaras med hänvisning till i första hand patientnyttan.

Det finns en långsiktig faktor som är särskilt viktig att bevaka framgent när det gäller screeningen för nyfödda, nämligen utökningar av de tillstånd som omfattas av screeningen. 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:

- Det blir svårare att informera deltagarna i screeningen om vad den innebär om den innehåller allt för många tillstånd.
- Riskerna med falska resultat, bifynd och överbehandling ökar.
- Det finns risk för indikationsglidning, där tillstånd med mindre och mindre klara screeningfördelar inkluderas för att de liknar något annat tillstånd som redan inkluderats.

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. Juth, N. Genetic information: values and rights. the morality of presymptomatic genetic testing. Göteborg: Acta Universitatis Gothoburgensis; 2005.
11. HSL (Hälso- och sjukvårdslag). 2017:30.
12. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Proposition 1996/97:60.