Region Stockholm

7

Yttrande över remiss - Screening för cystisk fibros - Rekommendation om att inte införa ett screeningprogram

VKN 2021-0160

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-09-09

VKN 2021-0160

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss - Screening för cystisk fibros, Rekommendation om att inför ett screeningprogram

Ärendebeskrivning
Socialstyrelsen har skickat sin rapport om rekommendation till hälso- och sjukvården om att inte erbjuda ett nationellt screeningprogram för cystisk fibros på remiss. Detta ärende utgör Region Stockholms svar på Socialstyrelsens rekommendation.

Beslutsunderlag
Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Screening för cystisk fibros Rekommendation om att inte införa ett screeningprogram Remissversion, Socialstyrelsen

Förslag till beslut
Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Socialstyrelsen.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Syftet med Socialstyrelsens rekommendation är att nå nationell samordning och samsyn om screening för cystisk fibros. Den har tagits fram enligt Socialstyrelsens bedömningsmodell för nationella screening-program. Socialstyrelsen rekommenderar inte ett screeningprogram för sjukdomen cystisk fibros.

Överväganden
Cystisk fibros är en ärftlig sjukdom som drabbar de slemproducerande organen, till exempel lungor och bukspottskörtel. Det finns symtomatisk behandling av cystisk fibros men det går i dagsläget inte att bota cystisk fibros, oavsett när behandlingen sätts in. I dag identifieras patienterna utifrån sina kliniska symtom.

Med nyföddhetsscreening skulle diagnosåldern sänkas och men det är oklart om den behandling som ges i dag skulle ge bättre effekt om den sattes in tidigare. De flesta barn med cystisk fibros identifieras relativt tidigt även utan nyföddhetsscreening. Socialstyrelsens samlade bedömning är att det inte finns stöd för att de positiva effekterna tydligt överstiger de negativa med nyföddhetsscreening för cystisk fibros. Regionen noterar att underlaget hade kunnat utvecklas mer kring screening i andra länder och skillnaden mellan de ländernas förväntade utfall och Socialstyrelsens bedömning i Sveriges kontext.

Region Stockholm har som ansvariga för PKU verksamheten bidragit i Socialstyrelsens arbete med expertis inom screeningutförande och sakkunnigkompetens om sjukdomen. Socialstyrelsens förslag till beslut utgår från ett gediget arbete inklusive svåra avvägningar kring etiska aspekter och förväntad nytta. Region Stockholm bifaller Socialstyrelsens slutsats om att i med nuvarande kunskapsläge inte erbjuda screening för cystisk fibros.

Ekonomiska konsekvenser
Förslaget till beslut har oförändrade ekonomiska konsekvenser.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut har oförändrade konsekvenser för patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut har oförändrade konsekvenser för jämlik och jämställd vård]

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut har oförändrade konsekvenser för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut har oförändrade administrativa konsekvenser.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
Socialstyrelsen

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-09-09

Screening för cystisk fibros

Rekommendation om att inte införa ett screeningprogram
Remissversion

Socialstyrelsen

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

Artikelnummer 2021-6-7447
Publicerad www.socialstyrelsen.se, juni 2021

Förord

I denna rapport presenterar Socialstyrelsen en rekommendation till hälso- och sjukvården om att inte erbjuda ett nationellt screeningprogram för cystisk fibros. Syftet med rekommendationen är att nå nationell samordning och samsyn om screening för cystisk fibros. Rekommendationen riktar sig till dig som beslutar om utbud och resurser i hälso- och sjukvården, och till dig som arbetar med screening. Den har tagits fram enligt Socialstyrelsens bedömningsmodell för nationella screeningprogram.

Det här är en remissversion av rekommendationen om ett nationellt screeningprogram för cystisk fibros. Det går att lämna synpunkter på remissversionen fram till den 24 september 2021. Socialstyrelsen kommer att beakta de inkomna svaren inför den slutliga versionen av rekommendationen, som publiceras i början av 2022.

Projektledare för utredningen har varit Mina Abbasi och Lena Jönsson och ansvarig enhetschef Mattias Fredricson. Socialstyrelsen vill tacka det nationella screeningrådet, Socialstyrelsens etiska råd samt sakkunniga och experter som har deltagit i arbetet med stort kunnande och engagemang.

Thomas Lindén
Avdelningschef
Avdelningen för kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården

Innehåll

Förord 3
Sammanfattning 7
Osäkra positiva effekter 7
Förutsättningar för en ny bedömning 7
Inledning 8
Vad är screening? 8
Socialstyrelsens uppdrag 8
Socialstyrelsens process 9
Rapporten vänder sig till chefer och beslutsfattare 9
Rekommendation om att inte erbjuda screening 10
Motivering till rekommendationen 10
Bakgrund: Socialstyrelsens bedömning 2016 11
Förutsättningar för en ny bedömning 11
Bedömning av screeningprogrammet enligt Socialstyrelsens kriterier 12
Sakkunniggruppens bedömning 12
Screeningrådets helhetsbedömning 14
Beskrivning av det bedömda screeningprogrammet 15
Om sjukdomen cystisk fibros 17
Symtom från exempelvis lungor och bukspottskörtel 17
Mutationer orsakar sjukdomen 18
Diagnos även utan screening 18
Sjukdomen kan behandlas 18
Screening för cystisk fibros i övriga världen 19
Referenser 20
Projektorganisation 21
Medicinska experter 21
Etisk analys 21
Sakkunniggrupp 21
Hälsoekonomisk analys 22
Nationellt screeningråd 22
Medverkande Socialstyrelsen 23
Bilagor som publiceras på webben 24

Sammanfattning

Socialstyrelsen rekommenderar inte ett screeningprogram för sjukdomen cystisk fibros. Det är en ärftlig sjukdom som drabbar de slemproducerande organen, till exempel lungor och bukspottskörtel. Det finns symtomatisk behandling av cystisk fibros med syfte att förbättra nutrition och tillväxt samt lungfunktion. Det går i dagsläget inte att bota cystisk fibros, oavsett när behandlingen sätts in.

Osäkra positiva effekter

Socialstyrelsen bedömer att det inte finns tillräckligt stöd för att nyföddhetsscreening för cystisk fibros har tydliga positiva effekter. Studier visar på en osäker och marginell effekt på överlevnad samt längd och vikt utifrån patienternas ålder.

I dag identifieras patienterna utifrån sina kliniska symtom. Med nyföddhetsscreening skulle diagnosåldern sänkas och behandlingen kunde därmed sättas in tidigare. Det är dock oklart om den behandling som ges i dag skulle ge bättre effekt om den sattes in tidigare.

De flesta barn med cystisk fibros identifieras relativt tidigt även utan nyföddhetsscreening. De kan i många fall behandlas framgångsrikt med symtomlindrande behandling. Därför är det svårare att se en tydlig positiv effekt av nyföddhetsscreening.

Socialstyrelsens samlade bedömning är att det inte finns stöd för att de positiva effekterna tydligt överstiger de negativa med nyföddhetsscreening för cystisk fibros.

Förutsättningar för en ny bedömning

Om det tillkommer ny kunskap kan Socialstyrelsen komma att pröva nyföddhetsscreening för cystisk fibros på nytt.

Inledning

I den här rapporten presenterar Socialstyrelsen en rekommendation till hälso- och sjukvården om att inte erbjuda ett nationellt screeningprogram för cystisk fibros. Cystisk fibros är en ärftlig sjukdom, som påverkar till exempel lungor och bukspottskörtel.

Rapporten innehåller

- Socialstyrelsens rekommendation och motivering till att inte inkludera screening för cystisk fibros i dagens nyföddhetsscreening i Sverige, med det så kallade PKU-provet
- den bedömning av screeningprogrammet för cystisk fibros som en grupp sakkunniga gjort enligt kriterierna i Socialstyrelsens bedömningsmodell för nationella screeningprogram
- nationella screeningrådets helhetsbedömning av screeningprogrammet
- en beskrivning av screeningprogrammet som bedömningen utgår från
- en beskrivning av sjukdomen cystisk fibros – läs gärna detta kapitel först om du behöver mer bakgrund.

Vad är screening?

Socialstyrelsen definierar screening så här i denna rapport:

Screening: Systematisk undersökning av en population för att identifiera personer som

- har ett visst tillstånd eller en viss sjukdom *eller*
- löper en ökad risk att få tillståndet eller sjukdomen.

Syftet med screening är att upptäcka en sjukdom eller ett tillstånd som kan få allvarliga eller omfattande konsekvenser för både den enskilda individen och samhället. Det kan handla om för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Målet är att kunna åtgärda sjukdomen eller tillståndet tidigt, och på så sätt minska konsekveserna för befolkningen.

Socialstyrelsens uppdrag

Socialstyrelsen har i uppdrag att ta fram rekommendationer om nationella screeningprogram. Syftet med rekommendationerna är att nå nationell samordning och samsyn kring screening. Detta är viktigt för att befolkningen ska erbjudas en jämlik vård av hög kvalitet. Det handlar om att skapa likvärdighet och att minska risker:

- Befolkningen i hela Sverige får en likvärdig möjlighet att delta i screening.

- Ett högt deltagande i rekommenderade program ökar chansen för att screeningen ska ge förväntad effekt, det vill säga att screeningen minskar risken för negativa konsekvenser av sjukdomen eller tillståndet för befolkningen.

Socialstyrelsens process

Socialstyrelsen använder en modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Stommen i modellen är 15 kriterier som underlättar en systematisk bedömning.

För varje screeningprogram som ska bedömas rekryterar Socialstyrelsen en sakkunniggrupp som bedömer om kriterierna 1–10 är uppfyllda eller inte. Därutöver finns en permanent grupp – det nationella screeningrådet – som gör en helhetsbedömning av varje screeningprogram. Både sakkunniggruppens bedömning och det nationella screeningrådets helhetsbedömning ingår som underlag för Socialstyrelsens rekommendation.

Alla kriterier bör vara uppfyllda för att Socialstyrelsen ska rekommendera screeningprogrammet. Screeningprogrammet ska dessutom prioriteras med hänsyn till samhällets begränsade resurser, på samma sätt som andra åtgärder i hälso- och sjukvården. Screeningens positiva effekter måste därmed bedömas överväga de negativa effekterna för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

➔ **Läs mer:** Socialstyrelsens bedömningsmodell beskrivs utförligt i rapporten *Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning* [1].

Rapporten vänder sig till chefer och beslutsfattare

Rapporten vänder sig framför allt till dig som beslutar om utbud och resurser i hälso- och sjukvården, till exempel i rollen som tjänsteman, verksamhetschef eller politiker. Socialstyrelsens rekommendationer om screeningprogram ska ge vägledning för beslut på gruppnivå i styrnings- och ledningsfrågor.

Även du som arbetar praktiskt med screening kan ha nytta av Socialstyrelsens screeningrekommendationer, för att få en övergripande bild av den screening som rekommenderas eller inte rekommenderas.

Rekommendation om att inte erbjuda screening

Rekommendation
Hälso- och sjukvården **bör inte** erbjuda screening för cystisk fibros i screeningen med PKU-provet.

Motivering till rekommendationen

Socialstyrelsen bedömer att screening för cystisk fibros inte bör erbjudas. Det finns inte tillräckligt stöd för tydliga positiva effekter i form av till exempel bättre överlevnad och minskad sjuklighet. Det har i och för sig inte framkommit några betydande negativa effekter, men ett screeningprogram tar stora resurser i anspråk, och bör därför endast införas om det finns positiva effekter som tydligt överstiger de negativa.

Osäkra positiva effekter

Underlaget för bedömningen av screeningprogrammet innehåller bland annat en sammanställning av bästa tillgängliga kunskap. Den omfattar en randomiserad, kontrollerad studie (RCT) och flera observationsstudier från de länder som redan har infört nyföddhetsscreening för cystisk fibros. Studierna visar på en osäker och marginell effekt på överlevnad samt längd och vikt utifrån patienternas ålder. Det går vidare inte att dra några slutsatser om effekterna på andra utfallsmått, till exempel effekt på lungfunktion och infektioner med *Pseudomonas aeruginosa*. Mot denna bakgrund anser Socialstyrelsen att det samlade underlaget inte ger tillräckligt stöd för att nyföddhetsscreeningen har tydliga positiva effekter i form av till exempel bättre överlevnad och minskad sjuklighet.

I dag identifieras patienterna utifrån sina kliniska symtom. Med nyföddhetsscreening skulle diagnosåldern sänkas och behandlingen kunde därmed sättas in tidigare. Men behandlingen är främst symtomlindrande, och det kan inte med tillräcklig säkerhet fastställas att effekterna på lång sikt skulle bli bättre om behandlingen sattes in tidigare i sjukdomsförloppet.

De flesta barn med cystisk fibros identifieras relativt tidigt i Sverige även utan nyföddhetsscreening. De kan i många fall behandlas framgångsrikt med symtomlindrande behandling. Därför är det svårare att se en tydlig positiv effekt av nyföddhetsscreening. Nu finns också sjukdomsmodifierande läkemedel, men än så länge inga som kan användas under nyföddhetsperioden. Det går i dagsläget inte att bota cystisk fibros, oavsett när behandlingen sätts in.

Socialstyrelsens samlade bedömning är att det inte finns stöd för att de positiva effekterna överstiger de negativa på ett sådant sätt som krävs utifrån

kriterierna i Socialstyrelsens modell. Hälso- och sjukvården bör därför inte erbjuda nyföddhetsscreening för cystisk fibros.

Bakgrund: Socialstyrelsens bedömning 2016

Socialstyrelsen bedömde nyföddhetsscreening för cystisk fibros 2016 och rekommenderade då att hälso- och sjukvården inte bör erbjuda screening för cystisk fibros till nyfödda. Rekommendationen remitterades, men med hänsyn till bland annat de juridiska hinder som framkom i utredningen publicerades inte någon slutlig version av rekommendationen. I Socialstyrelsens bedömning lades också stor vikt vid den stora andelen anlagsbärare som skulle upptäckas i screeningen; det fanns oklarheter i hur dessa skulle tas om hand och hur deras integritetsskydd skulle kunna upprätthållas.

På grund av bland annat ändrad lagstiftning gör Socialstyrelsen bedömningen att det nu har öppnats upp för andra juridiska tolkningar än tidigare. Även den stora andelen anlagsbärare kan numera hanteras med en ny metod som kraftigt begränsar andelen anlagsbärare som upptäcks i screeningen. Det fanns även skäl att uppdatera det underlag som 2016 visade att det vetenskapliga stödet för screeningens effekt på dödlighet och sjuklighet var begränsat. Mot denna bakgrund ansåg Socialstyrelsen att frågan om screening skulle tas upp för prövning igen, vilket skett i och med den nu aktuella rekommendationen.

Förutsättningar för en ny bedömning

Om det tillkommer ny kunskap kan Socialstyrelsen komma att pröva screening för cystisk fibros på nytt. Möjligheterna för ett screeningprogram skulle till exempel kunna påverkas om CFTR-modulatorerna (det vill säga läkemedelsbehandling som påverkar CFTR-proteinet på cellnivå) blir godkända för behandling från nyföddhetsperioden.

Bedömning av screeningprogrammet enligt Socialstyrelsens kriterier

Socialstyrelsens rekommendation om att inte erbjuda screening för cystisk fibros har tagits fram enligt Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram [1]. Modellen omfattar 15 olika kriterier och utgår ifrån bästa tillgängliga kunskap.

Sakkunniggruppens bedömning

Sakkunniggruppen, som består av ett antal experter inom cystisk fibros och nyföddhetsscreening samt patientrepresentanter, bedömer kriterium 1–10. Tabell 1 sammanfattar denna bedömning. Tabellen visar också var du kan läsa mer om det som ligger till grund för bedömningen. I tabellen använder vi förkortningen CF för cystisk fibros.

Sakkunniggruppens bedömning ingår, tillsammans med screeningrådets helhetsbedömning, som underlag för Socialstyrelsens rekommendation.

➔ **Läs mer:**

- I kapitlet *Beskrivning av det bedömda screeningprogrammet* beskrivs det screeningprogram som bedömningen har utgått ifrån.
- Underlagen för kriterium 1–10 finns presenterade i webbilagorna *Vetenskapligt underlag* och *Etisk analys.*
- Underlagen för kriterium 11–14 finns presenterade i webbilagorna *Hälsoekonomisk analys* och *Organisatoriskt underlag*. Underlag för kriterium 15 har inte varit aktuellt.

Tabell 1. Sakkunniggruppens bedömning av kriterium 1–10

Nr	Kriterium	Sakkunniggruppens bedömning	Läs mer i …
1	Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem	**Uppfyllt:** Tidigt debuterande CF orsakar, även med modern behandling, hög sjuklighet, funktionsnedsättning och för tidig död. För samhället är konsekvenserna ett viktigt hälsoproblem med många och dyra medicinska behandlingar, inklusive transplantationer av lungor och lever.	• kapitlet *Om cystisk fibros* • webbilagan *Vetenskapligt underlag.*
2	Tillståndets naturalförlopp ska vara känt	**Uppfyllt:** Naturalförloppet är känt hos barn med CF orsakad av mutationer vilka är associerade med en allvarligare sjukdomsbild. Naturalförloppet för individer med mildare former av CF är mer oklart.	• kapitlet *Om cystisk fibros* • webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
3	Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka	**Uppfyllt:** Barn med CF, frånsett ca 13 procent som föds med mekoniumileus (tarmvred), är symtomfria vid födseln. Medianåldern vid första symptom hos CF-patienter utan mekoniumileus är ca 1 månad.	• kapitlet *Om cystisk fibros* • webbilagan *Vetenskapligt underlag*.

Nr	Kriterium	Sakkunniggruppens bedömning	Läs mer i …
4	Det ska finnas en lämplig testmetod	**Uppfyllt:** Testmetoden uppfyller kraven för tillförlitlighet enligt europeiska riktlinjer (minst 95 procents sensitivitet och minst 30 procents positivt prediktivt värde). Två sakkunniga anser dock att kriteriet är endast delvis uppfyllt med motiveringen att en testmetod som uppskattningsvis kommer att missa ett barn per år inte kan anses vara bra.	• kapitlet *Beskrivning av det bedömda screening-programmet* • webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
5	Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt	**Uppfyllt:** Det finns effektiva åtgärder och bra symtomatisk behandling för CF, inkl. sjukdomsmodifierande behandling (CFTR-modulatorer). Gruppen anser att tidigt insatt behandling minskar de skador avseende lungor och nutrition som uppkommer innan diagnos sättes. Gruppen anser också att tidigt insatt behandling minskar progress av lungskador.	• kapitlet *Om cystisk fibros* • webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
6	Screeningen ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning orsakad av sjukdomen	**Oklart:** Sakkunniggruppen anser att det är svårt att uppnå tillräcklig vetenskaplig evidens för att kriteriet ska vara uppfyllt. 8 sakkunniga anser dock att kriteriet är uppfyllt utifrån klinisk erfarenhet. 5 sakkunniga anser att kriteriet är endast delvis uppfyllt p.g.a. bristen på studier med hög tillförlitlighet.	• webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
7	Testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av den avsedda populationen	**Uppfyllt:** Studier talar för att testmetoden för CF-screening är accepterad av föräldrar i Sverige. Det diagnostiska svettestet som följer för att verifiera diagnosen kommer med stor sannolikhet också att accepteras.	• webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
8	Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen	**Uppfyllt:** Vård för CF ges vid specialiserade CF-centra. Insatserna har hög acceptans bland föräldrar till sjuka barn i dag och förväntas accepteras även av föräldrar till barn med screening-upptäckt diagnos.	• kapitlet *Om cystisk fibros* • webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
9	Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet	**Uppfyllt:** Sammanfattningsvis anser gruppen att hälsovinsterna av en screening överväger de negativa effekterna. Gruppen anser dock att det finns negativa effekter av screening-programmet kopplat till det etiska perspektivet i kriterium 10.	• kapitlet *Rekommendation om att inte erbjuda screening* • webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
10	Screening-programmet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv	**Uppfyllt:** 12 sakkunniga anser att kriteriet sammantaget är uppfyllt. Gruppen anser sig dock inte kunna ta ställning till om screeningprogrammet ger en rättvis fördelning av hälso- och sjukvårdens resurser i relation till andra handlingsalternativ. En sakkunnig anser sig inte kunna ta ställning till kriteriet.	• webbilagan *Vetenskapligt underlag*.

Screeningrådets helhetsbedömning

Screeningrådets medlemmar har tagit del av underlagen för kriterium 1–14 i Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram. De har även tagit del av sakkunniggruppens bedömning av kriterium 1–10. De har därefter gjort en helhetsbedömning enligt följande.

Screeningrådets medlemmar anser att det är en svår bedömning. De konstaterar att cystisk fibros är en sjukdom som drabbar relativt få individer, vilket gör det svårt att samla in data.

En majoritet i screeningrådet anser att nationell screening för cystisk fibros inte bör införas. Bedömningen är att det visserligen inte framkommit några allvarliga negativa effekter av screeningen, men inte heller tillräckligt tydliga positiva effekter i form av till exempel bättre överlevnad, bättre livskvalitet eller bättre effekt av behandlingen om den kunde sättas in tidigare. Några av screeningrådets medlemmar har dock en avvikande mening och anser att nationell screening för cystisk fibros bör införas.

Beskrivning av det bedömda screeningprogrammet

Socialstyrelsens bedömning av ett nationellt screeningprogram för cystisk fibros utgick från att sjukdomen skulle kunna inkluderas i den befintliga nyföddhetsscreeningen med PKU-provet. Denna screening erbjuds alla vårdnadshavare till nyfödda barn i Sverige sedan mer än 50 år.

Tabell 2 visar de olika stegen i det bedömda screeningprogrammet.

Tabell 2. Screeningprogram för cystisk fibros

Steg	Åtgärd	Beskrivning
1	PKU-provet tas	PKU-provet tas så fort som möjligt efter 48 timmars ålder, vanligtvis på den förlossningsklinik där barnet föttes. En nål förs in i en ven på barnets handrygg, och blod droppas på ett filtrerpapper som är fäst vid en pappersremiss (PKU-remiss) och skickas med post till PKU-laboratoriet.
2	Provet kommer till PKU-laboratoriet	PKU-laboratoriet registrerar PKU-remissen med provet i ett datasystem, och analyserar provet för i dag 25 olika sjukdomar.
3	PKU-laboratoriet analyserar provet för cystisk fibros	Den föreslagna testmetoden består av tre steg: 1. Först mäts immunoreaktivt trypsinogen (IRT). 2. De prov som överstiger ett gränsvärde (ca 1 800 prover per år) analyseras vidare med pancreatitis-associated protein (PAP). 3. De prov som överstiger ett gränsvärde (ca 180 prover per år) går vidare till genetisk analys. De vanligaste CFTR-mutationerna i Sverige som ger svår form av CF analyseras. Om 1 eller 2 patogena mutationer detekteras bedöms testet som screeningpositivt.
4	Anlagsbärare upptäcks	Uppskattningsvis mellan 3 och 16 anlagsbärare upptäcks i den genetiska analysen varje år.
5	Ett s.k. säkerhetsnät används	För att förhindra att barn med sällsynta mutationer missas, går även barn med extremt förhöjda IRT- och PAP-nivåer, men utan fynd av sjukdoms-orsakande mutationer, vidare till diagnostisk utredning med svettest. Uppskattningsvis kan upp till 14 barn identifieras som screeningpositiva i det här steget, varav andelen falskt positiva är osäker.
6	Resultatet lagras	Testresultatet lagras i laboratoriets informationssystem tillsammans med resultat från övriga analyser.
7	Diagnos ställs på ett CF-center	De barn som är screeningpositiva erbjuds ett svettest vid ett CF-ceter för att verifiera diagnosen. Två patologiska svettest tillsammans med kliniska symtom eller känd ärftlighet eller ett patologiskt svettest samt konfirmerande mutationsanalys krävs för definitiv diagnos. För en mindre andel barn kan en CF-diagnos varken verifieras eller avskrivas på grund av intermediära svettest-resultat, dessa kallas för CFSPID.

Steg	Åtgärd	Beskrivning
8	Patienten följs upp på ett CF-center	Uppföljning på ett CF-center sker initialt minst en gång i månaden. De patienter som inte har möjlighet att få hela sin vård vid ett CF-center behöver ha ett starkt stöd på hemmaplan kompletterat med regelbundna kontroller på ett CF-center (förutom vid diagnos och årsuppföljningar, vid komplikationer, vid transplantationsutredningar etc.).
9	Upptäckt genom kliniska symtom	Uppskattningsvis 1 patient per år missas i screeningen (falskt negativt resultat). De patienterna är beroende av klinisk upptäckt för att få sin diagnos.

Om sjukdomen cystisk fibros

Varje år föds cirka 20 barn med cystisk fibros i Sverige. Det är en ärftlig sjukdom som drabbar de slemproducerande organen, till exempel lungor och bukspottskörtel. Sjukdomen har en stor variation i svårighetsgrad och symtom. Medelåldern för patienter har successivt ökat, tack vare modern behandling. I dag är cirka 60–65 procent av alla patienter med cystisk fibros i Sverige över 18 år [2].

➔ **Läs mer:**
- Beskrivningen i detta kapitel är ett sammandrag av webbilagan *Vetenskapligt underlag*.
- I Socialstyrelsens kunskapsdatabas över sällsynta hälsotillstånd finns utförligare information om cystisk fibros. Se https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/cystisk-fibros/

Symtom från exempelvis lungor och bukspottskörtel

Cystisk fibros är en allvarlig sjukdom som drabbar organ med slemproducerande körtlar, såsom lungor, bukspottkörtel, lever, bihålor och underlivsorgan. Sjukdomen orsakas av att en kloridkanal, som kallas Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), fungerar sämre eller saknas helt eller delvis. De defekta kloridkanalerna leder till att körtlarna producerar ett visköst, mindre vatteninnehållande sekret.

Det sega slemmet ger hosta och gör det också svårare att rensa luftvägarna från mikroorganismer. Det leder till upprepade eller kroniska infektioner som successivt förstör lungvävnaden och försämrar lungfunktionen. Sjukdomen leder till försämrad överlevnad, ofta beroende på lungsvikt. Patienter med svår cystisk fibros behöver ofta en lungtransplantation för att överleva.

Pankreasinsufficiens ses hos 85–95 procent av barnen med cystisk fibros vid födseln, eller utvecklas under första levnadsåret [3, 4]. Det betyder att de inte kan ta upp näringsämnen från maten i tillräcklig omfattning, vilket leder till undernäring och hämmad tillväxt. Med ökande ålder ger cystisk fibros även ofta upphov till en cystisk fibros-relaterad diabetes – cirka 30 procent har detta vid 30 års ålder. Patienter med en fungerande bukspottskörtel har ofta minst en mild mutation, vilket gör att de ofta får sin diagnos senare i livet.

Leverpåverkan medför nedsatt gallflöde och avflödeshinder, och i värsta fall kan skrumplever och leversvikt uppstå [5]. I vissa fall kan transplantation av levern bli aktuell.

Andra komplikationer av sjukdomen är njurpåverkan, fertilitetsproblem, cancer i mag-tarmkanalen och komplikationer som uppstår efter genomgången lungtransplantation.

Ungefär 13–15 procent av patienterna med cystisk fibros i Sverige har mekoniumileus [2]. Det är ett allvarligt förstoppningstillstånd som behandlas med lavemang eller kirurgi.

Mutationer orsakar sjukdomen

Cystisk fibros är en ärftlig sjukdom med autosomal recessiv nedärvning. Det betyder att sannolikheten att ett barn till två friska anlagsbärare ska få sjukdomen är 25 procent, sannolikheten att barnet blir frisk anlagsbärare är 50 procent och sannolikheten att barnet blir friskt utan anlag är 25 procent. Om en förälder har sjukdomen och den andra är frisk anlagsbärare är sannolikheten 50 procent att barnet får sjukdomen.

Ungefär 2 000 CFTR-mutationer finns för närvarande upptagna i en internationell databas [4]. De kliniska konsekvenserna av dessa kartläggs kontinuerligt [3]. För många CFTR-mutationer som är väldigt sällsynta, är de kliniska konsekvenserna ännu inte klarlagda.

Det finns inget tydligt samband mellan enskilda mutationer och sjukdomens svårighetsgrad. Uttryck och förlopp kan variera även mellan individer med samma CFTR-genotyp [4]. Vissa mutationer (klass I–III) associeras dock med pankreasinsufficiens, vilket generellt medför en svårare sjukdom [6].

Diagnos även utan screening

I Sverige upptäckts cystisk fibros utifrån kliniska symtom. Medianåldern för första symtom är ungefär 1 månad [7, 8]. De vanligaste symtomen är dålig viktuppgång eller undernäring, illaluktande fettinnehållande diarréer och upprepade luftvägsinfektioner. Diagnosen sätts med hjälp av ett svettest då salthalten i barnets svett mäts. För diagnos krävs, förutom positivt svettest, två sjukdomsframkallande mutationer, ärftlighet för sjukdomen eller symtom förenliga med sjukdomen.

Medianåldern vid klinisk diagnos bland patienter med cystisk fibros som diagnostiserades år 2000–2009, var 0,7 år, cirka 8,5 månader, baserat på information från 180 patienter i det svenska nationella cystisk fibros-registret. Dessa siffror inkluderar barn med mekoniumileus, vilka ofta upptäcks direkt efter födseln på grund av sina symtom. Övriga barn med cystisk fibros är symtomfria vid födseln.

Sjukdomen kan behandlas

Det finns effektiva åtgärder och bra symtomatisk behandling av cystisk fibros. Vården ges vid specialiserade cystisk fibros-center, ibland i samarbete med en barnklinik på hemorten. På cystisk fibros-centret finns multidisciplinära vårdteam som erbjuder optimalt medicinskt och psykosocialt omhändertagande genom ökad specialisering och kunskap vad gäller alla aspekter av sjukdomen och dess behandling. Initialt följs patienten upp en gång i månaden, därefter minst en gång per år och alltid vid till exempel komplikationer och transplantationsutredningar. De åtgärder som sätts in har länge varit huvudsakligen symtomatiska, men de senaste åren har

de första sjukdomsmodifierande behandlingarna, så kallade CFTR-modulatorer, kommit.

Den symtomatiska behandlingen utgörs huvudsakligen av olika åtgärder för att förbättra nutrition och tillväxt samt lungfunktion.

Lungbehandlingen består av slemlösande mediciner. Vidare krävs andningsgymnastik, till exempel fysisk aktivitet och kontrollerad andning med och utan motstånd, för att avlägsna sekret, bygga upp kondition och styrka samt för att behålla bröstkorgsrörlighet. Förebyggande andningsvård och fysisk träning för att mobilisera slembildning tar mycket tid och inverkar påtagligt i det vardagliga livet [2].

Vid minsta tecken till låggradig infektion i nedre luftvägarna, till exempel allmän trötthet, intensifieras den dagliga lungbehandlingen och antibiotika sätts in. Antibiotika ges även under virusangrepp som vanliga förkylningar. Det är viktigt att patienter med cystisk fibros har ett fullgott vaccinationsskydd för att undvika infektioner.

Cystisk fibros-patienter med pancreasinsufficiens behandlas med pankreasenzym. Det gör att de lättare kan ta tillvara fettinnehållet i kosten och få en normal tillväxt. För att undvika undernäring bör dessutom måltiderna vara energirika och innehålla extra mycket fleromättat fett. Patienterna får även extra tillskott av fettlösliga vitaminer.

Psykologiskt stöd behövs också och är extra viktigt vid till exempel diagnos, olika faser av patientens frigörelse från föräldrarna (skolstart, eget boende etc.), försämringsfaser, val av utbildning och yrke, och inför familjeplanering.

I Sverige finns fyra godkända CFTR-modulatorer, det vill säga läkemedelsbehandling som påverkar CFTR-proteinet på cellnivå. Ett av läkemedlen ingår i läkemedelsförmånen. CFTR-modulatorerna används som tillägg till den ovan beskrivna standardbehandlingen.

Screening för cystisk fibros i övriga världen

Nyföddhetsscreening för cystisk fibros har utförts sedan länge i Australien och Nya Zeeland samt delar av USA. I dag genomförs nyföddhetscreening för cystisk fibros i hela USA och nationella och regionala screeningprogram finns i tjugotvå länder i Europa.

2016 gjordes en genomgång av de nationella och regionala screeningprogram som fanns i Europa då [9]. Alla nationella program använde olika protokoll, analys av IRT (immunoreaktivt trypsinogen) och DNA var vanligast, och var utformade på olika sätt. De flesta screeningprogrammen nådde upp till de europeiska riktlinjerna vad gäller tidsaspekten, men fyra av tretton program hade mindre än 95 procents sensitivitet och fem av tretton program hade ett positivt prediktivt värde som var mindre än 30 procent.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram. Modell för bedömning, införande och uppföljning; 2014.
2. Farrell, PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. Journal of Cystic Fibrosis. 2008; 7(5):450-3.
3. Littlewood, J, Wolfe, S, Conway, S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2006; 41(1):35-49.
4. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009; 373(9678):1891-904.
5. Staufer, K, Halilbasic, E, Trauner, M, Kazemi-Shirazi, L. Cystic fibrosis related liver disease-another black box in hepatology. International Journal of Molecular Sciences. 2014; 15(8):13529-49.
6. Schaedel, C, de Monestrol, I, Hjelte, L, Johannesson, M, Kornfalt, R, Lindblad, A, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2002; 33(6):483-91.
7. de Monestrol, I. Studies as a basis for the possible introduction of newborn screening for Cystic fibrosis in Sweden. Stockholm: Karolinska Institutet; 2011.
8. Lannefors, L, Lindgren, A. Demographic transition of the Swedish cystic fibrosis community-results of modern care. Respiratory Medicine. 2002; 96(9):681-5.
9. Barben, J, Castellani, C, Dankert-Roelse, J, Gartner, S, Kashirskaya, N, Linnane, B, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2017; 16(2):207-13.

Projektorganisation

Medicinska experter

Christina Göngrich	Sjukhuskemist, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset
Lena Hjelte	Professor emerita, Karolinska Institutet, överläkare, Stockholm CF-center, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Etisk analys

Kalle Grill	Docent i filosofi, Umeå universitet
Lars Sandman	Professor i hälso- och sjukvårdsetik, föreståndare Prioriteringscentrum, Linköpings universitet, medlem av Socialstyrelsens etiska råd
Manne Sjöstrand	Specialistläkare i psykiatri, forskare i medicinsk etik, Karolinska Institutet, Stockholm

Sakkunniggrupp

Anders Lindblad	Ordförande, Docent, Medicinsk ansvarig för CF-mottagningen på Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus, Registerhållare för CF-registret
Aleksandra Kowalik	Barnläkare, Stockholm CF-center
Anna Rosén	Specialist i klinisk genetik, Norrlands universitetssjukhus
Carolina Laine	Psykolog, Barnpsykolog, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm CF-center
Christina Krantz	Barnläkare, nationellt CF-center, Uppsala
Ewa Wenngren	Leg. Sjukgymnast, specialist i respiratoriska sjukdomar, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Johannes Bengnér	Barnläkare, neonatolog, läkare i klinikens lungteam, ordförande i etikutskottet i Svenska neonatalföreningen
Kristina Lagerstedt Robinson	Sjukhusgenetiker, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset
Mattias Vågberg	ST-läkare, Klinisk Genetik, Norrlands universitetssjukhus
Stefanie Diemer	Barnläkare, Skånes universitetssjukhus (deltog ej i mötet)
Ulrika von Döbeln	Docent, f.d. verksamhetschef Centrum för medfödda metabola sjukdomar (med PKU-laboratoriet), Karolinska Universitetssjukhuset
Ulrica Sterky	Patientrepresentant, Riksförbundet Cystisk Fibros (RFCF)
Åsa Petersson	Barnsjuksköterska, Stockholm CF-center
Åsa Silfverplatz	Patientrepresentant, Riksförbundet Cystisk Fibros (RFCF)

Hälsoekonomisk analys

Katarina Steen Carlsson	Docent i hälsoekonomi, Lunds universitet, forskningsledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund
Karl-Olof Welin	Projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund

Nationellt screeningråd

Thomas Lindén	Ordförande, avdelningschef, Socialstyrelsen
Ami Hommel	Sakkunnig omvårdnad, ordförande Svensk sjuksköterskeförening
Stefan Lindgren	Sakkunnig medicin, ordförande Svenska Läkaresällskapet
Jan Adolfson	Sakkunnig screening, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Sophia Brodin	Representant Tandvårds- och läkemedels-förmånsverket
Anders Tegnell	Representant Folkhälsomyndigheten

Lena Asplund	Regionpolitiker Norra sjukvårdsregionen
Denise Norström	Regionpolitiker Uppsala-Örebro sjukvårdsregion
Vakant	Regionpolitiker Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion
Rachel de Basso	Regionpolitiker Sydöstra sjukvårds-regionen
Cecilia Andersson	Regionpolitiker Västra sjukvårdsregionen
Anna Mannfalk	Regionpolitiker Södra sjukvårdsregionen

Medverkande Socialstyrelsen

Mina Abbasi	Projektledare (t.o.m. jan 2021)
Lena Jönsson	Projektledare (fr.o.m. feb 2021)
Lina Keller	Projektmedarbetare
Mattias Fredricson	Enhetschef
Natalia Berg	Informationsspecialist
Iwa Wasberg	Produktionsledare
Maria Stomrud	Pressekreterare

Bilagor som publiceras på webben

Denna rapport har fem webbilagor:

- Vetenskapligt underlag. Lena Hjelte, Christina Göngrich och Socialstyrelsen; 2021.
- Bilaga till vetenskapligt underlag. Lena Hjelte, Christina Göngrich och Socialstyrelsen; 2021.
- Etisk analys. Kalle Grill, Lars Sandman, Manne Sjöstrand och Socialstyrelsen; 2021.
- Hälsoekonomisk analys. Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi och Socialstyrelsen; 2021.
- Organisatoriskt underlag. Socialstyrelsen; 2021.

Bilagorna finns på Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram.