

# Screening med PKU-provet – utökning med X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

Etisk analys  
Bilaga

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

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

# Förord

Socialstyrelsen har tidigare låtit utföra en etisk analys av den befintliga screeningen för nyfödda barn med PKU-provet. Rapporten kan laddas ner här: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-7-6223-etisk-analys.pdf>.

I den här bilagan finns en sammanfattning av den etiska analysen, och en analys av de etiska aspekter som är relevanta att beakta vid bedömning av screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD). Underlaget har tagits av en expert i medicinsk etik. Ytterligare en expert i medicinsk etik har granskat underlaget. Socialstyrelsens etiska råd har sedan tagit del av och lämnat synpunkter på underlaget.

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

Socialstyrelsens rekommendation om screening för X-ALD och myndighetens modell kommer att publiceras på myndighetens webbplats, <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/>.



# Innehåll

Förord .....	3
Sammanfattning .....	7
Inledning .....	9
Etiska utgångspunkter .....	10
Risk och nytta .....	11
Screening med PKU-provet .....	11
Screening för X-ALD .....	13
Autonomi och integritet .....	20
Screening med PKU-provet .....	20
Screening av flickor för X-ALD .....	20
Rättviseöverväganden .....	24
Screening med PKU-provet .....	24
Screening för X-ALD .....	24
Indirekta konsekvenser .....	25
Screening med PKU-provet .....	25
Screening för X-ALD .....	25
Referenser .....	27



# Sammanfattning

Denna rapport presenterar och diskuterar de etiska aspekter som är relevanta för nyföddhetscreening och bedömning av screening för X-ALD.

Nyföddhetscreeningen inriktar sig mot tillstånd som är ovanliga, men som obehandlade får allvarliga konsekvenser för individens hälsa och livslängd. Denna screening lever i dag upp till vedertagna villkor på försvarbar screening:

- Tillstånden är testbara.
- Tillstånden skulle förmodligen inte ha upptäckts i tid utan screening.
- Tillstånden måste upptäckas i tid för att behandlingen ska vara framgångsrik.
- Tillstånden är allvarliga.
- Det finns verksamma behandlingar.

Nyföddhetscreeningen medför samtidigt vissa komplikationer, exempelvis med patientautonomi, falskt positiva resultat, risk för oönskade bifynd och risk för överbehandling.

Den mest uppenbara fördelen med att införa screening för X-ALD i nyföddhetscreeningen är att detta skulle identifiera dem som utvecklar den allvarligaste, klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD. Det finns indikationer för fördelar med att behandla dessa barn i ett tidigt skede. Dessa barn utgör ungefär en tredjedel av de manliga anlagsbärarna, enligt nuvarande uppskattningar.

En viktig nackdel med screening för X-ALD är att man även identifierar dem med genmutationen som inte utvecklar den allvarligaste formen av sjukdomen. En stor andel av dessa utvecklar inte någon cerebral variant alls, utan får lindrigare symtom som debuterar i vuxen ålder. Kunskapen är begränsad om de psykosociala och livskvalitetsrelaterade effekterna av att leva med diagnosen, och den osäkerhet om vilka symtom som kan utvecklas och när. Det kan inte uteslutas att dessa effekter är både betydande och negativa.

Autonomiöverväganden har förts fram för att inkludera även flickor i nyföddhetscreening för X-ALD, trots att de inte utvecklar den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD: Med information om anlagsbärarskap kan familjen, och i framtiden kvinnan, fatta informerade beslut om familjebildning. Genom assisterad befruktning kan familjen undvika att få barn med sjukdomen. Ur ett etiskt perspektiv är detta dock inte i sig ett tillräckligt skäl för att införa nyföddhetscreening för flickor.

Så länge den förväntade nyttan av nyföddhetscreeningen överstiger nackdelarna, så innebär den stora andelen screenade i målpopulationen en fördel ur såväl ett jämlikhets- som ett rättviseperspektiv. Detta gäller även X-ALD.

Att inkludera X-ALD i nyföddhetscreeningen skulle kunna ses som en indikationsglidning i förhållande till befintlig nyföddhetscreening, delvis på grund av den kliniska variabiliteten bland anlagsbärarna.



# Inledning

Denna rapport innehåller en sammanfattning av en etisk analys av den nationella nyföddhetscreeningen, och en analys av huruvida denna screening bör utökas till att även omfatta x-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD).

I Sverige började screening för fenyylketonuri, förkortat PKU, bland nyfödda barn redan 1965. Därför har nyföddhetscreeningen ofta kommit att kallas PKU-screeningen, trots att ett flertal tillstånd har tillkommit sedan dess, i olika omgångar. Den största utvidgningen gjordes år 2010, då 19 nya tillstånd inkluderades. Detta blev möjligt på grund av de utökade analysmöjligheter som uppstod i samband med utvecklingen av masspektrometri. I dag omfattar nyföddhetscreeningen i Sverige 24 tillstånd, varav 22 är metabola och 2 är endokrina. Alla nyblivna vårdnadshavare i Sverige erbjuds att låta sitt nyfödda barn delta i screeningen, som utförs via ett blodprov.

Många länder har infört program för nyföddhetscreening, men omfattningen varierar. Exempelvis omfattar europeiska program för nyföddhetscreening generellt färre tillstånd än amerikanska [1]. Trots detta råder relativt stor enighet om nyföddhetscreeningens etiska grunder. De vilar i stor utsträckning på WHO:s kriterier, till exempel [2]:

- Tillståndet ska vara testbart.
- Tillståndet skulle inte ha upptäckts i tid utan screening.
- Tillståndet måste upptäckas tidigt för att behandlingen ska vara framgångsrik.
- Behandlingen av tillståndet är effektiv.
- Tillståndet är allvarligt.
- Testet är säkert och har (tillräckligt) prediktivt värde.

Utöver detta ska screeningen vara allmänt accepterad av populationen i fråga. De 24 tillstånd som ingår i nyföddhetscreeningen i Sverige kan rimligen alla sägas uppfylla dessa villkor, även om vissa aspekter kan diskuteras (se nedan).

Dessa kriterier utgör också grunden för Socialstyrelsens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram [3].

Utgångspunkt för den etiska analysen är det vetenskapliga underlaget för kriterierna 1–9, som SBU sammanställt på uppdrag av Socialstyrelsen. Denna etiska analys avser i första hand att kartlägga och analysera de faktorer som uttryckligen nämns i kriterium 10: ”Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv.” Vad det innebär att screeningen är godtagbar ur ett etiskt perspektiv utvecklas mer i detalj i det följande.

# Etiska utgångspunkter

Denna etiska analys bygger på nationellt och internationellt omfattade värderingar, normer och principer [3-5]. Dessa kan grovt delas in i fyra typer. Den första typen har att göra med balansen mellan de för- och nackdelar som screeningen kan ha för de berörda, i första hand den population som screeningen avser. Detta är alltså en traditionell risk- och nyttobedömning. Härunder faller det som har att göra med Socialstyrelsens kriterier 1–9 för screening.

Den andra typen handlar om de individer som erbjuds screening eller deras ställföreträdarens rättigheter att bestämma själv och bli lämnade i fred, det vill säga överväganden om autonomi och integritet.

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

Till sist belyser den fjärde typen mer långsiktiga och svåravgränsade konsekvenser, exempelvis förändrad ansvarsfördelning mellan hälso- och sjukvården och den enskilda individen, stigmatisering och indikationsglidning. Detta kallas även indirekta konsekvenser.

Rättviseöverväganden kräver ett särskilt förtydligande i det svenska sammanhanget, eftersom den svenska riksdagen har antagit tre uttalade principer om hur sådana ska hanteras. Principerna kommer till uttryck i den så kallade etiska plattformen eller prioriteringsplattformen, som beskrivs mer i detalj i förarbetet (SOU 1995:5) [6], och som mer kortfattat antogs som en revidering av hälso- och sjukvårdslagen (prop. 1996/97:60) [7].

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

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

Slutligen säger **kostnadseffektivitetsprincipen** att hälso- och sjukvården ska eftersträva en rimlig balans mellan kostnad och effekt.

De tre principerna är rangordnade, vilket innebär att människovärdesprincipen måste vara tillgodosedd innan det är tillåtet att använda sig av behovs- och solidaritetsprincipen, som i sin tur är överordnad kostnadseffektivitetsprincipen.

I den mån rättviseöverväganden är aktuella för att bedöma screeningen i Sverige är utgångspunkten rimligtvis den etiska plattformen.

# Risk och nytta

## Screening med PKU-provet

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

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

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

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

Ett av de mer diskuterade problemen med nyföddhetscreeningen är den relativt stora andelen falskt positiva resultat (resultat som felaktigt visar på sjukdom). I viss mån åtgärdas falskt positiva resultat, när det är möjligt, med uppföljningstest för vissa tillstånd. Detta minskar frekvensen av att falskt positiva resultat når vårdnadshavarna. Men även med andra analyser kommer falskt positiva resultat att kvarstå, vilket ligger i screeningens natur, eftersom det inte finns några hundra procentigt tillförlitliga tester. Med andra ord: Ju fler som undersöks, desto fler falska testbesked kommer att uppstå. Detta faktum bör också beaktas vid föreslagna utökningar av nyföddhetscreeningen.

Falskt positiva resultat medför ytterligare tester och risker för onödiga behandlingar av barnet, med de kostnader och det obehag som därmed följer. Vidare blir vårdnadshavarna oroliga under en särskilt känslig period, när anknytning mellan barn och vårdnadshavare är särskilt viktig. Ökad stress och fler framtida vårdkontakter är ett påvisat resultat av falskt positiva

screeningresultat [8, 9]. Dessutom finns det risk för att vårdnadshavarna lättare sjukdomsklassar barnet (trots upptäckten att resultatet faktiskt var falskt), och att de har svårare att anknyta till barnet [1]. Givetvis ska detta vägas mot de uppenbara fördelarna för dem som får en korrekt diagnos.

Vidare kan hälso- och sjukvården inrätta organisationen av screening så att dessa risker minskas, genom bra och tydlig kommunikation med familjerna och stöd till dem som får ett positivt resultat (falskt eller inte). Icke desto mindre är riskerna med falskt positiva resultat värda att ta på allvar, och angelägna att i möjligaste mån förebygga genom att utveckla såväl testverktyg som kommunikationen med vårdnadshavarna.

Andelen falskt negativa resultat verkar vara mycket låg, vilket är viktigt i synnerhet för den typ av screening som nyföddhetsscreeningen utgör. Detta eftersom det finns väldigt stora hälsomässiga nackdelar med att *inte* få en diagnos när man faktiskt är sjuk.

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

Vad gäller nyföddhetsscreening är de potentiella problem som följer med falskt negativa resultat uppenbarligen av större allvar för de individer som drabbas än de potentiella problem som följer med falskt positiva resultat (även om de sistnämnda som sagt inte ska underskattas). Detta bör givetvis beaktas för eventuella framtida utvidgningar av screeningen med PKU-provet.

Ytterligare en testningsfaktor som är relevant för den etiska analysen är risken för så kallade bifynd, det vill säga upptäckten av tillstånd som görs i och med screeningtestet, eller uppföljningstest och analys, som man inte tänkt eftersöka. Bifynd lever nämligen inte alltid upp till de kriterier för tillstånd som screeningen riktar sig mot, till exempel behandlingsbarhet. Därför kan möjligheten till bifynd tala emot att screeningen införs, även om screeningen i övrigt är motiverad.

När det gäller behandling är samtliga tillstånd i nyföddhetsscreeningen behandlingsbara, men på olika sätt och i olika grad. För de flesta tillstånden finns belägg för att det finns en avsevärd skillnad mellan tidig behandling och senare behandling eller icke-behandling, i termer av livslängd och funktionsnedsättningar.

Det finns dock tre komplicerande faktorer: För det första har ingen av behandlingarna för tillstånden i fråga varit föremål för regelrätta randomiserade kontrollerade studier (RCT).

För det andra är det komplicerande att evidensen för behandlingarnas effektivitet är så varierande, även om man inte kräver RCT. Detta beror på få studerade fall. Den etiska grunden för att screena för dessa tillstånd blir därmed mindre robust än för de tillstånd där en positiv behandlingseffekt har tydligare vetenskapligt stöd.

För det tredje finns det indikationer på att vissa barn som identifierats i screeningen inte nödvändigtvis får kliniska symptom. Eftersom dessa inte undantas från behandling kan en viss överbehandling ske. Det går dock inte att på förhand avgöra vilka som förblir symtomfria även utan behandling,

vilket gör att överbehandlingen ändå kan vara acceptabel i väntan på ett bättre kunskapsläge, som kan tillåta urskiljning av just denna grupp. För tillstånd som kan komma att ingå i screeningen i framtiden är det dock viktigt att väga nackdelarna med möjlig överbehandling mot fördelarna med behövlig behandling. Det gäller även X-ALD.

## Screening för X-ALD

X-ALD skulle identifieras i screeningen med hjälp av en biokemisk analys. Men för att ställa den slutliga diagnosen skulle en genetisk analys som identifierar mutationer i *ABCDI*-genen användas. Variationen i de kliniska symtom som de olika mutationerna medför är dock betydande, både vad gäller penetrans och expressivitet. Man skiljer på sex former av X-ALD: den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD (hädanefter: klassisk X-ALD), ungdomsformen av cerebral X-ALD (juvenil form), vuxenformen av cerebral X-ALD (adult form), adrenomyeloneuropati (AMN), endast binjurebarkssvikt och symtomfri ALD [10]. Klassisk X-ALD är tveklöst den allvarligaste formen av sjukdomen avseende symtom och påverkan på livslängd. Den avgörande fördelen med att inkludera X-ALD i nyföddhetscreeningen skulle vara att identifiera just denna grupp.

Det är i själva verket så att identifikation av denna grupp är det främsta skälet till *nyföddhetscreening* för X-ALD, som vi ska se. Den stora kliniska variabiliteten är samtidigt den tydligaste etiska komplikationen med testning för X-ALD inom ramen för nyföddhetscreening. Det tillkommer dock andra komplikationer som har att göra med testningens tillförlitlighet, bifynd, behandling och evidens. Det faktum att X-ALD är könsbunden och drabbar pojkar och män (även om kvinnor kan ha vissa symtom) ger också upphov till etiska komplikationer med nyföddhetscreening för tillståndet.

I det följande presenteras en uppsättning faktorer av relevans för att bedöma risk- och nyttobalansen ur ett etiskt perspektiv.

### Prevalens och allvar – klassisk X-ALD

Prevalensen av X-ALD avgörs av det antal som har mutationer i *ABCDI*-genen (hädanefter: anlagsbärare), oavsett vilken klinisk variant av sjukdomen som de senare utvecklar (om någon). De mest tillförlitliga data som finns om prevalensen kommer från ett av de enstaka screeningprogram för X-ALD som finns: det i New York, USA (hädanefter: New York-studien) [11]. Enligt New York-studien är knappt 7 av 100 000 födda anlagsbärare. Ungefär en tredjedel av de anlagsbärande pojkarna beräknas utveckla den allvarliga klassiska formen av X-ALD. Överfört till svenska förhållanden skulle detta innebära att cirka 0–2 pojkar per år identifieras som skulle utveckla klassisk X-ALD.

Det innebär att prevalensen av klassisk X-ALD är låg – sjukdomen skulle räknas som sällsynt enligt den officiella EU-definitionen [12]. Emellertid är inte prevalensen lägre än för flera tillstånd som redan ingår i nyföddhetscreeningen. Det som traditionellt har motiverat inkludering i nyföddhetscreeningen är tillståndets svårighetsgrad för individen snarare än hög prevalens (tillsammans förstås med övriga villkor för screening).

Klassisk X-ALD är tveklöst ett mycket allvarligt tillstånd. Det är en ämnesomsättningsjukdom med påverkan på bland annat nervcellernas myelinskidor, som leder till svåra funktionsnedsättningar och död hos obehandlade individer 2–4 år efter debuten av kliniska symtom. Som tidigast debuterar symtomen vid 2 års ålder, men medelåldern är cirka 7 år. Genomsnittsåldern för död är cirka 10 år. Symtomen är progressiva och innefattar kognitiv funktionsnedsättning, motoriska problem, spasticitet, epilepsi, trötthet, feber, kräkningar och diarré [10]. Sammanfattningsvis har klassisk X-ALD mycket omfattande påverkan på både hälsorelaterad livskvalitet och livslängd hos dem som drabbas. I den utsträckning dessa individer kan hjälpas av nyföddhetsscreening för sjukdomen finns också ett starkt skäl för sådan screening.

## Klinisk variabilitet hos personer med X-ALD

Till att börja med måste man konstatera att de tester (se nedan) som används för att identifiera X-ALD inte på något sätt kan användas för att förutse vilken form av X-ALD som individen kommer att utveckla. Testar man för X-ALD kommer man alltså att identifiera även dem med ovan nämnda varianter, utöver dem med klassisk X-ALD. Den enda grupp som kan uteslutas på förhand är flickor, vilket vi återkommer till.

Ungdomsformen (juvenil form) och vuxenformen (adult form) av cerebral X-ALD medför samma kliniska manifestation som den klassiska formen, men med senare debutålder som namnen antyder (10–21 år eller senare). Förloppet vid vuxenformen är långsammare jämfört med den klassiska formen [10]. Andelen anlagsbärande män som drabbas av dessa former är också lägre: cirka 4–7 procent (ungdomsform) och 2–5 procent (vuxenform).

Vad gäller för- och nackdelar med nyföddhetsscreening blir det av uppenbara skäl väldigt spekulativt: Ingen sådan screening för X-ALD har pågått så länge för att man ska kunna ha observerat några effekter på barn över 10 år eller vuxna. Tillåter man sig att spekulera finns det tänkbara för- och nackdelar.

Den mest uppenbara tänkbara fördelen är densamma som vid klassisk X-ALD: Den ger möjlighet till uppföljande bedömning och övervakning (monitorering) som gör att man tidigare kan upptäcka symtom utifrån en korrekt diagnos och därmed tidigare sätta in adekvat behandling, vilket kan ha behandlingsfördelar. Det saknas dock, som redan nämnts, solid evidens för detta för närvarande. Fördelen är också beroende av hur tidigt man lyckas ställa korrekt diagnos i avsaknad av screening.

Nackdelarna är också analoga, men accentuerade, jämfört med den klassiska varianten. Vi vet inte mycket om vad det innebär att ha kännedomen om en påtaglig risk att utveckla en allvarlig sjukdom hängande över sig en hel uppväxt och eventuellt delar av sitt vuxenliv. Oron och obehaget för familjen, anhöriga och givetvis personen själv kan vara betydande, om man tillåter sig att extrapolera den kännedom vi har från andra prediktiva tester för framtida allvarlig ärftlig sjukdom (se nedan). Även själva monitoreringen innebär ett visst besvär, då barnet genomgår regelbundna undersökningar.

Screening för den klassiska formen av X-ALD kan ses som starkt motiverad, av anledningar som nämnts ovan. Screeningen kan dock i nuläget inte begränsas till att identifiera bara dem som drabbas av denna form. De möjliga fördelarna för dem som drabbas av de andra formerna av sjukdomen utgör i sig inte motiv för *nyföddhetscreening*. Det skulle innebära ett avsteg från nuvarande praxis och riktlinjer att ha nyföddhetscreening för ett tillstånd som debuterar när barnet börjar närma sig tonåren eller till och med är vuxen.

Den vanligaste formen av X-ALD (cirka 40–50 procent av fallen) är adrenomyeloneuropati (AMN), som är en mildare form där endast en liten andel drabbas av inflammation som leder till cerebral skada. Symtomen är långsamt progressiv svaghet i benen och stelhet, men även inkontinens och impotens. Medelåldern för debut verkar vara runt 30 år. Sjukdomen är svårdiagnostiserad [10], vilket ger någon fördel med screening. Till skillnad från de cerebrala formerna är dock AMN i sig inte allvarligt nog för att motivera nyföddhetscreening (också av de skäl som redan angetts för ungdomsformen och vuxenformen av cerebral X-ALD). Vidare finns det belägg för att hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) inte förhindrar utveckling av AMN i vuxen ålder [10]. HSCT är den behandling som föreslagits för patienter med X-ALD vid screening. Villkoret för screening som innebär att det ska finnas en tidig behandling med påvisad effekt är alltså inte uppfyllt för just AMN.

Enligt det vetenskapliga underlaget kommer i stort sett alla anlagsbärare någon gång i sina liv att utveckla några symtom. Det finns dock en liten grupp (i en undersökning så lite som 2 procent av anlagsbärarna) som har symtomfri ALD. För dessa finns förstås inga hälsomässiga fördelar alls med screening, utan enbart de livskvalitetsrelaterade nackdelarna. Den möjliga fördelen för dem skulle snarare hänga ihop med en ökad reproduktiv autonomi (se nedan).

Som nämnts är X-ALD en könsbunden sjukdom, vilket innebär att kvinnor med 50 procents sannolikhet för över anlaget till sina barn, och att män för över det till alla sina döttrar men inte till sina söner. Det innebär också att den kliniska manifestationen överlag är mildare hos kvinnor. En minoritet (cirka 20 procent) uppvisar ett fåtal symtom under 40 års ålder, men andelen ökar med tilltagande ålder. Bland kvinnor över 60 år har flertalet någon grad av symtom som inkontinens, gångsvårigheter och spasticitet. Sannolikt är X-ALD bland kvinnor både under- och feldiagnostiserat. Vad gäller dessa kvinnor är resonemanget ovan om AMN överförbart: De möjliga hälsomässiga fördelarna med korrekt diagnos utgör i sig inte en motivering för *nyföddhetscreening*.

Däremot har ett argument om reproduktiv autonomi använts för att informera även föräldrar till flickor om anlagsbärarskap för X-ALD vid nyföddhetscreening. Detta har exempelvis använts som motivering i New Yorks screeningprogram [10]. Argumentet går i korthet ut på att denna information kan vara av relevans för familjebildning, antingen för familjen som har barnet eller för barnet självt. Eftersom detta argument vilar på autonomiöverbäganden kommer det att behandlas närmare under autonomiavsnittet nedan.

## Testning av X-ALD

Standardmetoden för att testa för X-ALD är en kombination av mätning av p-VLCFA (via tandemmasspektrometri mäts förekomsten av vissa långa fettkedjor) och ett genetiskt test som bekräftar förekomsten av mutationer på *ABCD1*-genen (eftersom mätvärdena från det första testet kan bero på annat än X-ALD). Det är alltså det sistnämnda testet som i slutändan identifierar personer med X-ALD. P-VLCFA är emellertid i sig en pålitlig metod. Som många andra tester i nyföddhetscreeningen medför det inga kända falska negativa resultat, åtminstone inte bland pojkarna. Vid uppskattningen av falska positiva resultat finns två komplikationer: bifynd och identifieringen av personer med andra varianter av X-ALD än klassisk X-ALD.

Med bifynd avses identifieringen av tillstånd som inte tillhör syftet med testningen. I New York-studien identifierades sju patienter med bifynd, bland annat fyra fall av Zellwegers syndrom och ett fall av Klinefelters syndrom. Bifynden uppstår för att p-VLCFA och gentestet föregås av ett antal uteslutande tester som föranleder återkallande. Det är vid återkallandet som bifynden kan skiljas från de sant positiva resultaten med hjälp av p-VLCFA och gentestet. Gissningsvis skulle ett liknande förfarande användas i Sverige, med medföljande risk för bifynd.

Till detta kan man räkna anlagsbärarskap hos kvinnor som bifynd (se ovan och nedan). Om man räknar på detta sätt blev det positiva prediktiva värdet för själva screeningen i New York-studien 33 procent (13/33) [11].

Det etiskt problematiska med bifynd är inte i första hand den korta period av oro som de återkallade vårdnadshavarna upplever. Det är att bifynden utgörs av tillstånd som man i screeningen inte avsåg att identifiera. Exempelvis är Zellwegers syndrom inte behandlingsbart och därför inte en rimlig kandidat för screening [10]. Klinefelters syndrom (liksom könskromosomavvikelse överlag) är inte tillräckligt allvarligt för att vara en lämplig kandidat [13]. En betydande andel av fynden i New York-studien utgörs av bifynd. Dessa bifynd talar emot screening, eller åtminstone för att utforma testningsprocedurer som i möjligaste mån undviker bifynden.

Ett ännu allvarligare problem är det redan nämnda: En minoritet av dem som identifieras med nyföddhetscreening kommer att utveckla klassisk X-ALD. Det är i första hand identifikation av dessa individer som nyföddhetscreeningen kan motivera. Låt oss för enkelhetens skull anta att uppskattningen ovan är tillförlitlig: Ungefär en tredjedel av pojkarna med anlag för X-ALD utvecklar den klassiska varianten. Om man ser detta som den grupp som ska identifieras, faller studiens positiva prediktiva värde till 12 procent (cirka 4/33) om man testar både flickor och pojkar. Detta är, till skillnad från bifynden, ingen "olycka i arbetet" som man kan utesluta genom att enbart kalla eller informera dem som är positiva via p-VLCFA och gentestet. Det finns för närvarande inget sätt att via standardmetoden skilja mellan dem som utvecklar olika varianter av X-ALD. I den meningen har standardmetoden ett mycket högt positivt prediktivt värde (26/26): Den lyckas mycket väl med att identifiera samtliga med X-ALD, men, återigen, inte med att skilja de olika varianterna åt.



## Uppföljning av diagnosen X-ALD

Som nämnts debuterar symtomen på X-ALD som tidigast vid två års ålder (vid klassisk X-ALD). För att fånga upp dem som är aktuella för behandling krävs därför uppföljande bedömning och övervakning (monitorering) av sjukdomsprogressen. Även i detta avseende skiljer sig X-ALD från flertalet tillstånd som ingår i nyföddhetscreening, där behandling sätts in snart efter diagnosen. Här krävs monitorering i årtal efter diagnosen, men före behandlingen. Monitorering av X-ALD sker i första hand via magnetkameraundersökning, som tidigt upptäcker cerebral påverkan, i bästa fall innan barnet får neurologiska symtom. Denna monitorering kan därmed både skilja olika former av X-ALD åt och möjliggöra tidig behandling. Magnetkameraundersökningarna sker i Sverige, vanligen halvårsvis [10].

Att ha kännedom om diagnosen redan från födseln och att återkommande monitoreras därefter, kan dock ha etiskt relevanta konsekvenser för barnet och dess familj. Det finns ingen forskning som ger besked om de psykosociala eller livskvalitetsrelaterade effekterna av att leva som känd anlagsbärare av just X-ALD specifikt före sjukdomsdebuten. Däremot finns vissa empiriska data om hur det är att som vuxen ha gjort prediktiva tester som påvisar risken för allvarlig framtida sjukdom, exempelvis Huntingtons sjukdom. Enligt sådana data kan den psykiska påfrestningen av att leva med beskedet vara betydande [14]. Vissa föredrar visserligen att veta framför att inte göra det, men då är det vuxna individer som självständigt fattat detta beslut, till skillnad från vid nyföddhetscreening.

Det går nog att tänka sig att man som vårdnadshavare, eller större barn, tonåring eller vuxen själv, ständigt undrar om vissa beteenden eller symtom är tecken på att sjukdomen är på väg. I takt med ökad ålder kommer sannolikt individens egen uppfattning om vad hen kan drabbas av att tillta. Detta riskerar att ytterligare öka snarare än minska individens egen oro. Vad gäller besked om allvarliga progressiva sjukdomar finns undersökningar som till och med tyder på ökad suicidrisk, i synnerhet vad gäller cancer och just neurologiska sjukdomar [14-17]. Den majoritet av individer som inte drabbas av klassisk X-ALD riskerar alltså en långvarig negativ påverkan på livskvaliteten av att ha screenats som nyfödda.

En annan relaterad farhåga är att anknytningen mellan vårdnadshavare och barn kan påverkas negativt [8-9]. Alla dessa psykosociala eller livskvalitetsrelaterade effekter kan inträffa oavsett när eventuella symtom debuterar. Det finns inget som talar för att oron skulle bli mindre ju längre man får vänta. Det finns heller inget som talar för att osäkerheten om huruvida något alls kommer att inträffa skulle vara lugnande.

## Behandling av X-ALD

Klassisk X-ALD, liksom all cerebral X-ALD, behandlas med allogen (från en annan individ än den sjuka) hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Stamcellsblod från donatorn överförs till patienten. Behandlingen sätts in när en magnetkameraundersökning påvisar cerebral påverkan eller när symtom visar sig.

Det som är relevant för bedömningen av att införa X-ALD i nyföddhetscreeningen är den förbättrade behandlingseffekten jämfört med

klinisk identifiering av sjukdomen. Det är alltså inte effekten av behandling jämfört med ingen behandling alls som är relevant för frågan om screening. Det saknas dock än så länge studier som ger belägg för att nyföddhetscreening för X-ALD ökar livslängden eller den hälsorelaterade livskvaliteten (innefattande morbiditet och funktionsförmåga) jämfört med klinisk identifiering [10].

Vissa studier kan sägas ge indirekta belägg för bättre behandlingseffekt vid screening. Ett par studier visar på större grad av överlevnad vid tidig behandling av klassisk X-ALD jämfört med behandling i ett senare skede av sjukdomen [10]. Vidare visar New York-studien att screening framgångsrikt fångar upp de sant positiva anlagsbärarna innan symtom visat sig. Extrapolerar man från dessa resultat kan de tillsammans ge någon grund för att screening av X-ALD på sikt kan ge positiv behandlingseffekt jämfört med klinisk upptäckt. Det finns redan en amerikansk rapport som bygger på ett sådant resonemang [10]. Om resonemanget i rapporten godtas, skulle det översatt till svenska förhållanden innebära att nyföddhetscreening för X-ALD kan minska eller hindra för tidig död eller svår funktionsnedsättning för 0–2 pojkar årligen. Detta bygger dock inte på befintlig evidens, eftersom uppföljningen av befintlig screening inte varit tillräckligt lång, utan bygger på projektioner av den typ av data som nämnts. En viss försiktighet i tolkningen är därför rimlig [10].

Behandlingen med HSCT är besvärlig och kan medföra biverkningar och komplikationer. Själva behandlingen förutsätter cellgiftsbehandling och immunhämmande medicinering för att minska risken för avstötning, isolering för att minska risken för infektioner och lång eftervård. Även med dessa mått och steg kan biverkningar uppkomma. Exempelvis finns risken att transplantatets immunceller angriper till exempel huden, levern, lungorna och tarmarna. En sådan reaktion kan vara mer eller mindre allvarlig, och mer eller mindre kronisk.

På grund av nämnda besvär och möjliga komplikationer med själva behandlingen är det etiskt komplicerat att behandla alla anlagsbärare vid födseln, även om det medför att man kan undvika monitorering. Detta eftersom behandlingsnackdelarna då även drabbar dem som inte utvecklar de cerebrala formerna av X-ALD (förmodligen en majoritet).

## Sammanfattning: risk- och nyttobalans för nyföddhetscreening för X-ALD

Sammanfattningsvis finns det främst en fördel med nyföddhetscreening för X-ALD: möjligheten att påtagligt öka livslängden och den hälsorelaterade livskvaliteten hos pojkar som så småningom utvecklar eller skulle utvecklat den klassiska barndomsformen av X-ALD. Det saknas dock än så länge evidens för att screeningen skulle ha denna effekt. Tillåter man sig att extrapolera från vissa studier om fördelar med tidig behandling, finns dock vissa indirekta belägg för en positiv effekt av screening för nämnda grupp. Avseende fördelar för andra former av X-ALD är läget ännu mer spekulativt. Vidare är det tveksamt om dessa fördelar kan användas som ett argument för just *nyföddhetscreening*: Det skulle i så fall riskera en indikationsglidning från de grunder på vilka sådan screening i dag bedrivs.

Det finns flera nackdelar med nyföddhetscreening för X-ALD. Den mest uppenbara är att screeningen skulle diagnostisera alla dem med senare debuterande eller mildare former av X-ALD, och även dem som inte alls utvecklar några symtom. Dessa ska då monitoreras i årtal, med oklar nytta och risk för minskad livskvalitet för dem själva och familjen. Även om det inte finns tillståndsspecifik evidens för dessa risker, kan man även här extrapolera från andra studier på liknande områden. Till detta kommer belagda risker för bifynd och behandlingsbördor.

# Autonomi och integritet

## Screening med PKU-provet

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

Eftersom initiativet för testning i ett screeningprogram per definition kommer från samhället eller hälso- och sjukvården till individen, kommer individen sannolikt att uppfatta det som att det finns en anledning att acceptera erbjudandet. Förklaringen till att individen sannolikt kommer att uppfatta det så är att det rimligtvis bör uppfattas så: Varför skulle hälso- och sjukvården ta initiativ till att erbjuda något om det inte finns anledning att acceptera det?

Med andra ord innebär själva screeningförfarandet att det från början finns en rekommendation till individen att acceptera screeningen, vilket är mer problematiskt ur autonomisynpunkt än vid den vanliga, individinriktade vårdsituationen.

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

Även om detta gäller generellt så väger övervägandet lätt vad gäller nuvarande nyföddhetscreening, eftersom risken för skada är uppenbar utan screening. Dessutom har ett flertal tillstånd väldigt allvarliga konsekvenser för barnets möjlighet att utveckla en framtida autonomi om de inte behandlas, eftersom de sannolikt leder till omfattande hjärnskador.

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

## Screening av flickor för X-ALD

I detta avsnitt behandlas frågan om screening av flickor, och endast flickor, för X-ALD, eftersom den frågan framför allt har med autonomiöverväganden att göra.

Ur ett etiskt perspektiv saknas tillräckliga *medicinska* skäl för att screena *nyfödda* flickor för X-ALD (se ovan). I den mån kvinnliga anlagsbärare alls

får symtom så uppkommer de senare i livet. Det skulle vara fullt möjligt att avstå från att testa just flickor för X-ALD och ändå åstadkomma det som screeningen skulle avse att åstadkomma, nämligen att ge barn med den klassiska formen av X-ALD tidig diagnos och behandling. Om screening för X-ALD skulle införas i Sverige behöver ett separat beslut även fattas om huruvida flickor ska screenas. Eftersom flickorna kan exkluderas utan att screenings avsedda effekt går förlorad, behövs en fristående motivering för denna del av screeningen. I New York-studien screenas även flickor. Då motiveringen inte är medicinsk måste den vara av annat slag. I korthet är motiveringen i stället att informationen från screeningen kan vara till hjälp vid framtida beslut kring familjeplanering [10-11]. Detta kan gälla både familjen med barn som diagnostiserats med X-ALD och barnet självt, som kan lägga kännedom om anlagsbärarskap som grund för eventuella framtida beslut om familjebildning. Både familjen och barnet kan vilja undvika (fler) barn som drabbas av X-ALD.

Denna typ av motivering handlar om autonomi som vi ska se, närmare bestämt om så kallad reproduktiv autonomi. Resonemanget är välbekant från andra typer av genetisk testning och screening än nyföddhetscreening [1]. I första hand brukar det användas vid fosterdiagnostik, men det har även förekommit för att motivera screening av nygifta vuxna i områden där vissa recessivt ärftliga sjukdomar är relativt vanliga; ett exempel är sådan screening för en viss form av talassemi på Cypern [1].

De kriterier som ska vara uppfyllda för att screening av nyfödda ska rekommenderas, är inte uppfyllda om screenings syfte är att uppnå reproduktiv autonomi, vare sig generellt eller för flickor med X-ALD. För att klargöra varför reproduktiv autonomi inte är ett hållbart argument för nyföddhetscreening är det lämpligt att först redogöra för vad argumentet går ut på mer i detalj.

Tankegången kan beskrivas på följande sätt: Vissa medicinska undersökningar, exempelvis presymtomatisk gentestning av vuxna med risk för Huntingtons sjukdom på grund av familjehistoria, kan inte motiveras medicinskt, eftersom det inte finns några behandlingsmässiga fördelar med att på förhand känna till att sjukdomen sannolikt kommer att utvecklas. I stället motiveras erbjudandet av testet med att kännedom om att man i framtiden med största sannolikhet kommer att utveckla en allvarlig sjukdom ger bättre möjlighet att planera sitt liv i enlighet med sina värderingar, önskemål, planer och projekt. Någon kan exempelvis överväga att satsa på en längre utbildning och i stället ägna mindre tid åt en högt värderad hobby. Vet personen om att hen inom några år förmodligen drabbas av en svår sjukdom, kan investeringen i en lång utbildning som ger utdelning först om många år vara mindre lockande, givet personens värderingar och önskemål om hur hens liv ska te sig. Att leva i enlighet med sina värderingar, önskemål, planer och projekt är vad det innebär att leva ett autonomt liv [18]. Informationen från testet kan alltså hjälpa personen att leva ett mer autonomt liv, vilket är motiveringen till att testet erbjuds från början.

Detta resonemang är överförbart till reproduktiva beslut: Om man vet att man bär på anlag för en allvarlig sjukdom kan det påverka ens beslut om familjebildning. Man kanske exempelvis bestämmer sig för att göra

preimplantatorisk genetisk diagnostik eller fosterdiagnostik, för att undvika ett framtida barn med risk för sjukdomen i fråga.

Det är värt att notera att denna idé om autonomins plats i hälso- och sjukvården är en annan än den traditionella, som ser autonomi som en rättighet som ska respekteras: Den vuxna beslutsförmögna personen har mot bakgrund av korrekt information om erbjudna undersökningar och behandlingar rätten att tacka ja eller nej till dem [18]. Resonemanget om reproduktiv autonomi ser i stället autonomi som ett värde: Man ger vissa erbjudanden för att hjälpa en person att bli mer autonom [18]. Resonemanget vilar alltså på tanken att autonomi kan ingå i hälso- och sjukvårdens mål (något som hälso- och sjukvården ska eftersträva), precis som traditionella mål som ökad livslängd, hälsa och hälsorelaterad livskvalitet. Tanken att också autonomi ska ingå i hälso- och sjukvårdens mål är mer kontroversiell än både hälsa som vårdens mål (det är helt okontroversiellt sedan länge) och att autonomi ska vara en rättighet (det är numera i stort sett helt okontroversiellt) [18]. Vissa har ifrågasatt om autonomi alls ska ingå i hälso- och sjukvårdens mål [19]. Föreställningen att den ska det är också vanligare i vissa områden av hälso- och sjukvården än andra, tydligast inom fosterdiagnostik, genetisk vägledning och vissa delar av psykiatri [18].

Även om man accepterar tanken att autonomi kan vara ett legitimt mål för delar av hälso- och sjukvården (och därmed en motivering till att erbjuda vissa vårdåtgärder, exempelvis vissa tester), så är det inte en lämplig motivering till nyföddhetscreening. Detta hänger delvis ihop med att autonomi inte är någon lämplig motivering till *screening* i största allmänhet, eftersom screening alltid är problematiskt ur autonomisynpunkt (se ovan och mer utvecklat i [1]). Men det hänger framför allt ihop med att det är just *nyföddhetscreening*.

Standardförfarandet i bland annat Sverige för prediktiva hälsotester av autonomiskäl (exempelvis presymtomatiska tester för Huntingtons), är att erbjudandet ges när personen själv kan antas vara tillräckligt autonom och beslutsförmögen för att kunna fatta ett självständigt beslut om hen vill testa sig, det vill säga när hen är myndig. Det är bara när det finns tydliga hälsomässiga skäl att göra testet tidigare som det erbjuds tidigare.

Det är ingen slump att standardförfarandet ser ut på detta vis. Om själva motiveringen till att erbjuda testet från början är personens (reproduktiva) autonomi, är det märkligt att testa personen innan hen utvecklat en tillräcklig autonomi och beslutsförmåga för att själv kunna ta ställning till om hen vill göra testet. Givetvis kan inte en nyfödd betraktas som autonom över huvud taget. Därför bör alla tester för sjukdomar som sannolikt visar symptom i vuxen ålder, och som erbjuds av autonomiskäl, erbjudas först i vuxen ålder.

Ur ett etiskt perspektiv finns alltså inte goda argument för nyföddhetscreening av flickor för X-ALD. Motiveringen skulle vara just reproduktiv autonomi. Givet att detta är motiveringen så bör eventuella erbjudanden om testning göras när personen själv kan fatta beslutet, det vill säga i vuxen ålder. Skulle man börja motivera nyföddhetscreening med reproduktiv autonomi riskeras en indikationsglidning, och man skulle i så fall kunna motivera att inkludera många monogena sjukdomar i screeningen [1]. Till detta kommer bland annat kromosomavvikelse och risklag för

multifaktoriella tillstånd. Samtliga dessa tillstånd kan vara av relevans för framtida reproduktiva beslut, men det saknas grund för nyföddhetscreening

Ett analogt resonemang gäller vårdnadshavarna: Det finns ett stort antal tillstånd som kan vara relevanta för deras beslut om familjebildning, men som enbart av denna anledning inte är föremål för nyföddhetscreening.

# Rättvisöverväganden

## Screening med PKU-provet

Jämlik vård, eller åtminstone lika tillgång till vård, brukar anses viktigt ur rättvisesynpunkt [5, 20, 21]. Med denna utgångspunkt är det önskvärt att screeningen når så många som möjligt i målpopulationen. Detta måste i hög grad sägas gälla för nyföddhetscreeningen: Eftersom screeningen sker i samband med födseln, då det nyfödda barnet vanligtvis ändå är i kontakt med hälso- och sjukvården, så är deltagandet bland nyfödda så nära fullständigt som möjligt. En förutsättning för att detta rättviseresonemang ska vara tillämpligt är att testningen redan från början är till större förväntad nytta än skada för deltagarna – det är ingen fördel ur rättvisesynpunkt att jämlikt erbjuda ofördelaktiga vårdinsatser [1]. Detta gäller, som nämnts tidigare, nyföddhetscreeningen generellt i Sverige i dag.

## Screening för X-ALD

Frågan om det finns rättviseskäl att införa nyföddhetscreening även för X-ALD är alltså avhängig frågan om det finns en positiv nytto- och riskbalans för sådan screening. Eftersom resonemanget om det återfinns ovan, upprepas det inte här. Vidare kan det ur rättvisesynpunkt vara befogat att ta hänsyn till kostnadseffekten av införandet av screening för X-ALD. Eftersom detta är föremål för en separat analys i utvärderingen av screening [3], diskuteras det inte här.



# Indirekta konsekvenser

## Screening med PKU-provet

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

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

Det finns en långsiktig faktor som är särskilt viktig att bevaka framgent när det gäller nyföddhetscreeningen, nämligen utökningar av de tillstånd som omfattas av screeningen. Även om utökningen kan vara välmotiverad för varje enskilt tillstånd, så kan screeningens rimlighet undergrävas av att den omfattar väldigt många tillstånd. Det är givetvis inte antalet tillstånd i sig som är problemet, utan de potentiella följdproblem som en utökning kan medföra. Tre sådana följdproblem kan nämnas:

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

Nyföddhetscreeningen är, på goda grunder, okontroversiell och kan i själva verket betraktas som screeningens solskenshistoria. För att bevara nyföddhetscreeningens goda renommé, är det därmed värt att noggrant överväga ytterligare utökningar.

## Screening för X-ALD

Av de ovan nämnda frågorna är den om indikationsglidning värd att diskutera separat för X-ALD. Informationsproblemet är generellt för nyföddhetscreening och all utökning av den. De nämnda medicinskt relaterade riskerna har redan diskuterats ovan.

En utgångspunkt för diskussionen är att endast pojkar screenas. Nyföddhetscreening av flickor av reproduktiva autonomiskäl skulle riskera en indikationsglidning (se ovan). Men även om vi fokuserar på nyföddhetscreening av enbart pojkar, finns ett antal faktorer som gör att X-

ALD kan innebära indikationsglidning i förhållande till nuvarande praxis och policy.

Den kliniska variabiliteten särskiljer X-ALD från övriga tillstånd som ingår i nyföddhetscreeningen. En majoritet av dem som får diagnosen kommer inte att ha den klassiska varianten, vars identifikation är syftet med screeningen. Perioden mellan diagnos och symtomdebut är också ovanligt lång, med alla de risker som nämnts ovan. Att trots detta inkludera X-ALD i nyföddhetscreeningen innebär ett prejudikat för framtiden: Andra tillstånd av liknande slag kan också vara aktuella. En sådan indikationsglidning kan anses önskvärd, men man bör vara medveten om att den förekommer.

Den största risken ligger kanske ändå i vad som betraktas som argument för att påbörja nyföddhetscreening. Om man inkluderar eventuella fördelar med diagnos och behandling för andra än dem med klassisk X-ALD, så innebär det att dessa fördelar bör tas i beaktande också när man överväger nya tillstånd. För att ta ett exempel: Det finns möjliga fördelar med att via nyföddhetscreening identifiera X-ALD hos dem som inte utvecklar någon form av cerebral X-ALD senare i livet, utan eventuellt AMN. Två uppenbara fördelar är att man sannolikt undviker diagnosutredning vid symtomdebut och att lämplig behandling kan sättas in tidigare. Men möjliga fördelar för just gruppen som skulle utveckla AMN, skulle inte få någon att föreslå *nyföddhetscreening* för X-ALD, eftersom den tilltänkta behandlingen inte verkar vara verksam på denna grupp.

Det finns därmed en risk att denna typ av överväganden får börja spela roll när ytterligare tillstånd för nyföddhetscreening diskuteras. Därför är det viktigt att ta ställning till vilka motiv som ska ligga till grund för nyföddhetscreening fortsättningsvis. Ur det etiska perspektivet är det primära och avgörande motivet att förhindra tidigt debuterande hälsomässigt allvarliga tillstånd.

# Referenser

1. Juth, N, Munthe, C. The ethics of screening in health care and medicine: serving society or serving the patient? : Dordrecht, New York: Springer 2012.
2. Wilson, JM, Jungner, YG. Principles and practice of mass screening for disease. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau. 1968; 65(4):281-393.
3. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram, Modell för bedömning, införande och uppföljning; 2014.
4. Socialstyrelsen. Om att ge eller inte ge livsuppehållande behandling. Handbok för vårdgivare, verksamhetschefer och personal, . 2011:24-5.
5. Beauchamp, T, Childress, J. Beauchamp Childress Principles of biomedical ethics 2013 7uppl: New York: Oxford University Press 2013.
6. SOU. Vårdens svåra val. 1995:5.
7. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården, Proposition, 1996/97:60
8. DeLuca, JM, Kearney, MH, Norton, SA, Arnold, GL. Parents' experiences of expanded newborn screening evaluations. Pediatrics. 2011; 128(1):53-61.
9. Hewlett, J, Waisbren, SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. Journal of inherited metabolic disease. 2006; 29(5):677-82.
10. SBU. Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD). Vetenskapligt underlag. OBS! Arbetsmaterial 2018-10-19.
11. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2017;19(1):121-6.
12. European Commission. Regulation No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf). Accessed October 29, 2018.
13. SBU. Fosterdiagnostik med next-generation sequencing (NGS). 2016.
14. Wahlin, TBR. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. Patient education and counseling. 2007;65(3):279-287.
15. Fang, F, Fall, K, Mittleman, MA, Sparén, P, Ye, W, Adami, HO, Valdimarsdóttir, U. Suicide and cardiovascular death after a cancer diagnosis. New England Journal of Medicine. 2012;366(14):1310-1318.
16. Baliko, L, Csala, B, Czopf, J. (2004). Suicide in Hungarian Huntington's disease patients. Neuroepidemiology. 2004;23(5):258-260.

17. Fang, F, Valdimarsdóttir, U, Fürst, CJ, Hultman, C, Fall, K, Sparén, ., Ye, W. Suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2008;131(10):2729-2733.
18. Juth, N. Genetic information: values and rights. the morality of presymptomatic genetic testing. Göteborg: Acta Universitatis Gothoburgensis; 2005.
19. Tännsjö, T. Coercive Care: Ethics of Choice in Health & Medicine. New York: Routledge 2002.
20. HSL (Hälsa- och sjukvårdslag). 2017:30.
21. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Proposition 1996/97:60.
22. Parens, E, Asch, A. Prenatal testing and disability rights. Washington, DC: Georgetown University Press 2000.