



Meddelelse til landets fødesteder, klinisk genetiske afdelinger, CF-centre m.fl. om implementering af national screening for cystisk fibrose via hæl-blodprøven hos nyfødte per 1. maj 2016

Et nationalt screeningsprogram for cystisk fibrose hos nyfødte indføres fra 1. maj 2016.

Screening for cystisk fibrose (CF) vil indgå i det allerede eksisterende program for biokemisk screening for medfødte sygdomme hos nyfødte. Programmet hviler på det velfungerende samarbejde mellem fødestederne, hvor blodprøvetagningen finder sted, Statens Serum Institut (SSI), hvor de indsendte prøver undersøges, og Klinisk Genetisk Klinik på Rigshospitalet (KGK), hvor de udvidede genetiske undersøgelser foretages. Alle nyfødte screenes rutinemæssigt for 16 alvorlige medfødte stofskiftesygdomme. Screening for CF bliver således den 17. sygdom, som nyfødte screenes for ved analyse af hælblodprøven.

CF-screeningen vil kunne baseres på den allerede eksisterende organisation for indsamling og håndtering af prøverne. Det samme gælder i vid udstrækning det videre forløb i forbindelse med opfølgning af screeningsresultater og den nødvendige regelmæssige validering og justering af screeningen.

De lokale klinisk genetiske afdelinger, SSI, KGK på Rigshospitalet og CF-centrene på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet har bidraget til den samlede implementeringsplan og tilkendegivet, at de er klar til at implementere screeningen per 1. maj 2016.

SSI oplyser, at der i opstarten vil være en implementeringsfase med bl.a. tilpasning af IT-systemer og grænseværdier og med overgang til rutinescreening i sommeren 2016. I implementeringsperioden vil der kunne forekomme efterjusteringer af screeningssvar, men alle nyfødte vil blive fuldt screenet for CF, da de nødvendige laboratorieprocedurer, analyseteknikker og rutiner omkring indsamling, registrering og håndtering af prøverne er etableret hos SSI.

Effekten af screeningen for Cystisk Fibrose

Ved at screene alle nyfødte for CF kan sygdommen opdages tidligere end i dag. Det vil forbedre behandlingsmulighederne og dermed sikre bedre ernæring og højdevækst, og der er holdepunkter for bedring af lungefunktionen samt overlevelse blandt screenede børn.

Tidlig opsporing af CF ved screening medfører muligvis også færre negative psykosociale konsekvenser for forældrene og hermed mindre belastning af forældre-barn forholdet, da barnets trivsel forbedres og forældrenes bekymringer mindskes. Dermed øges chancerne for et bedre og sundere liv for de børn, der hvert år fødes med CF.

Det forventes, at man ved at screene for CF årligt vil identificere ca.13 nyfødte med cystisk fibrose og knap 80 raske nyfødte, som er bærere af CF-genet.

Det forventes endvidere, at der hver andet år vil være et barn med cystisk fibrose, som ikke identificeres ved screeningen.

Organisering af screeningen

Kort om sygdommens genetiske årsag:

CF skyldes en fejl i *CFTR*-genet, som koder for CFTR-proteinet. CFTR står for *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Sygdommen kan fremkaldes af mange forskellige mutationer i *CFTR*-genet, men den hyppigst forekommende i Danmark er $\Delta F508$. Ved sekventering undersøges den præcise baserækkefølge i genet.

Overordnet organiseres screeningen som følger:

1. Screening for cystisk fibrose foretages via hælblodprøven, der tages på den nyfødte af **fødestedet** 48-72 timer efter fødslen.
2. **Statens Serum Institut** varetager måling af immunoreaktiv trypsinogen (IRT) på alle blodprøver. Ved højt IRT-niveau undersøges prøven for $\Delta F508$ mutation.
3. **Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet**, varetager den konfirmerende analyse af prøver med to $\Delta F508$ mutationer og fuld sekventering af *CFTR*-genet i de prøver, hvor der kun er fundet én $\Delta F508$ mutation samt prøver med IRT > 99,9 percentilen.
4. **Cystisk Fibrosecentre på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet** varetager den kliniske udredning samt fremtidige kontrol og behandling af de ca.13 screen-positive børn, der diagnosticeres årligt. Opgaverne er de samme som hidtil, men skal varetages fra et tidligere tidspunkt, idet diagnosen nu stilles ved fødslen.
5. **De lokale klinisk genetiske afdelinger** varetager den genetiske rådgivning og evt. testning af forældre og søskende til de ca.13 børn med CF samt udredning af familier til de ca. 80 børn, der diagnosticeres som anlægsbærere (se side 5-6). I forhold til de ca. 13 børn, der årligt diagnosticeres med CF, drejer det sig ikke om nye opgaver, da der primært er tale om tidligere diagnostik af sygdommen.

Fødestedernes ansvar for information, prøvetagning, mv.

Indførelsen af screening for CF i det eksisterende screeningsprogram af nyfødte medfører ikke organisatoriske ændringer på fødeafdelingerne.

Det er uændret *fødestedets ansvar*, at alle mødre/forældre får information om nyfødt-screeningen, herunder nu også screening for CF, og tilbud om blodprøven ("hælbloodprøven"). Det henstilles, at fødestederne opdaterer deres skriftlige og elektroniske information til forældre med oplysning om CF-screening i det omfang, det er relevant.

SSI har opdateret forældre pjecen "Blodprøve fra nyfødte" med et afsnit om CF. Pjecen vil kunne downloades fra 1. maj 2016 på <http://www.ssi.dk/nyfoedte>

Sundhedsstyrelsen opdaterer ultimo april 2016 egen hjemmeside med information målrettet forældre om screening for CF. Informationen kan også benyttes af fødestederne. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed-og-livsstil/boern-og-unge/spaedboern/screening-af-nyfoedte>

Det er endvidere fortsat *fødestedets ansvar* at effektuere prøvetagning, forsendelse m.m. samt at dokumentere afslag på prøvetagning over for SSI. Hælbloodprøver fra nyfødte indsendes som hidtil fra fødestederne til Dansk Center for Neonatal Screening, SSI, med henblik på at analysere blodprøven for 17 medfødte sygdomme, herunder cystisk fibrose.

Statens Serum Instituts ansvar for screeningsanalysen, svar, mv.

Dansk Center for Neonatal Screening på SSI varetager måling af immunoreaktivt trypsinogen (IRT) og genetisk undersøgelse for $\Delta F508$.

Alle nyfødte får målt IRT i hælbloodprøven (også kaldet filterpapirblodprøven).

Svarafgivelsen for CF screeningen følger de etablerede principper for de 16 sygdomme, der allerede screenes for.

Screen-negativ

Såfremt prøven er screen-negativ (IRT koncentration < 98 percentilen for den samlede nyfødte population), meddeles dette skriftligt (digitalt) til fødestedet 2-4 hverdage efter modtagelsen af blodprøven.

Genetisk undersøgelse af mulige screen-positive

Prøver, hvor IRT koncentrationen ligger over 98 percentilen går videre til genetisk undersøgelse for $\Delta F508$. Der er følgende resultatmuligheder:

1. Såfremt prøven indeholder 2 $\Delta F508$ mutationer ved den genetisk undersøgelse, er prøven screen-positiv. Dette rapporteres straks telefonisk og skriftligt til det relevante CF-center (Aarhus Universitetshospital eller Rigshospitalet). Der sendes desuden en kopi

til Klinisk Genetisk Klinik på Rigshospitalet (KGK) samt screeningsvar til fødeafdelingen sammen med svaret på de 16 øvrige sygdomme, der screenes for.

2. Såfremt prøven indeholder 1 $\Delta F508$ mutation ved den genetiske undersøgelse på SSI, sendes prøven til KGK med henblik på sekventering af hele "CF-genet" (*CFTR*). SSI meddeler fødestedet, at screeningen for CF ikke er afsluttet, og at det endelige svar sendes fra KGK.
3. Alle prøver med IRT koncentration $> 99,9$ percentilen uanset $\Delta F508$ status sendes ligeledes til KGK for sekventering af *CFTR*. SSI meddeler fødestedet, at screeningen for CF ikke er afsluttet, og at det endelige svar sendes fra KGK.
4. Såfremt prøven ikke indeholder $\Delta F508$ mutationen og ikke har IRT $> 99,9$ percentilen, er den screen-negativ, hvilket meddeles fødestedet.

Rigshospitalets Klinisk Genetisk Kliniks ansvar for sekventering og afgivelse af screen-positiv svar m.m.

Klinisk Genetisk Klinik på Rigshospitalet (KGK) forestår sekventering af hele "CF-genet" (*CFTR*) på de prøver, hvor SSI har fundet én $\Delta F508$ mutation og på prøver med IRT koncentration $> 99,9$ percentilen uanset $\Delta F508$ status. KGK udfører endvidere konfirmerende molekylær-genetisk diagnostik på screen-positive fund.

Ved fund af 2 mutationer i *CFTR* identificeres prøven som screen-positiv. KGK kontakter telefonisk og skriftligt ét af de to nationale centre for CF (Aarhus Universitetshospital eller Rigshospitalet) med henblik på, at de indkalder forældrene og barnet til videre udredning.

Ved fund af 1 mutation i prøven identificeres barnet som CF-anlægsbærer og forældrene kontaktes per brev med tilbud om genetisk rådgivning på den lokale klinisk genetiske afdeling, som ligger i forældrenes bopælsregion. Egen læge orienteres også om fundet.

Findes der ingen mutation i CF-genet identificeres prøven som screen-negativ. KGK sender skriftligt svar herom til fødestedet.

Den genetiske rådgivning og evt. testning af familier med nyfødte børn med CF eller anlægsbærerstatus vil foregå på den klinisk genetiske afdeling i forældrenes bopælsregion. KGK vil derfor rådgive ca. en tredjedel af familierne (se side 5-6).

Rigshospitalets og AUHs Cystisk Fibrose Centres ansvar for klinisk udredning, kontrol og behandling af børn med cystisk fibrose

Indførelsen af systematisk screening medfører ingen organisatoriske ændringer eller nye opgaver for CF-centrene. Men det vil i en kort årrække medføre et øget antal patienter med cystisk fibrose, da centrene udover de nyfødte, der identificeres via screeningsprogrammet, fortsat vil modtage patienter, der er født før screeningsprogrammet.

CF-centrene får straks besked om alle screen-positive fund, enten fra SSI eller fra KGK, jf. ovenstående. CF-centret initierer kontakten til forældrene og forestår den videre udredning, opfølgning og behandling. Det er vigtigt, at forældrene oplyses om, at det er et screeningsresultat og at diagnosen først vil blive endelig stillet efter udvidede undersøgelser på CF-centret.

Alle screen-positive børn indkaldes til videre udredning på det CF-center, som de hører til. Diagnosen bekræftes ved diagnostiske tests, hvoraf golden standard er gennemførelse af svedtest og molekylær genetisk testning på en ny blodprøve fra barnet. CF-centret skal således *hurtigst muligt* sende en ny blodprøve fra barnet til Klinisk Genetisk Klinik på Rigshospitalet.

De patienter, der diagnosticeres med CF som følge af den systematiske screening, vil indgå i et ambulante behandlingsforløb med månedlige kontroller i henhold til centrenes retningslinjer.

Det ansvarlige CF-center informerer barnets lokale børneafdeling og praktiserende læge om CF-fundet. CF-centret henviser også forældre og søskende til børn med CF til den lokale klinisk genetiske afdeling med henblik på genetisk rådgivning og evt. testning (jf. nedenstående).

Regionale Klinisk Genetiske Afdelingers ansvar for genetisk rådgivning og molekylær-genetisk testning af forældre til nyfødte med CF eller anlægsbærerstatus

De regionale klinisk genetiske afdelinger forestår den genetiske rådgivning og den molekylær-genetisk testning af forældre (og evt. andre familiemedlemmer) til en nyfødt med CF eller med anlægsbærerstatus.

Forældre og søskende til nyfødte med CF

Forældre til børn med CF tilbydes genetisk rådgivning på den klinisk genetiske afdeling, som ligger i forældrenes bopælsregion. Det er CF-centrets opgave at udfærdige henvisningen dertil, når den diagnostiske udredning af barnet er afsluttet. Såfremt barnet har to forskellige mutationer, kan det være relevant at tilbyde genetisk testning af moderen (eller evt. begge forældre) for at se hvilken mutation, der skal ledes efter i den yderligere families udredning. Hvis barnet har to ens mutationer (hyppigst to $\Delta F508$), er genetisk testning af forældrene ikke nødvendigt. Ved en ny graviditet vil man dog ofte tilbyde genetisk testning af forældrene forud for prænatal diagnostik.

Søskende tilbydes genetisk testning for at udelukke en ikke-diagnosticeret CF, da symptomer på CF kan variere meget selv ved de almindelige genotyper. Testning af søskende vil udgå i løbet af en årrække, når screeningen har været implementeret nogle år, og de ældre søskende allerede er screenet.

Forældre og søskende til nyfødte med anlægsbærerstatus

Forældre til børn med anlægsbærerstatus tilbydes genetisk rådgivning på den klinisk genetiske afdeling, som ligger i bopælsregionen. Såfremt parret ønsker henvisning, sker dette gen-

nem deres praktiserende læge. I forbindelse med rådgivningen vil man tilbyde molekylær-genetisk udredning.

Søskende tilbydes genetisk testning, når de bliver voksne og ønsker at få børn.

Andre familiemedlemmer

Det kan være relevant at tilbyde andre familiemedlemmer til nyfødte med CF eller anlægsbæ-
rerstatus (fx forældres søskende) genetisk rådgivning og evt. testning, særligt i forbindelse
med graviditetsønske. Dette må bero på en individuel lægefaglig vurdering samt afdelingernes
visitationsretningslinjer.

Christine Brot
Overlæge, Ph.d.