

Nationella riktlinjer 2025:

Bilaga: Organisatoriska konsekvenser

Nyföddhetsscreening för metakromatisk leukodystrofi (MLD)

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

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. På begäran kan vi ta fram publikationen i ett alternativt format för personer med funktionsnedsättning. Skicka frågor om alternativa format till alternativaformat@socialstyrelsen.se.

Innehåll

Sammanfattning	4
11. Information om screeningprogrammet ska vara tillgänglig och ge en god uppfattning av vad det innebär att delta	5
Informationsmaterial till blivande och nyblivna vårdnadshavare och allmänheten	6
Information till vårdpersonal	6
12. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts	8
Separat inbjudan behövs inte	8
Medfödd metabol sjukdom, inklusive nyföddhetsscreening, utgör nationell högspecialiserad vård	9
Screeningtest	9
Åtgärder efter avvikande utfall i screeningen	9
13. Screeningprogrammet ska vara genomförbart och resursbehovet klarlagt	12
Resursåtgång för provtagande enheter	12
Resursåtgång för PKU-laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset	13
Resursbehov för NHV-enhet.....	13
14. Det ska finnas en plan för att utvärdera screening-programmets effekter	15

Sammanfattning

Nedan följer ett bedömningsunderlag utifrån de organisatoriska kriterierna i Socialstyrelsens modell av nationella screeningprogram för nyfödda.

Underlaget avser kriterium 11–14 i modellen för en rekommendation om att utöka nyföddhetsscreeningen med metakromatisk leukodystrofi (MLD).

Underlaget har tagits fram i samarbete med tre experter på området.

Projektorganisationen finns presenterad i huvudrapporten. Socialstyrelsens rekommendation om screening för MLD och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram för nyfödda finns publicerad på myndighetens webbplats,

<https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstodoch-regler/regler-ochriktlinjer/nationella-screeningprogram/>.

11. Information om screeningprogrammet ska vara tillgänglig och ge en god uppfattning av vad det innebär att delta

Alla som erbjuds screening ska få validerad, kortfattad och skriftlig information om screeningprogrammet. Informationen ska vara övergripande och ge en bild av varför screeningen utförs, hur den går till och vad som händer om provet skulle påvisa sjukdom. Informationen ska vara likvärdig över landet och formulerad på ett enkelt och begripligt sätt. Informationen ska också finnas tillgänglig på de språk som är vanliga i den aktuella populationen. Därutöver bör det finnas ytterligare information om screeningprogrammet såsom till exempel:

- att det är frivilligt att delta i ett screeningprogram
- vilka tillstånd som ingår i screeningen och hur vanliga de är
- vilka konsekvenser de olika tillstånden har
- hur screeningprogrammet påverkar tillståndens konsekvenser
- hur screeningprogrammet fungerar
- hur och var provet sparas, och hur går man till väga om man önskar att provet inte sparas
- till vad provet kan komma att användas utöver screeningen
- om screeningundersökningen innehåller ett genetiskt test och i så fall eventuella konsekvenser av detta (exempelvis information om anlagsbärarskap)
- hur stor risken är för ett falskt positivt eller ett falskt negativt resultat av screeningtestet
- vilka åtgärder för tillståndet som kan bli aktuella och deras eventuella negativa konsekvenser

Vid införandet av ett nytt tillstånd i nyföddhetsscreeningen är det viktigt att beslutsfattare och profession är väl informerade om förändringen och vad denna innebär för regionerna. För att uppnå detta kan det behövas exempelvis kurser för personal och regionala seminarier för beslutsfattare och verksamhetschefer.

Nyföddhetscreening med det så kallade PKU-provet har funnits i Sverige sedan 1965. Provet är väletablerat och de allra flesta har hört talas om det.

Från början ingick endast screening för fenylketonuri (phenylketonuria, PKU), som provet är uppkallat efter. Antalet ingående sjukdomar har med tiden utökats och metoderna anpassats allt eftersom ny och mer tillförlitlig analysmetodik blivit tillgänglig. Under 2023 utökades screeningprogrammet med ytterligare en sjukdom och innefattar därmed 26 sjukdomar.

Informationsmaterial till blivande och nyblivna vårdnadshavare och allmänheten

Det finns informationsmaterial om PKU-provet i form av en informationsbroschyr som främst erbjuds på mödravårdscentraler vid den sista rutinkontrollen innan beräknad nedkomst. Det finns också ett blad med föräldrainformation som sitter fäst vid den fysiska remissen och som rivs av och ges till vårdnadshavare i samband med provtagningen. I informationsmaterialet finns information om:

- vilka sjukdomar som ingår i testet och var man kan läsa mer om var och en av dessa
- att de sjukdomar som ingår är sådana där tidig diagnostik och behandling spelar en avgörande roll för prognosen
- hur många barn som hittas med någon av sjukdomarna varje år
- hur provtagningen går till
- vad som händer vid positivt utfall.

Informationsmaterialet poängterar också att screeningen inte är diagnostisk, att det kan förekomma falskt positiva resultat och att många barn som kallas till ytterligare kontroll, visar sig vara friska. Informationsmaterialet beskriver även att provet efter analys sparas i den så kallade PKU-biobanken, och varför, samt att man kan begära att provet inte ska sparas och hur det går till. Informationsmaterialet är framtaget för att vara enkelt, lättillgängligt och finns på flera olika språk. Utförligare information finns på PKU-laboratoriets webbplats: karolinska.se/pku.

Information till vårdpersonal

När det gäller information till förlossningsavdelningar, BB, kvinnokliniker, barnkliniker och andra vårdenheter, har PKU-laboratoriet upparbetade informationskanaler. PKU-laboratoriet håller dessutom regelbundna föreläsningar och kurser med aktuell information om provet.

Förutom genom ovanstående kanaler ges information till barnläkare vid möten för barnläkarföreningens del- och intresseföreningar samt övriga professionsgrupper med kunskap och kännedom om MLD. Barnläkarföreningen har även årliga möten för alla barnläkare (Barnveckan) och då ges tillfälle att informera kring screeningprogrammet och om eventuella ändringar och utökningar i programmet.

12. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts

För att screeningprogrammet ska kunna få avsedd effekt och utföras på ett enhetligt sätt över landet behöver det organiseras så att alla centrala delmoment ingår, det vill säga:

- screeningundersökning
- informationsöverföring från PKU-laboratoriet till behandlande läkare och vidare till vårdnadshavare
- eventuell vidare utredning för att säkerställa positivt screeningresultat
- utredning, behandling och uppföljning av identifierade individer

Underlaget till detta kriterium ska belysa hur de centrala delmomenten ska organiseras och vad som krävs för att uppnå ett nationellt likvärdigt screeningprogram. I de fall vården ska bedrivas som nationell högspecialiserad vård ska det framgå, liksom vilka delar av screeningprogrammets organisation som kan anpassas till lokala förutsättningar. Om screeningmetoden motiverar test av nära släktingar vid positivt screeningresultat ska underlaget ange en lämplig omfattning för detta.

Separat inbjudan behövs inte

Den befintliga screeningen av nyfödda barn har pågått i Sverige i 50 år och det finns en väl fungerande infrastruktur som omfattar provtagning, transport och analys på laboratoriet. Det finns väl etablerade rutiner, på laboratoriet och på kliniker över hela landet, för återkallande av barn med hög risk för sjukdom. Rutiner för hur den misstänkta sjukdomen snabbt kan bekräftas eller avfärdas med diagnostiska prover är också väl etablerat.

Medfödd metabol sjukdom, inklusive nyföddhetsscreening, utgör nationell högspecialiserad vård

Nyföddhetsscreening, behandling och uppföljning för patienter med MLD utgör nationell högspecialiserad vård (NHV). Se Socialstyrelsens beslut, <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationell-hogspecialiserad-varld/oversikt/medfodda-metabola-sjukdomar/>. I rapporten skriver vi fortsättningsvis NHV-enheter.

Screeningtest

Nyföddhetsscreeningen utförs, enligt NHV-beslut, av PKU-laboratoriet på Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) på Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm.

Screening för MLD kan utföras genom en tvåstegs biokemisk screening, följt av ett tredje steg med genetisk testning. Den biokemiska screeningen inkluderar mätning av sulfatidnivåer (C16:0 och C16:1-OH) följt av enzymmätning av ARSA-aktivitet. För att bekräfta det positiva biokemiska screeningresultatet och utesluta biokemiskt liknande sjukdomar, utförs en sekvensering av ARSA-genen i ett sista steg.

Åtgärder efter avvikande utfall i screeningen

Konfirmering av diagnos

(gäller för alla screeningscenarion)

PKU-laboratoriet ringer ut avvikande screeningresultat till NHV-enheter för samtliga barn som faller ut som avvikande i screeningstestet. Barnen kommer vara presymtomatiska vid screeningtillfället och rapporteras ut till de utsedda NHV-enheterna för verifiering av nyföddhetsscreeningen samt riktad utredning.

Fortsatt klinisk uppföljning

(gäller för alla screeningscenarion)

Efter diagnostisk konfirmering av MLD ska barnen omhändertas hos lämplig NHV-enhet i enlighet med det beslut som ligger till grund för NHV-

tillståndet för medfödd metabol sjukdom samt de rutiner som NHV-enheterna arbetar efter.

Identifierade barn med predicerad tidig form (seninfantil och tidigt juvenil)

(gäller för alla screeningsscenarion)

Barn med seninfantil och tidig juvenil form (presymtomatisk fas) erbjuds sjukdomsmodifierande behandling med HSCT-GT, enligt rekommendation från NT-rådet. Behandling med HSCT-GT görs vid det kvalificerade behandlingscentrat (QTC) i Lund, Skånes universitetssjukhus, som är nordiskt behandlingscentrum för genterapi vid MLD. Innan planering av behandling initieras måste det av NT-rådet utsedda behandlingsrådet för MLD bedöma om det föreligger en behandlingsindikation och rekommendera behandling. Uppföljning kan ske i enlighet med den algoritm som är beskriven i *kriterium 8* dvs en basbedömning som utförs var 3:e månad och en omfattande bedömning en gång innan behandling initieras.

Identifierade barn med predicerad sen form (senjuvenil och adult)

(gäller för screeningsscenario 1: Omfattande rapportering)

Barn med sena former av MLD (senjuvenil/adult form) följs upp tills subkliniska tecken eller tidiga symtom uppkommer och då erbjuds sjukdomsmodifierande behandling med HSCT. Om bedömningen efter den primära kliniska utredningen är att en mildare form föreligger, kan dessa barn följas i samråd med den NHV-enhet som samarbetar med barnets hemregion. Uppföljning kan ske i enlighet med den algoritm som är beskriven i *kriterium 8* för att man på ett optimalt sätt kan ta beslut om tidpunkt för behandling, dvs en basbedömning var 6:e månad och en omfattande bedömning var 12:e månad upp till 7 år. Från 7 år och uppåt kombineras en basbedömning en gång per år med en omfattande bedömning vartannat år. Tillgång till allogen HSCT finns på samtliga universitetskliniker i Sverige, men behandlingen sker rimligen i diskussion med NHV-enheterna.

Identifierade barn med okända eller svårtolkade genetiska varianter

(gäller för screeningsscenario 1 och 2: Omfattande och selektiv rapportering)

Barn med inkonklusiva *ARSA*-varianter (ca 15–20% av barn med MLD) som misstänks vara sjukdomsorsakande följs upp tills subkliniska symtom uppkommer och, beroende på ålder vid symtom, erbjuds behandling med antingen HSCT-GT eller HSCT. Dessa barn ska följas upp på lämplig NHV-enhet. Uppföljning kan ske i enlighet med den algoritm som är beskriven i *kriterium 8* för att man på ett optimalt sätt kan ta beslut om tidpunkt för behandling, dvs en basbedömning var 3:e månad upp till 7 år och en omfattande bedömning var 6:e mån. Från 7 års ålder utförs en basbedömning var 12:e månad och en omfattande bedömning en gång vartannat år. Möjlighet till ytterligare diskussion kan ges via den av ERN-RND (det europeiska referensnätverket för ovanliga neurologiska sjukdomar) sanktionerade MLDi-gruppen (internationella kliniska experter på MLD).

13. Screeningprogrammet ska vara genomförbart och resursbehovet klarlagt

Behovet av resurser för att screeningprogrammet ska kunna genomföras ska beskrivas på både kort och lång sikt och ta hänsyn till såväl ekonomiska som personella resurser (till exempel i form av personalkompetens). Det ska också vara klarlagt om det behövs särskilda resurser eller kompetenser till följd av att fler fall av tillståndet upptäcks i en tidig fas (med krav på tidigare eller annan typ av behandling än om screeningen inte hade genomförts). Även resursbehovet för att utreda personer med falskt positiva screeningresultat ska ha värderats. En övergripande analys av eventuella hinder för att införa screeningprogrammet på lika villkor i hela landet ska ha genomförts. Det ska vidare finnas juridiska förutsättningar för att genomföra screeningprogrammet.

Resursåtgång för provtagande enheter

Screeningprogrammet för MLD bygger på att en analys för sjukdomen inkluderas i den redan befintliga rikstäckande screeningen av nyfödda barn. Här finns det en fungerande infrastruktur när det gäller provtagning, transport och analys på laboratoriet.

Rutiner och resurser finns på plats

Det finns väl etablerade rutiner för att återkalla barn där screeningprovet visat en ökad risk för sjukdom på screeninglaboratorier och kliniker i hela landet. Provtagning för MLD och transport av prover skiljer sig inte från nuvarande screeningprogram, och kommer därmed inte att kräva några ökade personella resurser för varje provtagande enhet.

Utbildning behövs

Personalen på de provtagande enheterna kommer att behöva utbildas för att kunna ge information om screeningen för MLD. Detta kan ske i form av informationsmaterial som skickas ut från screeninglaboratoriet innan screeningen startar. På screeninglaboratoriet anordnas även regelbundet endagskurser som kommer att innefatta information om screening för MLD.

Det finns dessutom alltid uppdaterad information om screeningen på PKU-laboratoriets hemsida.

Resursåtgång för PKU-laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset

Detta avsnitt innehåller uppskattningar av resursåtgången som screening för MLD beräknas innebära för PKU-laboratoriet vid den föreslagna screeningalgoritmen (*se kriterium 4*).

Kostnaderna ökar

Med en grov uppskattning skulle den totala kostnadsökningen för att inkludera screening för MLD i befintliga PKU-provet vara 9 000 000 kr per år. I denna kostnad inkluderas alla tre steg i screeningtestet (sulfatidanalys, ARSA enzymanalys och gensekvensering) samt tillhörande instrument, service, analyskit, personal, lokaler och overhead.

Totalkostnaden per prov för PKU-screeningen kommer därmed att öka och räknat på antagandet att det föds 100 000 nyfödda barn per år är den uppskattade kostnadsökningen 90 kr per prov.

Arbetsbelastningen ökar

Screeningen för MLD kommer att medföra en ökad arbetsbelastning för flera av screeninglaboratoriets yrkeskategorier. Enligt beräkningen behövs det ytterligare cirka:

- 150 % av heltidstjänster för biomedicinska analytiker
- 25 % av heltidstjänster för sjukhuskemist
- 10 % av heltidstjänster för läkare på PKU-laboratoriet
- 10 % av heltidstjänst för administratörer som hanterar kontakter med provtagande enheter och lokala barnkliniker.

Resursbehov för NHV-enhet

Med tanke på tillståndets ovanlighet bör belastningen på vården vid NHV-enheterna endast marginellt påverkas av införande av screening för MLD. Behovsökningen kan bero på ökat behov av information, psykosocialt omhändertagande samt uppföljande undersökningar och besök vid aktiv exspektans.

Behandling och uppföljning av barn med MLD

Resurser för att behandla barn som rapporteras ut som avvikande från screeningen och som via uppföljningen bedöms ha en tidig form av MLD (seninfantil och tidig juvenil) med HSCT-GT finns tillgängliga vid behandlingscentrat i Lund. Detta center verkar som behandlingscenter också för övriga Norden och har avsatt resurser för att klara ett klart större antal patienter än de som förväntas identifieras via en screeningverksamhet i Sverige. Kostnaden för själva läkemedlet (HSCT-GT) och behandlingskostnaderna täcks av den hemregion som barnet tillhör.

Allogen HSCT för medfödda metabola sjukdomar sker idag på samtliga universitetssjukhus och tillgången till denna behandling är således god över landet. Med tanke på att färre än ett barn per år förväntas hittas i screeningen med mildare form bedöms inte resursåtgången öka nämnvärt vid införande av screening (oavsett scenario).

Resurser för uppföljning innan och efter HSCT-GT finns tillgängliga vid behandlingscentrat i Lund. Övrig uppföljning av sena former ingår i NHV-uppdraget för medfödda metabola sjukdomar och resurser bör således finnas tillgängliga på respektive NHV-enhet.

Resursbehov för genetisk vägledning och anlagsbärartestning

Med en grov uppskattning kommer nyföddhetsscreeningen att upptäcka 2–3 barn med MLD per år om man screenar för alla former av MLD, ungefär 2 barn om man screenar för tidiga former av MLD eller 1 barn om man endast screenar för MLD med patogena genvarianter som är känt associerade med seninfantil form av sjukdomen. Merparten av dessa skulle annars ha diagnosticerats senare i livet.

Oavsett om en individ fått sin diagnos under barndomen eller senare i livet skulle en anlagsbärartestning av båda föräldrarna och nära släktingar erbjudas. Den totala kostnaden för anhörigutredning blir därmed ungefär densamma – oaktat om det genetiska resultatet framkommer under barndomen, i vuxen ålder eller vid nyföddhetsscreening. Resurser för genetisk vägledning och anlagsbärartestning finns vid samtliga kliniskt genetiska enheter i Sverige.

En skillnad vid diagnos i vuxen ålder är att individen själv har rätt att avgöra om föräldrarna ska få ta del av sitt genetiska resultat eller inte. Om individen inte vill det uteblir den eventuella anlagsbärarutredningen av föräldrar, och därmed även kostnaden. Detta är dock ovanligt.

14. Det ska finnas en plan för att utvärdera screening-programmets effekter

Det ska vara möjligt att utvärdera screeningprogrammets förväntade hälsoeffekter. Det ska finnas en plan för uppföljning och utvärdering av både screeningprogrammet i sin helhet och de olika delarna i screeningprogrammet (test, diagnostik och behandling). Både positiva och negativa effekter bör följas. Om en utvärdering av ett pågående screeningprogram visar att förutsättningarna har ändrats, kan det finnas anledning att revidera programmet. Socialstyrelsen har tagit fram generella indikatorer för att följa upp och utvärdera screeningprogram för nyfödda.

Indikatorer för uppföljning och utvärdering av screening för metakromatisk leukodystrofi (MLD) som en del av PKU-provet presenteras i en särskild rapport publicerad på myndighetens webbplats.