

Nationella riktlinjer 2026:

Bilaga: Etisk analys

**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
Inledning	6
Balansen mellan risk och nytta	7
Autonomi och integritet	13
Rättviseöverbäganden	15
Långsiktiga effekter	18
Sammanvägd etisk bedömning av alternativa upplägg	19
Referenser.....	21

Sammanfattning

De etiska aspekterna kring nyföddhetsscreening för MLD bottnar i sjukdomens sällsynthet och svårighetsgrad, testningens kvalitet, nyttan av den nya genterapin HSCT-GT samt de osäkerheter som screening skulle medföra.

Nyttan av screening för MLD är som tydligast för de svåraste formerna av sjukdomen, där tidig upptäckt kan möjliggöra avsevärt bättre behandling än vad som är möjligt i dagsläget. Tidig upptäckt av de mindre allvarliga varianterna är av mer osäkert värde och innebär vissa risker. Riskerna är mest uttalade för den senast debuterande s k adulta varianten av sjukdomen. Testningen kan samtidigt inte dra en skarp gräns mellan de mycket svåra och de andra varianterna. Ska de mindre svåra varianterna helt uteslutas ökar risken att screeningen också missar mycket svåra fall där tidig upptäckt hade varit av stort värde. Samtidigt är det svårt att berättiga en testning som fångar in alla varianter, även alla de minst svåra. Detta är förenligt med att testning kalibreras så att osäkra fall identifieras för att inte missa några mycket svåra fall i onödan, kompletterat med ett program för uppföljning som kan klarlägga vilken variant av sjukdomen det gäller och optimera eventuell behandling. Detta kan innebära att screeningen också identifierar några fall av adult MLD, men detta kan vara acceptabelt om missade fall av mycket allvarlig MLD därmed minimeras. Osäkerheter i kunskapsunderlaget gör att det samtidigt kan vara motiverat att villkora införlivandet av MLD i nyföddhetsscreeningen med krav på uppföljning av testningens precision och behandlingens nytta.

Ur autonomisynpunkt adderar MLD-screening till de allmänna nackdelar som finns med nyföddhetsscreeningen. De osäkerheter som finns kring nyttan stärker dessa nackdelar. Det finns samtidigt autonomiskäl för screening av de mycket svåra formerna av MLD, då detta ger de drabbade utökade positiva valmöjligheter.

Frågan om nyttan med att inkludera MLD är tillräcklig för att väga upp osäkerheterna i kunskapsunderlaget och nackdelarna ur autonomisynpunkt kan ses som en fråga om rättvis likabehandling. Då det finns flera andra tillstånd i programmet som liknar MLD vad gäller svårighetsgrad, behandlingsmöjligheter och osäkerheter, blir det svårt att utesluta MLD på grund av nämnda osäkerheter eller autonomiskäl. Inkluderingen av MLD kan utöver detta också innebära ökade resursbehov för en mycket dyr behandling och omfattande uppföljningsprogram. Detta kan medföra undanträngningseffekter för berörda behandlingscentra om inte resurser tillförs.

Långsiktigt kan framhållas att osäkerheterna kring testningens precision och behandlingens effekt kan förväntas minska över tid. Detta stärker skälen för

att en inkludering av MLD bör vara villkorad med krav på uppföljning och justering eller bromsning av screeningen beroende på vad som framkommer. En annan långsiktig aspekt handlar om stigmatiseringsrisker vid tidig upptäckt av osäkra varianter, i synnerhet då dessa visar sig vara adult MLD. Denna aspekt stärker skälen att begränsa testningen så att kända adulta varianter av MLD utesluts. Däremot är det förenligt med ett upplägg där även osäkra varianter inkluderas i testningen, vid sidan av de kända mycket svåra formerna. Det långsiktiga perspektivet stärker samtidigt skälen att en inkludering villkoras med krav på uppföljning av behandlingsnyttan.

Inledning

Denna analys utgår från Socialstyrelsens riktlinjer för etisk analys av nyföddhetsscreeningen, ibland kallat PKU-programmet. Utgångspunkterna i den etiska analysen bygger på nationellt och internationellt omfattade värderingar, normer och principer som kan delas in i fyra aspekter:

- Risk-nyttobedömning: Balansen mellan för- och nackdelar som screeningen medför, i första hand för den population som screeningen avser, ska noga avvägas.
- Autonomi och integritet: De individer som erbjuds screening, eller deras ställföreträdare, har rätt att få den information som krävs för ett adekvat ställningstagande till deltagande i screeningen, och deras rätt att avstå ska respekteras.
- Rättvisa: Rättviseöverbäganden ska hanteras i enlighet med den etiska plattformen, som ingår som en del i hälso- och sjukvårdslagen (2017:30). Den etiska plattformen utgår från tre principer: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen.
- Långsiktiga, indirekta, konsekvenser: Till exempel ansvarsfördelning mellan hälso- och sjukvården respektive den enskilda individen, stigmatisering och indikationsglidning.

Om det finns lagstiftning och riktlinjer som kan ge vägledning för etiska ställningstaganden i relation till ovanstående aspekter så ska dessa redovisas i analysen.

Balansen mellan risk och nytta

Balansen mellan risk och nytta vid nyföddhetsscreening behöver vara entydigt och tydligt positiv i ljuset av de många brister ur autonomisynpunkt som är behäftade med detta program (se vidare avsnittet om autonomi och integritet). Den etiska analysen av balansen mellan risk och nytta hänger nära samman med den vetenskapliga och kliniska bedömningen. Vid analysen av denna balans behöver beaktas följande fakta:

- Sjukdomens svårighetsgrad och behandlingsmöjligheter
- Testmetodens kvalitet och mer exakta upplägg
- Behandlingens positiva effekter och beroende av tidig upptäckt
- Behandlingens eventuella biverkningar och risker
- Kunskapsläget angående ovanstående faktorer

Sjukdomen metakromatisk leukodystrofi (MLD) är mycket svår (högsta svårighetsgrad) i sina tidigt debuterande former (seninfantil och tidigjuvenil), med drastisk påverkan på livslängd, funktion och livskvalitet. En nyligen godkänd behandling, stamcellstransplantation med genterapi (HSCT-GT), har uppvisat goda resultat gällande livslängd och funktion, jämfört med understödjande behandling, om än med betydande osäkerheter i kunskapsunderlaget. Tidigare standardbehandling, stamcellstransplantation via donator (allogen-HSCT), har i jämförelse påvisats göra mycket mindre skillnad jämfört med endast understödjande behandling, även här med osäkert kunskapsunderlag. Allogen-HSCT medför dessutom betydande risker som saknas vid HSCT-GT. HSCT-GT behöver sättas in presymtomatiskt (för seninfantila och tidigjuvenila patienter) eller, i sämsta fall, vid mycket tidiga symtom (för tidigjuvenila patienter) för att ha de effekter som belagts. Tidig upptäckt är därför av stor betydelse.

Behandlingsresultatet av HSCT-GT på de svåraste formerna av MLD formerna uppvisar tydlig effekt på livslängd för den seninfantila formen. Effekten på funktion är tydlig för båda de tidiga formerna som behandlats innan symtom uppstått, medan behandlingseffekten är något sämre för de som behandlats när små kliniska tecken på sjukdomen uppkommit. Viss utebliven effekt kan medföra risker för enskilda (patienter och vårdnadshavare), risker som förstärks av det bristande kunskapsunderlaget. Eftersom dessa brister till stor del beror på att sjukdomen är så pass sällsynt finns samtidigt skäl att, liksom vid värdering av så kallade sÄrläkemedel, ha något högre tolerans för osäkerheter än normalt. De bristande behandlingsalternativen i kombination med sjukdomens svårighetsgrad och avsaknaden av allvarliga biverkningar av HSCT-GT ger ytterligare skäl för att behandlingens risk kan tolereras avseende patientpopulationen. Givet att vårdnadshavare informeras tillräckligt väl (se vidare avsnittet om autonomi och integritet) kan den tolereras även där.

Andra former av sjukdomen som debuterar senare är allvarliga även de, men inte lika svåra som de andra, i synnerhet inte den adulta varianten. I Sverige är behandlingen med HSCT-GT just nu godkänd för de svåraste formerna av MLD. För andra former kan, beroende på individuell klinisk bedömning, allogen-HSCT och symtombehandling bli aktuell. Tidig allogen-HSCT kan då vara fördelaktig, samtidigt som riskerna med behandlingen innebär att det finns ett värde i att avvakta tills dess att det finns ett klart påvisat behandlingsbehov – indikerat av tidiga tecken på sjukdom. Detta innebär att det finns en viss fördel med att tidigt upptäcka sena (senjuvenila och adulta) fall, så att dessa kan övervakas och allogen-HSCT sättas in i optimalt läge.

Samtidigt kan tidig upptäckt av ett tillstånd med osäker prognos hos ett barn där det dröjer innan eventuella symtom uppkommer medföra risker både för barnet och för vårdnadshavarna. Riskerna ökar om svårighetsgraden av dessa symtom inte kan förutsägas och behandlingsmöjligheterna är bristande. Riskerna handlar om betungande uppföljningsprogram, psykiskt lidande och om stigmatisering, vilka i samtliga fallen kan skada de berörda under flera år:

- Uppföljningens nackdelar handlar om allt från resor och ekonomisk belastning till effekterna av olika undersökningar. Detta drabbar i både vårdnadshavarna och barnet.
- Det psykiska lidandet handlar om den oro och ångest det medför att känna till framtida allvarligt sjukdomstillstånd med osäker prognos, återkommande omfattande uppföljningar och bristande behandling. De primärt drabbade är här vårdnadshavarna, men ju längre det dröjer även barnet.
- Stigmatiseringsrisken drabbar i första hand barnet och kan handla om att vårdnadshavarnas bild av sitt barn som sjukt utan symtom stör omsorg, fostran och utveckling, och att andra som får kännedom om sammanhanget (exempelvis vård-, förskole- och skolpersonal) behandlar barnet på ett sätt som stör dess psykosociala välmående och utveckling. I takt med att barnet blir äldre och mer sannolikt medveten om situationen ökar också risken för s k självstigma som kan hämma barnets utveckling.

Sammantaget innebär detta att nyttan av att neonatalt upptäcka adulta MLD-fall blir både mindre tydlig och mindre entydig, jämfört med övriga former av MLD. Det är därför mer tveksamt om en neonatal screening för adult MLD kan motiveras, jämfört med övriga former. Notera att detta bara gäller inkludering i nyföddhetsscreeningen, inte alla övriga omsorger som sjukvården kan ägna adulta MLD-patienter. Nedan kommer denna delslutsats bilda grund vid diskussionen av testningens etiska status.

Screeningens risk-nyttabalans är mycket beroende av hur väl testningen kan fånga in de svåra formerna, där HSCT-GT vore till tydlig och entydig nytta, och utesluta de mindre svåra formerna av sjukdomen, i synnerhet de adulta, där nyttan av neonatal upptäckt konstaterats vara mindre tydlig och entydig.

Testningen för MLD består av en kombination av testmetoder som mäter olika enzymer och analyserar DNA. Precisionen beror därför dels på de ingående testmetodernas tekniska tillförlitlighet och träffsäkerhet, dels på hur metoderna kalibreras och kombineras fram till ett testresultat som grundar beslut om eventuell vidare utredning. I detta fall är det främst den senare aspekten som väcker frågor, och som härnäst för enkelhets skull kommer att benämnas *Testningen*.

Idealfallet ur etisk synvinkel vore om testningen fångade in samtliga fall av mycket svår och medelsvår MLD (sant positiva), samtidigt som de mindre svåra adulta formerna (falskt positiva) inte alls fångades in. Balansen blir mindre gynnsam ju fler fall av mycket svår MLD som testningen förväntas missa (falskt negativa), och ju fler fall av mindre svår MLD som testet kommer att påvisa (falskt positiva), särskilt gällande adult MLD. Ju fler falskt negativa, desto mer etisk problematik i form av att barn med en mycket svår sjukdom missar nyttan av tidig upptäckt och behandling med HSCT-GT. Ju fler fall av mindre svår MLD som identifieras (falskt positiva), desto osäkrare behandlingsnytta och högre risker för att barn och vårdnadshavare skadas av betungande följder av övervakningsprogram, psykiskt lidande och stigma. Detta gäller i synnerhet om testningen ger positiv signal när det handlar om den adulta formen.

Det finns möjligheten att kalibrera testningen *restriktivt*, så att den signalerar ett positivt resultat (för vidare utredning) endast vid de kombinationer av enzymnivåer och mutationer som är säkert och starkt kopplade till mycket svår till medelsvår MLD. Detta skulle minimera andelen falskt positiva resultat, men också innebära att okända mutationer som kan ge mycket svår MLD och som skulle ha nytta av HSCT-GT förbigås, alltså en viss andel falskt negativa resultat. Givet den goda effekten av HSCT-GT måste detta betraktas som en etiskt tungt vägande nackdel.

För att undvika denna nackdel kan testningen göras mer inkluderande men samtidigt *sektiv*. Det vill säga, den inkluderar kombinationer av enzymnivåer och mutationer med möjlig men mer osäker koppling till mycket svår till medelsvår MLD men utesluter alla med klar och känd koppling till mindre svåra, sent debuterande varianter. De osäkra fallen följs upp med klinisk övervakning som med tiden får klarlägga vilken variant av MLD det handlar om och eventuell framtida insättning av allogen-HSCT. Detta skulle ge en viss andel falska positiva, vilka utesluts från HSCT-GT efter hand. I några av dessa skulle nackdelarna av övervakningsprogrammet hyggligt balanseras av fördelen att optimera eventuell insättning av allogen-HSCT. En del av de falskt positiva kan dock vara den adulta formen, där nyttan av presymtomatisk övervakning är entydig och tydlig, samtidigt som dess nackdelar kvarstår.

Det är även tekniskt möjligt att kalibrera testningen mer *omfattande*, så att den signalerar ett positivt resultat vid alla typer av MLD-indikationer, alltså

även för alla kända typer av den adulta varianten. Detta skulle ge en avsevärd ökning av falska positiva med mindre entydig och tydlig nytta av övervakningsprogrammet samt olika nackdelar, utan att andelen mycket svåra fall som upptäcks därmed ökar.

För att etiskt jämföra risk-nyttabalansen av dessa alternativa testningsupplägg behöver man väga:

- Den etiska fördelen som det innebär att på populationsnivå maximera nyttan av HSCT-GT för MLD mot den etiska nackdelen det innebär att utsätta individer för nackdelarna med falskt positiva svar.
- Den etiska nackdel som det innebär för individer med svår MLD att missa behandling med HSCT-GT mot fördelen det innebär på populationsnivå att minimera riskerna med falska positiva resultat.
- Kvantiteten av de olika utfallen och proportionaliteten dem emellan

Det handlar alltså här om att jämföra nytta och risker inte för en enskild patient, utan mellan olika patienter och populationer. På grund av sjukdomens natur och teknikens begränsningar är det ofrånkomligt att nytta för en patient/population leder till risker för en annan. Avgörande blir då dels vad dessa risker innebär, dels hur många som drabbas.

Givet svårighetsgraden vid seninfantil och tidigjuvenil MLD och givet behandlingsnyttan med HSCT-GT får varje missat fall av dessa typer av MLD bedömas vara en etiskt mycket allvarlig nackdel. Det handlar om flera års vunnet liv och god funktion jämfört med tidig död och/eller svår funktionsnedsättning som förloras. Skadorna som riskeras av att testningen ger falska positiva svar är vägande för individen då det visar sig vara en adult variant, men mer sammansatta när individen kan bli aktuell för allogen-HSCT (se ovan om fördelar och risker med den behandlingen). Även vid falskt positivt resultat för adult MLD är det dock svårt att jämföra riskerna med de risker som skulle drabba ett barn med mycket svår MLD som missas av en restriktiv testning. Skadorna som kan drabba ett barn med adult MLD som upptäcks av testningen är etiskt betydelsefull men märkbart mindre allvarliga än för de individer som skulle haft nytta av HSCT-GT och berövats denna möjlighet på grund av falskt negativa svar.

Samtidigt måste även proportionerna beaktas, i synnerhet vad gäller adulta former av MLD. Blir kvantiteten av dessa falska positiva svar märkbart hög i relation till de sant positiva kan det etiska priset för ett upplägg som minimerar falskt negativa resultat bli för högt. Frågan om hur många falskt positiva adulta MLD som skulle identifieras för varje korrekt identifierad mycket svår MLD är därför betydelsefull. Dock innebär skillnaderna i allvar mellan konsekvenserna för berörda individer att det inte förefaller orimligt att acceptera några falskt positiva adulta fall för varje korrekt identifierat seninfantilt eller tidigjuvenilt fall. Denna etiska bedömning blir mindre och

mindre övertygande ju fler falska positiva (adult) fall per varje sant positivt (mycket svårt) fall som testningen upptäcker.

Bedömningarna ovan vilar samtidigt på ett begränsat kunskapsunderlag vad gäller behandlingens nytta, i synnerhet den terapeutiska effektens varaktighet. Detta innebär att den etiska analysen måste ta med i beräkningen att framtida uppföljning och forskning kan påvisa att HSCT-GT är en såväl mindre bra som en bättre behandling än vad som indikerats så här långt:

- Skulle det visa sig att HSCT-GT är bättre (mer god effekt under längre tid för högre andel av patienterna) än vad hittillsvarande studier påvisat stärker det förstås argumenten för att risk-nyttabalansen vid ett testningsupplägg som minimerar risken för falska negativa resultat är acceptabel.
- Skulle det däremot visa sig att HSCT-GT är sämre än vad hittillsvarande studier påvisat, så försvagas samma argument. Beroende på hur mycket sämre kan det innebära alltifrån att testningen bör snävas in så att vissa falska negativa som kunnat undvikas accepteras, till att inkludering av MLD i screeningprogrammet för nyfödda blir svårt att försvara.

Den etiska slutsatsen av denna kunskapsosäkerhet kan dra åt olika håll, beroende på vilka mer grundläggande etiska synsätt som tillämpas.

En slutsats kan vara att osäkerheten är oacceptabel för en inkludering i nyföddhetsscreeningen. Osäkerheten tolereras visserligen till en sådan grad att HSCT-GT rekommenderas i behandlingsriktlinjer. Detta innebär dock inte automatiskt att de särskilda kraven på entydig och tydlig nytta som ställs på tillstånd som omfattas av nyföddhetsscreeningen är uppfyllda. En inkludering bör därför avvakta fram till dess att kunskapsunderlaget som stöder en sådan slutsats är mer robust. Främst gäller detta att avvakta ännu längre uppföljningar än vad som redan gjorts i de studier som pågår. Samtidigt leder det till en fråga om *hur* långt fram dessa studier ska ha följt patienterna med fortsatt positiva resultat för att kravet på entydig och tydlig nytta ska anses vara uppfyllt.

En alternativ slutsats är att osäkerheten som här föreligger ovillkorligen kan förenas med kravet på entydig och tydlig nytta.

En kompromiss mellan dessa motsatta ställningstaganden är att osäkerheten visserligen kan förenas med en inkludering av MLD i nyföddhetsscreeningen, men att denna i så fall borde villkoras. Villkoren gäller då krav på noga uppföljning av behandlingseffekten, periodisk utvärdering baserat på detta, och en beredskap att justera eller bromsa screeningen om denna påvisar väsentligt ändrat kunskapsläge.

Valet mellan dessa alternativ hänger delvis samman vad som *brukar* tolereras i termer av osäkerheter om behandlingsnytta vad gäller tillstånd

som inkluderas i nyföddhetsscreeningen. Det starka kravet på likabehandling utifrån vårdbehov kan nämligen innebära att om ett tillstånd inkluderas i eller utesluts från screeningen på andra grunder än vad som brukar tillämpas, så vore beslutet orättvist. Denna aspekt utreds vidare under rubriken *Rättvisöverbäganden*.

Autonomi och integritet

Autonomi och integritet handlar om berörda individers möjligheter att kontrollera och styra sina liv. All screening medför särskilda nackdelar när det gäller hänsynen till individers självbestämmande och kontroll. Vid nyföddhetsscreeningen är dessa nackdelar särskilt uttalade.

Ett screeningprogram innebär alltid ett mått av påtryckning från sjukvården och samhället mot en enskild individ, som annars inte föreligger i sjukvården. Det är inte den enskilde som bitt om hjälp med att klarlägga de risker som screeningen riktar in sig på, och det är heller inte denne som bitt om att bli undersökt. Samtidigt gäller vid screening av beslutsförmögna unga och vuxna att dessa därför ska informeras noga om screeningens syfte, upplägg, fördelar och risker och ha alla möjligheter att utan vidare konsekvenser avstå deltagande.

Vid nyföddhetsscreening kompliceras denna situation på flera sätt. Dels är inte det barn som screeningen gäller beslutsförmöget. Den eller de som samtycker till screening är barnets vårdnadshavare. Dels är screeningprogrammets komplexitet och situationen då provtagningen sker av sådant slag att detta samtycke brukar betraktas som svagt eller bristfälligt ur autonomisynpunkt. Det handlar dels om att det är mycket svårt att informera utförligt om ett program med så många beståndsdelar och så många möjliga utfall. Dels handlar det om situationen strax efter en förlossning då provet tas och hur den gör det mycket svårt att ställa detaljerade uppföljningsfrågor, diskutera komplexiteter och eventuellt avböja provtagning.

Dessa aspekter innebär att det ur etisk synvinkel måste ställas höga krav på vilka tillstånd som inkluderas i programmet. Nyttan av inkludering måste vara både entydig och tydlig, så att den bristande hänsynen till patientens och vårdnadshavarnas autonomi kan berättigas. Detta berättigande kan ske i termer av det som ibland kallas presumtion, alltså att det finns goda skäl att utgå ifrån att de allra flesta skulle godta testningen efter noggrant övervägande. Men den kan också ske i termer av ett samhällsintresse att skydda folkhälsan. En entydig och tydlig nytta är förenlig med att det kan finnas viss variation och osäkerhet om nyttan i enskilda fall, men nyttan för patientpopulation ska vara utom rimligt tvivel. Ju mer osäkerheter som finns, desto svagare blir därför det etiska argumentet för inkludering i termer av autonomi och integritet.

När det gäller MLD finns det tre källor till osäkerhet:

- Testningens precision när det gäller att minimera falskt negativa och undvika falskt positiva resultat
- Konsekvenserna för individen om osäkra kombinationer av enzymnivåer och mutationer inkluderas i testningen

- Det bristande kunskapsunderlaget vad gäller långtidseffekterna av behandlingen HSCT-GT

I föregående avsnitt fördes argumentation att inkludering av MLD i screeningprogrammet på vissa villkor kan motiveras etiskt ur perspektivet risk- och nyttabalans. Men onekligen innebär samma osäkerheter också extra etiska nackdelar ur autonomisynpunkt. Hur tungt vägande dessa etiska nackdelar är går att resonera om på olika sätt:

- Trycka på att samhällsintresset av screening sjunker ju osäkrare nyttan är, samtidigt som autonomiskälen mot screening förstärks. Detta resonemang handlar om balansen mellan autonomi- och nyttohänsyn och tycks tala mot inkludering av MLD.
- Framhålla att skälen för att presumera att individer skulle vilja delta efter noggrant övervägande försvagas av osäkerheterna. Detta resonemang är enbart i termer av autonomi och handlar inte om att väga autonomi mot nytta, utan om det allmänna skälen att godta nyföddhetscreening är tillämplbara på MLD. Detta kräver ett ställningstagande kring vad som krävs för tillämpning av presumtionsresonemanget.
- Jämföra autonomi-situationen för de berörda i termer av hur mycket kontroll de kan få över sina liv om MLD inkluderas i screeningprogrammet, jämfört med om det inte gör det. Även om osäkerheterna som nämnts är en nackdel ur autonomisynpunkt, så kan detta ställas mot att inkludering ger de berörda framtida möjligheter som de annars inte skulle ha haft. Detta argument tycks tala till fördel för inkludering av MLD i screeningprogrammet.
- En fjärde väg, som kan kombineras med de andra tre ovan, är att överföra diskussionen om autonomi till en rättvisekontext och fråga sig i vad mån andra liknande tillstånd som inkluderas i programmet tyngs av motsvarande autonomiproblematik grundad i kunskapsosäkerheter.

På basis av dessa olika sätt att resonera tycks det finnas ett autonomiskäl som talar mot inkludering av MLD i screeningprogrammet och ett som talar för. Styrkeförhållandet mellan dessa skäl är inte given. Frågan om presumtionsresonemanget är tillämpligt kräver ett ställningstagande, vilket inte heller det är givet. Det fjärde resonemanget kring rättvisa tycks erbjuda en väg att vidare klarlägga balansen mellan de olika skälen.

Rättviseöverväganden

Det slags resonemang kring rättvisa som är aktuella vid etisk analys av screeningprogram handlar om programmets effekter på fördelningen av resurser som krävs för programmet, liksom av bördor och fördelar som programmet medför. Resurserna kan handla om såväl testningen som uppföljning av positiva resultat och behandlingsinsatser. Bördor handlar om riskerna i termer av nytta/skada och autonomi som programmet medför. Fördelar handlar om positiva möjligheter i termer av nytta och autonomi för de berörda.

I Sverige finns en av riksdagen beslutad etisk plattform för prioriteringar inom hälso- och sjukvården, vilken här används för bedömningen av rättviseaspekter av att inkludera MLD i nyföddhetsscreeningen. Plattformen består av tre principer, vilka är strängt rangordnade, så att brott mot en princip måste vara motiverat av en överordnad princip. Det betyder att brott mot den högst rankade principen inte kan berättigas ur rättvisesynpunkt:

1. **Människovärdesprincipen:** denna säger förenklat att relevant lika fall ska bedömas lika i frågor om fördelning mellan individer eller grupper, och att olik bedömning aldrig kan motiveras med en diskrimineringsgrund (till exempel kön, ålder, politisk/religiös tillhörighet, sexuell identitet eller läggning, etniskt ursprung, med mera).
2. **Behovs- och solidaritetsprincipen:** denna säger dels att den enda relevanta grunden för olik fördelning mellan individer och grupper är deras behov av en sjukvårdsinsats. Dels säger den att det kan vara godtagbart med fördelningar som utjämnar strukturella orättvisor.
3. **Kostnadseffektivitetsprincipen:** givet att en viss sjukvårdsinsats prioriteras för en individ eller grupp, så ska denna insats utföras med så låg kostnad som det går. Förenklat är denna princip ett slöseriförbud, så att tillgången till prioriterad sjukvård kan maximeras.

När denna etiska plattform används för att jämföra alternativa fördelningar kommer den indirekt också att bedöma det som ibland kallas horisontell kostnadseffektivitet, i termer av hur mycket av sjukvårdsbehov som kan mötas på lika villkor beroende på vilken fördelning som väljs. Vid denna bedömning är uppskattning av s k **undanträngningseffekter**, med vilket avses hur mycket andra sjukvårdsinsatser måste ställas in eller försenas för att en viss fördelning ska drivas igenom. En fördelning som är berättigad ur rättvisesynpunkt måste ha försvarbara undanträngningseffekter i ljuset av den etiska plattformen.

Vad gäller inkludering av MLD i nyföddhetsscreeningen kan följande resonemang föras:

Utifrån människovärdesprincipen kan konstateras dels att inkluderingen inte skulle utgöra diskriminering i lagens mening, eftersom det som motiverar inkluderingen är ett sjukvårdsbehov. Den fråga som återstår är då om en inkludering eller exkludering av MLD skulle uppfylla det starka kravet på likabehandling med avseende på vårdbehov. I tidigare avsnitt är det två etikaspekter som lett över till denna fråga. Dels vad gäller värderingen av osäkerheten kring behandlingsnyttan, dels frågan om de nackdelar i termer av autonomi som dessa och andra osäkerheter medför kan förenas med en presumtion att de allra flesta efter moget övervägande skulle tacka ja till testningen. Likabehandlingsfrågan relaterar här till vilken standard som *brukar* tillämpas avseende dessa aspekter för tillstånd som inkluderas i nyföddhetsscreeningen. Att tillämpa en annan standard för just MLD skulle strida mot människovärdesprincipens starka krav på likabehandling.

MLD kan här konstateras dela relevanta egenskaper med flera andra tillstånd som inkluderats i nyföddhetsscreeningen. Detta gäller alltså dels att det vid inkludering funnits viss osäkerhet i kunskapsunderlaget till stöd för screeningens nytta, dels autonomiproblematik till följd av osäkerheter med behandling och testning. Den standard som brukar tillämpas förefaller alltså vara att de aspekter som här lyfts hos MLD-screening anses kunna förenas med de båda kraven på en entydig och tydlig nytta och på respekt för autonomi och integritet. En exkludering av just MLD på dessa grunder förefaller därför strida mot människovärdesprincipens starka krav på likabehandling.

Teoretiskt går det här att föreställa sig en etisk argumentation mot att *något* av alla de tillstånd som liknar MLD i de avseenden som just diskuterats inkluderats i nyföddhetsscreeningen, och att screeningen för dessa tillstånd borde avbrytas, samtidigt som MLD exkluderas. Denna exkludering vore i så fall förenlig med människovärdesprincipen. Dock är denna bedömning heller ingenting som stöds av människovärdesprincipen, utan denna drastiska förändring av rådande standard måste i så fall motiveras på någon annan grund.

Sett ur patientpopulationens synvinkel kan samtidigt noteras att en inkludering av MLD i screeningen medför mer likvärdiga möjligheter för de drabbade barnen. Dessa kan genom screening få sitt tillstånd karakteriserat i tid och tillgång till verksamma behandlingar. Detta ska jämföras med dagens läge, där mer slumpmässiga uppmärksammande av symtom eller äldre sjuka syskon ligger till grund för MLD-utredningar. Människovärdesprincipen tycks härmed inte bara vara förenlig med utan positivt stödja en inkludering av MLD.

Utifrån behovs- och solidaritetsprincipen kan först av allt konstateras att det finns särskilda skäl att prioritera mycket allvarliga former av MLD på grund av att det handlar om en extremt sällsynt sjukdom. Individer med sådana sjukdomar är som regel drabbade av strukturella orättvisor till följd av att

sällsyntheten gör det svårt att forska om dem och att marknadsekonomiska incitament för läkemedels- och medicinsk-teknisk industri att bidra till sådan forskning saknas. Detta brukar framför allt anföras som stöd för att acceptera risk- och nyttobedömningar utifrån mer osäkra kunskapsunderlag än då det gäller mindre sällsynta tillstånd. Resten av denna princip handlar om i vad mån inkludering av MLD kan motiveras utifrån risk- och nyttoöverbäganden. Denna aspekt har redan belysts i avsnittet som berör denna del av den etiska analysen.

Utifrån kostnadseffektivitetsprincipen följer inget annat för den etiska analysen än ett krav att inkludering av MLD ska minimera kostnaderna utan att detta drabbar nyttan.

Undanträngningseffekterna av att inkludera MLD i nyföddhetscreeningen är begränsade, eftersom själva infrastrukturen för testningen, uppföljning och behandlingen redan är etablerad. Det som tillkommer är de analyser som behöver göras för MLD samt de extra uppföljningar och behandlingar som upptäckten av fler (osäkra och säkra) fall av MLD medför. Uppföljningen som krävs för de osäkra fall som upptäcks är omfattande och kan pågå under många år. Vad gäller behandlingen är det väsentligt att notera det extremt höga priset för HSCT-GT (angivet till 30 M norska kronor i TLVs analys), men detta behöver också ses i kontrast mot ansevärd kostnader för annan (omfattande) vård som blir nödvändig om mycket svår MLD inte framgångsrikt behandlas med HSCT-GT. Vid bedömning av undanträngningseffekternas allvar behöver man också ta hänsyn till att även om det blir en flerdubbling av fall som behandlas med HSCT-GT, så handlar det i absoluta tal fortfarande om ett mycket litet antal patienter.

Den avgörande frågan ur rättvisesynpunkt är om dessa faktorer också ger reell undanträngning i patienternas hemmaregioner eller på det aktuella behandlingscentret. Eftersom patienterna på detta centrum samtliga lider av mycket svåra till svåra sjukdomar med stora behandlingsbehov, så innebär behovs- och solidaritetsprincipen att dessa i så fall inte ska drabbas så länge det finns delar av vården där de individuella behoven är mindre. Med andra ord är den främsta konsekvensen av en inkludering av MLD i screeningen att resurser bör tillskjutas så att det inte blir några undanträngningseffekter på det aktuella behandlings- och uppföljningscentret. Resurserna kan komma från andra delar av vården, men också från andras politikområden som inte regleras av riksdagens etiska plattform för prioriteringar. I patienternas hemmaregioner ska eventuella undanträngningseffekter hanteras antingen genom resurstillskott, eller genom prioritering som i enlighet med den etiska plattformen undandrar resurser från de med minst behov av vård.

Långsiktiga effekter

Långsiktiga effekter av etisk betydelse kan handla om många olika saker. Vad gäller inkluderingen av MLD i nyföddhetsscreeningen kan framhållas.

- Osäkerheter i kunskapsunderlag gällande behandling som kan innebära förändrade förutsättningar för bedömning av risk och nytta.
- En sannolik gradvis minskning i osäkerheten i hur olika kombinationer av enzymnivåer och mutationer kopplar till mycket svår MLD och mindre svåra varianter av MLD.
- En gradvis addering av nyupptäckta mutationer som indikerar mycket svår MLD.
- Kvardröjande men minskande stigmatiseringsrisker för de osäkra fall som måste följas upp om osäkra fall inkluderas i testningen.

Av dessa långsiktiga effekter är det endast den första som kan utgöra ett argument mot inkludering av MLD. De tre övriga utgör argument för det screeningtestupplägg som minskar andelen falskt negativa resultat genom att testningen innefattar osäkra varianter av enzymnivåer och mutationer. Detta i och med att nackdelarna med att utreda de osäkra fallen kan förutses sannolikt minska över tid.

När det gäller osäkerheten gällande behandlingseffekter har redan konstaterats kunna motivera att en inkludering av MLD i screeningen villkoras med krav på uppföljning och beredskap för att bromsa i det fall ny kunskap indikerar sämre behandlingsresultat än vad som förväntas i nuvarande kunskapsläge.

Sammanvägd etisk bedömning av alternativa upplägg

Den etiska bedömningen av olika upplägg gällande inkludering av MLD i screeningen handlar i första hand om den jämförelse mellan vikten av att undvika falska negativa och falska positiva resultat som diskuterades i avsnittet om risk- och nyttabalansen. Resonemangen om autonomi, rättvisa och långsiktiga effekter ger kompletterande skäl att överväga. För att tydliggöra den sammantagna betydelsen av de resonemang som förts görs här en översiktlig sammanvägd tillämpning på de alternativa testningsupplägg som presenterats: restriktiv, selektiv och omfattande rapportering.

Argumentationen kring risk- och nyttabalansen gav vid handen att ett upplägg som testar för varianter av enzymnivåer och mutationer med säker koppling till mycket svår MLD, liksom för de med mer osäker koppling till mycket svår MLD kan försvaras etiskt. Detta upplägg kan minimera falska negativa resultat avseende mycket svåra fall av MLD utan att medföra oacceptabel ökning av falskt positiva, samtidigt som andelen adulta former som upptäcks begränsas. Detta är alltså alternativet med *selektiv* rapportering. Detta alternativ har ur etisk risk-nyttosynpunkt bedömts vara överlägsen en *restriktiv* rapportering, eftersom en sådan skulle medföra svåra skador för de individer med mycket svår MLD som därmed förbigås.

Alternativet med *omfattande* rapportering innebär att andelen adult-MLD som identifieras blir betydligt högre, och då blir screeningen mycket svårare att försvara ur etisk risk-nyttosynpunkt, jämfört med alternativet selektiv rapportering.

Selektiv rapportering kommer göra screeningen mer komplicerad än restriktiv rapportering ur autonomisynpunkt i ett avseende, men i ett annat avseende är restriktiv rapportering sämre än selektiv i termer av autonomi. Övriga autonomiaspekter handlar om att det finns rättviseskäl att acceptera den något högre osäkra situationen för patienterna vid selektiv rapportering jämfört med restriktiv. Enkelt uttryckt: människovärdesprincipens krav på likabehandling medför att eftersom liknande osäkerheter kring autonomi redan anfäktar en rad andra tillstånd som inkluderats i screeningen, så vore det orättvist att inte även inkludera MLD med ett upplägg som innefattar osäkra fall – det vill säga en selektiv rapportering. En omfattande rapportering skulle dock göra autonomiproblematiken för de många adulta fall som måste följas upp med stora osäkerheter mycket svår att försvara.

En sammanvägning av etiska bedömningar av aspekter gällande nytta-risk, autonomi och rättvisa ger därvid vid handen att selektiv rapportering är etiskt godtagbar och dessutom tydligt överlägsen alternativet restriktiv

rapportering. Omfattande rapportering är tydligt underlägsen båda de andra alternativen.

De långsiktiga effekterna stärker denna slutsats, eftersom nackdelarna med selektiv rapportering kan förutses sannolikt minska över tid allteftersom osäkerheterna klarläggs, och att screeningalgoritmen kan justeras när ny kunskap om kända, osäkra genvarianter kopplas till sen debuterande MLD och kan uteslutas ur testningen. Samtidigt medför ett långsiktigt perspektiv också ett visst stöd för alternativet att villkora en inkludering av MLD i screeningprogrammet med krav på periodisk uppföljning och ändrad rapportering av fall vid ny kunskap om tidigare okända eller osäkra genvarianter och eventuell justering i ljuset av förändrat kunskapsläge vad gäller behandlingen HSCT-GT.

Referenser

1. Riksdagen (1997). *Prioriteringar inom hälso- och sjukvården*, Proposition, 1996/97:60
2. Regionernas samverkansmodell för läkemedel (NT-rådet) (2023). Libmeldy (atidarsagen-autotemcel) vid metakromatisk leukodystrofi. NT-rådets yttrande till regionerna 2023-11-24. Online: [https://samverkanlakemedel.se/download/18.798b51601900fd830ec556d/1718790431928/Libmeldy-\(atidarsagen-autotemcel\)-231124.pdf](https://samverkanlakemedel.se/download/18.798b51601900fd830ec556d/1718790431928/Libmeldy-(atidarsagen-autotemcel)-231124.pdf)
3. Socialstyrelsen. Screening för nyfödda med PKU-provet. Etiska utgångspunkter. Online: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2023-5-8554-bilaga.pdf>
4. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (2025). Nyföddhetsscreening för Metakromatisk leukodystrofi. Online: <https://www.sbu.se/sv/pagaende-projekt/nyfoddhetsscreening-for-metakromatisk-leukodystrofi-mld/>