

Screening för 24 medfödda sjukdomar hos nyfödda barn

Vetenskapligt underlag
Bilaga

Förord

Denna bilaga har tagits fram av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) på uppdrag av Socialstyrelsen. Arbetet har letts av en separat projektorganisation på SBU där flera sakkunniga deltagit i arbetet. Projektorganisationen finns beskriven i slutet av huvuddokumentet. Socialstyrelsens rekommendation om screening med PKU-provet och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram finns publicerad på myndighetens webbplats, [www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationella screeningprogram](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationella_screeningprogram).

Underlaget grundar sig på den mångåriga erfarenheten av den i Sverige pågående nyföddhetscreeningen. Av detta skäl har ingen formell litteratursökning gjorts.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning	8
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem	10
2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt	11
3. Tillståndet ska ha en symptomfri fas som går att upptäcka	12
4. Det ska finnas en lämplig testmetod.....	13
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt	15
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet	16
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population	17
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population	18
9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet	19
Ordförklaringar	21
Referenser	22

Sammanfattning

Sammanfattning utifrån kriterium 1–9 i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av screeningprogram

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem	24 behandlingsbara sjukdomar Totalt hittas 80–100 barn per år 40–50 med kongenital hypotyreos (CH) 8–12 medfödd binjurebarkshyperplasi (CAH) 8–12 medium chain acyl-CoA dehydrogenasbrist (MCAD-brist) 7–8 fenylketonuri (PKU) 1–2 galaktosemi (GALT-brist) Övriga är fåtal (några andra vanligare än GALT-brist), vissa inte hittade på flera år
2. Tillståndets naturlöslapp ska vara känt	Alla 24 sjukdomarna leder obehandlade till död eller svår funktionsnedsättning
3. Tillståndet ska ha en symptomfri fas som går att upptäcka	Ja, och några av sjukdomarna kan debutera och ge obotliga skador inom de två första levnadsveckorna
4. Det ska finnas en lämplig testmetod	Blod på filterpapper Immunanlys för CH och CAH Tandem masspektrometri för MCAD-brist, LCHAD-brist, VCLAD-brist, CPT1-brist, CPT2-brist, CACT-brist, CUD, GA1, MMA, PA, IVA, BKT-brist, MAD-brist, CIT 1, ASL-brist, ARG-brist, PKU, MSUD, TYR1 och HCY Enzymanalys för BIOT-brist- och GALT-brist PPV mellan 6–100%, andratest på väg att utvecklas för flera av de med lågt PPV. Totalt PPV för alla tillstånd i nyföddhetscreeningen 36% (2011–2016)
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt	Hormonbehandling av CH och CAH Kostbehandling (restriktioner och/eller tillskott) och i vissa fall läkemedelsbehandling i avgiftande syfte för de övriga.
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning förknippat med tillståndet	Inga randomiserade eller på andra sätt jämförande studier – klinisk erfarenhet Med behandling innan debut undviks/minskar man risken för symptom och bestående skador och för flera tillstånd också sjukdomsrelaterad död.
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population	Föräldrar ställföreträdare för barnet - prov tas på "alla" barn Adopterade/invandrade barn ska erbjudas provtagning upp till 8 års ålder
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population	För CH och CAH - vårdprogram utarbetade av Svenska Barnläkarföreningens delförening för endokrinologi Övriga - nationellt uppföljningsprogram utgående från "Arbetsgruppen för medfödda ämnesomsättningsjukdomar" inom Svenska barnläkarföreningen
9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet	Hos 80–100 barn per år undviks eller minskas risken för symptom och bestående skador och för flera tillstånd sjukdomsrelaterad död Cirka 160 barn och familjer återkallas per år för ny provtagning utan att vara sjuka Falskt positiva test orsakar oro – ökad sjukvårdskonsumtion

Inledning

Nationell nyföddhetscreening sker i de flesta länderna i västvärlden. Dock varierar de tillstånd man screenar för mellan länderna [1]. Screening för medfödda behandlingsbara sjukdomar startade i Sverige år 1965. Från början testades bara för fenyلكetonuri (PKU). Efter hand har tester för nya sjukdomar införts. Idag ger nyföddhetscreeningen information om totalt 22 metabola och 2 endokrina (hormonella) behandlingsbara tillstånd som alla är ovanliga och de flesta nedärvda. För kongenital hypotyreoos (CH) betraktas med dagens kunskap flertalet fall inte som ärftliga. År 1967 lades test för galaktosemi (GALT-brist) till, i början/mitten av 1980-talet infördes tester för kongenital hypotyreoos (CH) och binjurebarkshyperplasi (CAH). Test för biotinidasbrist (BIOT-brist) infördes 2002. Den största utvidgningen av antalet sjukdomar som testas för skedde i slutet av år 2010 då ytterligare 19 tillstånd lades till. Detta berodde på att man då fick möjlighet att utvidga analyserna som görs med tandem masspektrometri (MS/MS).

Alla nyblivna föräldrar erbjuds att blodprovet som nyföddhetscreeningen grundar sig på tas på barnet. Den nationella rekommendationen är att adopterade och invandrade barn bör testas upp till 8 års ålder. Dock erbjuds provtagning upp till 18 års ålder.

Sedan 1975 sparas alla prover i PKU-biobanken.

Sjukdomar som idag (2018) ingår i screeningen

Endokrina sjukdomar

Medfödd sköldkörtelhormonbrist (Congenital hypothyroidism, CH)

Medfödd binjurebarks-hyperplasi (Congenital adrenal hyperplasia, CAH)

Brister i nedbrytningen av fettsyror (betaoxidationsdefekter)

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenas-brist (MCAD-brist)

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenas-brist (LCHAD-brist)

Very long-chain acyl-CoA dehydrogenas-brist (VLCAD-brist)

Brister i karnitinsystemet

Carnitine-palmitoyl transferas 1-brist (CPT1-brist)

Carnitine-palmitoyl transferas 2-brist (CPT2-brist)

Carnitine-acylcarnitine-translocas-brist (CACT-brist)

Carnitine uptake deficiency (CUD, primär karnitinbrist)

Organiska acidurier

Glutarsyrauri typ 1 (GA1)

Metylmalonsyrauri (MMA)

Propionsyrauri (PA)

Isovaleriansyrauri (IVA)

Betaketotiolas-brist (BKT-brist)

Multipel acyl-CoA dehydrogenas-brist (MAD-brist, GA2)

Fel i ureacykeln

Citrullinemi typ 1 (CIT 1)

Argininosuccinatlyasbrist (ASL-brist)

Arginasbrist (ARG-brist)

Andra fel i omsättningen av aminosyror

Fenylketonuri (PKU)

Maple syrup urine disease (MSUD)

Tyrosinemi typ 1 (TYR1)

Homocystinuri (HCY)

Andra sjukdomar

Biotinidasbrist (BIOT-brist)

Galaktosemi (GALT-brist)

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

Varje år upptäcks mellan 80 och 100 barn med någon av de 24 sjukdomarna som testas för i dagens (2017) nyföddhetscreening med det så kallade PKU-provet i Sverige. Alla 24 sjukdomar leder obehandlade till döden eller ger svåra funktionsnedsättningar.

Alla antal i Tabell 1 grundar sig på data från PKU-laboratoriet vid Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset tidperioden 2011–2016 då det under denna period inte införts några nya analystekniker eller nya sjukdomar. I Sverige föds strax under 120 000 barn per år och förekomsten (incidensen) per 100 000 barn och år blir därmed ungefär den samma som antalet fall som upptäcks per år.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

Alla 24 sjukdomar som idag ingår i nyföddhetscreeningen kan obehandlade leda till döden eller ger svåra bestående funktionsnedsättningar (Tabell 1). Tidsförloppet för utveckling av symtom och bestående skador varierar för de olika sjukdomarna. Flera av sjukdomarna (CAH, MCAD-brist, LCHAD-brist, VLCAD-brist, MMA, PA, IVA, CIT 1, ASL-brist, MSUD, GALT-brist) kan efter ett kort symtomfritt intervall vid födseln ha en snabb debut och bestående skador kan uppkomma redan under de första två levnadsveckorna. Den sammantagna tiden från födseln (provtagning, transport och analys) till det att familjen informeras om att barnet behöver komma åter till vården får därmed inte bli så lång att man riskerar att någon av sjukdomarna hinner utvecklas och barnet skadas. Det är därför synnerligen viktigt att tiden till färdig analys blir så kort som möjligt.

En liten andel av de barn som hittas i nyföddhetscreeningen har lindrigare sjukdomsformer som i ett första skede inte behöver behandling men som under vissa omständigheter kan ge symtom och skador senare i livet.

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latent eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Alla tillstånd som idag ingår i den nyföddhetscreeningen kan diagnostiseras i ett skede innan symtom eller skada uppstått. Dock kan flera tillstånd (CAH, MCAD-brist, LCHAD-brist, VLCAD-brist, MMA, PA, IVA, CIT 1, ASL-brist, MSUD, GALT-brist) ha en snabb debut inom några veckor efter födseln, och en del barn kan ha symtom redan när resultatet av screeningen kommer (Tabell 1).

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

Blodprov tas på nyfödda så snart som möjligt efter 48 timmars ålder. Denna tidpunkt är en kompromiss avseende känsligheten (sensitiviteten) att upptäcka de olika ingående tillstånden. För en del tillstånd ökar möjligheten för upptäckt vart efter tiden går efter födseln medan den minskar med tiden för andra tillstånd. Tidpunkten bestäms också av att vissa tillstånd är mycket angelägna att hitta tidigt då symtomdebut och därmed obotlig skada kan uppstå inom 1 till 2 veckor efter födseln. Hos för tidigt födda barn kan testerna i större utsträckning indikera misstänkt sjukdom trots att barnet inte har en sådan. Med andra ord ökar risken för opåkallade larm för barn födda före vecka 37.

Blodprovet skickas på ett filterpapper som vanlig post till PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm. Tiden från provtagning till färdig analys är idag för de flesta fall sex dagar eller kortare efter födseln. PKU-laboratoriet eftersträvar att analysera proverna, bedöma provsvaren och meddela positiva utfall senast dagen efter provets ankomst. För prov som kommer in på fredagar meddelas positiva svar samma dag. För tillfället används tre analysmetoder:

Immunologisk (antikroppsbasead) detektionsmetod av tyreoidestimulerande hormon (TSH) för CH och 17-hydroxyprogesteron för CAH.

Tandemmasspektrometri för MCAD-brist, LCHAD-brist, VCLAD-brist, CPT1-brist, CPT2-brist, CACT-brist, CUD, GA1, MMA, PA, IVA, BKT-brist, MAD-brist, CIT 1, ASL-brist, ARG-brist, PKU, MSUD, TYR1 och HCY vid vilka man för närvarande mäter 43 metaboliter (11 aminosyror, succinylaceton, 31 acylkarnitiner och beräknar 41 kvoter mellan de olika metaboliterna [2].

Analys av specifik enzymaktivitet för BIOT-brist [2, 3] och GALT-brist [2, 4].

För några sjukdomar är det positiva prediktiva värdet (PPV = andelen av de med positivt test som verkligen har tillståndet) lågt vilket innebär att flertalet barn som återkallas för dessa sjukdomar inte har någon av sjukdomarna. Ett sätt att förbättra dessa test och öka PPV är att lägga till ytterligare ett test när det primära testet är positivt. Sådana andratest (second-tier tester) finns

för IVA och har under 2017 införts för MMA, PA och HCY. För ytterligare två tillstånd, CAH och MSUD, kommer andratest att börja användas inom kort. Testerna kan göras på det ursprungliga filtrerpappersprovet. Vartefter dessa kompletterande test börjar användas ökar träffsäkerheten (specificiteten) i testningen och antalet familjer som återkallas i onödan minskar därmed.

PPV i svenska förhållanden baseras på data från PKU-laboratoriet från åren 2011–2016 (Tabell 1). PPV för de ingående testerna varierar från 6 till 100 procent. För tillstånd med lågt PPV innebär det att en förhållandevis stor andel av de som återkallas för vidare utredning senare kan frias från sjukdomsmisstanke. En stor andel av dessa falska larm rör dock CAH hos för tidigt födda barn. Av alla falska larm för CAH sker närmare 60 procent hos barn födda före vecka 37. Det sammantagna PPV:t för de ingående testerna i nyföddhetscreeningen för behandlingsbara sjukdomar är 36 procent under tidsperioden 2011–2016. Om man utesluter CAH blir det sammantagna PPV:t för övriga tillstånd 47 procent. Efter 2016 har andratest för tre sjukdomar införts och under 2018 kommer andratest för ytterligare två sjukdomar börja användas, vilket kommer att förbättra PPV-värdena från 2017 och framåt.

Inget av de tester som ingår i nyföddhetscreeningen är diagnostiskt och för alla tillstånd måste därför en uppföljande utredning med nya tester ske. Med undantag för CH och CAH sker denna utredning vid något av två diagnostiska laboratorier som finns i Sverige, Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och Klinisk kemi Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. CH och CAH utreds lokalt på sjukhusen ute i landet. Ett nytt filtrerpappersprov efterfrågas alltid tillsammans med de nya diagnostiska proverna. Detta förfarande ger PKU-laboratoriet en återkoppling på att den uppföljande utredningen av barnet är påbörjad och indikerar oftast om larmet var sant eller falskt.

Sedan starten 1965 och fram till 31 december 2016 har över fem miljoner barn screenats i Sverige, och bland dessa har 329 patienter med PKU identifierats. Endast ett barn med PKU har missats, då med den äldre bakteriebase-rade Guthriemetoden som idag inte används. Enligt vad man känner till vid PKU-laboratoriet har man inte missat något fall vad gäller GALT-brist eller svår saltförlorande form av CAH. Sedan år 2007 har PKU-laboratoriet kännedom om 11 barn med CH som inte upptäckts i screeningen. Det har i dessa fall rört sig om för tidigt födda barn eller barn med hjärtfel där annan medicinsk behandling dolt den TSH stegring man normalt ser hos barn med medfödd brist på sköldkörtelhormon. Vidare identifierar man inte barn med central hypotyreos, som orsakas av felaktig funktion i hypotalamus eller hypofysen och inte sköldkörteln. Vid en central hypotyreos är TSH inte förhöjt. För BIOT-brist finns inga kända missade fall. Vad gäller den utvidgade screeningen som infördes i slutet av 2010 så har PKU-laboratoriet kännedom om fyra fall som inte hittades i nyföddhetsreningen; ett med PA, två med CPT2-brist och ett med ASL-brist.

5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symtom för att screening ska vara aktuellt. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt.

Alla tillstånd som idag ingår i nyföddhetscreeningen kan behandlas (se Tabell 1 för beskrivning för respektive sjukdom). Dock kan man trots tidig upptäckt och behandling inte alltid helt undvika symtom och funktionsnedsättningar. Det senare gäller till exempel för PA, MMA, ARG-brist, GALT-brist, MAD-brist och ASL-brist. Vid CH och CAH ges hormoner i tablettform. Övriga tillstånd behandlas i de flesta fall med kostbehandling (kostrestriktioner och/eller -tillskott). För flera tillstånd, där katabola episoder kan utlösa sjukdomen med bestående skador som följd, måste fasta undvikas. Avgiftande mediciner används vid organiska acidurier och ureacykeldefekter. TYR1 behandlas med en medicin som ändrar det metabola felet till ett tidigare steg i nedbrytningen av tyrosin, där den ansamlade produkten är mindre giftig. Detta kombineras med kostbehandling. Vid flera tillstånd kan katabola episoder, till exempel vid infektioner och näringsbrist, medföra stora risker vilket kräver att man skyndsamt specifikt förebygger eller upphäver det katabola tillståndet. Vid CIT 1, ARG-brist, ASL-brist och MSUD kan i vissa fall levertransplantation bli aktuell.

Redan uppkomna skador, framför allt neurologiska, kan vanligen inte påverkas. Sådana skador kan vid flera av sjukdomarna uppkomma efter en första sjukdomsepisod.

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen. Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

Det finns inga randomiserade screeningstudier för någon av de 24 sjukdomar som testas för i dagens nyföddhetscreening.

Målsättningen är att finna och behandla barn med sjukdomarna innan återkalleliga skador eller död orsakats. I de flesta fall innebär tidig upptäckt, med tidigt insatt behandling, att sjukdomen inte utvecklas eller blir lindrigare än om den inte behandlats. Se Tabell 1 för en sammanfattning för respektive sjukdom. För några tillstånd (CH, VCLAD-brist, MCAD-brist) finns tecken på att alla som hittas i nyföddhetscreeningen inte alltid får kliniska symtom. Med nuvarande kunskapsläge går det oftast inte att avgöra vem som inte behöver behandling. Det finns därför en viss risk för att en del barn med mildare former av sjukdomarna överbehandlas. Detta gäller till exempel CH [5] som tablettbehandlas med tyroxin. Behandlingsbehovet utvärderas kontinuerligt och hos vissa barn kan behandlingen efter hand sättas ut. Studien som ligger till grund för uppfattningen att en del barn med CH överbehandlas är från 1984 [5], och det finns skäl att tro att förhållandena idag är annorlunda. Frågan håller dessutom nu på att utredas vidare.

För några tillstånd för MMA, PA, ARG-brist, GALT-brist, MAD-brist och ASL-brist är prognosen i det långa loppet osäker och man kan inte helt undvika symtom och funktionsnedsättningar trots tidig upptäckt och behandling. Prognosen är dock för alla dessa diagnoser betydligt bättre om de upptäcks tidigt och behandling sätts in snabbt.

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

Vårdnadshavarna är ställföreträdare för barnet och tar beslut om barnet ska delta i screeningen eller inte. Följsamheten är mycket hög och det tas prov från nästan alla nyfödda barn. Information om nyföddhetscreeningen och de ingående sjukdomarna ska ges på mödravårdscentraler i landet. Familjerna ska dessutom få information om nyföddhetscreeningen i samband med att provet tas.

8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Det ska finnas allmänt accepterade riktlinjer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks av screeningprogrammet. Åtgärderna måste accepteras av de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

Vårdnadshavarna är ställföreträdare för barnet även när det gäller åtgärder. Den utredning som inleds efter att man funnit ett positivt resultat i screeningen är väl definierad för alla tillstånd. Barnet och familjen kallas (vanligen mycket snabbt) till specialistmottagningar för information, undersökning, vidare utredning och diagnostik. Det är önskvärt att utredningstiden från det att familjen informerats om risken för att barnet har en allvarlig sjukdom till att eventuell diagnos ställs blir så kort som möjligt.

All vidare utredning och diagnostik sker vid respektive mottagning dit barnet hänvisats. Beroende på vilken sjukdom som misstänks, graden av avvikelser i filtrerpappersprovet och barnets kliniska status utreds barnet ytterligare med nya blodprover och biokemiska test för att bekräfta eller förkasta sjukdomsmisstanken. Ett nytt filtrerpappersprov för kontrollanalys på PKU-laboratoriet tas också. Barn med positiva resultat i screeningen avseende CH och CAH rapporteras till respektive barnklinik på lokalt eller regionalt sjukhus för vidare utredning och omhändertagande. För båda sjukdomarna finns vårdprogram utformade av Svenska Barnläkarföreningens delförening för endokrinologi och diabetes [6, 7].

För alla sjukdomar utom för CH görs vanligen en mutationsbestämning för att genetiskt bekräfta respektive diagnos, men då på ett mindre antal fall än de som primärt har utfallit positivt i screeningen. Mutationsbestämningen riktar mot de gener som är kända för respektive sjukdom. I den mån barnet är friskt avseende den aktuella sjukdomen görs ingen ytterligare utredning eller uppföljning. För resterande sjukdomar finns det ett nationellt uppföljningsprogram utarbetat av ”Arbetsgruppen för medfödda ämnesomsättningssjukdomar”, en intresseförening inom Svenska Barnläkarföreningen, som används vid landets alla barnmedicinska metabola centrum. Programmet anger vilka åtgärder som, för respektive tillstånd, skall vidtas efter ett positivt screeningresultat.

9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

I Sverige upptäcks mellan 80–100 barn per år med någon av de sjukdomarna som ingår i nyföddhetscreeningen i Sverige. Tillstånden är i de flesta fall mycket ovanliga och leder obehandlade till död eller grava funktionsnedsättningar. Alla tillstånden är behandlingsbara, men har varierande grad av restsymtom trots behandling.

Med totalt PPV för hela screeningen med PKU-provet på 36 procent (2011-2016) och en sammantagen förekomst på cirka 90 per 100 000 födda (80–100 fall bland totalt 115–120 000 nyfödda i Sverige per år) för tillstånden som ingår i screeningen gavs cirka 160 falska utfall larm årligen under perioden 2011-2016. En stor andel av falska larm var hos för tidigt födda barn som ofta utfaller positivt för CAH. Utan CAH skulle antalet falska larm blivit omkring 120. Med de nya andrater som införts från 2017 kommer antalet falsklarm för misstänkt MMA, PA och HCY att minska. År 2018 kommer flera andrater att införas varvid man kan förvänta sig att antalet falska larm minskar ytterligare. Falskt positiva larm orsakar, förutom obehag för barnet, praktiska problem och kostnader, oro och stress hos föräldrarna som kan kvarstå långt efter att barnet har förklarats friskt. Studier visar att friska barn som har återkallats på grund av ett falskt positivt screeningtest har ett ökat antal sjukvårdskontakter och en ökad stressexposition [8, 9]. Dessa negativa konsekvenser av screening kan reduceras med hjälp av tydlig kommunikation och information till föräldrarna i samband med uppföljningen.

Kostbehandling är inte alltid lätt att genomföra för patienterna och familjerna. Långtidseffekter som till exempel risk för övervikt är mindre väl undersökta. För flera tillstånd, där katabola episoder kan utlösa sjukdomen med bestående skador som följd, måste fasta undvikas vilket kan betyda att nattligt näringsintag är nödvändigt.

I screeningen hittas också barn med lindrigare former av sjukdomarna som i ett första skede inte behöver behandling. Senare i livet, till exempel vid uttalat katabola episoder som febrila infektioner och vid större trauman, kan det vara av värde att känna till att det finns en lindrig sjukdomsform. Detta gäller också vid graviditet och förlossning.

Nyföddhetscreeningen kan också hitta tillstånd som inte är medfödda och som beror på faktorer hos mamman under graviditeten. Karnitinbrist kan

uppstå efter långvarig behandling med pivmecillinam för till exempel urinvägsinfektioner hos mamman. Vidare kan en vitamin B12-brist hos mamman ge en MMA-liknande bild hos barnet. I båda fallen kan både barn och mamma behöva behandlas.

Det är oklart om det idag finns en överbehandling av en del barn och särskilt de som har ett positivt test för CH. Vid positivt utfall för CH d.v.s. högt TSH sätts behandling med tyroxin skyndsamt in utan grundligare utredning för att inte riskera en bristsituation. Vid cirka tre års ålder görs sedan ofta ett utsättningsförsök för att se om behov av behandling fortfarande föreligger. Om man då kan avsluta behandlingen behöver det inte betyda att man från början behandlat i onödan utan det kan vara så att barnets tyroideafunktion har normaliserats eller att blockerande antikroppar som kommit från modern har försvunnit. Behandlingen har mycket få biverkningar, men kräver återkommande provtagning.

Ordförklaringar

Katabolism: Tillstånd av energibrist (svält).

Second-tier test: ”Andratest” kompletterande test som används för att minska antalet falskt positiva utfall om det primära testet är positivt – kallas i vissa sammanhang för ”triagetest”.

Positivt prediktivt värde (PPV): Andelen av de med positivt test som verkligen har tillståndet.

Screening: Systematisk undersökning av hela eller en definierad del av befolkningen med avsikt att sälla fram dem som har en viss sjukdom eller tillstånd.

Sensitivitet: Känslighet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat ($a/a+c$ (se tabell nedan))

Specificitet: Träffsäkerhet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat) ($d/b+d$) (se tabell nedan))

Tyroidea: sköldkörteln

	Positiv (sjukdom förekommer)	Negativ (sjukdom förekommer inte)	Summa
Testresultat positivt	sant positiv (a)	falskt positiv (b)	alla positiva testresultat (a + b)
Testresultat negativt	falskt negativ (c)	sant negativ (d)	alla negativa testresultat (c + d)
Summa	a + c	b + d	a + b + c + d

Referenser

1. Therrell, BL, Padilla, CD, Loeber, JG, Kneisser, I, Saadallah, A, Borrajo, GJ, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015; 39(3):171-87.
2. Ohlsson, A. Neonatal screening in Sweden and disease-causing variants in phenylketonuria, galactosemia and biotinidase deficiency. Thesis Karolinska Institutet. 2016; ISBN 978-91-7676-459-6:<https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45344>.
3. Ohlsson, A, Guthenberg, C, Holme, E, von Döbeln, U. Profound biotinidase deficiency: a rare disease among native Swedes. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33 Suppl 3:S175-80.
4. Ohlsson, A, Guthenberg, C, von Döbeln, U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience. *JIMD Rep*. 2012; 2:113-7.
5. Alm, J, Hagenfeldt, L, Larsson, A, Lundberg, K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6453):1171-5.
6. Barnläkarföreningen, S. Vårdprogram för CAH —kongenital binjurebarkhyperplasi 2016:http://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/02/VP_6-CAH.pdf.
7. Barnläkarföreningen, S. Handläggning av barn med kongenital hypotyreoos eller misstänkt kongenital hypotyreoos. 2005:http://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/02/VP_Kongenital_hypothyreoos_BLF-050419.pdf.
8. Hewlett, J, Waisbren, SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29(5):677-82.
9. DeLuca, JM, Kearney, MH, Norton, SA, Arnold, GL. Parents' experiences of expanded newborn screening evaluations. *Pediatrics*. 2011; 128(1):53-61.
10. Longo, N, Amat di San Filippo, C, Pasquali, M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142C(2):77-85.

Tabell 1. Sammanfattning av epidemiologi, naturalförlopp, test, behandling, effekt och åtgärder vid positivt test för nyföddhetscreening. (siffrorna i tabellens rubriker hänvisar till respektive kriterium i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av nationella screening)

Tillstånd Årtal när screeningen startades	1. Epidemiologi antal screeningupptäckta nyfödda/år från start till och med 2016 Cirka 120 000 nyfödda per år	2. Naturalförlopp	4. Test PPV grundar sig på fynden under tiden 2011 till 2016	5. Behandling	6. Effekt screening	8. Åtgärder vid positivt test
--	---	-------------------	---	---------------	---------------------	-------------------------------

Endokrina sjukdomar

Sköldkörtel-hormonbrist (kongenital hypotyreos) CH 1980	40–50	<p>Akut Gulsot, muskelsvaghet, trötthet, failure-to-thrive</p> <p>Kroniskt Psykisk utvecklingsförsening, kortvuxenhet, övervikt, nedstämdhet</p>	<p>Immunanalyser PPV 58 % Prematura barn kan vara falskt negativa särskilt före v 34 Framför allt kan barn med central kongenital hypotyreos ha falskt negativt test</p> <p>Hos totalt 12 av 3 600 000 screenade åren 1980–2014 har hypotyreos upptäckts i ett senare skede men man vet inte orsaken; kongenital, spontan utveckling, utlöst av något annat</p>	Tyroxin	Undviker/minskar sjukdomsrelaterade symptom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, TSH, fritt T4
---	-------	--	---	---------	--	--

Medfödd binjurebarks-hyperplasi	8-12	Akut Hypoglykemi, saltrubbning, koma. Livshotande	Immunanalyser PPV 12 % Majoriteten som lärmas är för tidigt födda barn	Kortison Mineralkortikoider Salt, livslång behandling. Funktionell kirurgi	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, hormonanalyser (17-OHp) och mutations-bestämning
CAH		Flickor: Virilisering med oklart kön Pojkar: Hypervirilisering, pigmentering	PPV för fullgångna barn 25 % second-tier test kommer under 2017/2018			
1986		Kroniskt Virilisering, tidig pubertet, kort sluttängd				

Brister i nedbrytningen av fettsyror (betaoxidationsdefekter)

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase-brist	8-12	Akut Hypoglykemi, koma. Livshotande	MS/MS PPV 87 %	Fastebegränsning, undvika överskott av fett i kosten, undvika katabola situationer, specifik behandling vid katabola händelser, ev karnitin	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutations-bestämning
MCAD-brist		Kroniskt Bestående neurologiska skador, beteendepåverkan				
2010						
Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase-brist	1-2	Akut Hypoglykemi, hjärtpåverkan, leverpåverkan, skelettmuskelpåverkan, koma. Livshotande	MS/MS PPV 91 %	Kostbehandling, fastebegränsning, tillmatning nattetid, undvikande av katabola situationer, specifik behandling vid katabola händelser, riktad hjärt- och ögonbehandling vid behov	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutations-bestämning
LCHAD/TFP-brist		Kroniskt Hjärt- och leverpåverkan, ögonbottenförändringar, bestående neurologiska skador, skelettmuskelpåverkan, påverkan på kognition, nedstämdhet				
2010						

Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-brist	2-3	Akut Kardiomyopati, hypoglykemi, skallektmuskelpåverkan, leverpåverkan, koma. Livshotande	MS/MS PPV 47 %	Varierar beroende på svårighetsgrad. Kostbehandling vid behov, faste-begränsning, undvikande av katabola situationer, specifik behandling vid katabola händelser	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador. För närvarande svårigheter att bedöma vilka som behöver behandling eller inte av dem som upptäcks med screening	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutations-bestämning
VLCAD-brist						
2010		Kronisk Skelettmuskelpåvekan, bestående neurologiska skador, hjärtpåverkan				

Brister i karnitinsystemet

Karnitin-palmitoyl transferas1-brist	<1	Akut Hypoglykemi, lever-, hjärt- och skelettmuskel-påverkan, njurpåverkan (renal tubulär acidosis). Livshotande	MS/MS PPV 100 % 4 fall funna sedan november 2010	Glukosfyllförsel vid symtom. Fastebegränsning. Undvika långvarigt muskelarbete	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador Få fall i Sverige med liten erfarenhet av långtidseffekter	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutations-bestämning
CPT1-brist						
2010						
Karnitin-palmitoyl transferas 2-brist	<1	Akut Hypoglykemi, Lever-, hjärt- och skelettmuskelpåverkan, kan vara. Livshotande	MS/MS PPV 14 % 1 fall sedan november 2010	Glukosfyllförsel vid symtom. Fastebegränsning. Undvika långvarigt muskelarbete	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador [10] Få fall i Sverige med liten erfarenhet av långtidseffekter.	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutations-bestämning
CPT2-brist						
2010		Kroniskt Lever-, hjärt- och skelettmuskelpåverkan				

		Debuterar ofta i vuxen ålder, men kan även debutera i neonatalperioden och utgör då ett livshotande tillstånd. Symptomatiskt liknar den CACT-brist och VLCAD				
Karnitin acyl-carnitin translocasbrist CACT-brist 2010	<<1	Akut Hypoglykemi, Lever-, hjärt- och skelettmuskelpåverkan, kan vara livshotande Kroniskt Lever-, hjärt- och skelettmuskelpåverkan	MS/MS PPV 14 % Inget fall funnet 2013–2016	Glukostillförsel vid symtom. Fastebegränsning. Undvika långvarigt muskelarbete	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador [10] Få fall i Sverige med liten erfarenhet av långtidseffekter.	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Primär karnitinbrist CUD 2010	1–2	Akut Hjärtpåverkan, hypoglykemi, medvetandepåverkan, potentiellt. Livshotande Kroniskt Hjärtpåverkan, skelettmuskelpåverkan	MS/MS PPV 11 %	Karnitintillförsel livslångt	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Organiska acidurier						
Glutarsyrauri typ 1 GA1 2010	1	Offta symptomfria före första katabola situationen. Delas in i före och efter katabol händelse; Före: Stort huvud Efter: Svåra neurologiska skador med uttalad psykomotorisk utvecklingsförsening, avvikande rörelsemönster, kramper. Potentiellt livshotande	MS/MS PPV 35 %	Kostbehandling, begränsad fasta, karnitin, arginin, specifik behandling vid katabola händelser	Vid diagnos före katabol händelse: Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador. Efter katabol händelse svårbehandlad	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning

Metylmalonsyrauri MMA 2010	<1	<p>Akut Acidos, hyperammonemi, uppfödningssvårigheter, kräkningar, skelettmuskelpåverkan, slöhet, medvetande-påverkan, koma, kramper. Livshotande</p> <p>Kroniskt Bestående neurologiska skador, njurpåverkan, hjärtpåverkan</p>	MS/MS PPV 6 % Second-tier test infört 2017	Kostbehandling, en del svarar bra på kobolamin, vit B12, Karnitin, eventuellt tarmaktiv antibiotika, specifik behandling vid katabola händelser	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador. Bäst prognos har de som svarar på behandling med vitamin B12	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Propionsyrauri PA 2010	<1	<p>Akut Acidos, hyperammonemi, uppfödningssvårigheter, kräkningar, skelettmuskelpåverkan, slöhet, medvetande-åverkan, koma, kramper. Livshotande</p> <p>Kroniskt Utvecklingsförsening, bestående neurologiska skador, hjärtpåverkan</p>	MS/MS PPV 6 % Second-tier test infört 2017	Kostbehandling, Karnitin, eventuellt tarmaktiv antibiotika, specifik behandling vid katabola händelser, ammoniaksänkande mediciner	Snabb behandling viktig för prognosen. Svårbehandlat, men tidig diagnos minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Isovaleriansyrauri IVA 2010	<1	<p>Akut Slöhet, trötthet, kramper, blodpåverkan, uppfödningssvårigheter, kräkningar, potentiellt livshotande.</p>	MS/MS PPV 100 %	Kostbehandling, fastebegränsning, karnitin, glycin, specifik behandling vid katabola händelser	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning

		Kroniskt Failure-to-thrive, utvecklings-försening, blodpåverkan				
Betaketotiolas-brist BKT-brist 2010	<<1	Symtom uppträder vid katabolt tillstånd ofta under första levnadsåret; Acidos, snabb andning, kräkningar, slöhet, kramper, medvetslöshet. Potentiellt livshotande	MS/MS PPV 100 % (ett fall 2011–2016)	Kostbehandling, fastebegränsning, Ev karnitin Specifik behandling vid katabola händelser	Undviker/minskar sjukdomsrelaterade symtom och bestående skador S	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Multipel acyl-CoA dehydrogenasbrist MAD-brist (GA2) 2010	<1	Akut Hypoglykemi, hjärtpåverkan, leverpåverkan, skelettmuskelpåverkan, medvetandepåverkan, koma. Livshotande Kroniskt Hjärtförstoring, leverförfettning, energibrist, skelettmuskelpåverkan, utvecklingsförsening, bestående neurologiska skador	MS/MS PPV 10 % 2 fall sedan 2010	Kostbehandling, fastebegränsning, karnitin, riboflavin, specifik behandling vid katabola händelser	Få fall, liten erfarenhet, viss osäkerhet beroende på svårighetsgrad, men undviker/minskar med största sannolikhet sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Fel i ureacykeln						
Citrullinemi typ 1 CIT 1	<1	Akuta Ammoniäkförgiftning med framför allt CNS-påverkan med slöhet,	MS/MS PPV 10 %	Kostbehandling, fastebegränsning, ammoniak-sänkande mediciner,	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning

2010		kräkningar, uppfödningssvårigheter, kramper, medvetande-förlust, andra organsvikter Livshotande Kroniskt Utvecklingsförsening, bestående neurologiska skador		arginin, specifik behandling vid katabola händelser Levertransplantation		
Argininosuccinat-lyasbrist ASL-brist 2010	<1	Akuta Ammoniakförgiftning med framför allt CNS-påverkan med slöhet, kräkningar, uppfödningssvårigheter, kramper, medvetande-förlust, andra organsvikter. Livshotande Kroniskt Utvecklingsförsening, bestående neurologiska skador	MS/MS PPV 67 %	Kostbehandling, fastebegränsning, ammoniaksänkande mediciner, arginin, specifik behandling vid katabola händelser, levertransplantation	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Arginasbrist ARG-brist 2010	<<1	Akut Ammoniakförgiftning med framför allt CNS-påverkan med slöhet, kräkningar, uppfödningssvårigheter, kramper, medvetande-förlust, andra organsvikter. Livshotande	MS/MS PPV 100 % 2 av 3 (trillingar)	Kostbehandling, fastebegränsning, ammoniaksänkande mediciner, specifik behandling vid katabola händelser, levertransplantation	God effekt på akuta symtom, färre fall och liten erfarenhet, mer svårbehandlad än övriga ureacykeldefekter på grund av svårigheter att sänka argininnivåerna i CNS, troligen god effekt med tidig levertransplantation	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning

		Kroniskt Bestående neurologiska skador med cerebral paresliknande bild, kramper, progressiv bild, utvecklingsförsening				
--	--	--	--	--	--	--

Andra fel i omsättningen av aminosyror

Fenylketonuri PKU 1965	7-8	Progressiv sjukdom med debut vid ca 3-4 månaders ålder. Svår utvecklingsförsening, kramper, beteendevikelser, kortvuxenhet, parkinsonlikande symtom	MS/MS PPV 94 %	Kostbehandling, behandling med koenzymet BH4 (Kuvan) vid vissa genetiska varianter, LNAA (stora neutrala aminosyror)	Undviker/minskar sjukdomsrelaterade symtom och bestående neurologiska skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Maple syrup urine disease MSUD 2010	<1	Akut Allmänpåverkan med matningsproblem, långsam hjärtrytm och andning, slöhet, medvetandesänkning, muskelhypo-och hypertonus, avvikande rörelsemönster. Livshotande Kroniskt Progressiv sjukdom, Bestående hjärnskador, utvecklingsförsening	MS/MS PPV 31 % Second-tier test kommer att införas 2017/18	Kostbehandling, fastebegränsning, Ev tiamin, specifik behandling vid katabola händelser, levertransplantation kan övervägas	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning

<p>Tyrosinemi typ 1</p> <p>TYR1</p> <p>2010</p>	<p>1</p>	<p>Progressiv sjukdom. Sällan debut före 6 månaders ålder</p> <p>Akut Leverpåverkan, leversvikt, magtarmsymtom, gulset, blödningsbenägenhet. Livshotande</p> <p>Kroniskt Nervsmärtor, kramper, förlamningar, leversvikt, njurpåverkan, rakit, levertumörer. Potentiellt livshotande</p>	<p>MS/MS PPV 83 %</p>	<p>Nitisinon (Orfadin) Kostbehandling</p>	<p>Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, symtom och bestående neurologiska skador</p>	<p>Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning</p>
<p>Homocystinuri</p> <p>HCY</p> <p>2010</p>	<p><<1</p>	<p>Progressiv sjukdom. Vanligen debut förskoleåldern</p> <p>Akut Linslossning, trombosor</p> <p>Kroniskt Långvuxenhet, försenad utveckling, kramper, neurologiska symtom, trombosor skelettsymtom</p>	<p>MS/MS PPV 8 %, second-tier test infört 2017</p>	<p>Kostbehandling, betain, vissa pyridoxinsvarande (B6), folsyra, ev B12</p>	<p>Undviker/minskar sjukdomsrelaterade symtom och bestående neurologiska skador</p>	<p>Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning</p>

Andra sjukdomar						
Biotinidasbrist BIOT-brist 2002	2-3	Progressiv sjukdom med debut vid några månaders ålder. Utvecklingsförsening, kramper, hud- och hårförändringar, hörsel- och synproblem. Inte livshotande	Enzymanalys PPV 56 %	Biotin (vit B7)	Undviker sjukdomsrelaterade symtom och bestående neurologiska skador	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Galaktosemi GALT-brist 1967	1-2	Akut Leverpåverkan, leversvikt, uppfödningssproblem, kräkningar, vikt-nedgång, slöhet, gulsot, kramper, blödningsbenägenhet, risk för E. Coli sepsis. Livshotande	Enzymanalys PPV 53 %	Kostbehandling	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död, uttalade sjukdomsrelaterade symtom och bestående neurologiska skador. Men, trots behandling utvecklar vissa individer språkliga problem, utvecklingsförsening. Många kvinnor får sviktande funktion i äggstockarna och behöver hormonersättningsbehandling. Kvinnlig infertilitet vanlig	Nytt filtrerpappersprov, biokemi och mutationsbestämning
Summering						
"PKU-provet" sammantaget	80-100		PPV 36 % för alla 24 sjukdomar tillsammans 47 % om CAH utsluts			

PPV = positivt prediktivt värde

MS/MS = Tandem mass spektrometri

CNS = centrala nervsystemet.