

SCREENING AF GRAVIDE INDVANDRERE FOR HÆMOGLOBINOPATI

– en medicinsk teknologivurdering

2009

SCREENING AF GRAVIDE INDVANDRERE FOR HÆMOGLOBINOPATI

– en medicinsk teknologivurdering

Anne-Mette Hvas¹, Lars Ehlers², Holger Jon Møller³

1. Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby
2. MTV og Sundhedstjenesteforskning, Center for Folkesundhed, Region Midtjylland
3. Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati – en medicinsk teknologivurdering
© Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: Medicinsk teknologivurdering, MTV, talassæmi, seglcelle anæmi, screening, prænatal diagnostik, hæmoglobinopati, indvandrer, gravid, screening

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 13. maj 2009

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, juni 2009

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: Schultz Grafisk

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-925-3

Elektronisk ISSN: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Hvas A-M, Ehlers L, Møller HJ.

Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering

Screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering, 2009

Serienavn 2009; 9(3)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion: Mogens Hørder & Stig Ejdrup Andersen

Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Monitorering og MTV

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emm@sst.dk

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under udgivelser

Indhold

Sammenfatning	7
Summary	10
Ordlister	13
1 Introduktion	15
1.1 Baggrund	15
1.2 Hæmoglobinopatier – et nyt sundhedsproblem i Danmark	15
1.3 MTV som baggrund for et rationelt beslutningsgrundlag	15
1.4 Formål og afgrænsning	16
1.5 Projektgruppe	17
2 Om metode	18
3 Teknologien	19
3.1 Metode	19
3.2 Sygdomsspektrum ved hæmoglobinopatier	19
3.2.1 Sælgcelleanæmi	19
3.2.2 Talassæmi	20
3.2.3 Screeningsprogram for hæmoglobinopatier	21
3.3 Kapitelsammenfatning	23
4 Patientaspektet	24
4.1 Metode	24
4.2 Provokeret abort	24
4.2.1 Hyppighed	24
4.2.2 Etik	25
4.2.3 Holdning til prænatal undersøgelse for hæmoglobinopati og begrundelser for provokeret abort	25
4.3 Undersøgelsestidspunkt	27
4.4 Kapitelsammenfatning	27
5 Organisationen	28
5.1 Metode	28
5.2 Organisatoriske modeller	28
5.2.1 Organisationen i Storbritannien	28
5.2.2 Organisationen i Københavnsområdet	29
5.3 Implementering af screeningsprogrammet i det tidligere Århus amt	30
5.3.1 Interessenter	30
5.3.2 Screeningsprogrammet	31
5.3.3 Rekvisition af analyse til undersøgelse for hæmoglobinopati	32
5.3.4 Svar på undersøgelse for hæmoglobinopati	32
5.3.5 Det tidsmæssige forløb	33
5.3.6 Information om screeningsprogrammet	33
5.3.7 Anvendelse af screeningsprogrammet	33
5.4 Fordele og ulemper ved de forskellige organisatoriske modeller	35
5.5 Kapitelsammenfatning	36

6	Økonomien	37
6.1	Metode	37
6.1.1	Litteraturgennemgang	37
6.2	Det engelske modelstudie af hæmoglobinopatiscreening	38
6.3	Erfaringerne fra screeningsprogrammet i Brent	40
6.4	Anden relevant økonomisk litteratur	41
6.5	Omkostninger ved screeningsprogrammet	42
6.5.1	Etableringsomkostninger til screeningsprogrammet	42
6.5.2	De løbende driftsomkostninger	43
6.5.3	Afledte besparelser	45
6.6	Kapitelsammenfatning	46
7	Samlet vurdering	47
7.1	Samlet vurdering og konklusioner	47
7.2	Forslag til mulige retningslinjer	48
7.3	Fremtidsperspektiver og opfølgning	48
	Referencer	50
	Bilag	55
	Bilag 1: Undersøgelse af gravide indvandrere for hæmoglobinopati (Klinisk Info) (tidl. Århus Amt)	55
	Bilag 2: Oversigt over udredningsforløb	58
	Bilag 3: Sundhedsøkonomiske analyser af prænatal screening for hæmoglobinopati	59
	Bilag 4: Behandling af børn med hæmoglobinopati i det tidligere Århus Amt	60
	Bilag 5: Undersøgelser foretaget hos børn med hæmoglobinopati i det tidligere Århus Amt	61
	Bilag 6: Antal kontakter med sygehusvæsenet /år for børn i det tidligere Århus Amt med hæmoglobinopati	62
	Bilag 7: Protokol for litteratursøgning	63

Sammenfatning

Nærværende medicinske teknologivurdering (MTV) er udarbejdet med det sigte at vurdere evidensen for og konsekvenserne af at indføre et screeningsprogram for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere.

MTV-rapporten omhandler indledningsvist en beskrivelse af hæmoglobinopatiernes kliniske, epidemiologiske, ætiologiske, diagnostiske, prognostiske og behandlingsmæssige forhold. Dernæst følger en vurdering af patientaspektet ud fra etiske perspektiver og en beskrivelse af holdninger til prænatal diagnostik og svangerskabsafbrydelse blandt indvandrerkvinder. Fordele og ulemper ved forskellige organisatoriske modeller præsenteres og diskuteres primært på baggrund af en komparativ analyse af forholdene i England og i Københavnsområdet. Slutteligt følger en systematisk gennemgang og vurdering af den nationale og internationale økonomiske litteratur samt en analyse af de økonomiske konsekvenser ved at indføre et screeningsprogram.

Der har siden 1995 været et screeningsprogram for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere i Københavnsområdet. Programmet har dog ikke været vurderet ved en MTV. I 2005 etableredes i det tidligere Århus Amt et screeningsprogram, og i nærværende MTV vurderes evidensen for etablering af et sådant program samt resultaterne efter implementering af screeningsprogrammet.

Teknologi og sygdomsbeskrivelse

Hvorfor screene?

Hæmoglobinopatier er arvelige hæmoglobinsygdomme, som ofte er forbundet med høj sygelighed og dødelighed, hvis man har arvet et sygt gen fra begge sine forældre. Sygdommene kan blandt andet indebære svær blodmangel, knoglemisdannelser, knoglesmerter samt forstørret milt og risiko for blodpropper. På grund af indvandring til Danmark fra lande, hvor hæmoglobinopatier er relativt hyppige, er det ud fra World Health Organisation's (WHO) screeningskriterier relevant at overveje screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati i Danmark.

Hvem skal undersøges?

En systematisk litteraturgennemgang peger på, at det er relevant, at kvinder fra følgende lande undersøges ved første svangreundersøgelse, hvis kvinden ikke tidligere er undersøgt for hæmoglobinopati:

Middelhavsområdet, Iran, Irak, Pakistan, Afrika (eller af afrikansk oprindelse), Mellemøsten, Indien og Sydøstasien.

Hvad skal screeningsundersøgelsen indeholde?

Ifølge internationale retningslinjer er det relevant at kunne identificere følgende hæmoglobinopatier:

- Heterozygote former for β -talassæmi, α -talassæmi, Hæmoglobin S, Hæmoglobin C og Hæmoglobin E
- Homozygote og dobbelt heterozygote tilstande med genotypen α -talassæmia major, β -talassæmi/Hæmoglobin E sygdom, seglcelleanæmi (Hæmoglobin S/Hæmoglobin S, α -talassæmi/Hæmoglobin S, Hæmoglobin S/Hæmoglobin C)
- Hæmoglobin D, Hæmoglobin H og Hæmoglobin O-Arab.

Det er i Danmark muligt at etablere et selektivt screeningsprogram, der lever op til ovenstående, da teknologien til denne screening er valid og tilgængelig.

Vurdering af patientaspektet

Patientaspektet involverer flere problemstillinger:

- Indvandrerkvinders holdning til prænatal screening
- Indvandrerkvinders holdning til svangerskabsafbrydelse
- Undersøgelsestidspunktet.

Holdning til prænatal screening og svangerskabsafbrydelse

Indvandrerkvinder forholder sig generelt positivt til prænatal screening for hæmoglobinopati. Denne holdning er for kvinderne ikke nødvendigvis forbundet med et ønske om svangerskabsafbrydelse, men i høj grad et ønske om viden om eventuel sygdom hos det kommende barn.

Med hensyn til svangerskabsafbrydelse er abortkvotienten blandt indvandrerkvinder betydeligt højere end blandt etnisk danske kvinder. Årsagerne til denne forskel er ikke helt klare, men en delvis forklaring kunne være sparsom viden om seksualitet og prævention blandt indvandrerkvinder. Yderligere afdækning af baggrunden for etniske forskelle i forhold til prævention og abort synes relevant.

Undersøgelsestidspunkt

Med hensyn til tidspunktet for screeningsundersøgelse og den nuværende grænse for fri abort ved udgangen af graviditetsuge 12, viser resultaterne fra denne MTV, at 75 % af indvandrerkvinderne får foretaget undersøgelsen for hæmoglobinopati i første trimester, og 61 % får foretaget undersøgelsen før udgangen af graviditetsuge 10. Der er således en acceptabel stor andel, som får mulighed for at vælge en abort inden udgangen af 12. graviditetsuge.

Organisatoriske perspektiver

Vi har i forbindelse med dette MTV-projekt udviklet en model, som kan implementeres andre steder i Danmark udenfor Københavnsområdet.

Blodprøvetagning og svarafgivelse

Blodprøven tages ved første svangreundersøgelse hos den praktiserende læge. Analysing af fraktioneret hæmoglobin og erytrocytmiddelcellevolumen foretages om muligt på det lokale laboratorium.

Hvis kvinden ikke er anlægsbærer, sendes svaret kun elektronisk til rekvirenten. Hvis kvinden er bærer, aftales det mellem Klinisk Biokemisk Afdeling og den praktiserende læge, hvordan den kommende fader orienteres og hurtigst muligt får taget en blodprøve til undersøgelse for, om han også er anlægsbærer.

Hvis begge forældre er anlægsbærere, foretages molekylærgenetisk undersøgelse af forældrene, og parret henvises til videre rådgivning i et samarbejde mellem klinisk genetik og gynækologisk-obstetrisk afdeling. På baggrund af forældrenes beslutning foretages eventuelt moderkageundersøgelse for at afgøre, om barnet vil få en svær hæmoglobinopati-sygdom.

Prænatal diagnostik kommer således kun på tale, hvis både den gravide kvinde og den kommende fader er anlægsbærere.

Resultater efter tre års screening

Prævalensen af hæmoglobinopati blandt screenede kvinder var knap 2 %. Denne relativt lave prævalens skyldes delvist, at analysen fraktioneret hæmoglobin hos nogle patienter har været en fejlrekvisition, hvilket fører til en under-estimering af prævalensen blandt gravide indvandrere.

Kun ca. en tredjedel af de kvinder, der teoretisk set skulle have været undersøgt, var blevet undersøgt for hæmoglobinopati i projektperioden.

I dét der nu svarer til Region Midtjylland, blev der i projektperioden ikke diagnosticeret eller født børn, der var homozygote for en hæmoglobinopati.

Organisatoriske udfordringer

Fra et organisatorisk perspektiv peger MTV'en på følgende problemstillinger:

- Det er en udfordring at planlægge organisationen, så alle relevante undersøgelser kan være udført inden udgangen af graviditetsuge 12.
- Implementeringen af screeningsprogrammet var ikke optimal, idet kun ca. en tredjedel af de kvinder, der burde undersøges, blev undersøgt. Dernæst var nogle rekvisitioner irrelevante (mænd, etnisk danske kvinder). MTV'en efterlader således spørgsmålet om, hvordan screeningsprogrammet implementeres bedre i almen praksis.
- Der resterer en afdækning af, hvordan informationsproceduren håndteres mest hensigtsmæssigt i forhold til indvandrerkvinder.

Økonomi

Litteraturgennemgangen af de sundhedsøkonomiske analyser viser, at screening af gravide indvandrere er omkostningseffektiv i populationer svarende til engelske sundhedsdistrikter. Disse beregninger bygger på en antagelse om, at alle de gravide i risiko for hæmoglobinopati screenes, og at de vælger at få foretaget abort, hvis barnet er homozygot.

De forventede omkostninger i Danmark ved screening af alle gravide indvandrere er estimeret til ca. 2,6 millioner kr. årligt. De sparede omkostninger i sundhedsvæsenet pr. undgået nyfødt barn med hæmoglobinopati-sygdom er gennemsnitligt ca. 1,2 millioner kr. Dette er alene til hospitalsindlæggelser eksklusiv omkostninger til fx knoglemarvstransplantation og dyr medicinsk behandling. Omkostningerne ville yderligere være større, hvis der medregnes anden hjælp fra fx kommunen.

Et groft skøn er, at det således kan betale sig at etablere og drive et screeningsprogram i de områder af Danmark, hvor der bor relativt mange indvandrere, hvis vi finder to syge fostre pr. år, som aborteres. På baggrund af litteraturen anslås det, at der kan forventes otte aborter om året i Danmark, og et screeningsprogram, som anført i afsnit om *Teknologien*, forventes således at være omkostningseffektivt.

Denne MTV-rapport udgør en faglig rådgivning til belysning af den samlede dokumentation om screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati. Rapporten vil blandt andet indgå som et bidrag til Sundhedsstyrelsens løbende arbejde med svangreomsorg.

Summary

This health technology assessment (HTA) was made to assess the evidence for and consequences of introducing a screening programme for haemoglobinopathy among pregnant immigrants in Denmark.

The HTA initially describes the clinical, epidemiological, etiological, diagnostic, prognostic, and treatment-related aspects of haemoglobinopathy. Subsequently, the report evaluates the patient aspect from an ethical perspective and a description of the attitudes to prenatal diagnosis and to termination of pregnancy among female immigrants. Advantages and disadvantages of different organisational models are presented and discussed primarily on the basis of a comparative analysis of the conditions in England and in the capital area of Copenhagen in Denmark. Finally, the report offers an analysis of and a systematic review of national and international literature regarding economical implications of introducing a screening programme.

Since 1995, there has been a screening programme for haemoglobinopathy among pregnant immigrants in the Copenhagen area. However, the programme has not been subject to an HTA. In 2005 a screening programme was established in a larger regional area in Denmark. The present HTA assesses the evidence for such a programme as well as the results of implementing the screening programme.

Technology and description of disease

Why a screening programme?

Haemoglobinopathies are hereditary haemoglobin diseases. These diseases are often associated with high morbidity and mortality if the diseased gene is inherited from both parents. Haemoglobinopathies may cause severe anaemia, bone changes and bone pain as well as splenomegaly and may induce risk of thrombosis. Due to immigration into Denmark from countries where haemoglobinopathy is a relatively frequent disease, it is on the basis of the screening criteria of the World Health Organisation (WHO) relevant to consider screening of pregnant immigrants for haemoglobinopathy in Denmark.

Who should be investigated?

A systematic literature review indicates that it is relevant to examine women coming from the countries mentioned below for haemoglobinopathy, if not previously examined, at the first pre-natal examination:

The Mediterranean area, Iran, Iraq, Pakistan, Africa (or of African origin), The Middle East, India, and Southeast Asia.

What should the screening programme contain?

According to international guidelines it is relevant to identify the following haemoglobinopathies:

- a. Heterozygote forms of β -thalassemia, α -thalassemia, Haemoglobin S, Haemoglobin C and Haemoglobin E

- b. Homozygote and double heterozygote conditions with genotype β -thalassemia major, α -thalassemia/Haemoglobin E disease, sickle-cell anaemia (Haemoglobin S/Haemoglobin S, β -thalassemia/Haemoglobin S, Haemoglobin S/Haemoglobin C)
- c. Haemoglobin D, Haemoglobin H and Haemoglobin O-Arab.

In Denmark, it is possible to establish a selective screening programme that complies with the above criteria as the technology for this screening is valid and accessible.

Assessment of the patient aspect

The patient aspect involves several problems:

- Female immigrants' attitude towards prenatal screening
- Female immigrants' attitude towards induced abortion
- The timing of screening.

Attitude to prenatal screening and induced abortion

In general, female immigrants have a positive attitude to prenatal diagnosis for haemoglobinopathies. However, this attitude is not necessarily related to a decision on termination of the pregnancy.

The abortion ratio among female immigrants is considerably higher compared to ethnic Danish women. The reasons for this are unclear but a part of the explanation could be scarce knowledge of sexuality and contraceptive methods among female immigrants. Further identification of the background for ethical differences concerning contraception and abortion seems relevant.

Timing of prenatal screening

Concerning timing of screening the results of this HTA show that 75 % of the female immigrants were examined for haemoglobinopathy in the first trimester, and 61 % had the test performed before the end of gestational week ten. It is thus an acceptable part of the women that have the possibility to choose an abortion.

Organisational perspectives

In connection with this HTA we have developed a model that can be implemented in Denmark outside the capital area of Copenhagen.

Blood sampling and communication of the test result

A blood sample is taken at the first prenatal visit at the general practitioner. Analysis of fractionated haemoglobin and erythrocyte mean cell volume is performed at a local laboratory if possible. Due to the time factor it is important with a close collaboration between the general practitioner and the departments of clinical biochemistry.

If the pregnant woman does not carry a haemoglobinopathy, the test result is sent electronically to the general practitioner. If the woman carries a haemoglobinopathy, the father of the child is offered an examination as soon as possible. If both parents carry a haemoglobinopathy, a molecular genetic test is performed and the couple is admitted to further consultancy at the department of gynecology/obstetrics and clinical genetics. On the basis of the decision of the parents a biopsy from placenta is taken to decide whether the fetus will have a severe haemoglobinopathy.

Results after three years of screening

The prevalence of haemoglobinopathy among screened women was around 2 %. This rather low prevalence is partly explained by mistaken referrals of ethnic Danish women, and this lead to an under-estimation of the prevalence among immigrant women. Finally, we found that only approximately a third of the women who according to the programme should have been examined had actually been examined for haemoglobinopathy.

During the project period, no children homozygous for haemoglobinopathy were born or diagnosed in the Central Denmark Region (1.2 M inhabitants).

Organisational challenges

From an organisational perspective the HTA points to the following problems:

- It is an organisational challenge to make sure that all relevant examinations are conducted before the 12th gestational week.
- The implementation of the screening programme was not optimal as only one third of the women who should have been examined were actually examined. Some referrals were irrelevant (males, ethnic Danish women). The HTA thus leaves an open question on how to ensure optimal implementation of the screening programme in general practice.
- Furthermore, there is a need for clarification of how to manage the information to the female immigrants.

Economy

The literature review of the health-economic analyses shows that screening of pregnant immigrants is cost-effective in similar English populations.

The expected costs in Denmark for screening all pregnant immigrants are estimated to approximately DKK 2.6 M annually. The costs saved by the healthcare system per unborn infant with haemoglobinopathy are approximately DKK 1.2 M on average. This amount only covers hospital admissions and the costs would thus be higher if adding costs of bone marrow transplantation, the very expensive medicine and for help from e.g. the municipality.

A rough estimate concludes that it is cost-effective to establish and run a screening programme in the parts of Denmark with a relatively high number of immigrants if two diseased fetuses are aborted annually. On the basis of a literature review eight abortions are estimated annually in Denmark. In conclusion, a screening programme as described in the section *Technology* is expected to be cost-effective.

The aim of the present HTA is to provide professional advice on prenatal diagnosis of haemoglobinopathies in pregnant immigrants. The present report is a contribution to the continuous work of the Danish National Board of Health within maternity welfare.

Ordliste

Allogen	ved allogen knoglemarvstransplantation er donoren valgt enten blandt nære slægtninge eller hos en knoglemarvsdonor, som har samme vævstype som patienten
Anæmi	nedsat koncentration af hæmoglobin i blodet, populært kaldet "blodmangel"
Autosomal	knyttet til et autosom, som er et kromosom, der ikke er et kønskromosom
Cerebral	i hjernen
Cost-effectiveness analyse	en metode til at vurdere omkostninger og konsekvenser ved alternative medicinske teknologier, hvor sundhedsgevinster opgøres i naturlige enheder (fx antal reddede liv eller vundne leveår)
Cytostatika	samlet betegnelse for stoffer, der standser cellers vækst, populært kaldet "kemoterapi"
Elektroforese	ved elektroforese adskilles de forskellige hæmoglobinvarianter efter deres størrelse og elektriske ladning. Oftest bruges en såkaldt gel, hvor man etablerer et elektrisk felt over gelen, hvorefter de forskellige hæmoglobinvarianter begynder at vandre, alt efter deres ladning, størrelse og form
Følling's syge	arveligt betinget stofskiftesygdom
Genotype	et individs gensammensætning
Globin	hæmoglobin er kemisk opbygget af en proteindiel, globin, som består af fire parvis identiske kæder, to α - og to β -kæder
HPLC	forkortelse for high pressure liquid chromatography (højtrykskromatografi). Ved HPLC kan man adskille stoffer ved deres forskellige opløselighedsforhold med hensyn til to forskellige faser, der er i kontakt med hinanden, men som ikke er blandbare, og hvor den ene er mobil og bevæger sig i forhold til den anden, som er stationær. Ved denne metode kan man adskille de forskellige hæmoglobinvarianter
Heterozygot	vedkommende bærer forskellige alleller ("egenskaber") på de to kromosomer af samme slags (homologe), populært kaldet "en bærer"
Homozygot	en person som har samme alleller (egenskaber) på begge homologe (af samme slags) kromosomer
Hæmoglobinopati	arvelige hæmoglobinsygdomme
Hæmoglobinvarianter	hæmoglobin er kemisk opbygget af en proteindiel, globin, som består af fire parvis identiske kæder, to α -kæder og to β -kæder. Til hver kæde er der bundet en hæm-gruppe. Hæm-delen er altid den samme, men i tilfælde af mutationer i gener for globinkæderne, kan globinet forekomme i forskellige molekyleformer, kaldet hæmoglobinvarianter
Hæmolyse	nedbrydning af de røde blodlegemer
Incidens	optræden af nye sygdomstilfælde
Indvandrere	henviser til personer, som er af ikke-nordeuropæisk oprindelse. Disse personer kan være både 1., 2. og 3. generationsindvandrere
Isoelektrisk fokusering	ved isoelektrisk fokusering etablerer man en pH-gradient gennem gelen langs det elektriske felt (højt pH ved + og lavt pH ved -). Dette kan anvendes ved adskillelse af proteiner, som har forskellig elektrisk ladning ved forskellige pH-værdier, og som har ladningen nul ved den pH-værdi, som kaldes det isoelektriske punkt. Ved isoelektrisk fokusering bevæger proteinerne sig altså gennem gelen, indtil de når til deres respektive isoelektriske punkter, hvorefter de ligger stille
Kurativ	helbredende

Middelcellehæmoglobin	den gennemsnitlige hæmoglobin-koncentration i de røde blodlegemer
Middelcellevolumen (MCV)	det gennemsnitlige rumfang af de røde blodlegemer
Makro-omkostningsfastsættelse	på engelsk: <i>Gross-costing</i> . En gennemsnitlig opgørelse af omkostninger ved en behandling fx DRG- eller sengedagstakster
Mikro-omkostningsfastsættelse	på engelsk: <i>Micro-costing</i> . En direkte opgørelse (fx tidsstudier) af enhedsomkostninger for ethvert input i behandlingen af en bestemt patient
Mikrocytose	nedsat erythrocyt middelcellevolumen
Morbiditet	sygelighed
Mortalitet	dødelighed
Mutation	ændring i arvematerialets primære struktur
Nutidsværdi	den værdi en række fremtidige omkostninger og/eller sundhedsgevinster ville have i dag. Nutidsværdi beregnes ved hjælp af rentesregning
Oneway-følsomhedsanalyse	beregning af, hvor meget resultatet ændres, såfremt en enkelt forudsætning/parameter ændres i beregningen (modsat 'multiway-følsomhedsanalyse', hvor flere forudsætninger/parametre ændres på en gang)
Omkostningseffektivitet	den teknisk set bedste udnyttelse af givne ressourcer målt ved forholdet mellem effekt og input
Prævalens	hyppighed af en sygdom eller anden egenskab i et øjebliksbillede af en befolkning
Recessiv	et gen betegnes som værende recessivt, hvis det kun er sygdomsfremkaldende i homozygot form. Kan derfor i heterozygot tilstand bæres skjult (anlægsbærer)
Trombose	blodprop
Ætiologi	årsag

1 Introduktion

1.1 Baggrund

Af Sundhedsstyrelsens retningslinjer vedrørende svangreomsorg fremgår det, at Sundhedsstyrelsen ønskede at opprioritere området vedrørende påvisning af hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere (1). Dette foretages efter WHO's anbefalinger i flere lande, og i Københavns-området har der i en årrække været et tilbud om dette (2). Da vi ikke i det tidligere Århus Amt havde organiseret lignende tilbud, besluttede vi, Vestdansk Hæmoglobinopaticenter, at oprette et screeningsprogram og dernæst systematisk vurdere implementeringen af dette program ved brug af MTV.

I denne introduktion skitseres omfanget og alvorligheden af de arvelige hæmoglobinsygdomme, hæmoglobinopati, samt formålet med den aktuelle MTV og afgrænsningen af denne.

1.2 Hæmoglobinopati – et nyt sundhedsproblem i Danmark

Arvelige hæmoglobinsygdomme, hæmoglobinopati, udgør på verdensplan et stort helbredsproblem, da op mod 7 % af verdens befolkning er bærer af en hæmoglobinopati (3, 4). De alvorligste hæmoglobinopati kan blandt andet være forbundet med svær blodmangel, knoglesmerter og knogle misdannelser, forstørret milt, risiko for blodpropper samt øget dødelighed. På grund af indvandring til Danmark fra de dele af verden, hvor hæmoglobinopati er hyppige, ser vi nu i stigende grad disse sygdomme, som tidligere var næsten ukendte for os (5).

WHO anbefaler screening af yngre personer af relevant etnisk oprindelse for hæmoglobinopati før en planlagt graviditet eller tidligt i graviditeten (6, 7), og i Sundhedsstyrelsens retningslinjer vedrørende svangreomsorg giver Sundhedsstyrelsen udtryk for et ønske om opprioritering af diagnostikken af hæmoglobinopati hos gravide indvandrere (1).

Formålet med screeningen og den eventuelt efterfølgende prænatale fosterdiagnostik er at bistå den gravide med at træffe sine egne valg med hensyn til fødsel eller ikke-fødsel af et barn med alvorlig sygdom (8, 9). Hvis begge forældre er bærere, kan kvinden på baggrund af genetisk rådgivning træffe et informeret valg med hensyn til moderkageundersøgelse tidligt i graviditeten og eventuel abort, hvis moderkageundersøgelsen viser, at barnet med stor sandsynlighed bliver svært sygt af en hæmoglobinopati.

Vi ønskede i det tidligere Århus Amt at etablere et screeningsprogram for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere. Gennem dette MTV-projekt stiledede vi mod at skabe en model for samarbejdet mellem det mere centraliserede sygehusvæsen og de praktiserende læger ved screening af sårbare grupper. Udover at udarbejde og implementere screeningsprogrammet ønskede vi efterfølgende at vurdere brugen af screeningsprogrammet og konsekvenserne af denne screening med brug af medicinsk teknologivurdering.

1.3 MTV som baggrund for et rationelt beslutningsgrundlag

MTV-rapporten skal bidrage til at danne beslutningsgrundlag for en eventuel fremtidig screening og retter sig mod læger i den primære og sekundære sundhedssektor samt de administrative og politiske beslutningstagere indenfor sundhedssektoren i Danmark.

MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende en given medicinsk teknologi og omfatter en systematisk og bred vurdering af metoder og teknikker, som anvendes i sundhedsvæsenet (10). De områder, der belyses, samles under fire hovedelementer: Gennemgang af teknologien, forhold af betydning for henholdsvis organisationen og patienten samt en gennemgang af de økonomiske konsekvenser.

Den medicinske teknologivurdering bør ideelt set gennemføres, før beslutningen om at indføre en given teknologi tages. Vi har her valgt at vurdere erfaringerne med screenings-tiltaget i det tidligere Århus Amt ved brug af den systematik, som en MTV indebærer, og lade dette være et bidrag til beslutningsgrundlaget for den fremtidige screeningsstrategi for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere i Danmark.

1.4 Formål og afgrænsning

Formålet med nærværende MTV vedrørende screening for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere er:

- At vurdere forudsætningerne for og konsekvenserne af etableringen af et screeningsprogram for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere
- At bidrage til beslutningsgrundlaget for eventuel fremtidig strategi for screening af hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere i Danmark.

MTV-rapporten omfatter belysning af følgende elementer:

- Teknologien
 - Sygdomsspektrum ved hæmoglobinopati
 - Hvilken evidens er der for etablering af et screeningsprogram?
- Patienten
 - Hvilke logistiske og etiske problemstillinger er relateret til muligheden for og accepten af prænatal diagnostik og svangerskabsafbrydelse blandt gravide indvandrere?
- Organisationen
 - Hvilke forskellige organisatoriske modeller kan anvendes ved screening for hæmoglobinopati?
 - Implementering af screeningsprogrammet i det tidligere Århus Amt.
- Økonomien
 - Hvilke økonomiske omkostninger og gevinster har der været forbundet med screening for hæmoglobinopati i andre lande?
 - Hvad er omkostningseffektiviteten og driftsomkostninger ved etablering og drift af screeningsprogrammet i det tidligere Århus Amt?

I afsnittet om Teknologien gives en gennemgang af sygdomstegn og behandling ved forskellige hæmoglobinopati. Dernæst gennemgås hvilke hæmoglobinopati, der er evidens for at screene for, hvem der er dokumentation for at screene samt evidensen for de diagnostiske metoder, der kan anvendes til screeningen.

I afsnittet om Patientaspektet redegøres for indvandrerkvinders holdning til prænatal diagnostik, omfanget af provokeret abort og de etiske problemstillinger, som er knyttet til valget af abort samt indvandrerkvinders motiver for at vælge denne løsning.

Fordele og ulemper ved forskellige organisatoriske modeller diskuteres i afsnittet om Organisationen. Dernæst beskrives det screeningsprogram, som blev etableret i det tidligere Århus Amt, og analyse af resultaterne efter tre års screening præsenteres.

I afsnittet om Økonomien beskrives de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved indførelse af screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati i Danmark.

Denne MTV-rapport udgør faglig rådgivning til belysning af den samlede dokumentation om screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati. Rapporten vil blandt andet indgå som et bidrag til Sundhedsstyrelsens løbende faglige arbejde med svangreomsorg.

1.5 Projektgruppe

Ved udarbejdelsen af den medicinske teknologivurdering var overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas projektleder i samarbejde med overlæge, ph.d. Holger Jon Møller. Under udarbejdelsen af screeningsprogrammet og den efterfølgende MTV-rapport gav Vestdansk Hæmoglobinopaticenter faglig rådgivning.

Vestdansk Hæmoglobinopaticenter havde i projektperioden følgende medlemmer:

Overlæge, ph.d. Holger Jon Møller, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus
Universitetshospital, Århus Sygehus

Overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus
Universitetshospital, Skejby

Overlæge Jens Michael Hertz, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital,
Århus Sygehus

Overlæge, ph.d. Olav Bjørn Petersen, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Århus
Universitetshospital, Skejby

Praktiserende læge og praksiskonsulent Niels Guldager, Århus

Overlæge Niels Anker Peterslund, Medicinsk Center, Regionshospitalet Holstebro

Overlæge Niels Clausen, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby.

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke projektgruppen for deres arbejdsindsats. Projektgruppens habilitetserklæringer er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Øvrige bidragsydere:

Cand.oecon., ph.d. Lars Ehlers, MTV- og Sundhedstjenesteforskning, Center for
Folkesundhed, Region Midtjylland.

Praktiserende læge og praksiskoordinator Karen Frost, Århus

Praktiserende læge og amtspraksiskoordinator Jens M. Rubak, Århus

Akademisk medarbejder Britta Bjerrum Mortensen, Monitorering & Medicinsk
Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Cand.odont., ph.d. Mette Kjølby, MTV- og Sundhedstjenesteforskning, Center for
Folkesundhed, Region Midtjylland.

Gennemgang af journalerne på børn med hæmoglobinopati og opgørelse af disse data blev foretaget af stud.med. Maja Irene Dam Andersen og stud.med. Camilla Aulbjerg, begge fra Aarhus Universitet.

Screeningsprogrammet blev etableret ultimo 2004, og projektperioden var tre år i alt løbende fra 1. januar 2005 til 31. december 2007. MTV-rapporten blev sammenskrevet 2008.

2 Om metode

Til sammenskrivning af denne MTV-rapport er der til afsnittene om Teknologien, Organisationen og Økonomien anvendt systematisk litteratursøgning. I afsnittet om Patientaspektet er der vedrørende litteratur om etik taget udgangspunkt i MTV-rapporten ”Præimplantationsdiagnostik” (11) og referencerne benyttet i denne rapport. Med hensyn til problemstillingen om provokeret abort er der taget udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens rapport ”Når der ikke er noget tredje valg” (12).

Til evaluering af screeningsprogrammet har vi opgjort data fra registre (laboratorie-informationssystemet suppleret med journaloplysninger). Vi har ligeledes anvendt data fra Statistikbanken under Danmarks Statistik.

Endelig er der anvendt mødereferater som baggrund for at beskrive processen omkring implementering af screeningsprogrammet i det tidligere Århus Amt.

3 Teknologien

3.1 Metode

På baggrund af litteraturstudier gives i dette afsnit en gennemgang af sygdomsmanifestationer og behandling af de forskellige hæmoglobinopatier. Dernæst er der en generel introduktion til screening for hæmoglobinopati herunder hvilke hæmoglobinopatier, der er evidens for at screene for, samt evidensen for de diagnostiske metoder, der kan anvendes til screeningen.

3.2 Sygdomsspektrum ved hæmoglobinopatier

Hæmoglobinopati er betegnelsen for en række sygdomme, der skyldes en arvelig defekt i dannelsen af hæmoglobinmolekylet. Hæmoglobinopatiene nedarves autosomt recessivt, hvilket dels betyder, at det ikke er kønsbundet, og dels betyder, at hvis begge forældre er bærere af en hæmoglobinopati, så har de 25 % risiko for at få et barn, der er homozygot. For de hyppigste hæmoglobinopatier er det karakteristisk, at bærere, heterozygote, er raske eller næsten raske, hvorimod personer med to syge gener, homozygote, ofte er svært syge og har en betydeligt øget dødelighed (13, 14).

Der findes mere end 500 forskellige hæmoglobinvarianter. De hyppigste klinisk betydende hæmoglobinopatier er seglcellesygdom og talassæmi samt kombinationer af disse (15, 16). Talassæmierne er mest udbredt i Middelhavslandene, Mellemøsten, Iran, Irak, Pakistan, Indien, Sydøstasien, Indonesien og Afrika (15, 16). Seglcellesygdom er hyppigst i Afrika, men findes også i Mellemøsten, Tyrkiet, Grækenland, Indien og i den afroamerikanske befolkning (16, 17). Patienter med talassæmi har 50 % reduceret risiko for at få malaria, og patienter med seglcelleanæmi har helt op til 90 % reduceret risiko (18). Dette har højst sandsynligt været medvirkende til, at prævalensen af hæmoglobinopatier er større i befolkningsgrupper, der lever i de områder af verden, hvor malariaparasitterne lever eller har levet.

Da mange flygtninge/indvandrere i Danmark stammer fra de dele af verden, hvor hæmoglobinopati er relativt hyppig, er det ikke længere sjældne sygdomme i Danmark (19). I Danmark er 6,7 % af befolkningen af ikke-dansk oprindelse (19) og 2,5-4 % af indvandrerne i Københavns Amt er bærere af en β -talassæmi eller seglcellegen (2), og 3-8 % er bærere af α -talassæmi (20). Af et nyligt publiceret studie af Modell et al. fremgår det, at der er otte fostre om året i Danmark med en alvorlig hæmoglobinopati (19). Det fremgår ligeledes, at der skønsvist lever godt 21 patienter med seglcellesygdom i Danmark og 47 patienter med talassæmi (19).

3.2.1 Seglcelleanæmi

Den genetiske baggrund for seglcellesygdom er en punktmutation i β -globinkæden. Patienter, der har seglcelletræk, det vil sige heterozygote for seglcellesygdom, har oftest ingen symptomer og føler sig raske. I modsætning til dette har patienter med seglcelleanæmi betydelig sygdom. Seglcelleanæmi er en fælles betegnelse for en række tilstande, som er forårsaget af indhold af hæmoglobinvarianten S i de røde blodlegemer. Disse patienter er oftest homozygote for hæmoglobin SS, men også heterozygote for hæmoglobin S i kombination med andre hæmoglobinopatier fx β -talassæmi, hæmoglobin C, hæmoglobin D Punjab og hæmoglobin O Arab får sygdomsmanifestationer, som ses ved seglcelleanæmi (21).

Symptomerne optræder ofte i de første levemåneder som smertefulde hævelser af hænder og fødder. Patienter med seglcelleanæmi har kronisk moderat til svær hæmolytisk anæmi samt en øget tendens til blodpropper (22). Det kliniske billede kan være meget varierende (21), men nogle af de almindelige manifestationer er forskellige, ofte svære, behandlingskrævende smertetilstande, kronisk nyresygdom, blindhed på grund af blodprop i nethinden og i værste fald halvsidige lammelser på grund af blodpropper i hjernen, hvilket kan ses allerede i barnealderen (23).

Behandlingen er først og fremmest symptomatisk, efterhånden som de forskellige komplikationer opstår (24, 25). Nogle patienter har glæde af cytostatisk behandling med hydroxyurea (26, 27), men den eneste kurative behandling er knoglemarvstransplantation (28), hvilket kun kan tilbydes en meget lille andel af patienterne (29, 30), og patienter med seglcelleanæmi har fortsat betydeligt nedsat levetid (22, 31).

3.2.2 Talassæmi

Talassæmi domineres af to former; β -talassæmi og α -talassæmi. β -talassæmi skyldes en genetisk defekt, som medfører nedsat eller ophørt syntese af hæmoglobinet β -globinkæde (13, 32).

Patienter, der er heterozygote for β -talassæmi har vanligvis let anæmi med udtalt mikrocytose uden samtidig jernmangel. Der kan ligeledes være diskrete tegn på hæmolyse, men patienterne føler sig i reglen raske. I modsætning til dette er homozygote patienter præget af alvorlig sygdom. Disse patienter udvikler svær anæmi indenfor de første levemåneder og vil ubehandlet dø indenfor få år (15). På grund af den svære anæmi vil dannelsen af de røde blodlegemer øges kompensatorisk, men da dette er en ineffektiv proces, vil der ikke blive produceret flere modne funktionsduelige røde blodlegemer, men det vil føre til forstørrelse af milt og lever samt knoglemisdannelser (33, 34).

Moderne behandling med livslang blodtransfusionsbehandling og medicinsk fjernelse af jern (jernkelatering) og i udvalgte tilfælde allogene knoglemarvstransplantation har ført til, at prognosen er forbedret betydeligt (35-37). Patienter, der er homozygote for β -talassæmi, har dog stadig betydelig sygelighed og nedsat levetid (13).

α -talassæmi skyldes en arvelig defekt i hæmoglobinet α -globin-gen(er), hyppigst en deletion (38). Vi har normalt fire ens α -globin-gener, og forskellige sværhedsgrader af sygdom afhænger af antallet af afficerede α -globin-gener (38). De alvorligste α -talassæmi'er er uforenelige med liv. En ophørt produktion af α -globinkæder medfører dannelse af hæmoglobin Bart's i fostertilstanden (Hæmoglobin Barts hydrops foetalis), hvilket er uforeneligt med et liv efter fødslen (15, 38). En stærkt nedsat produktion af α -globinkæder fører til hæmoglobin H (38), der er uanvendelig som ilttransportør, og disse patienter har ofte betydelig hæmolyse. Patienter, der er heterozygote for α -talassæmi, er raske eventuelt med ganske let anæmi (38).

Hvis fostret er homozygot for en α -talassæmi, kan det ligeledes udgøre en risiko for moderen, da det øger risikoen for svangerskabsforgiftning og medfører risiko for øget dødelighed hos en moder, der bærer et barn med Hæmoglobin Barts hydrops foetalis (39).

3.2.3 Screeningsprogram for hæmoglobinopater

Følgende krav til screening blev i 1968 fremsat af WHO:

1. Sygdommen skal udgøre et vigtigt sundhedsproblem
2. Der skal være en accepteret behandling for patienter med erkendt sygdom
3. Diagnose- og behandlingsfaciliteter skal være tilgængelige
4. Sygdommen skal kunne påvises i latent eller i tidligt symptomgivende stadium
5. Der skal være en egnet test eller undersøgelsesmetode
6. Undersøgelsesmetoden skal være acceptabel for befolkningen
7. Sygdommens forløb i ubehandlede tilfælde – herunder udviklingen fra latent til manifest fase skal være tilstrækkeligt belyst
8. Behandlingsindikationerne skal være klart definerede
9. Omkostningerne ved sygdomsopsporing (herunder ved diagnostik og behandling af patienter) skal stå i rimeligt forhold til sundhedsvæsenets samlede udgifter
10. Screeningsindsatsen skal være en fortløbende proces og ikke en engangsforeteelse.

I overensstemmelse med WHO's anbefalinger har screening for seglcelleanæmi og talasæmi været gennemført gennem de sidste 40 år i en række lande blandt andet Cypern, England og Israel. Dette har været en succes vurderet ud fra, at kommende forældre har fået mulighed for at fravælge at få et sygt barn, og at antallet af fødsler af børn med alvorlig hæmoglobinopati-sygdom er reduceret betydeligt (4, 40).

Sundhedsstyrelsen anbefaler i deres retningslinjer fra 1998 (1), at vi i Danmark foretager selektiv screening ved at undersøge gravide af relevant etnisk oprindelse. Ifølge disse retningslinjer skal kvinden undersøges, hvis der er: a) symptomer hos den gravide eller partneren, b) slægtskab mellem ægtefællerne eller c) oplysninger om blodsygdomme i familien. Bedømt ud fra prævalensen af indvandrere i Danmark er vi enige i, at selektiv screening er relevant, men i overensstemmelse med Birgens et al. finder vi ikke de beskrevne kriterier (a-c) for screening relevante (41). Dette skyldes for det første, at heterozygote personer oftest er symptomfrie, for det andet kan man med den estimerede prævalens ikke se bort fra risikoen for hæmoglobinopati hos ikke-beslægtede ægtefæller, og for det tredje kan man ikke gå ud fra, at de pågældende kvinder kender til blodsygdomme i familien.

Ovenstående kommentarer til Sundhedsstyrelsens retningslinjer fra 1998 er implementeret i den reviderede udgave af Sundhedsstyrelsens retningslinjer vedrørende svangreomsorg (42).

Med hensyn til hvem der skal anbefales undersøgt for hæmoglobinopati som led i et screeningsprogram, anbefaler Birgens et al. (41), at kvinder fra følgende lande undersøges ved første svangreundersøgelse, hvis kvinden ikke tidligere er undersøgt for hæmoglobinopati:

- Kvinder fra Middelhavsområdet, Iran, Irak og Pakistan med erythrocytmiddelcellevolumen (MCV) < 78 fl. (femtoliter 10^{-15})
- Kvinder fra Afrika eller af afrikansk oprindelse, Mellemøsten, Indien og Sydøstasien uanset MCV.

Dette er i overensstemmelse med den anbefaling, som fremgår af Sundhedsstyrelsens høringsudgave for anbefalinger for svangreomsorg (42). Det er ligeledes overensstemmende med de anbefalinger, der er gældende i Københavnsområdet i dag. Risikoen ved strategien med kun at undersøge for hæmoglobinopati hos kvinder med MCV < 78 fl., hvis de kommer fra Middelhavsområdet, er, at seglcellegenet også findes i Grækenland og Tyrkiet, og kvinder, som kommer fra disse områder og bærer dette gen, risikerer således at blive overset.

Med hensyn til hvilke hæmoglobinopatier, der skal kunne identificeres, har en arbejdsgruppe under det britiske hæmatologiske selskab publiceret følgende internationale retningslinjer (7):

- Heterozygote former for β -talassæmi, α -talassæmi, Hæmoglobin S, Hæmoglobin C og Hæmoglobin E
- Homozygote og dobbelt heterozygote tilstande med genotypen β -talassæmia major, β -talassæmi/Hæmoglobin E sygdom, seglcelleanæmi (Hæmoglobin S/Hæmoglobin S, β -talassæmi/Hæmoglobin S, Hæmoglobin S/Hæmoglobin C)
- Hæmoglobin D, Hæmoglobin H og Hæmoglobin O-Arab.

De diagnostiske undersøgelser, som der er dokumentation for at anvende til undersøgelse for hæmoglobinopati, er baseret på hæmoglobin elektroforese (7), isoelektrisk fokusering (7) eller højtrykskromatografi (HPLC) (7, 43) samt molekylærgenetiske undersøgelser af β -globin- og α -globingenet (44). Disse diagnostiske undersøgelser foretages på en blodprøve og udføres allerede i Danmark i dag.

Ved elektroforese adskilles de forskellige hæmoglobinvarianter efter deres størrelse og elektriske ladning. Oftest bruges en gel, hvor man etablerer et elektrisk felt over gelen, hvorefter de forskellige hæmoglobinvarianter begynder at vandre, alt efter deres ladning, størrelse og form. Ved isoelektrisk fokusering etablerer man en pH-gradient gennem gelen langs det elektriske felt (højt pH ved + og lavt pH ved -). Dette kan anvendes ved adskillelse af proteiner, som har forskellig elektrisk ladning ved forskellige pH-værdier, og som har ladningen nul ved den pH-værdi som kaldes det isoelektriske punkt. Ved isoelektrisk fokusering bevæger proteinerne sig altså gennem gelen, indtil de når til deres respektive isoelektriske punkter, hvorefter de ligger stille. Disse to metoder forudsætter begge en opfølgende test, hvis der findes tegn på Hæmoglobin S.

Ved HPLC kan man adskille stoffer ved deres forskellige opløselighedsforhold med hensyn til to forskellige faser, der er i kontakt med hinanden, men som ikke er blandbare, og hvor den ene er mobil og bevæger sig i forhold til den anden, som er stationær. Ved denne metode kan man adskille de forskellige hæmoglobinvarianter, som identificeres med stor sikkerhed inklusive Hæmoglobin S. HPLC er dog ikke følsom for α -talassæmi, hvorfor dette kan overses, hvis der udelukkende anvendes HPLC-analyse.

Ved molekylærgenetisk undersøgelse kan man identificere mutationen sikkert. Molekylærgenetisk undersøgelse kan udføres på en almindelig blodprøve, men det er også muligt at påvise de fleste talassæmier prænatalt ved undersøgelse af celler fra moderkageprøve eller fostervand (40).

3.3 Kapitelsammenfatning

Hæmoglobinopatier er i homozygot form forbundet med høj sygelighed og dødelighed. På grund af indvandring til Danmark fra lande, hvor hæmoglobinopatier er relativt hyppige, er det ud fra WHO's screeningskriterier relevant at overveje screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati i Danmark ud fra på forhånd fastlagte kriterier. Det er i Danmark muligt at etablere et selektivt screeningsprogram for gravide indvandrere, da teknologien til screening for hæmoglobinopati er valid og tilgængelig.

4 Patientaspektet

4.1 Metode

I dette afsnit redegøres for omfanget af provokeret abort blandt henholdsvis etnisk danske kvinder og indvandrerkvinder. Dernæst beskrives de etiske problemstillinger, der kan være knyttet til valget af abort samt indvandrerkvinders motiver for at vælge denne løsning. Endelig redegøres der kort for indvandrerkvinders holdning til prænatal undersøgelse for hæmoglobinopati.

Der er til belysning af etikken omkring svangerskabsafbrydelse ikke foretaget en systematisk litteratursøgning. Denne del af patientaspektet er hovedsagligt skrevet på baggrund af den gennemgang, som professor, dr.theol. Svend Andersen skrev om det etiske aspekt i MTV-rapporten Præimplantationsteknik (11).

Med hensyn til motiver for valg af abort er der taget udgangspunkt i rapporten ”Når der ikke er noget tredje valg” af Vibeke Rasch et al. (12). Denne rapport blev bestilt og finansieret af Sundhedsstyrelsen, da det i 2000 var blevet påvist, at der blev foretaget relativt flere aborter blandt indvandrerkvinder sammenlignet med andre kvinder i Danmark.

Til dette afsnit har vi derudover anvendt data fra Sundhedsstyrelsens abortregister og fra Statistikbanken under Danmarks Statistik. Endelig har vi foretaget en opgørelse af registerdata fra laboratorie-informationssystemet og fra journaler til belysning af patientaspektet.

4.2 Provokeret abort

4.2.1 Hyppighed

Loven om ”den frie abort” trådte i kraft i 1973 (Lov nr. 350 af 13. juni 1973 om svangerskabsafbrydelse), og i de første år derefter var antallet af aborter stigende, og det toppede i 1975 med 28.000 provokerede aborter. De følgende år faldt antallet, og siden 2000 er der i Danmark blevet udført ca. 15.000 aborter årligt.

Antallet af provokerede aborter opgøres ofte som en abortkvotient. Ved abortkvotienten angives antal provokerede aborter i et kalenderår divideret med antal kvinder i fertil alder (15-49 år). I 2005 var abortkvotienten for danske kvinder 10,9, hvorimod abortkvotienten blandt kvinder fra Iran og Irak var henholdsvis 29,1 og 20,9 samme år (Statistikbanken under Danmarks Statistik). Der er store forskelle mellem de enkelte grupper af indvandrere, men generelt er abortkvotienten blandt etnisk danske kvinder lavere end for kvinder fra for eksempel Vietnam, Pakistan, Iran, Irak og Tyrkiet. Holdningen til svangerskabsafbrydelse kan dog være meget forskellig i forskellige etniske grupper (45).

Billedet med en øget abortrate blandt indvandrerkvinder er ligeledes fundet i en norsk undersøgelse fra 1999, som viste, at der blandt abortsøgende var en overrepræsentation af indvandrerkvinder (46).

Der er på baggrund af statistikken kun mulighed for at se på hyppigheden og udviklingen i antallet af provokerede aborter fordelt på oprindelsesland og alder. Statistikken giver ikke mulighed for at se, hvilken begrundelse kvinderne havde for at få foretaget aborten.

4.2.2 Etik

Ved stillingtagen til eventuel svangerskabsafbrydelse er det overordnede etiske problem, hvilken etisk og retslig status fosteret har. Hvornår i den biologiske proces er fosteret ”beskyttelsesværdigt”? Dette problem omkring det begyndende menneskelivs status, er grundproblemet i abortdebatten (11).

Der kan skelnes mellem tre grundopfattelser af det begyndende menneskelivs status; den konservative, den ultraliberale og den liberale (47).

Efter den *konservative* opfattelse er det afgørende punkt i fosterudviklingen selve befrugtningen. Det vil sige, at der fra og med befrugtningen er tale om en potentiel person. Da denne potentielle person tillægges samme beskyttelsesværdighed som en født person, er abort ensbetydende med drab.

Efter den *ultraliberale* opfattelse er det afgørende punkt i fosterudviklingen selve fødslen. Før dette tidspunkt har fostret ikke andet værd end biologisk materiale. Abort kan derfor efter denne opfattelse ikke sammenlignes med drab.

Efter den *liberale* opfattelse kan et foster ikke sidestilles med et født menneske med hensyn til beskyttelsesværdighed, før det er levedygtigt. Fosteret har ifølge den liberale opfattelse dog status som mere end blot biologisk materiale og har stigende værd fra befrugtningen til fødslen. Fortolkningen af præcist hvornår og i hvilket omfang, fosteret har krav på beskyttelse, afhænger ifølge den liberale opfattelse af det enkelte menneskes livsforståelse.

Med loven om den frie abort har vi i Danmark tilsluttet os den liberale opfattelse, idet det indenfor det første trimester er kvindens egen afgørelse, om svangerskabet skal afbrydes. Kravene om information og rådgivning ses som et udtryk for en anerkendelse af, at det begyndende menneskeliv ikke kan frakendes ethvert værd (11).

4.2.3 Holdning til prænatal undersøgelse for hæmoglobinopati og begrundelser for provokeret abort

Holdningen til prænatal screening og svangerskabsafbrydelse kan være forskellig i forskellige etniske grupper, men flere studier har vist, at indvandrerkvinder generelt er positive overfor at blive undersøgt for hæmoglobinopati for at kende barnets eventuelle bærerstatus (45, 48). Der kan være lidt stereotype forestillinger om, at fx kvinder fra Pakistan af religiøse grunde ikke er interesseret i tilbuddet om prænatal diagnostik. Studier viser dog, at kvindernes holdning afhænger af meget andet end religion, fx af familiens holdning, den genetiske risiko, etnisk tilhørsforhold, erfaring med syge familiemedlemmer og muligheden for at få diagnosen i første trimester (45, 48, 49). Det er derfor vigtigt at behandle kvinderne individuelt, medinddragende deres personlige forhold.

Kvinderne forbinder dog ikke nødvendigvis undersøgelse for bærerstatus med svangerskabsafbrydelse i tilfælde af, at barnet har hæmoglobinsygdom (45, 48).

Med hensyn til eventuel undersøgelse af barnefaderen viser et tidligere studie, at flere mænd finder, at det er unødvendigt at blive undersøgt, fordi de jo er raske. Det kan være nødvendigt at arbejde med anerkendelse af, at man godt kan være bærer, selv om man klinisk er rask, også for at imødegå en eventuel følelse af stigmatisering (50).

En af forudsætningerne for, at det er relevant at undersøge for hæmoglobinopati, er, at det er etisk acceptabelt for indvandrerfamilien, at kvinden får foretaget abort i tilfælde af, at fosteret skulle have en sygdomsfremkaldende hæmoglobinopati. Man kan ikke umiddelbart slutte, at fordi hyppigheden af provokeret abort blandt indvandrerkvinder er relativt høj, så er provokeret abort pr. definition acceptabelt. Et tidligere studie har fx vist, at hos kvinder fra Marokko er hyppigheden af illegal abort relativt stor, men at de kun i begrænset omfang er indstillet på selektiv abort (51). Dette aspekt har vi ikke kunnet belyse direkte i nærværende projekt, da ingen af de undersøgte gravide indvandrere skulle tage stilling til en eventuel abort i løbet af projektperioden.

Ved analysering af abortudviklingen blandt kvinder med forskellig etnisk baggrund er det af betydning, om der er forskellige fertilitetsmønstre, samt om indvandrerne har væsentligt anderledes holdninger til prævention, seksualitet og familieliv (12). Nogle af disse forskelle vil være begrundet i kulturelle og religiøse forskelle (52).

I rapporten ”Når der ikke er noget tredje valg” (12) fremgår resultaterne af en spørgeskemaundersøgelse og af en kvalitativ interviewundersøgelse til belysning af beslutningsprocessen omkring kvinders valg af provokeret abort samt de sociale og kulturelle forhold, der var medvirkende til, at der opstod en uønsket graviditet.

I modsætning til danske kvinder har mange kvinder, der er kommet til Danmark for relativt nyligt, kun begrænset basal viden om seksualitet og prævention, og indvandrerkvinderne har kun modtaget sporadisk og usystematisk vejledning og information efter ankomsten til Danmark (12). Som ny i Danmark er det ej heller indlysende, hvor man skal henvende sig for at få hjælp og vejledning. Dét, at så relativt mange indvandrerkvinder får foretaget provokeret abort sammenlignet med danske kvinder, kan således også være et udtryk for, at disse kvinder ikke får/forstår eller søger de samme informationer hos den praktiserende læge vedrørende fx prævention som etniske danskere.

Resultaterne fra spørgeskemaundersøgelsen viste, at flere forskellige socioøkonomiske faktorer lå bag valget af abort. Over halvdelen af kvinderne angav, at begrundelsen for aborten var, at de var enlige (12), hvilket dog var en hyppigere begrundelse blandt kvinder med vestlig baggrund end blandt kvinder med ikke-vestlig baggrund. For begge grupper af kvinder var der en sammenhæng mellem valget af abort og hvor mange børn de havde samt alder; hos kvinder med to eller flere børn var der knap fem gange øget tilbøjelighed til at vælge abort, og unge kvinder var relativt mere tilbøjelige til at vælge abort (12).

Valget af abort var fremtrædende blandt socialt udsatte kvinder. Valget af abort forekom således hyppigere blandt kvinder, der var arbejdsløse eller ikke havde nogen faglig uddannelse samt blandt kvinder, der havde lav indkomst. Denne sammenhæng var mere udtalt blandt indvandrerkvinder. Samtidigt var indvandrerkvinderne ofte mere socialt udsatte og sårbare, blandt andet på grund af spinkelt socialt netværk (12).

For mange af kvinderne gjorde de etiske problemstillinger ved valget mellem abort og fødsel beslutningen særlig vanskelig. Stort set alle kvinderne følte, at abort var moralsk forkert (12), men alligevel det bedste valg, de kunne træffe i den situation, de befandt sig i. Især blandt indvandrerkvinder var der en udbredt opfattelse af fosteret som et barn, og dermed af aborten som et drab. Flere kvinder med islamisk baggrund fortalte, at abort i islam opfattes som noget forbudt og forkert.

Uanset religiøs baggrund gav alle kvinderne udtryk for, at selvom abort er moralsk og religiøst forkert, er det endnu mere forkert at få et barn, man ikke er i stand til at tage sig godt nok af (12). Det vil sige, at der for alle de adspurgte kvinder er omstændigheder, hvorunder abort er acceptabel.

4.3 Undersøgelsestidspunkt

Én af forudsætningerne for, at screeningsprogrammet kan blive en succes forstået på den måde, at kvinderne bliver undersøgt tidligt i graviditeten, er, at kvinden kommer tidligt til den første svangreundersøgelse.

For året 2006 blev det undersøgt, hvornår i graviditeten gravide indvandrere fik taget blodprøven til screening for hæmoglobinopati. Denne opgørelse viste, at 75 % af kvinderne fik undersøgelsen foretaget før graviditetsuge 12. 61 % af kvinderne fik foretaget undersøgelsen før udgangen af uge 10, men 10 % af kvinderne var længere henne end graviditetsuge 17. Det er således et fåtal, der kommer sent til første svangreundersøgelse set i forhold til den grænse for fri abort, som vi har i dag. Hvis man ønsker at vide, om kvinden er bærer af en hæmoglobinopati allerede inden udgangen af graviditetsuge 10, vil det være relevant at overveje et screeningsprogram, som er helt anderledes organiseret. For eksempel kunne alle indvandrerkvinder undersøges i 18-årsalderen, så eventuel bærerstatus er kendt, før kvinden bliver gravid.

4.4 Kapitelsammenfatning

Indvandrerkvinder har generelt en positiv holdning til prænatal undersøgelse for hæmoglobinopati. Både kvinder af vestlig og ikke-vestlig oprindelse var af den opfattelse, at abort er moralsk og religiøst forkert, men at der findes omstændigheder, hvorunder dette er acceptabelt. Det vil sige, at der generelt ikke er holdepunkt for en manglende accept af muligheden for abort.

Abortkvotienten blandt indvandrerkvinder er betydeligt højere end blandt etniske danske kvinder. Årsagerne til denne forskel er ikke helt klare, men en delvis forklaring kunne være sparsom viden om seksualitet og prævention blandt indvandrerkvinder. Denne forskel mellem indvandrerkvinder og etnisk danske kvinder peger blandt andet på problemet omkring ulighed i sundhed. Selv om nærværende projekt ikke er rettet mod at undgå uønsket graviditet, er det rettet mod denne ulighed ved at foretage en målrettet indsats for indvandrerkvinder. Yderligere afdækning af baggrunden for etniske forskelle i forhold til prævention og abort synes relevant.

Med hensyn til tidspunktet for screeningsundersøgelse og den nuværende grænse for fri abort, viser resultaterne fra dette projekt, at 75 % af kvinderne får foretaget undersøgelsen for hæmoglobinopati i første trimester, hvilket er en acceptabel stor andel, som således får mulighed for at vælge en abort. Ved et ønske om at kvinderne bliver undersøgt endnu tidligere i graviditeten, vil det være nødvendigt at etablere et anderledes organiseret program, hvor indvandrerkvinder undersøges, før graviditeten indtræder.

5 Organisationen

5.1 Metode

I dette afsnit beskrives forskellige måder at organisere et screeningstilbud på, og det diskuteres hvilke fordele og ulemper, der findes ved de respektive organisatoriske modeller. Dernæst beskrives det screeningsprogram, som blev etableret i det tidligere Århus Amt i 2005, og resultaterne efter tre års screening præsenteres. Til sidst i afsnittet beskriver vi den organisatoriske model, som vi vurderer, er mest hensigtsmæssig at benytte i Danmark.

De anvendte metoder er dels litteraturstudier og dels en beskrivelse af processen ved etableringen og implementeringen af screeningsprogrammet på baggrund af blandt andet mødereferater. Endelig er resultaterne af screeningsprogrammet opgjort på baggrund af data fra laboratorieinformationssystemet og journalmateriale.

5.2 Organisatoriske modeller

Med hensyn til organisationen af screeningsprogrammet kan man vælge at lave universel screening, hvor man screener alle gravide kvinder, eller selektiv screening, hvor man kun screener kvinder, som har højere risiko for at have en hæmoglobinopati, fordi de kommer fra dele af verden, hvor hæmoglobinopati er relativt hyppig. Man kan dernæst vælge at screene kvinder, når de bliver gravide, og for udvalgte hæmoglobinopatier vælge at screene det nyfødte barn.

5.2.1 Organisationen i Storbritannien

I Storbritannien har man to screeningsstrategier:

- Undersøgelse af nyfødte for seglcelleanæmi og andre hæmoglobinopatier
- Undersøgelse af gravide kvinder for hæmoglobinopati.

5.2.1.1 Undersøgelse af alle nyfødte for seglcelleanæmi

Der fødes ca. 300 børn med seglcellesygdom i England om året (53). I England har man gennem ca. 20 år undersøgt alle nyfødte børn for seglcelleanæmi indenfor de første fem levedøgn i de geografiske områder i England, hvor prævalensen af hæmoglobinopatier er høj (54). Dette er gjort, fordi denne screeningsundersøgelse reducerer både sygelighed og dødelighed gennem de første fem leveår hos børn med seglcellesygdom (55). Undersøgelsen foretages ved en hæl-blodprøve samtidigt med, at barnet blandt andet undersøges for Følling's syge og medfødt lavt stofskifte. Analyseringen af disse prøver foregår på få centraliserede, højt specialiserede laboratorier, som foretager 25.000-50.000 analyser pr. år. Analyseringen foretages med teknikker, hvormed man kan identificere de almindeligste kliniske relevante hæmoglobinopatier. Det vil sige, at udover seglcelleanæmi, vil alvorlige sygdomme som β -talassæmi major og intermedia samt hæmoglobin E/ β -talassæmi og hæmoglobin H sygdom også blive diagnosticeret tidligt i barnets liv (53).

Baggrunden for denne hæmoglobinopatiscreening er, at man ønsker at identificere børnene tidligt, da tidlig mortalitet kan være høj. Med hensyn til seglcelleanæmi drejer det sig især om infektioner og milt-skader. De børn, som viser sig at have seglcelleanæmi, indgår efterfølgende i et "comprehensive care programme", hvor de får forebyggende behandling med penicillin, vaccineres mod pneumokokker (56), og forældrene uddannes i håndtering af sygdomstegn (57). Screeningsprogrammet introduceres nu i hele

England (53), og foretages således ikke kun i områder med høj prævalens af hæmoglobinopati.

Denne screeningsprocedure kan være relevant i England, hvor prævalensen af seglcelleanæmi i nogle områder er relativt høj, men i Danmark er incidensen af nyfødte med seglcelleanæmi så lav (19), at man både i Århus- og Københavnsområdet har vurderet, at det på nuværende tidspunkt ikke vil være relevant i Danmark.

5.2.1.2 *Undersøgelse af gravide for hæmoglobinopati*

Formålet med at undersøge gravide for hæmoglobinopati er at identificere graviditeter, hvor der er risiko for et sygt foster. Denne viden kan danne et informeret grundlag, som de kommende forældre kan bruge til at tage stilling til, om de ønsker prænatal diagnostik og eventuel afbrydelse af svangerskabet eller ønsker at få det syge barn.

I England undersøges alle gravide kvinder (universel screening) for seglcelleanæmi og talassæmi i områder med høj prævalens af hæmoglobinopatier. Høj-prævalensområder defineres som områder, hvor prævalensen af børn født med seglcellesygdom er højere end 1,5 pr. 10.000 graviditeter (58). I områder med lav prævalens af hæmoglobinopatier undersøges kun kvinder, som er i høj risiko på baggrund af etnisk oprindelse (selektiv screening) (53, 58).

I høj-prævalensområderne analyseres ved første blodprøve MCV og middelcellehæmoglobin, og kvantiteterne af hæmoglobin A2 og hæmoglobin F bestemmes (7, 59). Hvis HPLC benyttes, undersøges samtidigt for de øvrige relevante hæmoglobinvarianter (Hb S, Hb C, Hb D-Punjab, Hb O-Arab og Hb E). I lav-prævalensområderne kan der udføres en minimums screeningsstrategi ved undersøgelse for talassæmi, hvor der kun udføres HPLC til undersøgelse af hæmoglobinvarianter, hvis middelcellehæmoglobin er nedsat (58).

Hvis både den kommende moder og fader er bærere af en hæmoglobinopati, tilbydes prænatal diagnostik med molekylærgenetisk undersøgelse af moderkageprøve fra graviditetsuge 10, som fostervandsprøve fra graviditetsuge 15 eller som føtal blodprøve fra uge 16-18.

Den initiale screeningsundersøgelse (fx HPLC) udføres lokalt, men der er tre laboratorier, som varetager de molekylærgenetiske analyser og den prænatale diagnostik af hæmoglobinopatier. De udfører ca. 300 prænatale diagnostiske undersøgelser om året (53). Retningslinjer for, hvornår disse undersøgelser skal udføres, kan læses af brugerne på hjemmesiden for NHS Sickle Cell and *Thalassaemia Screening Programme* (<http://www.kcl-phs.org.uk/haemscreening>). Her er ligeledes retningslinjer for rådgivning og uddannelse af forældre til børn med hæmoglobinopati-sygdom.

Både screeningsprogrammet af de nyfødte og af de gravide understøttes af to økonomiske analyser, som konkluderede, at strategierne var cost-effective (60, 61), jævnfør kapitel 6 om økonomi.

5.2.2 **Organisationen i Københavnsområdet**

Siden 1995 er der i det tidligere Københavns Amt foretaget screening af gravide indvandrere (2). Der er dog aldrig publiceret en MTV af dette screeningsprogram.

Diagnostikken af hæmoglobinopati foretages dels på Medicinsk Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, hvor Københavns Amts Videncenter for Hæmoglobin-

sygdomme er etableret (62) og dels på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet. Opsporingen af de gravide indvandrere foregår hos de praktiserende læger, og informationen til de praktiserende læger ligger på internettet i Klinik Nyt www.sundhed.dk (tidligere via www.plika.dk).

Videncenter for Hæmoglobinsygdomme foretager selektiv screening, idet de anbefaler screening af gravide kvinder, der kommer fra de dele af verden, hvor der er høj prævalens af hæmoglobinopati. Blodprøven sendes til Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL) sammen med to papir-rekvisitionssedler, hvoraf den ene er en speciel seddel til hæmoglobinopatiscreening, og hvorpå kvindens oprindelsesland anføres. Hvis kvinden er fra de dele af verden, hvor talassæmi er hyppig, analyserer KPLL først MCV, og kun hvis den er nedsat (<78 fl.), sendes prøven til undersøgelse i laboratoriet på Herlev Hospital. Dog foretages der altid hæmoglobinopati-undersøgelse uanset MCV, hvis kvinden kommer fra et sted, hvor alvorlige hæmoglobinopati-varianter er hyppige (først og fremmest Det Indiske Kontinent, Sydøstasien og Afrika).

Hvis undersøgelsen viser, at kvinden er bærer af en hæmoglobinopati, kontakter læger fra hospitalet rekvirenten (om muligt telefonisk) med henblik på indkaldelse af den kommende fader. Hvis kvinden er anlægsbærer, får den praktiserende læge tilsendt en folder med information om sygdommen, som kan udleveres til kvinden samtidigt med svaret på undersøgelsen.

Hvis både den kommende moder og fader er bærer af en hæmoglobinopati, tilbydes prænatal diagnostik med molekylærgenetisk undersøgelse af moderkageprøve eller fostervandsprøve og efterfølgende rådgivning med henblik på eventuel afbrydelse af svangerskabet.

5.3 Implementering af screeningsprogrammet i det tidligere Århus amt

I det tidligere Århus Amt foregik undersøgelse for hæmoglobinopati, hos gravide indvandrere mere tilfældigt og dermed med risiko for, at tidspunktet for prænatal undersøgelse og mulighed for efterfølgende abort blev forpasset. Vi ønskede derfor at etablere et screeningsprogram med fokus på systematisk og tidlig opsporing og dernæst vurdere brugen af screeningsprogrammet.

Ved implementeringen af screeningsprogrammet er der overordnet to problemstillinger at tage højde for: Der er flere forskellige lægelige specialer involveret, og succesen af screeningsprogrammet afhænger af, hvor mange kvinder der deltager, og om kvinderne undersøges tidligt i graviditeten.

5.3.1 Interessenter

Sammensætningen af screeningsprogrammet blev besluttet i Vestdansk Hæmoglobino-paticenter med deltagelse af speciallæger indenfor hæmatologi, pædiatri, klinisk genetik, gynækologi-obstetrik, klinisk biokemi og praktiserende læger.

På baggrund af litteraturstudier og ud fra, hvad der logistisk var mest hensigtsmæssigt, besluttede denne gruppe, hvem der skulle screenes, og hvad screeningen skulle indebære. Implementeringen blev foretaget i et samarbejde mellem ovennævnte specialer.

Den største barriere for implementeringen viste sig at være hos de praktiserende læger. For det første var det nødvendigt, at de praktiserende læger brugte tid på at forholde sig til, hvem der eventuelt skulle screenes for hæmoglobinopati. Dernæst var informati-

onsproceduren til diskussion. Da blodprøven blev taget samtidigt med andre rutineprøver ved første svangreundersøgelse, skulle den praktiserende læge kun informere generelt om undersøgelse for forskellige sygdomme, men ikke informere specifikt om undersøgelse for hæmoglobinsygdom. Kvinden skulle kun informeres detaljeret, såfremt hun viste sig at være bærer af en hæmoglobinopati. Denne fremgangsmåde var i overensstemmelse med den praksis, som man i Københavnsområdet havde haft god erfaring med gennem knap ti år.

Det må dog bemærkes, at flere udenlandske studier har vist, at der er diskrepans mellem den information kvinderne ønsker at få gennem graviditeten, og så den information sundhedsprofessionelle giver dem vedrørende undersøgelse for hæmoglobinopati under graviditeten (63, 64).

Kvinderne tøver med at bede om information, fordi det i nogle kulturer kan virke upassende, og kvinderne er nervøse for, at det kan fremstå som manglende tillid til de sundhedsprofessionelle (63), og de kan være nervøse for at blive opfattet som besværlige (65). Endelig kan det være vanskeligt for kvinderne rent sprogligt at efterspørge informationen. Flere studier tyder på, at kvinderne ikke forventer at blive involveret i beslutningen, om prøven skal tages eller ej, men ønsker at være informeret om, at det gøres (50, 63). Vi valgte dog som nævnt at undlade at informere specifikt om hæmoglobinopati-sygdomme før blodprøvetagningen.

For at imødekomme de logistiske problemstillinger gjorde vi følgende:

- Skrev en overskuelig information med en klar angivelse af, hvem der skulle screenes (bilag 1)
- Rekvisitionsmuligheden blev fortrykt på den rekvisition, som lægerne i forvejen anvender ved første svangreundersøgelse
- Blodprøven skulle sendes samme sted hen som de øvrige blodprøver fra første svangreundersøgelse
- Der ville følge rådgivning med et abnormt svar.

5.3.2 Screeningsprogrammet

Med hensyn til hvem der skulle undersøges for hæmoglobinopati som led i screeningsprogrammet, anbefalede vi følgende på baggrund af anbefalinger anført i afsnittet *Teknologien*:

Ved første svangreundersøgelse undersøges den gravide kvinde for hæmoglobinopati, hvis en tidligere undersøgelse ikke foreligger, og hvis den gravide stammer fra: Afrika eller af afrikansk oprindelse, Middelhavslandene, Mellemøsten, Iran, Irak, Indien, Pakistan eller Sydøstasien.

For at begrænse antallet af analyser til fraktioneret hæmoglobin kunne vi vælge, at der for personer fra Middelhavslandene, Iran, Irak og Pakistan kun blev udført fraktioneret hæmoglobin, hvis MCV var under 78 fl. (59, 62), idet personer fra disse områder af verden primært har talassæmi, og MCV over 78 fl. udelukker med høj sandsynlighed talassæmi (62). Dette ville dog betyde, at kvinder fra Grækenland og Tyrkiet, hvor seglcellegenet også findes, ville blive overset. Grunden til, at vi ville bruge MCV-værdien frem for middelcellehæmoglobin, er, at læger i Danmark er mest fortrolige med MCV.

Da lægerne i det tidligere Århus Amt ikke kunne påføre oprindelsesland på rekvisitionen, ville det organisatorisk være vanskeligt for laboratoriet at inddrage oprindelsesland

i den initiale diagnostik. Derfor valgte vi at analysere fraktioneret hæmoglobin på alle indsendte screeningsprøver uanset MCV-værdien. Dette skyldes også, at den initiale HPLC-undersøgelse er relativt billig, at antallet af analyser til fraktioneret hæmoglobin er relativt beskedent, og at vi anså denne procedure for logistisk set at være enklere.

Ved screening for hæmoglobinopati blev HPLC-analyserne foretaget på Klinisk Biokemisk afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus. Som anført i *Teknologien* identificerer HPLC-analysen ikke alle α -talassæmier. Dette kunne have været imødekommet ved at inddrage MCV i fortolkningen, hvilket vi dog ikke gjorde i projektperioden. Dette medførte, at vi i projektperioden kan have overset kvinder, der måtte have α^0 . Dette udgør dog kun et meget beskedent antal, idet 3-8 % af indvandrerbefolkningen i Danmark har α -talassæmi, og omkring 16 % af disse har α^0 (20).

Hvis begge forældre ved HPLC-analysen viste sig at være bærere af en hæmoglobinopati, blev der udført molekylærgenetisk undersøgelse (Herlev Hospital) for at fastlægge de mutationer, som man ville skulle undersøge for i moderkageprøven.

Hvis begge forældre var anlægsbærere, blev betydningen af kombinationen af disse to hæmoglobinopatier vurderet. Hvis det drejede sig om en sygdomsfremkaldende homozygoti eller dobbelt heterozygoti, skulle parret tilbydes videre rådgivning af gynækolog og klinisk genetiker med henblik på stillingtagen til prænataldiagnostik og eventuelle konsekvenser af dette.

Da fostervandsundersøgelser først foretages relativt sent i graviditeten (graviditetsuge 15-16), skal et screeningsprogram stille mod, at moder og fader undersøges så tidligt, at den prænatale diagnostik foretages ved en moderkageundersøgelse, hvilket kan gøres fra graviditetsuge 9-10. I forbindelse med den genetiske rådgivning informeres også om muligheden for præimplantationsdiagnostik (ægsortering).

5.3.3 Rekvisition af analyse til undersøgelse for hæmoglobinopati

Vi skulle etablere en bestillingsvej, der var så enkel som mulig for de praktiserende læger.

Der var to typer af rekvisitionssedler, én fra det daværende Århus Amtssygehus og én fra Silkeborg Centralsygehus (det nuværende Regionshospital Silkeborg). Ved nyoptryk af disse rekvisitionssedler blev påført mulighed for at rekvirere "Fraktioneret hæmoglobin, screen. af gravide" i samme felt, hvor de øvrige blodprøver ved første svangreundersøgelse blev rekvireret. Disse nye rekvisitionssedler blev trykt juni 2004, men da de praktiserende læger skifter rekvisitionssedlerne løbende, kan vi ikke regne med, at de er taget i brug før 2005. Derfor starter dataopgørelsen først pr. 1. januar 2005.

Da det i løbet af 2005 og fremefter blev mere almindeligt, at de praktiserende læger rekvirerede prøverne elektronisk, blev rekvisitionsmuligheden også anført i det elektroniske rekvisitionssystem, *webreq*, primo 2005.

5.3.4 Svar på undersøgelse for hæmoglobinopati

Svaret på undersøgelsen fraktioneret hæmoglobin afgives elektronisk til rekvirenten. De forskellige hæmoglobinfraktioner angives og er fulgt af en skriftlig kommentar. Hvis undersøgelsen er normal, står der blot "normal". Hvis den gravide kvinde er anlægsbærer for en hæmoglobinopati, står der fx ved heterozygoti for β -talassæmi: "Resultatet foreneligt med beta-talassæmia minor (HbA2 er forhøjet, og den normale Hb-fraktion, HbA0, er oftest nedsat). Oftest ses microcytose (EMV < 70 fl), men patienten er i reglen

asymptomatisk. Der kan ses let anæmi og let hæmolyse. Ved graviditet bør barnefader undersøges. DNA konfirmation kan evt. foretages hvis klinisk relevant”.

Hvis kvinden var bærer af en hæmoglobinopati, ringede en læge fra Klinisk Biokemisk Afdeling til rekvirenten for at diskutere eventuel indikation for undersøgelse af ægtefællen. Hvis den kommende fader var fra et hæmoglobinopati-område, skulle faderen tilbydes undersøgelse. Hvis ægteparret havde samme læge tog den praktiserende læge direkte kontakt til manden, men hvis manden havde en anden praktiserende læge, tog kvindens praktiserende læge kontakt til den gravide kvinde og informerede om resultatet og om, at den kommende fader skulle undersøges. Hvis den kommende fader ikke var anlægsbærer, blev svaret sendt elektronisk, men hvis den kommende fader også var anlægsbærer, ringede en læge fra Klinisk Biokemisk Afdeling til kvindens og eventuelt mandens praktiserende læge og orienterede om svaret og aftalte det videre forløb.

Hvis begge forældre var anlægsbærere, blev blodprøverne sendt videre til Medicinsk Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, med henblik på molekulærgenetisk diagnostik. Svaret på denne undersøgelse blev sendt til Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, som videreformidlede det til den praktiserende læge med rådgivning om den kliniske betydning og eventuelle videre konsekvenser.

5.3.5 Det tidsmæssige forløb

Analysen fraktioneret hæmoglobin udføres 1-2 gange om ugen på Århus Sygehus. Hvis der skulle foretages molekulærgenetiske undersøgelser på Herlev Hospital på forældrenes blodprøver, er svartiden ca. en uge. Hvis der skulle foretages molekulærgenetisk undersøgelse af væv fra moderkagen, er der yderligere ca. en uges svartid på denne undersøgelse. Det vil sige, at alene udredningen kan hurtigst gøres på 3-4 uger, og der til skal lægges tid til rådgivning og beslutning hos forældrene. Dette forløb fordrer, at kvinden kommer tidligt til første svangreundersøgelse, hvis forældrene skal nå at beslutte sig for abort inden udgangen af graviditetsuge 12.

5.3.6 Information om screeningsprogrammet

Vi publicerede Klinisk Info ”Undersøgelse af gravide indvandrere for hæmoglobinopati” (bilag 1), som blev sendt ud med bladet Medicus i november 2004 til alle læger i det tidligere Århus Amt. Klinisk Info var derudover tilgængeligt på www.sundhed.dk fra 4. december 2004.

Koordinatorerne fra almen praksis havde ansvaret for videreformidlingen til amtets øvrige praktiserende læger via fyraftensmøder. Derudover informerede praksiskoordinatoreren Århus Amts fødeplanudvalg, hvor anbefalinger med hensyn til svangreomsorg blev kortlagt i samarbejde mellem praktiserende læger, jordemødre, fødselsafdelinger og kommunernes sundhedsplejeordninger.

Vi havde derudover planlagt at bruge de decentrale netværk (bilag 2) og derigennem give information til jordemødre, sundhedsplejersker og etniske minoriteter. Efter flere samtaler med relevante parter blev det klart, at problematikken omkring hæmoglobinopati i disse netværk var marginal i forhold til de øvrige forhold, som de arbejder med. Vi afstod derfor fra videre struktureret information og undervisning af disse grupper og valgte at fokusere på samarbejdet med de praktiserende læger.

5.3.7 Anvendelse af screeningsprogrammet

Ifølge oplysninger fra Statistikbanken, Danmarks Statistik, er det tidligere Århus Amt sammenligneligt med Københavns Amt med hensyn til befolkningsstørrelse og -sam-

mensætning. Vi antog derfor, at prævalensen af hæmoglobinopati blandt indvandrere ville være omkring 3 % i det tidligere Århus Amt. Vi vidste ved projektperiodens start ikke noget sikkert om, hvilken incidens af nyfødte homozygote børn, vi kunne forvente.

Der blev i den tre-årige projektperiode udført i alt 1.662 fraktioneret hæmoglobinanalyser med HPLC. Prævalensen af hæmoglobinopatier var 10 % blandt alle de undersøgte. Ud af de 1.662 fraktioneret hæmoglobin blev 792 (48 %) rekvireret som "Frakt. Hemoglobin, screen af gravide". Blandt dem, hvor analysen "Frakt. Hemoglobin, screen af gravide" var rekvireret, var prævalensen af hæmoglobinopati 1,6 %. Så vidt vi kunne se, var ingen af de diagnosticerede kvinder undersøgt før. Kun én af de kvinder, der var bærer af en hæmoglobinopati, skulle have barnet sammen med en mand, der også var bærer. Det drejede sig dog om en hæmoglobinopati, der i homozygot form ikke ville være sygdomsfremkaldende, og parret fik derfor ikke tilbudt moderkageundersøgelse.

Til evaluering af lægers brug af screeningsprogrammet foretog vi en mere detaljeret opgørelse af rekviritioner fra 2006. 2006 blev valgt, da screeningsprogrammet på det tidspunkt havde været fuldt implementeret i et år.

Der blev i 2006 rekvireret 321 "Fraktioneret hæmoglobin, screen. af gravide" i det tidligere Århus Amt, hvoraf de fem var fejlrekviritioner på mænd. De øvrige 316 fordelte sig således:

Tabel 5.1 Rekvireret fraktioneret hæmoglobin screening

Gravide	Indvandrere		Total
	+	-	
+	198	85	283
-	24	9	33
Total	222	94	316

Som det fremgår af tabel 5.1, var 222 (70 %) af de undersøgte kvinder indvandrere. 90 % af de undersøgte kvinder var gravide, og samlet var 63 % af de testede gravide indvandrere.

I 2006 fødte i alt 6.180 kvinder i det tidligere Århus Amt på henholdsvis Randers Centralsygehus, Silkeborg Centralsygehus og Skejby Sygehus (www.dst.dk). 8,3 % af de kvinder, der føder i Danmark, kommer fra lande, hvor hæmoglobinopati er hyppig (19). Da prævalensen af fødende indvandrere i det tidligere Århus Amt er højere end landsgennemsnittet, anslog vi, at det i det tidligere Århus Amt drejede sig om ca. 10 % af fødslerne. Det vil sige, at omkring 618 kvinder skulle have været screenet, og som et groft skøn kan vi således anslå, at der kun blev undersøgt ca. 32 % af de kvinder, hvor der var indikation for at foretage undersøgelsen. Nogle af disse kvinder vil dog være diagnosticeret i forvejen.

I projektperioden blev der ikke født børn med alvorlig hæmoglobinopati-sygdom i det tidligere Århus Amt eller i det nuværende Region Midtjylland. Der var i projektperioden knyttet otte børn med hæmoglobinopati-sygdomme til Børneafdelingen på Skejby, som dækker et område svarende til Region Midtjylland med hensyn til disse sygdomme. Fem af disse børn var født i Danmark, og de resterende tre børn var flyttet hertil med deres forældre og ville således ikke være blevet diagnosticeret i et screeningsprogram.

Man kan ikke udelukke, at der er fostre, som er døde uden, at man vidste, at det var på grund af hæmoglobinsygdom. Efter at der er indført screening i Københavnsområdet, gennemføres omkring to provokerede aborter årligt efter, at moderkageundersøgelsen eller fostervandsprøven har vist, at fosteret var homozygot for en hæmoglobinopati (personlig meddelelse).

5.4 Fordele og ulemper ved de forskellige organisatoriske modeller

Valget i England med at undersøge alle nyfødte for seglcelleanæmi kan være en fordel, da tidlig behandling og rådgivning af forældrene kan iværksættes. Da incidensen af seglcelleanæmi i Danmark er meget lav (14), vil det dog ikke være relevant at foretage screening af alle nyfødte for seglcellesygdom i Danmark.

Universel screening af gravide, som det gøres i de områder af England, hvor prævalensen er høj, har den fordel, at man ikke overser nogen, og den praktiserende læge skal ikke forholde sig til, om undersøgelsen er relevant. I Danmark ville denne strategi dog ikke være hensigtsmæssig på grund af den forholdsmæssigt lavere prævalens af gravide indvandrere.

I Danmark er det relevant at lave selektiv screening af gravide indvandrere, hvor man således kun undersøger gravide kvinder, der kommer fra områder i verden, hvor hæmoglobinopati er hyppig. Dette svarer til den strategi, som vi i projektperioden havde i det tidligere Århus Amt, og svarer til den model man har i København og i England i de områder, hvor prævalensen af hæmoglobinopati er lav (under 1,5 pr. 10.000 fødsler). Ulempen ved denne strategi er, at man risikerer at overse nogle kvinder, og at den kræver aktiv stillingtagen af den praktiserende læge. Dernæst foretages undersøgelsen på et tidspunkt, hvor kvinden er tidsmæssigt presset på grund af graviditeten. Et alternativ kunne være at undersøge alle indvandrerkvinder tidligere i deres liv, før en eventuel graviditet indtræder.

Med hensyn til logistikken omkring diagnostik af hæmoglobinopati bruges der i alle modeller en første undersøgelse med HPLC og eventuelt inddragelse af MCV. Den første analyse fraktioneret hæmoglobin, som udføres med HPLC, er i England og i Danmark tilgængelig på flere større laboratorier.

Fordelen ved Københavner-modellen er, at der på rekvisitionen påføres oprindelsesland, og MCV inddrages altid i fortolkningen. Risikoen for at overse en hæmoglobinopati er dermed meget lille. Der er dog en ganske lille risiko for, at kvinder med seglcelletræk, som kommer fra et talassæmi-område, bliver overset, hvis hun ikke har MCV under 78 fl. Ulempen ved Københavner-modellen er derudover, at både KPLL og laboratoriet på Herlev Hospital eller på Rigshospitalet skal inddrages i processen hver gang.

I Århus-modellen sendes blodprøven kun til ét laboratorium, hvor begge analyser (fraktioneret hæmoglobin og MCV) kan udføres med det samme. En ulempe ved Århus-modellen var, at vi i projektperioden ikke medtog MCV i fortolkningen og dermed ville overse α^0 -talassæmi.

De molekylærgenetiske undersøgelser er i England centraliseret på tre laboratorier og i Danmark centraliseret på Medicinsk Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, og Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, som godt kan honorere det krav til antal molekylærgenetiske undersøgelser, der måtte være i Danmark. Centraliseringen af de

molekylærgenetiske undersøgelser vurderes som hensigtsmæssig af teknologiske årsager og af hensyn til samling af den faglige ekspertise.

5.5 Kapitelsammenfatning

Vi fandt en prævalens af hæmoglobinopatii på 10 % blandt alle undersøgte, hvilket er relativt højt. Dette kan blandt andet skyldes, at der ikke var tale om befolkningscreening men undersøgelse af personer, der selv har søgt læge.

Prævalensen blandt screenede gravide indvandrere var betydeligt lavere på knap 2 %. Som det fremgår af opgørelsen af data fra 2006, skyldes dette delvist, at analysen fraktioneret hæmoglobin hos nogle patienter har været en fejlrekvisition på danske patienter, hvilket fører til en under-estimering af prævalensen. I det, der nu svarer til Region Midtjylland, blev der i projektperioden ikke diagnosticeret eller født børn, der var homozygote for en hæmoglobinopati.

Vi har i forbindelse med dette MTV-projekt udviklet en model, som kan implementeres andre steder i Danmark.

Modellen indebærer selektiv screening af gravide indvandrere af relevant etnisk oprindelse. Blodprøven tages ved første svangreundersøgelse hos den praktiserende læge og sendes sammen med de øvrige blodprøver fra første svangreundersøgelse. Analysering af fraktioneret hæmoglobin og MCV foretages om muligt på det lokale laboratorium, såfremt den rådgivningsmæssige ekspertise er til stede. De eventuelle videre molekulærgenetiske undersøgelser foretages på Herlev Hospital. På grund af tidspresset er det vigtigt, at arbejdet foretages i tæt samarbejde mellem almen praksis og klinisk biokemi.

Fra et organisatorisk perspektiv peger MTV'en på følgende problemstillinger:

- Implementeringen i det tidligere Århus Amt var ikke optimal, idet kun ca. en tredjedel af de kvinder, der burde undersøges, blev undersøgt. Dernæst var nogle rekvisitioner irrelevante (mænd, etnisk danske kvinder). MTV'en efterlader således spørgsmålet om, hvordan screeningsprogrammet implementeres bedre i almen praksis.
- Hvordan kan informationsproceduren håndteres mest hensigtsmæssigt i forhold til kvinden og den tid, der er afsat til første svangreundersøgelse? Det kunne herunder være relevant at foretage en analyse af kompetenceudviklingen i primærsektoren.
- Det er en udfordring at planlægge organisationen, så alle relevante undersøgelser kan være udført inden udgangen af graviditetsuge 12.

6 Økonomien

6.1 Metode

I dette kapitel beskrives de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved indførelse af screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati i Danmark.

I afsnit 6.2-6.4 gennemgås publicerede sundhedsøkonomiske analyser af prænatal screening for hæmoglobinopati. En sundhedsøkonomisk analyse er en komparativ analyse af omkostninger og sundhedsgevinster ved to eller flere alternative interventioner. Formålet med sundhedsøkonomiske analyser er at vurdere, om en given ny intervention repræsenterer 'good value for money'. Økonomiske analyser er normalt meget kontekstafhængige, men i visse tilfælde kan resultater eller delresultater generaliseres til andre lande (10).

I afsnit 6.5 foretages beregninger af de driftsøkonomiske konsekvenser ved indførelse af screening af gravide for hæmoglobinopati i Danmark. Beregningerne tager udgangspunkt i erfaringerne fra den øvrige del af MTV-projektet i det tidligere Århus Amt. Endvidere foretages en journalgennemgang af børn med hæmoglobinopati i Region Midtjylland. Både de driftsøkonomiske beregninger og journalgennemgangen sammenlignes med tilsvarende resultater fra den internationale litteratur for at vurdere, i hvilken grad ressourceforbrug og omkostninger i Danmark svarer til de udenlandske erfaringer og resultater.

I afsnit 6.6 konkluderes på baggrund af litteraturgennemgang og de økonomiske beregninger.

6.1.1 Litteraturgennemgang

I 1999 og 2000 udkom to rapporter om screening for hæmoglobinopati fra det engelske MTV program, det såkaldte *NHS R&D HTA Programme* (60, 61). Dette var henholdsvis et evidensbaseret modelstudie og systematisk review suppleret med økonomiske analyser af screeningsprogrammet ved *Central Middlesex Hospital* i Brent.

Den første rapport indeholdt desuden en gennemgang af sundhedsøkonomiske analyser af screening for hæmoglobinopati publiceret i internationale peer reviewed tidsskrifter i tiden indtil august 1997. I nærværende MTV er søgestrategien tilrettet således, at der udelukkende er søgt efter nye sundhedsøkonomiske analyser udført i tiden efter søgeperioden i den engelske rapport.

Søgningen efter litteratur i denne MTV dækker således perioden fra august 1997 til og med august 2008. Der er søgt i databaserne Cochrane, PubMed og NHSEED. Som søgeord er valgt *cost* AND screening** kombineret med *haemoglobin**, *(sickle cell)* eller *thalassaemia**. Artikler og MTV-rapporter er efterfølgende udvalgt på baggrund af titler, og litteraturlisterne i de udvalgte referencer er gennemgået for at identificere yderligere relevant litteratur. Endvidere er kliniske eksperter rådført om eventuelle nyere centrale studier.

Resultatet af søgningen var, at fire referencer blev udvalgt (60, 61, 66, 67). På grund af det beskedne antal studier på området gennemgås hvert enkelt kort nedenfor. Ligeledes præsenteres i bilag 3 en oversigtstabel med resultatet fra gennemgangen af de udvalgte økonomiske studier i henhold til retningslinjerne i MTV-metodehåndbogen. Det skal bemærkes at to *cost-effectiveness* analyser blev frasorteret som værende irrelevante på

grund af geografi. Det drejer sig henholdsvis om et studie fra Hong Kong (68) og et fra Israel (69).

6.2 Det engelske modelstudie af hæmoglobinopatiscreening

Den første engelske MTV-rapport fra 1999 er en 186 sider lang afrapportering af et meget omfattende og grundigt modelstudie af de kliniske og økonomiske konsekvenser af forskellige strategier for screening i de 170 sundhedsdistrikter i England (60). Formålet med studiet var at undersøge effektivitet og omkostningseffektivitet ved selektiv og universel screening for hæmoglobinopati med henblik på rådgivning ved tilrettelæggelsen af den fremtidige screeningsindsats i England.

Modellen blev konstrueret på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang, hvor blandt andet de sundhedsøkonomiske studier om screening for hæmoglobinopati blev identificeret. Kun to af i alt ni udvalgte studier omhandlede screening af gravide. Dels et mindre fransk studie og dels et engelsk studie af screening for talassæmi. Begge studier konkluderede, at selektiv screening er omkostningseffektiv i forhold til universel screening, men studierne var for små og lokale til at kunne generaliseres til hele det engelske samfund.

Der blev derfor opbygget en detaljeret sundhedsøkonomisk model til prædiktions af omkostninger og outcome i hypotetiske populationer med enhver mulig etnisk fordeling. Forekomsten af hæmoglobinopati i England er meget varierende med lav-prævalensområder som Western Isles med 0,036 forventede homozygote fostre pr. 10.000 gravide og høj-prævalensområder som South East London med 29,8 pr. 10.000 gravide. Da tal for befolkningssammensætning og prævalens samtidig er præget af usikkerhed og forandring, er fordelingen ved at lave en model, at en lang række 'hvad nu hvis' følsomhedsanalyser kunne udføres.

Modellen blev opbygget som et beslutningstræ, hvor hver eneste parameter blev estimeret ud fra evidensbaserede principper; det vil sige primært ud fra litteraturen eller ud fra registre og bedste ekspertskøn. Der blev sondret mellem forskellige fremgangsmåder i laboratorierne samt forskellige typer af laboratorier med mere eller mindre specialiseret udstyr og *knowhow*. Som mål for outcome blev sondret mellem forebyggelse af homozygote børn og forebyggelse af *uønskede* homozygote børn efter informeret valg om afbrydelse af svangerskab. Erfaringerne fra England var dengang, at kun omkring hver fjerde tog imod tilbuddet om afbrydelse af svangerskab.

Modellen blev afgrænset til et sundhedssektorperspektiv. Omkostningerne for screeningsprogrammet blev opgjort i fire hovedgrupper, henholdsvis omkostninger ved laboratorietests, diagnostik af fostre, afbrydelse af svangerskab og rådgivning/uddannelse. I alt blev omkostninger ved et universelt screeningsprogram for gravide kvinder opgjort til mellem £35.000 og £145.000 pr. 10.000 gravide afhængig af prævalensen.

Omkostningerne pr. homozygot barn blev opgjort ud fra antagelser om fremtidigt behov for behandling og pleje, jævnfør daværende prognoser for gennemsnitlig levetid og behandlingsregime for forskellige typer af hæmoglobinopati. Livstidsomkostninger for et barn med β -talassæmi blev estimeret til £490.000 (ikke-diskonteret) og £123.000 diskonteret med 6 % pr. år med en forventet levetid på 60 år. Livstidsomkostninger for seglcelleanæmi var £173.000 eller £52.000 henholdsvis udiskonteret og diskonteret.

En særlig indsats blev gjort for at identificere en aktuel betalingsvilje ud fra tidligere publicerede studier om prænatal og neonatal screening for hæmoglobinopati. På baggrund af litteraturen fastsattes en baseline tærskelværdi til analyseformål på £100.000 (mellem £50.000 og £150.000 pr. informeret valg og mellem £50.000 og £300.000 pr. undgået homozygot barn).

Konklusionen i rapporten var en klar støtte til de daværende engelske retningslinjer om selektiv prænatal hæmoglobinopati screening af gravide kvinder med risiko for at få et barn, der er homozygot.

I alle distrikter blev selektiv screening beregnet til at være omkostningseffektivt sammenlignet med ingen screening. I ingen distrikter kunne universel screening af alle gravide anbefales, såfremt målet med screening var at undgå fødsel af homozygote børn. Såfremt målet med et screeningsprogram var at forhindre fødsel af homozygote børn, kunne det altid bedre betale sig at forbedre effektiviteten af et selektivt screeningsprogram end at indføre universel screening af alle gravide. Såfremt målet med et screeningsprogram var at tilbyde gravide et informeret valg og tilbud om afbrydelse af svangerskab, kunne universel screening dog være omkostningseffektivt i 15 af 170 distrikter afhængig af hvor mange par, der tog imod tilbuddet om abort. Kendetegnende for disse distrikter var, at mere end 15 % af befolkningen var af anden etnisk baggrund.

Rapporten giver desværre ingen klare retningslinjer for, hvornår man i lokale områder – som fx de danske regioner – bør begynde at overveje at indføre screening frem for ingen screening. Beslutningssituationen i England var dengang ikke, hvorvidt screening overhovedet skulle indføres, men om dette skulle være selektivt eller universelt.

Det konkluderes imidlertid i rapporten, at hverken neonatal eller prænatal screening af nordeuropæiske gravide kvinder eller nyfødte børn er omkostningseffektivt, selv under ekstreme antagelser om prævalens af seglcellesygdom eller omfanget af blandede ægteskaber. Rationalet for screening er derfor antagelsen om en højere prævalens blandt etniske minoriteter.

Rapportens faglige kvalitet er høj, og resultaterne er siden hen publiceret i internationale tidsskrifter. Begrænsningerne ligger primært i studiets afgrænsning til et sundhedssektorperspektiv og økonomiske (omkostningseffektivitets) værdier som grundlag for anbefaling.

De økonomiske beregninger medtager således ikke omkostninger uden for sundhedssektoren, fx omkostninger for sociale myndigheder og for familier med homozygote børn. Såfremt disse omkostninger blev medregnet, ville resultatet formentlig yderligere forstærke argumentet for screening og muligvis gøre universel screening omkostningseffektivt i flere distrikter.

Økonomiske beslutningskriterier om *'value for money'* tager ikke højde for andre kriterier som fx ulighed i sundhed. Det anføres derfor i rapporten, at ulighed kunne være et argument for indførelse af universel screening. I en situation uden screening for hæmoglobinopati vil der mangle et tilbud til de relevante etniske minoriteter. I en situation med selektiv screening vil etniske minoriteter i høj-prævalensområder modtage et tilbud, som minoriteter i lav-prævalensområder ikke vil modtage.

Endelig er det værd at bemærke, at de engelske beregninger i modellen er foretaget under antagelse om en samtidig neonatal screening ved hælprøve på nyfødte børn.

Dette kan have betydning for valg af teknik og apparatur i laboratoriet og herved påvirke omkostninger og effektivitet (70).

6.3 Erfaringerne fra screeningsprogrammet i Brent

Den anden engelske MTV-rapport fra 2000 er opbygget som et review af den kliniske litteratur og indeholder en gennemgang af den aktuelle evidens om sygdomsprævalens samt effektivitet og sikkerhed ved screening for hæmoglobinopati (61). I tillæg hertil er udført en sundhedsøkonomisk analyse af prænatal og neonatal screening baseret på de empiriske erfaringer med screening på *Central Middlesex Hospital* af gravide i Brent (ca. 250.000 indbyggere).

Screeningsprogrammet på *Central Middlesex Hospital* var det første sted i England, hvor man screenede gravide kvinder for hæmoglobinopati. Siden 1985 blev alle gravide rutinemæssigt undersøgt for varianter af hæmoglobinopati gennem blodprøver analyseret ved det hæmatologiske laboratorium på hospitalet. Samtidig blev en lang række oplysninger om patienter og ressourceforbrug registreret. Gennem perioden frem til 1995 blev mere end 20.000 gravide kvinder screenet, og samlet set blev 8,3 % testet positive som bærere af hæmoglobinopati. Samtidig med opbygningen af ekspertise i laboratorium og organisation blev programmer for undervisning og rådgivning af familier udviklet.

De økonomiske beregninger er foretaget ud fra et sundhedssektorperspektiv indeholdende både laboratorie- og uddannelses/rådgivningsomkostninger. Laboratorieomkostningerne for prænatal screening blev opgjort i faste og variable omkostninger inklusiv overhead. Angivet i 1995-priser blev identifikation af hæmoglobinopati hos moderen beregnet til £209, og identifikation af et foster i 25 % risiko (det vil sige før prænatal diagnose) var £2.455. Dette tal tolkes i rapporten som prisen for at give et par et informeret valg (dog uden omkostninger for den endelige diagnose ved moderkageprøve).

Omkostningerne pr. sygt barn blev vurderet på baggrund af litteraturen og skønnet til ca. £5.000 pr. år. pr. barn med seglcellesygdom (og middellevetid på 44 år). Omkostningerne pr. år. pr. barn med talassæmi blev skønnet til ca. £8.150 (og middellevetid på 41 år). Med en diskonteringsrente på 6 % blev livstidsomkostninger pr. barn med seglcellesygdom opgjort til £77.000 i nutidskroner og £123.000 pr. barn med talassæmi, altså nogenlunde tilsvarende resultatet i den anden engelske MTV.

Med udgangspunkt i studieåret 1995 blev der fundet 12 graviditeter med 25 % risiko svarende til forventet tre tilfælde ud af 2.101 screeninger af gravide det pågældende år (ca. 1,4 promille). Erfaringerne fra programmet de foregående år var, at der var ca. tre gange så mange med seglcellesygdom som talassæmi. Kun i 10 % af tilfældene, hvor der var konstateret 25 % risiko for seglcellesygdom, valgte kvinden at få foretaget abort, hvorimod dette skete i 95 % af tilfældene, hvis der var tale om talassæmi.

På denne baggrund blev der beregnet en nettobesparelse for sundhedsområdet i Brent pr. år i størrelsesordenen £105.292, hvilket langt oversteg de samlede omkostninger for det prænatale screeningsprogram opgjort til £29.455 pr. år, inklusiv faste omkostninger og overhead. Programmet blev derfor konkluderet til at være omkostningseffektivt.

I en supplerende *oneway*-følsomhedsanalyse beregnedes nettobesparelserne under forskellige antagelser om prævalens, men med samme forudsætninger om omkostninger og effektivitet som for året 1995. Det demonstreredes, at universel prænatal screening

kunne være selvfinansierende i populationer, hvor blot 2,5 % af befolkningen havde den relevante etniske oprindelse, og helt ned til 1 % hvis mindst 25 % af bærerne var bærere af talassæmi.

Rapporten fremhæver to usikkerhedsfaktorer, som fremtidig forskning burde sætte fokus på. Andelen af par, som valgte abort, var opgjort ud fra et lille antal og kunne derfor være præget af tilfældighed. Samtidig kendtes livstidsomkostningerne for patienter med hæmoglobinopati kun med stor usikkerhed, fordi behandlingsformerne udvikledes over tid, og middellevetiden var stigende.

Den væsentligste begrænsning i studiet er, at de detaljerede beregninger alene er foretaget for et enkelt år (1995) til trods for, at programmet havde kørt igennem mange år. Dette betyder, at usikkerheden i beregningerne af omkostninger pr. fund må forventes at være betragtelig. Et *piggy-back* studie giver mulighed for at udnytte patientspecifikke data på både omkostninger og outcome til at estimere usikkerhedsintervaller ud fra statistisk metode, men dette er ikke gjort. Eftersom beregningerne alene er foretaget for universel screening gives heller ingen grundlag for at vurdere, om selektiv screening er mere omkostningseffektiv.

6.4 Anden relevant økonomisk litteratur

De meget klare konklusioner fra de to engelske MTV-rapporter har sandsynligvis haft den betydning, at der kun er publiceret meget få sundhedsøkonomiske undersøgelser siden hen. Den nationale screeningskomite i England besluttede kort efter at indføre screening af alle gravide startende med høj-prævalensområderne. I mange lokaldistrikter var der i forvejen neonatal screening for hæmoglobinopati.

Nedenfor gennemgås kortfattet to andre studier, som er skønnet relevante i denne sammenhæng. Et studie af Phelan et al., der udkom på samme tid som MTV-rapporterne, omhandler prænatal screening i to multietniske områder i London (66). I alt 2.000 på hinanden følgende gravide kvinder blev screenet, og blodprøver blev analyseret på to forskellige laboratorier (1.000 i hvert laboratorium). Formålet var at undersøge omkostninger og potentielle *benefits* ved forskellige fremgangsmåder i laboratoriet. Med hensyn til screening kan man således vælge enten:

- 1) At analysere MCV og/eller middelcellehæmoglobin først hos kvinder fra områder, hvor talassæmi er hyppig (Middelhavslandene, Iran, Irak og dele af Mellemøsten), og kun analysere fraktioneret hæmoglobin med HPLC, hvis MCV er < 78 fl. (62).
- 2) At analysere MCV og/eller middelcellehæmoglobin *samtidigt* med fraktioneret hæmoglobin ved hjælp af HPLC.

I sammenligningen af de to fremgangsmåder fandt man, at omkostningerne stort set var ens, fordi de ekstra omkostninger, man bruger på ekstra HPLC-analyser ved fremgangsmåde nummer to, spares i arbejdskraft sammenlignet med to-steps-proceduren med bestemmelse af MCV og/eller middelcellehæmoglobin først.

Det kunne ikke påvises, at den ene fremgangsmåde var bedre end den anden, da der ikke var signifikant forskel på antal fund mellem laboratorierne, men fremgangsmåde nummer to kunne i visse tilfælde muliggøre en mere sikker diagnose. Konklusionen på studiet blev således, at HPLC analyse kunne inkluderes omkostningsneutralt i screeningsprogrammet med potentielle fordele.

Et studie af Lanzkron. et al fra 2006 omhandler omkostninger for patienter med seglcellesygdom i staten Maryland i USA (67). Studiet er en registerbaseret opgørelse af udviklingen i de gennemsnitlige sygehusomkostninger for henholdsvis børn og voksne med seglcellesygdom fra 1995 til 2003. Lanzkron et al. finder, at omkostningerne er steget (opgjort i 1995-priser korrigeret for inflation) over perioden med en faktor 1,6 for voksne og 1,4 for børn. Selvom den gennemsnitlige indlæggelsestid for de omkring 1.500 patienter pr. år faldt fra 6,2 til 5,0 dage, var antallet af indlæggelser pr. patient steget. Desuden var omkostningerne skævt fordelt, således at en fjerdedel af patienterne var ansvarlige for over 60 % af omkostningerne. Som mulige årsager angiver forfatterne, at en voksende del af patienterne nu behandles med Hydroxyurea, lever længere og bliver indlagt for andre komplikationer i forbindelse med deres sygdom end tidligere.

Resultatet er interessant set i lyset af, at tallene i MTV-rapporterne fra England er opgjort i henholdsvis pris-niveau 1995 og 1997, og derfor kan være en undervurdering af omkostningerne. De stigende behandlingsomkostninger for patienter med hæmoglobinopati gennem de seneste år betyder formentlig, at screening er blevet mere omkostningseffektiv.

6.5 Omkostninger ved screeningsprogrammet

Nedenfor redegøres separat for etableringsomkostningerne, de løbende driftsomkostninger samt de forventede afledte besparelser ved implementering af prænatal screening. Ideelt set burde omkostningerne være opgjort ud fra en alternativ-omkostningsbetragtning, det vil sige som værdien af en alternativ anvendelse af de knappe ressourcer. Men da alternativ-omkostninger kan være svære at opgøre i praksis, benyttes ofte en praktisk værdisætning af omkostningerne, jævnfør Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering (10).

6.5.1 Etableringsomkostninger til screeningsprogrammet

Etableringsomkostningerne ved screeningsprogrammet i det tidligere Århus Amt fremgår af nedenstående tabel 6.1. Arbejdskraft er værdisat svarende til de gennemsnitlige lønrater for de specifikke personalegrupper.

Tabel 6.1 Etableringsomkostninger til screeningsprogram

Aktivitet	Omkostninger, kr.
Møder; (afdelingslæge, 100 timer)	36.000
Litteraturlæsning; (afdelingslæge, 120 timer)	43.000
Skrive og formidle informationsmateriale; (afdelingslæge, 80 timer)	29.000
Løn til bioanalytikere i etableringsfasen	30.000
I alt	138.000

Omkostningerne til møder og litteraturlæsning er opgjort som en bruttoløn til en afdelingslæge og beregnet som andel af effektiv tid. Omkostninger til afskrivning på apparatur indgår i priserne i de løbende driftsomkostninger (se tabel 6.3 nedenfor). Det nødvendige apparatur var til stede i forvejen. Genanskaffelsesprisen (indkøbspris for sygehuset eksklusiv moms) for nødvendigt apparatur udgør ca. 400.000 kr.

6.5.2 De løbende driftsomkostninger

Da driftsomkostningerne ved indførelse af et screeningsprogram kan være et vigtigt input til en prioriteringsbeslutning, er det nedenfor forsøgt at give en detaljeret redegørelse herfor. Traditionelt opgøres omkostninger i en sundhedsøkonomisk analyse i flere trin. Indledningsvist bestemmes typerne af de forbrugte ressourcer, og ressourceforbruget opgøres i fysiske enheder, fx antal styk. Dernæst værdisættes ressourceforbruget, det vil sige, at der bestemmes enhedsomkostninger, og de totale omkostninger beregnes som pris (enhedsomkostning) gange mængde (ressourceforbrug i fysiske enheder).

Nedenstående tabel 6.2 viser det forventede antal undersøgelser og andre aktiviteter ved indførelse af et selektivt screeningsprogram for gravide med indvandrerbaggrund i Danmark. Tabellen viser til sammenligning en opgørelse over, hvad screening i en tre-årig periode (2005-2007) viste i det tidligere Århus Amt.

Tabel 6.2 Estimeret aktivitet pr. år ved indførelse af selektiv hæmoglobinopati-screening

Variable	Tidligere Århus Amt Antal pr. år ¹	Danmark Estimeret antal pr. år ²
Antal fødsler blandt indvandrerkvinder i risiko for hæmoglobinopati	618 \approx 10 % af alle fødsler ³ i Århus Amt	5.353 ⁴ \approx 8,3 % af alle fødsler i Danmark
Antal tests af gravide kvinder i let øget til meget høj risiko	264	5.353 ⁵
Antal bærere blandt gravide og deraf følgende kontakt til praktiserende læge	4	412 ⁶
Antal undersøgte kommende fædre	3	309 ⁷
Antal bærere blandt de undersøgte kommende fædre	1 ⁷	52 ⁹
Antal graviditeter, hvor begge forældre er bærere og derfor skal have genetisk rådgivning	0 ⁸	52 ⁹
Antal syge børn der undfanges, og hvor der tilbydes prænatal diagnostik	0	8 ¹⁰

1 Gennemsnitligt antal pr. år på baggrund af data fra 2005-2007

2 Modell B (19)

3 Er sat til 10 % (og ikke 8,3 %) af alle fødsler, da andelen af indvandrerkvinder er højere i Århusområdet end gennemsnitligt i Danmark

4 Modell B (71) Tabel X

5 Nogle af disse kvinder vil være testet tidligere i deres liv, og skal derfor ikke indgå i programmet, da man kender deres eventuelle bærerstatus

6 Modell B (71) Tabel XIV

7 I hele projektperioden blev i alt ni fædre undersøgt, hvoraf en var bærer. Denne hæmoglobinopati var ikke sygdomsfremkaldende

8 Et par var begge bærere af HbD, men homozygoti for denne hæmoglobinopati er en mild tilstand, og medfører derfor ikke råd om prænataldiagnostik

9 Modell B (71) Table XVI

10 Modell B (71) Table XIX. Med hensyn til det samlede antal aborter i hele Danmark afledt af undersøgelse for hæmoglobinopati, er incidensen fra Modell B (19) lidt højt i forhold til, at der i Københavnsområdet bliver foretaget 1-2 aborter årligt på grund af hæmoglobinopati hos fostret (personlig meddelelse).

Tabel 6.3 viser en beregning af driftsomkostningerne pr. år ved indførelse af selektiv screening for hæmoglobinopati af gravide indvandrere i Danmark.

Tabel 6.3 Direkte driftsomkostninger pr. år ved indførelse af selektiv screening for hæmoglobinopati af gravide indvandrere i Danmark

Ydelse	Enheds- omkostning	Århus		Danmark	
		Pr. stk, kr.	Antal	Omkostninger	Antal
Blodprøveanalyse (HPLC), inkl. blodprøvetagning	350 ¹	792	227.200	5.353 ²	1.873.550
Opringninger til praktiserende læge pga. bærertilstand	400	13	5.200	412	164.800
Rådgivning af kvinde hos egen læge, første konsultation	113 ³	13	1.469	412	46.556
Blodprøveanalyse (HPLC), fader	350 ¹	9	3.150	285 ⁴	99.750
Molekylærgenetisk undersøgelse af både far og mor	4.000 ⁵	1	4.000	31 ⁴	124.000
Genetisk rådgivning af forældre	2.266 ¹	0	0	52 ⁶	117.832
Prænataldiagnostik					
a) Udtagning af moderkageprøve	4.181 ⁷	0	0	9 ⁷	37.629
b) Standard-kromosomundersøgelse	5.000 ¹	0	0	9 ⁷	45.000
c) DNA ekstraktion og videre forsendelse af dette til Herlev Hospital	900 ¹	0	0	8 ⁷	7.200
Abort	11.494 ⁸	0	0	8 ⁷	91.952
I alt pr. år, kr.			241.019		2.608.269 ⁹

1 Prissat på baggrund af takstkataloget fra Århus Universitetshospital

2 Total antal i risikogruppe (Modell B (71) Table X). Det vil sige, at dette antal forudsætter, at alle i risiko bliver testet www.okportal.dk (Danske Regioner)

4 Forudsat at de udgør samme andel som i det tidligere Århus Amt

5 Estimeret gennemsnitspris på baggrund af 2008-priser oplyst fra laboratoriet på Medicinsk Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital:

Fraktioneret hæmoglobin og undersøgelse for (-gen deletionerne: 850 kr.

Sekventering af (-generne: 2.500 kr.

Verificering af kendt mutation, vha. sekventering: 900 kr.

Verificering af (-globin mutation, hvor hele genet skal sekventeres: 2.000 kr.

Undersøgelse for HPFH eller delta-(-thalassæmi: 1.900 kr.

6 Modell B (71) Table XVI

7 Modell B (71) Table XIX. Tallet 8 er forudsat, at alle vælger at få foretaget abort.

8 Takstsystemet 2008, Sundhedsstyrelsen

9 Angiver de årlige omkostninger, såfremt alle gravide indvandrere, som er i risiko for hæmoglobinopati, screenes. Det vil sige de maksimale omkostninger til screeningsprogrammet.

Som praktisk værdisætning af undersøgelser og andre aktiviteter (enhedsomkostninger) er anvendt en makro-omkostningstilgang (*gross-costing*), hvor udgangspunktet er gennemsnitlige takster og priser. Der er anvendt enhedspriser fra takstkataloget fra henholdsvis Århus Universitetshospital, Århus Sygehus og fra Medicinsk Hæmatologisk

Afdeling, Herlev Hospital, for 2008. Der er tale om omkostningsbestemte priser, som i princippet medtager alle kalkulatoriske omkostninger, fastsat på baggrund af Indenrigs- og Sundhedsministeriets takstcirkulære.

Fordelen ved en makro-omkostningstilgang er, at metoden er mindre ressourceforbrugende end en mikro-omkostningstilgang (fx deltaljerede tidsstudier) og priserne/taksterne er ofte generaliserbare til nationalt niveau. Ulempen er, at detaljeringsgrad og præcision er mindre. Det er derfor vigtigt at vurdere, i hvilken grad priserne/taksterne kan antages at være et rimeligt estimat for værdien af ressourceforbruget i de konkrete situationer.

De løbende driftsomkostninger ved et nyt screeningsprogram vil bestå af både faste og variable omkostninger. De faste omkostninger vedrører kapaciteten på laboratorierne, og disse kan være større eller mindre afhængig af behovet for eventuelle kapacitetsudvidelser og opgradering af apparatur og bemanding. De variable omkostninger vil primært afhænge af antallet af laboratorieanalyser og mulighederne for stordriftsfordele. Dette vil igen afhænge af blandt andet screeningsstrategi (universel versus selektiv screening) og af det estimerede antal årlige syge fostre, hvilket er den bedste indikator for sygdomshyppighed.

Det vurderes, at opgørelsen af de totale omkostninger for udredningen i Danmark pr. år (jævnfør tabel 6.3) kan være overestimeret fordi:

- Det er forudsat, at alle indvandrerkvinder undersøges
- Der er ikke taget højde for, at man kun skal undersøges én gang i livet, og således ideelt set kun skal undersøges i forbindelse med den første graviditet.

Det skal bemærkes, at der heri ikke er indregnet afskrivning på etableringsomkostninger, da disse antages at være beskedne, jævnfør tabel 6.1.

6.5.3 Afledte besparelser

Omkostningerne for sundhedssektoren pr. nyfødt barn med hæmoglobinopati er i de engelske MTV-rapporter opgjort i størrelsesordenen £35.000-123.000 (livstidsomkostninger i 1995-priser tilbagediskonteret med 6 % pr. år).

Dette tal kan skønmæssigt omregnes til danske kroner: Efter pristalsregulering er omkostningerne pr. barn ca. £45.000-160.000 (i 2008-priser) eller svarende til omkring 400.000-1.500.000 kr. i nutidsværdi ved en kurs på 1 engelsk pund lig 9,15 danske kr.

Hvis Lanzkron's fund om stigningen i de reale behandlingsomkostninger på grund af bedre behandlingsmetoder er generelle (en stigning på ca. 33 % i omkostninger over de seneste ti år), ligger omkostningerne per homozygot barn snarere i størrelsesordenen £60.000-210.000 svarende til ca. 550.000-2.000.000 danske kroner.

I et forsøg på at sandsynliggøre, i hvilken grad disse omkostningstal kunne være repræsentative for nyfødte homozygote børn i Danmark, er der foretaget en detaljeret journalgennemgang for børn med hæmoglobinopati i det daværende Århus Amt. I alt otte patienter blev identificeret. Resultatet fra journalgennemgangen fremgår af bilag 4-6.

Det ses af bilag 6, at den gennemsnitlige indlæggelsestid for de otte børn i Århus var ni (4-15) sengedage pr. barn pr. år. Ifølge Lanzkron er netop hospitalsindlæggelser til hyp-pige blodtransfusioner i patienternes restlevetid den største omkostningsfaktor (67).

Et forsigtigt skøn over omkostninger til indlæggelse kan foretages ved antagelser om en omkostning pr. sengedag på ca. 5.000 kr., en levetid på 50 år pr. patient og en diskonteringsrente på 3 % (og hermed en annuitetsfaktor på 25,7). Herved er de forventede nutidsomkostninger alene til indlæggelser ca. 1,2 mio. kr. i gennemsnit pr. barn. Der er en vis usikkerhed knyttet til beregningen af denne gennemsnitlige omkostning pr. barn; ved sengedagspriser på henholdsvis 3.500 kr. og 8.000 kr. vil omkostningerne være mellem ca. 800.000 og 1,9 millioner kr. pr. barn.

Omkostningerne kan variere betydeligt blandt andet afhængig af typen af hæmoglobinopati, levetid, tidspunkt for diagnose, særlige begivenheder som fx knoglemarvstransplantation (60, 67). Da skønnet over omkostninger i nærværende MTV er foretaget på baggrund af estimerede sengedage, er der ikke medregnet de meget dyre knoglemarvstransplantationer (ca. 500.000 kr. for en allogen knoglemarvstransplantation med en ubeslægtet donor) eller udgifter til jernkelationsbehandling, hvor livslang behandling med en levetid på 50 år vil koste knap 4 millioner kr. Det økonomiske skøn over omkostninger til behandling af børn med en alvorlig hæmoglobinopati er således meget konservativt i denne MTV-rapport.

6.6 Kapitelsammenfatning

Resultatet af litteraturgennemgangen af de sundhedsøkonomiske analyser er, at screening af gravide er omkostningseffektivt i populationer svarende til de engelske sundhedsdistrikter.

De forventede omkostninger i Danmark ved screening af alle gravide indvandrere er estimeret til ca. 2,6 millioner kr. årligt. De sparede omkostninger i sundhedsvæsenet pr. undgået nyfødt barn med hæmoglobinopati ligger i gennemsnit på ca. 1,2 millioner kr. i nutidsværdi (mellem 800.000 kr. og 1,9 millioner kr.) alene til hospitalsindlæggelser. Disse beregninger bygger på en antagelse om, at alle de gravide i risiko for hæmoglobinopati screenes, og at de vælger at få foretaget abort, hvis barnet er homozygot. Dette MTV-projekt har vist, at det er vanskeligt at få alle relevante kvinder med i programmet, og litteraturen peger på, at ikke alle kvinder, der venter et homozygot barn, vælger abort. Der er således en vis usikkerhed knyttet til forudsætningerne for de økonomiske beregninger.

Et groft skøn er, at det kan betale sig at etablere og drive et screeningsprogram i Danmark, hvis vi finder to syge fostre pr. år, som aborteres. Med de anslåede otte aborter pr. år (19) forventes et screeningsprogram således at være omkostningseffektivt. Såfremt de omkostninger, der er forbundet med hjælp udenfor sundhedssektoren, fx kommunal hjælp til familier med homozygote børn, også blev indregnet, ville besparelserne blive større og programmet mere omkostningseffektivt.

7 Samlet vurdering

7.1 Samlet vurdering og konklusioner

Formålet med denne MTV-rapport var at tilvejebringe et beslutningsgrundlag for, hvorvidt vi i Danmark skal etablere et screeningsprogram for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere.

I rapporten er validiteten og tilgængeligheden af de diagnostiske undersøgelser for hæmoglobinopati gennemgået. Derudover er der redegjort for de internationale retningslinjer for screening af hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere. Ethiske problemstillinger indenfor patientaspektet er diskuteret, og der er redegjort for holdning til prænatal screening og forholdene omkring provokeret abort blandt indvandrerkvinder. Forskellige organisatoriske modeller er præsenteret og diskuteret, herunder den model som blev anvendt i projektperioden i det tidligere Århus Amt. Endelig er omkostningseffektiviteten og driftsomkostninger ved etablering og drift af screeningsprogrammet bestemt for projektperioden i det tidligere Århus Amt og derudfra estimeret for hele landet.

På baggrund af systematisk litteraturgennemgang og analysering af resultaterne fra implementering af screeningsprogrammet i det tidligere Århus Amt foretages her en samlet vurdering og perspektivering.

Da talassæmi og seglcelleanæmi er alvorlige, lidelsesfulde og økonomisk dyre sygdomme, vurderer vi, at et forebyggelsesprogram med følgende elementer er relevant:

- Information af de befolkningsgrupper, der er i risiko for at have hæmoglobinopati
- Screening af personer af relevant etnisk oprindelse
- Genetisk rådgivning og mulighed for prænataldiagnostik.

Disse tiltag har reduceret antallet af nye alvorlige hæmoglobinopati-sygdomme betydeligt i Sardinien (3), Cypern (3), Grækenland (72), England (71), Canada (73) og Italien (74).

I en medicinsk teknologivurdering konkluderede Zeuner et al. (60), at selektiv screening kan være kost-effektiv sammenlignet med ingen screening, og at universel screening kan være kost-effektiv i høj-prævalensområder.

Det er i Danmark muligt at etablere et selektivt screeningsprogram for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere, da teknologien til screening for hæmoglobinopati er valid og tilgængelig. Skønsmæssigt er der ca. otte fostre med en alvorlig hæmoglobinopati om året i Danmark (19).

Tidligere studier har vist, at indvandrerkvinder generelt har en positiv holdning til prænatal undersøgelse for hæmoglobinopati. Derudover vurderes det på baggrund af undersøgelser af indvandrerkvinders holdning til og motivation for provokeret abort, at et screeningsprogram for hæmoglobinopati vil blive opfattet som et acceptabelt tilbud. Der er dog befolkningsgrupper, som har et konservativt syn på abort, og som finder dette helt uacceptabelt. For disse personer vil screeningsprogrammet kunne medføre et svært etisk dilemma.

Den organisatoriske analyse viste en række problemstillinger omkring organiseringen af et screeningsprogram for hæmoglobinopati.

Implementeringen af screeningsprogrammet var ikke optimal, idet kun ca. en tredjedel af de kvinder, der burde undersøges, blev undersøgt. En indsats for at forbedre deltagelsen i screeningsprogrammet må forventes at kunne øge både effektiviteten og omkostningseffektiviteten.

I to tidligere medicinske teknologivurderinger fra England (60, 61) blev det konkluderet, at selektiv screening kan være omkostningseffektiv i høj-prævalensområder. På baggrund af denne MTV vurderes det som sandsynligt, at selektiv screening i Danmark vil være omkostningseffektiv i store byer med relativt mange indvandrere. Omkostningseffektivitet vil dog også afhænge af, om de pågældende kvinder vælger eller fravælger abort, hvis de venter et barn, der er homozygot for en hæmoglobinopati.

7.2 Forslag til mulige retningslinjer

Projektgruppen kan på baggrund af MTV-analysen pege på følgende fremgangsmåde ved screening for hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere:

- Gravide kvinder, der ikke er undersøgt før, og som har relevant etnisk oprindelse, jævnfør Klinisk Info, bilag 1, undersøges for hæmoglobinopati
- Fraktioneret hæmoglobin analyseres med HPLC samt analyse af MCV. Hvis MCV er <78 fl., og kvinden kommer fra et område i verden med α^0 -talassæmi (Middelhavsområdet og Sydøstasien), og jernmangel er udelukket, sendes blodprøven til molekylærgenetisk undersøgelse
- Elektronisk svar sendes til praktiserende læge
- Hvis kvinden er bærer, ringes den praktiserende læge også op af læge fra Klinisk Biokemisk Afdeling
- Den kommende barnefader undersøges, hvis han er af relevant etnisk oprindelse, jævnfør Klinisk Info, bilag 1
- Hvis begge forældre er bærere af en hæmoglobinopati, udføres molekylærgenetisk undersøgelse af begge forældre
- Hvis kombinationen af forældrenes hæmoglobinopati kan være sygdomsfremkaldende, tilbydes genetisk rådgivning og prænatal diagnostik i et samarbejde mellem den lokale kliniske genetiske afdeling og gynækologisk-obstetriske afdeling
- Hvis den molekylærgenetiske undersøgelse af moderkageprøven viser en alvorlig hæmoglobinopati hos fostret, tilbydes parret, at svangerskabet afbrydes.

Ovennævnte fremgangsmåde er i overensstemmelse med høringsrapporten vedrørende Sundhedsstyrelsens reviderede retningslinjer for Svangreomsorg (42).

7.3 Fremtidsperspektiver og opfølgning

På baggrund af nærværende MTV kan læger og andre beslutningstagere inden for sundhedsvæsenet beslutte, om de ønsker at indføre screening af hæmoglobinopati blandt gravide indvandrere i deres region af Danmark og i givet fald hvilken strategi, der skal anvendes.

I de områder af Danmark, hvor man eventuelt måtte vælge at indføre et screeningsprogram, er det vigtigt, at man efter ca. tre år foretager en evaluering af implementeringen. Derudover vil det være relevant at inddrage indvandrerkvindernes holdning til scree-

ningsprogrammet. Denne evaluering kan anvendes til at belyse, om programmet bliver brugt, om det bliver brugt efter hensigten samt indvandrerkvindernes holdning til screeningsprogrammet og muligheden for abort.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Svangreomsorg, Retningslinjer og redegørelse. Sundhedsvæsenets indsats i forbindelse med graviditet, fødsel og barselsperiode. 1998. København, Sundhedsstyrelsen.
2. Birgens HS, Karle H, Guldberg P, Güttler F. Hæmoglobinopati i Københavns Amt. *Ugeskr Laeger* 1997; 159:3934-3939.
3. Community control of hereditary anaemias: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1983; 61(1):63-80.
4. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79(8):704-712.
5. Theodorsson E, Birgens H, Hagve TA. Haemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a Scandinavian perspective. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1):3-10.
6. WHO Hereditary Disease Programme. Guidelines for the Control of Haemoglobin Disorders. 1994. Geneva, World Health Organisation.
7. Guideline: The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1998; 101(4):783-792.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. Moody J, editor. 2003. London, RCOG Press.
9. Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik. 2004. Sundhedsstyrelsen.
10. Kristensen FB, Sigmund H. Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering. 2007. København, Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering.
11. Ingerslev HJ, Poulsen PB, Højgaard A, Andersen S, Kølvrå S, Hindkjær J et al. Præimplantationsdiagnostik – en medicinsk teknologivurdering. 2. 2002. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.
12. Rasch V, Knudsen LB, Gammeltoft L. Når der ikke er noget tredje valg – Social sårbarhed og valget af abort. Eriksen PB, editor. 2005. Sundhedsstyrelsen.
13. Olivieri NF. The beta-thalassaemias. *N Engl J Med* 1999; 341(2):99-109.
14. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. Disorders of Hemoglobin. Cambridge University Press, 2001.
15. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997; 314(7095):1675-1678.
16. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:251-269.

17. Nietert PJ, Silverstein MD, Abboud MR. Sick cell anaemia: Epidemiology and cost of illness. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(6):357-366.
18. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4):564-594.
19. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: An overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1):39-69.
20. Birgens HS, Karle H, Taaning P. Alfa-thalassaemia hos den danske befolkning. *Ugeskr Laeger* 2002; 164:4177-4184.
21. Driscoll MC. Sick cell disease. *Pediatr Rev* 2007; 28(7):259-268.
22. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330(23):1639-1644.
23. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood* 1998; 91(1):288-294.
24. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337(11):762-769.
25. Davies SC, Roberts-Harewood M. Blood transfusion in sickle cell disease. *Blood Rev* 1997; 11(2):57-71.
26. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1317-1322.
27. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289(13):1645-1651.
28. Hoppe CC, Walters MC. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(2):85-90.
29. Roberts I. Current status of allogeneic transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1997; 98(1):1-7.
30. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335(6):369-376.
31. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: A clinic-based population study. *Lancet* 2001; 357(9257):680-683.

32. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(2):123-126.
33. Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(1):127-146.
34. Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-Witmer G. Bone disease in children with homozygous beta-thalassemia. *Bone Miner* 1990; 8(1):69-86.
35. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331(9):567-573.
36. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331(9):574-578.
37. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115(2):239-252.
38. Higgs DR. alpha-Thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1993; 6(1):117-150.
39. Liang ST, Wong VC, So WW, Ma HK, Chan V, Todd D. Homozygous alpha-thalassaemia: Clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(7):680-684.
40. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(1):215-238.
41. Birgens HS, Karle H, Güttler F, Brøndum-Nielsen K. Screening for hæmoglobino-pati. *Ugeskr Laeger* 1999; 8:1137-1138.
42. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. Høringsudgave. 6-6-2007. København, Sundhedsstyrelsen.
43. Bisse E, Wieland H. High-performance liquid chromatographic separation of human haemoglobins. Simultaneous quantitation of foetal and glycosylated haemoglobins. *J Chromatogr* 1988; 434(1):95-110.
44. Wong C, Dowling CE, Saiki RK, Higuchi RG, Erlich HA, Kazazian HH, Jr. Characterization of beta-thalassaemia mutations using direct genomic sequencing of amplified single copy DNA. *Nature* 1987; 330(6146):384-386.
45. Ahmed S, Green JM, Hewison J. Attitudes towards prenatal diagnosis and termination of pregnancy for thalassaemia in pregnant Pakistani women in the North of England. *Prenat Diagn* 2006; 26(3):248-257.
46. Eskild A, Helgadóttir LB, Jerve F, Qvigstad E., Stray-Pedersen S, Løset Å. Provosert abort blant kvinner med fremmedkulturel bakgrunn i Oslo. *Tidsskrift for Norsk Lægeforening* 2002; 122(14):1355-1357.
47. Feinberg J. Abortion. In: Regan T, editor. *Matters of Life and Death*. 1986.

48. Petrou M, Brugiarelli M, Ward RH, Modell B. Factors affecting the uptake of prenatal diagnosis for sickle cell disease. *J Med Genet* 1992; 29(11):820-823.
49. Ahmed S, Atkin K, Hewison J, Green J. The influence of faith and religion and the role of religious and community leaders in prenatal decisions for sickle cell disorders and thalassaemia major. *Prenat Diagn* 2006; 26(9):801-809.
50. Locock L, Kai J. Parents' experiences of universal screening for haemoglobin disorders: Implications for practice in a new genetics era. *Br J Gen Pract* 2008; 58(548):161-168.
51. Giordano PC, Dihal AA, Hartevelde CL. Estimating the attitude of immigrants toward primary prevention of the hemoglobinopathies. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):885-893.
52. Görman U. Religion, sexualitet och abort. In: Gustafsson B, Helmius G, Lennerhed L, Persson E, editors. *Erfarenheter och egna val. En bok om abort*. Stockholm: Gothia, 2000.
53. Howard J, Davies SC. Sickle cell disease in North Europe. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1):27-38.
54. Lees C, Davies SC, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD001913.
55. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: The results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001; 112(1):32-35.
56. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003427.
57. Lee A, Thomas O, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *Br Med J* 1995; 311:1600-1602.
58. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1):71-86.
59. Guidelines for investigation of the alpha and beta thalassaemia traits. The Thalassaemia Working Party of the BCSH General Haematology Task Force. *J Clin Pathol* 1994; 47(4):289-295.
60. Zeuner D, Ades AE, Karnon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN. Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: Review and economic analysis. *Health Technol Assess* 1999; 3(11):i-186.
61. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: A systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000; 4(3):i-99.

62. Kornblit B, Hagve TA, Taaning P, Birgens H. Phenotypic presentation and underlying mutations in carriers of beta-thalassaemia and alpha-thalassaemia in the Danish immigrant population. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1):97-104.
63. Ahmed S, Green J, Hewison J. Antenatal thalassaemia carrier testing: Women's perceptions of "information" and "consent". *J Med Screen* 2005; 12(2):69-77.
64. Churchill H, Benbow A. Informed choice in maternity services. *Midwifery* 2000; 8:41-47.
65. Bowes AM, Domokos TM. Pakistani women and maternity care: raising muted voices. *Soc Health Illness* 1996; 18:45-65.
66. Phelan L, Bain BJ, Roper D, Jury C, Bain K. An analysis of relative costs and potential benefits of different policies for antenatal screening for beta thalassaemia trait and variant haemoglobins. *J Clin Pathol* 1999; 52(9):697-700.
67. Lanzkron S, Haywood C, Jr., Segal JB, Dover GJ. Hospitalization rates and costs of care of patients with sickle-cell anemia in the state of Maryland in the era of hydroxyurea. *Am J Hematol* 2006; 81(12):927-932.
68. Leung KY, Lee CP, Tang MH, Lau ET, Ng LK, Lee YP et al. Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004; 24(11):899-907.
69. Ginsberg G, Tulchinsky T, Filon D, Goldfarb A, Abramov L, Rachmilevitz EA. Cost-benefit analysis of a national thalassaemia prevention programme in Israel. *J Med Screen* 1998; 5(3):120-126.
70. Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Br J Haematol* 2004; 124(3):259-263.
71. Modell B, Petrou M, Ward RH, Fairweather DV, Rodeck C, Varnavides LA et al. Effect of fetal diagnostic testing on birth-rate of thalassaemia major in Britain. *Lancet* 1984; 2(8416):1383-1386.
72. Loukopoulos D, Antsaklis A, Aleporou-Marinou V, Panourgias J, Karababa P, Fessas P. Prenatal diagnosis of beta-thalassaemia; the greek experience. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; 18(7):293-301.
73. Ostrowsky JT, Lippman A, Scriver CR. Cost-benefit analysis of a thalassaemia disease prevention program. *Am J Public Health* 1985; 75(7):732-736.
74. Barrai I, Vullo C. Screening for beta-thalassaemia heterozygotes. *Lancet* 1980; 2(8206):1257.

Bilag

Bilag 1: Undersøgelse af gravide indvandrere for hæmoglobinopati (Klinisk Info) (tidl. Århus Amt)

Indhold

- Hvorfor?
- Hvem?
- Hvordan?
- Analysesvar
- Forfattere

Hvorfor?

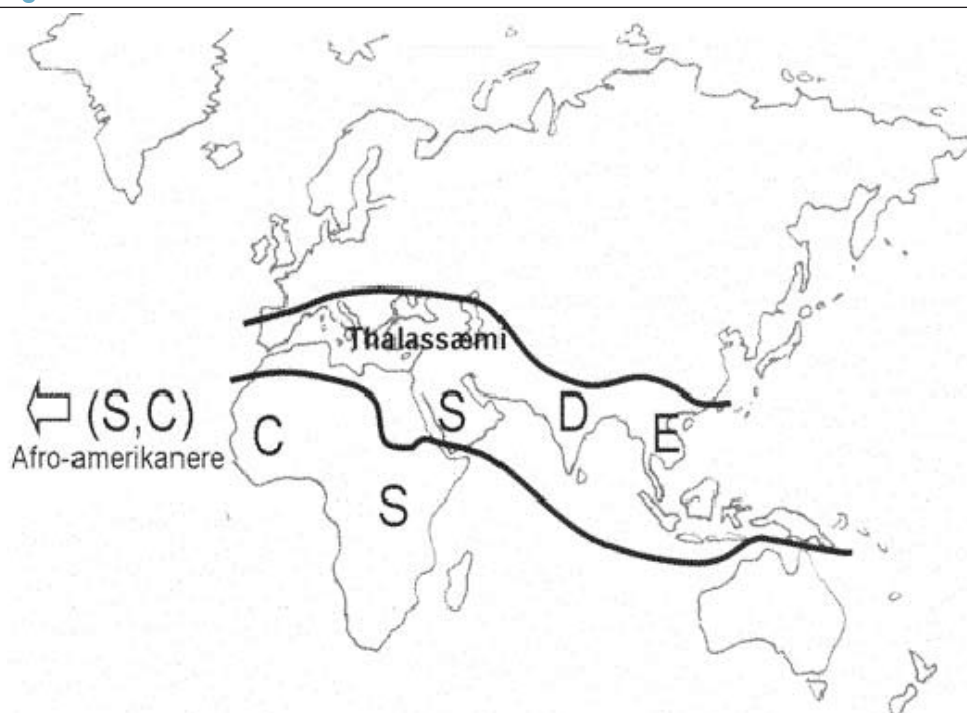
Vestdansk Hæmoglobinopaticenter anbefaler, at gravide indvandrere fra visse dele af verden undersøges for hæmoglobinopati. Hæmoglobinopatier nedarves autosomt recessivt, og for de hyppigste hæmoglobinopatier (talassæmi og seglcelleanæmi) er det karakteristisk, at anlægsbærere er raske eller næsten raske, hvorimod homozygote er svært syge og har en stærkt øget dødelighed. De sværeste af sygdommene er forbundet med alvorlig anæmi, ekspansion af knoglemarv med knoglesmerter og deformiteter samt splenomegali. Anbefalingen er således begrundet i sygdommenes relative hyppighed og den alvorlige sygelighed og høje dødelighed hos børn, der er homozygote for en hæmoglobinopati.

Hvem?

Ved første svangreundersøgelse undersøges den gravide kvinde for hæmoglobinopati, hvis en tidligere undersøgelse ikke foreligger, og hvis den gravide kommer fra:

- Afrika eller har afrikansk oprindelse
- Middelhavslandene
- Mellemøsten
- Iran
- Irak
- Indien
- Pakistan
- Sydøstasien.

Figur 1



Kortet viser de områder i verden, hvor de almindeligste hæmoglobinopatier forekommer med størst hyppighed.

”S” (seglcelleanæmi) findes med højest hyppighed i Ækvatorialafrika, men er også udbredt i Mellemøsten, visse områder i Sydeuropa og blandt amerikanere med afrikansk oprindelse. Talassæmi er udbredt i et bredt bælte strækkende sig fra Middelhavsområdet i vest over Mellemøsten, Indien, Pakistan og til Sydøstasien.

Hæmoglobinvarianterne C, D og E findes med højest hyppighed i Vestafrika, Indien og Sydøstasien.

Hvordan?

På rekvisitionssedlen ”Henvielse til ambulant laboratorieundersøgelse” rekvireres ”Fraktioneret hæmoglobin, screen. af gravide”.

Blodprøven tages i et fire ml EDTA-glas. Prøven skal ikke centrifugeres. Den sendes sammen med de øvrige svangreblodprøver til Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus. Fra Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus, sendes prøven til analyse på Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, Nørrebrogade.

Analysesvar

Hvis kvinden ikke er anlægsgæber, sendes svaret elektronisk til rekvirenten med orientering om, at der ikke skal ske yderligere. Hvis den gravide kvinde derimod er anlægsgæber, ringer en læge fra Klinisk Biokemisk Afdeling til den rekvirerende praktiserende læge for at orientere om svaret og aftale, hvordan den kommende fader orienteres og hurtigst muligt får taget en blodprøve til undersøgelse for, om han også er anlægsgæber.

Hvis den kommende fader ikke er anlægsgæber, sendes svaret elektronisk til rekvirenten med orientering om, at der ikke skal ske yderligere. Hvis den kommende fader også er anlægsgæber, ringer en læge fra Klinisk Biokemisk Afdeling til kvindens og eventuelt mandens praktiserende læge og orienterer om svaret.

Hvis begge forældre er anlægsbærere, tilbyder den praktiserende læge parret at blive henvist til videre rådgivning på gynækologisk-obstetrisk afdeling med henblik på eventuel placentabiopsi for at undersøge, om fosteret er homozygot.

Prænatal diagnostik kan således kun komme på tale, hvis både den gravide kvinde og den kommende fader er anlægsbærere.

Forfattere

Vestdansk Hæmoglobinopaticenter:

Læge Anne-Mette Hvas, Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus

Overlæge Holger Jon Møller, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, NBG

Overlæge Olav B. Petersen, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Skejby Sygehus

Praksiskonsulent Niels Guldager, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, NBG

Overlæge Niels Clausen, Børneafdelingen, Skejby Sygehus

Overlæge Jens Michael Hertz, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Sygehus, NBG

Overlæge Niels Anker Peterslund, Hæmatologisk Afdeling, Århus Sygehus, THG

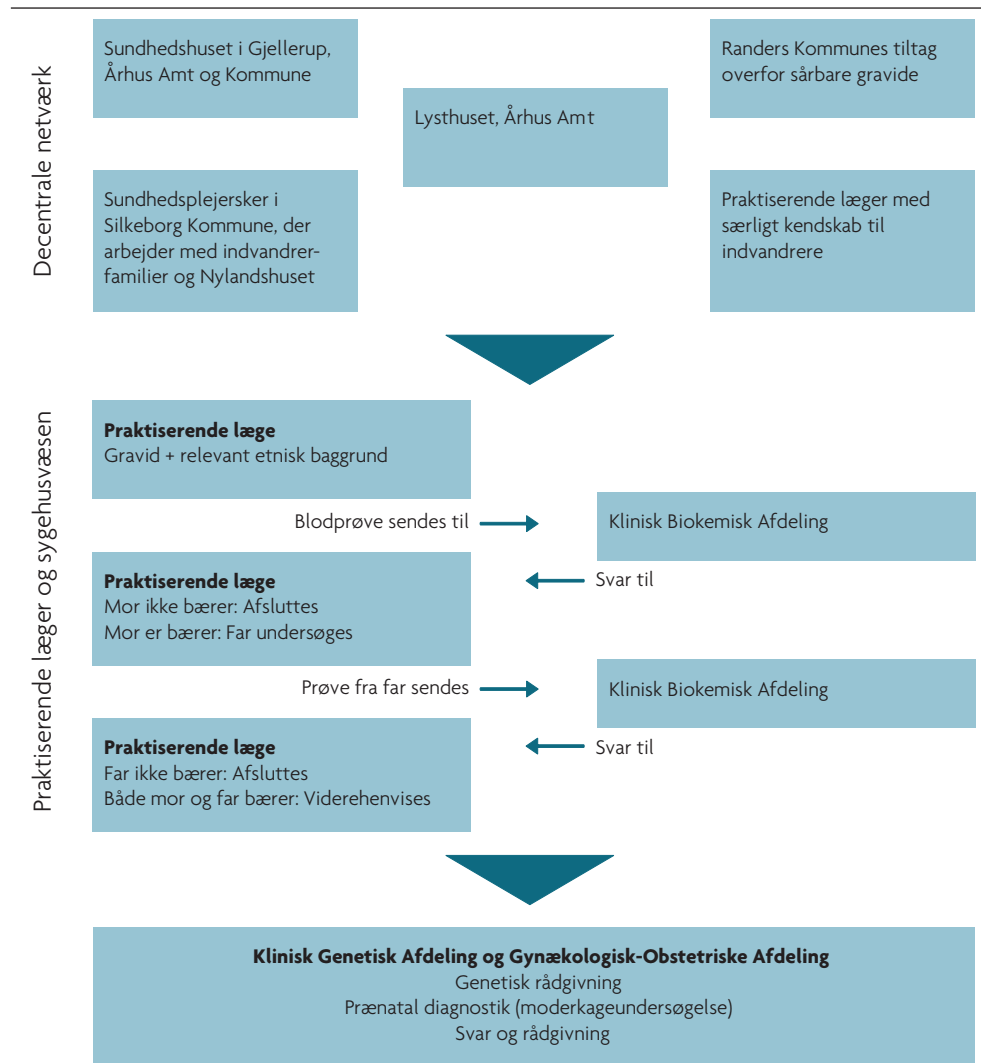
Praksiskonsulent Karen Frost, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Skejby Sygehus

Amtspraksiskoordinator Jens M. Rubak, Århus

Erstatter Klinisk Info af juni 1998

Udgivet af www.praksis.dk for Lægekredsforeningen

Bilag 2: Oversigt over udredningsforløb



Bilag 3: Sundhedsøkonomiske analyser af prænatal screening for hæmoglobinopati

Forfatter, år, land	Formål	Metode	Nøglefund	Begrænsninger
Zeuner et al. (60), 1999, UK	At undersøge omkostningseffektiviteten af selektiv versus universel screening af gravide.	Evidens-baseret model til beregning af <i>cost-effectiveness</i> (beslutnings-træ).	Selektiv screening er omkostningseffektiv i alle sundhedsdistrikter i England. I enkelte distrikter med høj prævalens er universel screening mere omkostningseffektiv. Den gennemsnitlige livstidsbehandling pr. homozygot patient blev estimeret til mellem £35.000 og £123.000 (nutidsværdi opgjort i 1997-priser) afhængig af typen af hæmoglobinopati. Omkostningerne pr. undgået, uønsket homozygot barn blev estimeret til mellem £3.200 og £21.400 i de forskellige sundhedsdistrikter.	Omkostninger uden for sundhedssektoren (fx omkostninger for familie og kommune) er ikke medregnet.
Davis et al. (61) 2000, USA	At undersøge omkostningseffektiviteten af universel screening af gravide versus ingen screening.	<i>Piggyback</i> studie af <i>cost-effectiveness</i> (N=2.101).	Antenatal screening er omkostningseffektiv i Brent sammenlignet med ingen screening. Den gennemsnitlige livstidsbehandling pr. homozygot patient blev estimeret til mellem £77.000 og £123.000 (nutidsværdi opgjort i 1995-priser) afhængig af typen af hæmoglobinopati. De gennemsnitlige omkostninger pr. tilbud om afbrydelse af svangerskab med 25 % risiko for homozygot foster var £2.455 (N=12) svarende til ca. £9.800 pr. undgået, uønsket homozygot barn (N=3).	Omkostninger uden for sundhedssektoren (fx omkostninger for familie og kommune) er ikke medregnet.
Phelan et al. (66), 1999, UK	At undersøge omkostninger og benefit ved to forskellige laboratoriefremgangsmåder for bestemmelse af hæmoglobinopati.	Sammenligning af to kohorter (N=2.000) af gravide testet i to forskellige laboratorier.	Der var ingen signifikant forskel på antal fund eller omkostninger mellem laboratorierne. At analysere MCV og/eller middellehæmoglobin samtidigt med fraktioneret hæmoglobin ved hjælp af HPLC blev dog vurderet til at have potentielle fordele i form af mere sikker diagnostik.	Studiet er ikke en fuld sundhedsøkonomisk analyse, da sundhedsgevinster ikke opgøres. Studiet medregner kun variable omkostninger i form af løn og materialer/apparaturl.
Lanzkron et al. (67), 2006, USA	At undersøge udviklingen i indlæggelsesomkostninger pr. patient med seglcellesygdom efter indførelse af behandling med Hydroxyurea.	Register-baseret undersøgelse af alle patienter i staten Maryland i USA i perioden 1995-2003 (N=1.500-1.900 pr. år).	Indlæggelsesomkostningerne var steget fra i gennemsnit \$7.460 i 1995 til \$10.060 pr. år i 2003 (opgjort i 2003-priser). Som mulige årsager angiver forfatterne, at en voksende del af patienterne lever længere og bliver indlagt for andre komplikationer i forbindelse med deres sygdom end tidligere.	Studiet er ikke en fuld sundhedsøkonomisk analyse, da sundhedsgevinster ikke opgøres. Studiet medregner kun omkostninger ved hospitalsindlæggelse.

Bilag 4: Behandling af børn med hæmoglobinopati i det tidligere Århus Amt

Behandling:	β-thalassæmi Fire pt.:	α-thalassæmi To pt.:	HbS/β-thalassæmi To pt.:	I alt otte pt.:
Transfusion: gnst. antal poser /år (interval)	19 (12-22)	7,5 (5-8)	5 (4-6)	31,5 (4-22)
Desferal, n:	4	1	2	88 %
Ferriprox, n:	2	0	1	38 %
Vitamin C, n:	3	1	2	88 %
Vitamin D, n:	2	0	1	38 %
Folinsyre, n:	1	2	2	63 %
Port-a-cath./CVK, n:	4	1	0	63 %
Hepatitis vaccination, n:	3	1	0	50 %
Knoglemarvs-transplantation, n:	1	1	0	25 %
Hydroxyurea, n:	1	0	0	13 %
Hormonsubstitution, n:	1	0	0	13 %

Bilag 5: Undersøgelser foretaget hos børn med hæmoglobinopati i det tidligere Århus Amt

Sygdom:	β-thalassæmia 4 pt.:	α-thalassæmia 2 pt.:	HbS/β-thalassæmia 2 pt.:	n (%)
Audiometri:	2	1	2	5 (63)
Øjenundersøgelse:	2	2	2	6 (75)
Virusundersøgelse:				
– CMV	4	2	1	7 (87)
– hepatitis	4	2	2	8 (100)
– parvovirus	0	1	2	3 (38)
– EBV	1	1	1	3 (38)
– HIV	3	1	2	6 (75)
Billeddiagnostik:				
– EKKO	1	2	1	4 (50)
– ultralyd hjerte	0	1	1	2 (25)
– ultralyd abdomen	2	2	2	6 (75)
– røntgen af thorax	4	2	2	8 (100)
– røntgen af knogler	2	0	2	4 (50)
– MR-scanning	2	0	1	3 (38)
– CT-scanning	1	0	0	1 (13)
Hb-elektroforese / HPLC	3	1	2	6 (75)

Bilag 6: Antal kontakter med sygehusvæsenet /år for børn i det tidligere Århus Amt med hæmoglobinopati

Sygdom:	β-thalassæmi	α-thalassæmi	HbS/β-thalassæmi	I alt:
Gnsntl. antal indlæggelser/ år: (interval)	11 (9 – 13)	3 (2 – 5)	3 (3 – 3)	6 (2-13)
Gnsntl. Antal indlæggelses- dage/år	15	4	5	9
Gnst. antal ambulatorium tider/år: (interval)	10 (3 – 15)	5 (4 – 5)	11 (10 -13)	9 (3-15)
<ul style="list-style-type: none"> • Øjenundersøgelse • Audiometri • Børneambulatorium • Hæmatologisk ambulatorium • Center for sjældne sygdomme • Blodprøvetagning 				

Bilag 7: Protokol for litteratursøgning

Nedenstående protokol for litteratursøgning gælder for teknologi- og organisationsafsnittet. Med hensyn til økonomiafsnittet fremgår litteratursøgningen af afsnit 6.1.1. om litteraturgennemgang.

Formål

Vi gennemførte en systematisk litteraturgennemgang til at belyse viden omkring hæmoglobinopatii, herunder:

- Sygdomsmanifestationer
- Behandlingsmuligheder
- Diagnostik
- Anbefalinger vedrørende screening
- Modeller for screening
- Driftsomkostningerne ved ovenstående.

Søgestrategi

Vi gennemførte systematisk søgning i følgende databaser:

- Medline
- Science Citation Index (anvender Web of Science, som dækker studier fra 1988 og fremefter)
- Cochrane Library
- Embase
- NHSEED.

Med mindre andet er anført, dækker søgningerne frem til februar 2008.

Følgende søgeord blev anvendt (MeSH): Screening* AND hæmoglobin*, (sickle cell) eller thalassaemia*, hæmoglobinopati* AND prevalence* eller ethnicity*.

Der er kun brugt litteratur skrevet på dansk eller engelsk.

Artikler og MTV-rapporter er efterfølgende udvalgt på baggrund af abstracts, og litteraturlisterne i de udvalgte referencer er gennemgået for at identificere yderligere relevant litteratur.

Til belysning af patientaspektet er litteraturen fundet via hjemmesiden www.abortnet.dk. Derudover blev der primært brugt information fra MTV-rapporten om præimplantationssteknik (11) og rapporten "Når der ikke er noget tredje valg" (12).

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00

emm@sst.dk
www.sst.dk/mtv