

Screening för 24 medfödda sjukdomar hos nyfödda barn

Rekommendation och bedömningsunderlag

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

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

Artikelnummer 2019-7-6223

Publicerad www.socialstyrelsen.se, juli 2019

Förord

I denna rapport ger Socialstyrelsen en rekommendation om screening för 24 medfödda sjukdomar med det så kallade PKU-provet. Syftet med screeningen är att ge alla barn som drabbas av någon av dessa sjukdomar möjlighet till tidig upptäckt och behandling.

Målet med en rekommendation på nationell nivå är att främja en god och jämlik vård. Rekommendationen riktar sig till beslutsfattare, verksamhetsledningar och yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården.

Socialstyrelsens rekommendationer om screeningprogram utgår från myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Modellen uppdaterades 2019, men rekommendationen i denna rapport bygger på en tidigare version från 2014.

Regioner och andra intressenter har lämnat värdefulla synpunkter på remissversionen av rekommendationen. Socialstyrelsen har beaktat dessa innan myndigheten slutligt har tagit ställning till den nu aktuella rekommendationen.

Projektledare för utredningen på Socialstyrelsen har varit Lina Keller och ansvarig enhetschef Mattias Fredricson. Socialstyrelsen vill tacka det nationella screeningrådet, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Socialstyrelsens etiska råd samt sakkunniga och experter som har deltagit i detta arbete med stort kunnande och engagemang.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning.....	9
Sjukdomar och behandling.....	9
Koppling till FN:s Agenda 2030.....	10
Rekommendation om screeningprogram.....	11
Motivering till rekommendation.....	11
Beskrivning av screeningprogrammet	11
Konsekvenser av rekommendationen	12
Bedömningskriterier med slutsatser	13
Referenser	23
Projektorganisation.....	24
Förteckning över externa bilagor.....	28

Sammanfattning

Alla nyfödda barn i Sverige erbjuds screening för 24 medfödda behandlingsbara sjukdomar med det så kallade PKU-provet. Det är ett blodprov som tas i ett blodkärl på barnets handrygg så snart som möjligt efter att barnet blivit 48 timmar gammalt. Socialstyrelsen har inte tidigare bedömt denna screening och har därför nu gjort en översyn av de ingående sjukdomarna i enlighet med myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram.

Hälso- och sjukvården bör erbjuda screeningen

Socialstyrelsens samlade bedömning är att hälso- och sjukvården bör erbjuda nyfödda barn screening för de 24 sjukdomarna, eftersom det ger hälsovinster som överväger de negativa effekterna. Avgörande för rekommendationen är att 80–100 barn med någon av de 24 sjukdomarna varje år kan få en tidig diagnos och behandling. Detta förbättrar väsentligt förutsättningarna för att undvika allvarliga skador och död. Översynen visar också att screeningen är motiverad ur ett etiskt perspektiv.

Screeningen startade 1965 då man började screena barn för fenylketonuri (PKU) och har vid flera tillfällen efter det utökats när nya metoder och behandlingar har blivit tillgängliga. I dagens screeningprogram ingår 22 ämnesomsättningssjukdomar och 2 hormonella sjukdomar. Alla dessa sjukdomar leder till svåra funktionsnedsättningar eller död om de inte behandlas. Behandlingarna består främst av hormoner i tablettform och av kostrestriktioner och kosttillskott.

Screeningen har en väl etablerad infrastruktur, med provtagning och analys på PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Deltagandet är mycket högt och resultatet från screeningen är oftast färdigt när barnet blivit sex dagar gammalt.

Det finns väletablerade rutiner för att återkalla barn med hög risk för sjukdom till de kliniker runt om i Sverige som vårdar barn med de sjukdomar som upptäcks i screeningen.

Den främsta negativa effekten av screeningen är att cirka 160 familjer återkallas till hälso- och sjukvården varje år på grund av att barnet har fått ett falskt positivt resultat (ett resultat som felaktigt tyder på någon av sjukdomarna). Detta kan leda till onödig oro och stress för familjerna, som ibland kan bestå långt efter att barnet har friskförklarats.

Informationen till deltagarna behöver förbättras

Det är viktigt att informationen om deltagande i screeningprogrammet finns tillgänglig på fler språk än i dag. Det finns två informationsmaterial: ett som vårdnadshavarna får i mödravården (finns endast på svenska) och ett som vårdnadshavarna ska få vid provtagningen (finns på svenska och engelska). Det är angeläget att regionerna löpande ser över rutinerna för hur och när information om screeningen ges till gravida, för att säkerställa att alla får del

av informationen. Det är också angeläget att informationen tas fram på flera språk och i lättillgängliga format, exempelvis en film.

Inledning

Alla nyfödda barn i Sverige screenas för 24 medfödda behandlingsbara sjukdomar med det så kallade PKU-provet. Screeningen är en väletablerad verksamhet som har pågått länge. Screeningprogrammet har en mycket hög täckningsgrad – i dag har cirka hälften av Sveriges befolkning screenats.

PKU-provet har funnits i Sverige sedan 1965. Från början ingick endast screening för fenylketonuri (phenylketonuria, PKU), som provet är uppkallat efter. Antalet sjukdomar har sedan utökats allt eftersom ny och mer tillförlitlig analysmetodik för att upptäcka sjukdomar under nyföddhetsperioden har blivit tillgänglig. Socialstyrelsen har inte tidigare bedömt denna screening och har med denna rekommendation för avsikt att på ett systematiskt och transparent redogöra för bedömningen av de 24 sjukdomar som idag ingår i screeningen.

Eftersom utvecklingen av metoder och effektivare behandlingar förbättrar förutsättningarna för att nya sjukdomar ska kunna inkluderas i screeningen är denna översyn också en viktig grund för att kunna bedöma om nya sjukdomar bör inkluderas i nyföddhetscreeningen. Socialstyrelsen ser det därför som angeläget att den redan etablerade screeningen först är bedömd enligt de 15 bedömningskriterierna i myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram, som publicerades 2014.

Modellen finns beskriven i rapporten *Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning* [1]. Sedan 2019 är modellen uppdaterad, men denna översyn bygger på versionen från 2014.

Sjukdomar och behandling

24 sjukdomar ingår i screeningen

I dag ingår 22 metabola sjukdomar (ämnesomsättningssjukdomar) och 2 endokrina (hormonella) sjukdomar i screeningen (se tabell 1). Flera av sjukdomarna kan debutera snabbt och ge bestående skador redan under de första två levnadsveckorna efter en kort symtomfri tid vid födseln.

Sjukdomarna ger ett brett spektrum av allvarliga kliniska symtom, både på kort och lång sikt. De leder till svåra funktionsnedsättningar eller död om de inte behandlas. Sjukdomarna är dock ovanliga och de flesta är ärftliga (se bilagan *Vetenskapligt underlag* för detaljer).

Hormonbehandling samt kostrestriktioner och kosttillskott är de vanligaste åtgärderna

De endokrina sjukdomarna behandlas med hormoner i tablettform. Övriga sjukdomar behandlas i de flesta fall med kostbehandling (kostrestriktioner och kosttillskott). Flera av sjukdomarna kan utlösas av till exempel infektioner och näringsbrist (katabola episoder), med bestående skador som följd. Sådana katabola tillstånd behöver förebyggas eller upphävas skyndsamt. Vidare används ibland avgiftande mediciner, och i vissa fall kan levertransplantation bli aktuell.

Tabell 1. De 24 sjukdomar som ingår i nyföddhetscreeningen

Endokrina sjukdomar
Kongenital hypotyreos (KH) Kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH)
Metabola sjukdomar
Brister i nedbrytningen av fettsyror (betaoxidaionsdefekter)
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase-brist (MCAD-brist) Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase-brist (LCHAD-brist) Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-brist (VLCAD-brist)
Brister i karnitinsystemet
Karnitin-palmitoyltransferas 1-brist (CPT1-brist) Karnitin-palmitoyltransferas 2-brist (CPT2-brist) Karnitin-acylkarnitintranslokas-brist (CACT-brist) Primär karnitinbrist (CUD)
Organiska acidurier
Glutarsyrauri typ 1 (GA1) Metylmalonsyrauri (MMA) Propionsyrauri (PA) Isovaleriansyrauri (IVA) Betaketotiolasbrist (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)

Koppling till FN:s Agenda 2030

Socialstyrelsen har i uppdrag av regeringen att redovisa hur vårt arbete bidrar till att nå målen i Agenda 2030, som är FN:s handlingsplan för människornas och planetens välbefinnande. Myndighetens rekommendation om screening av nyfödda berör främst mål 3 i Agenda 2030, *Säkerställa hälsosamma liv och främja välbefinnande för alla i alla åldrar*, och då specifikt delmål 3.2. Detta delmål ska säkerställa att inga spädbarn eller barn under 5 år dör av orsaker som hade kunnat förebyggas.

Rekommendation om screeningprogram

Rekommendation

Hälso- och sjukvården **bör erbjuda** screening för 24 medfödda sjukdomar med PKU-provet till nyfödda barn.

Motivering till rekommendation

Hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för 24 medfödda sjukdomar med PKU-provet till nyfödda barn. Socialstyrelsens samlade bedömning är att det rekommenderade screeningprogrammet ger hälsovinster som överväger de negativa effekterna. Avgörande för Socialstyrelsens rekommendation är att 80–100 barn med någon av de 24 sjukdomarna varje år kan få tidig diagnos och behandling. Detta förbättrar väsentligt förutsättningarna för att undvika allvarliga skador och död.

Till de negativa konsekvenserna hör framför allt att cirka 160 familjer varje år återkallas till hälso- och sjukvården på grund av att barnet har fått ett falskt positivt resultat i screeningen (ett resultat som felaktigt tyder på någon av sjukdomarna). För dessa familjer leder screeningen till onödig oro, som ibland kan bestå långt efter att barnet har friskförklarats. Det är av yttersta vikt att minimera antalet falskt positiva resultat. Ett sådant arbete pågår kontinuerligt vid PKU-laboratoriet. För vissa av sjukdomarna kan vården minimera de falskt positiva resultaten genom uppföljande och mer resurskrävande analyser av de prover som fått positivt resultat i screeningen, så kallade andratester (second-tier-tester). Det är troligt att sådana tester kommer att få antalet falskt positiva resultat att sjunka de närmaste åren.

Beskrivning av screeningprogrammet

Screeningen av nyfödda har en väl fungerande infrastruktur, med provtagning och analys på PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Det finns också väl etablerade rutiner för att återkalla barn med hög risk för sjukdom till hälso- och sjukvården, både på PKU-laboratoriet och på de kliniker i Sverige som vårdar barn med de sjukdomar som upptäcks i screeningen.

Nedan följer en kort beskrivning av hur screeningprogrammet fungerar.

1. PKU-provet tas

PKU-provet tas så fort som möjligt efter att barnet blivit 48 timmar gammalt, vanligtvis på den förlossningsklinik där barnet fötts. Man för in en nål i en ven på barnets handrygg och droppar sedan blod på ett filtrerpapper.

2. PKU-laboratoriet analyserar provet

Alla prover skickas per post till PKU-laboratoriet. Där registreras provet i ett datasystem och därefter stansas ett antal bitar ut från filtrerpappret. Bitarna analyseras för olika markörer som visar på risk för någon av de 24 sjukdomarna.

3. Barn med positivt resultat återkallas till hälso- och sjukvården

Resultatet från screeningen är oftast färdigt senast sex dagar efter födseln. PKU-laboratoriet strävar efter att analysera proverna, bedöma provsvaren och meddela positiva resultat (som tyder på sjukdom) senast dagen efter provets ankomst eller samma dag för de prover som kommer på en fredag.

Barn med positivt resultat för någon av de 22 metabola sjukdomarna återkallas till något av Sveriges fyra metabola centrum (Umeå, Stockholm, Göteborg, Lund/Malmö). Barn med någon av de båda endokrina sjukdomarna kongenital hypotyreos och kongenital binjurebarkshyperplasi återkallas till den lokala barnkliniken respektive till närmaste barnendokrinologiska klinik.

Det är av största vikt att tiden blir så kort som möjligt från att barnet föds till det att familjen informeras om att barnet behöver komma tillbaka till hälso- och sjukvården, eftersom flera av sjukdomarna kan debutera snabbt och ge bestående skador redan de första två levnadsveckorna.

Konsekvenser av rekommendationen

Socialstyrelsen bedömer att rekommendationen om screening av nyfödda inte får några stora ekonomiska eller organisatoriska konsekvenser för regionerna, eftersom rekommendationen innebär att det screeningprogram som redan finns fortsätter. Screeningen bekostas av respektive region som debiteras cirka 260 kronor per prov för analysen för de 24 sjukdomarna.

Nyföddhetscreeningen är väletablerad och har pågått under lång tid. Mot bakgrund av detta bedömer Socialstyrelsen att en hälsoekonomisk analys inte skulle få någon avgörande betydelse för myndighetens rekommendation. Någon sådan analys har därför inte inhämtats.

Bedömningskriterier med slutsatser

Här presenteras en sammanfattning av de underlag som legat till grund för Socialstyrelsens rekommendation, tillsammans med myndighetens slutsatser. Sammanfattningen är gjord utifrån de 15 bedömningskriterierna för screening i Socialstyrelsens modell från 2014. Bedömningarna utgår från bästa tillgängliga kunskap, aktuell forskning och beprövad erfarenhet.

Bedömningen av kriterierna 1–10 utgår från det underlag som redovisas i bilagorna *Vetenskapligt underlag* och *Etisk analys*. I bilagan *Indikatorer och bakgrundsmått* beskrivs viktiga parametrar för uppföljning av screeningprogrammet. Bedömningen av kriterierna 12–14 utgår från underlag som sammanställts av experter inom området. Bilagorna finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Kriteriet bedöms vara uppfyllt, eftersom alla 24 sjukdomar som ingår i dagens screening av nyfödda leder till död eller svåra funktionsnedsättningar om de inte behandlas. Varje år upptäcks mellan 80 och 100 barn med någon av sjukdomarna i Sverige. Förekomsten varierar från långt färre än 1 sjukt barn varje år för de ovanligaste sjukdomarna till 40–50 barn varje år med kongenital hypotyreos, som är den vanligaste av sjukdomarna.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Kriteriet bedöms vara uppfyllt. Alla 24 sjukdomar som ingår i dagens screening av nyfödda leder till död eller svåra funktionsnedsättningar om de inte behandlas. Det tar olika lång tid att utveckla symtom och få bestående skador av de olika sjukdomarna. Flera av sjukdomarna kan debutera snabbt efter en kort symtomfri tid vid födseln, och barnet kan få bestående skador redan under de första två levnadsveckorna.

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

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

Kriteriet bedöms vara uppfyllt, eftersom alla 24 sjukdomar som ingår i dagens screening av nyfödda kan diagnostiseras innan barnet fått några symtom eller skador. Flera sjukdomar kan dock debutera snabbt, och en del barn kan ha symtom redan när resultatet av screeningen kommer.

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Kriteriet bedöms vara uppfyllt. Nedan följer en beskrivning av hur screeningen går till.

Blodprov tas tidigt efter födseln

Blodprov tas på nyfödda så snart som möjligt efter 48 timmars ålder. Tidpunkten för när blodprovet tas är noga avvägd, eftersom en del sjukdomar är lättare att upptäcka ju längre tid som går efter födseln medan andra sjukdomar blir svårare att upptäcka med tiden. Vissa sjukdomar är kritiska att hitta tidigt, eftersom symtomdebuten kan vara mycket dramatisk och barnet snabbt kan få obotliga skador.

Hos för tidigt födda barn kan testerna i större utsträckning indikera misstänkt sjukdom trots att barnet inte har en sådan. Risken för falskt positiva resultat i screeningen är högre för barn födda före graviditetsvecka 37.

Blodprovet analyseras

Blodprovet skickas på ett filterpapper med vanlig post till PKU-laboratoriet. Tiden från födseln till att analysen är färdig är i dag oftast sex dagar eller kortare. PKU-laboratoriet strävar efter att analysera proverna, bedöma provsvaren och meddela positiva resultat senast dagen efter provets ankomst eller samma dag om provet anlant på en fredag.

I PKU-laboratoriet används tre analysmetoder:

- immunologisk (antikroppsbaserad) detektionsmetod för mätning av hormoner
- tandem-masspektrometri för att analysera koncentration av olika metaboliter
- fluorometri för analys av enzymaktivitet.

Ofta falskt positiva resultat för några av sjukdomarna

Testerna för några av sjukdomarna har ett lågt positivt prediktivt värde (PPV), vilket avser andelen av dem med positivt resultat i testet som verkligen har tillståndet. Det innebär att flertalet barn som återkallas till hälso- och sjukvården för dessa sjukdomar inte har någon av sjukdomarna. Ett sätt att förbättra dessa tester och öka PPV är att göra ytterligare ett test på det ursprungliga filterpappersprovet när det första testet är positivt. Sådana kompletterande tester finns för några av sjukdomarna och kommer att införas för ytterligare två sjukdomar inom kort. Vartefter dessa kompletterande tester börjar användas ökar träffsäkerheten (specificiteten) i testningen och antalet familjer som återkallas till hälso- och sjukvården i onödan minskar.

När screeningen har utvärderats i Sverige har data från PKU-laboratoriet för 2011–2016 använts. Dessa data visar att PPV för de ingående testerna varierar från 6 till 100 procent. För sjukdomar med lågt PPV innebär det att en relativt stor andel av dem som återkallas för vidare utredning senare kan frias från sjukdomsmisstanke. En stor andel av de falskt positiva resultaten rör kongenital binjurebarkshyperplasi hos för tidigt födda barn. Av alla falskt positiva resultat för denna sjukdom gäller en stor andel barn födda före graviditetsvecka 37.

Sammantaget är PPV för de ingående testerna i screeningen av nyfödda 36 procent. Om man utesluter kongenital binjurebarkshyperplasi blir sammantaget PPV för övriga sjukdomar 47 procent.

Ytterligare tester krävs för diagnos

Inget av de tester som ingår i screeningen av nyfödda är diagnostiskt. För alla sjukdomar måste hälso- och sjukvården därför göra en uppföljande utredning med nya tester. Denna utredning görs vid något av de två diagnostiska laboratorierna i Sverige – Centrum för medfödda metabola sjukdomar vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna respektive enheten för klinisk kemi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Analys av aminosyror utförs även vid klinisk kemi och farmakologi i Skåne. Undantag är utredningar av kongenital hypotyreos och kongenital binjurebarkshyperplasi, som utreds lokalt på sjukhusen i landet.

PKU-laboratoriet efterfrågar alltid ett nytt filtrerpappersprov tillsammans med de nya diagnostiska proverna. Därmed får PKU-laboratoriet bekräftat att barnet går igenom den uppföljande utredningen.

Mycket ovanligt att sjuka barn inte upptäcks

Sedan starten 1965 och fram till den 31 december 2016 har över 5 miljoner barn screenats i Sverige. Bland dem har screeningen identifierat 329 barn med sjukdomen PKU. Endast 1 barn med denna sjukdom har missats, vilket testades med den äldre bakteriebaserade Guthriemetoden som inte används längre.

Sedan 2007 känner PKU-laboratoriet också till 11 barn med kongenital hypotyreos som inte upptäckts i screeningen. Dessa barn har varit för tidigt födda eller haft hjärtfel, där annan medicinsk behandling har dolt den markör man normalt ser hos barn med medfödd brist på sköldkörtelhormon.

När det gäller den utvidgade screeningen från slutet av 2010 känner PKU-laboratoriet till 4 barn med sjukdomar som inte upptäcktes i screeningen: 1 barn med propionsyrauri, 2 barn med Carnitine-palmitoyl transferas 2-brist samt 1 barn med Argininosuccinatlyasbrist.

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

Kriteriet bedöms vara uppfyllt. Alla 24 sjukdomar som ingår i dagens screening av nyfödda kan behandlas. Man kan dock inte alltid helt undvika symtom och funktionsnedsättningar, trots tidig upptäckt och behandling.

De endokrina sjukdomarna behandlas med hormoner i tablettform. Övriga sjukdomar behandlas i de flesta fall med kostbehandling (kostrestriktioner och kosttillskott). Flera av sjukdomarna kan utlösas av till exempel infektioner och näringsbrist (katabola episoder), med bestående skador som följd. Sådana katabola tillstånd behöver förebyggas eller upphävas skyndsamt, och fasta måste undvikas. Vidare används avgiftande mediciner vid så kallade organiska acidurier och ureacykeldefekter. Tyrosinemi typ 1 behandlas med en medicin som ändrar den metabola defekten till ett tidigare steg i nedbrytningen av tyrosin, där den ansamlade produkten är mindre giftig. Detta kombineras med kostbehandling. Vid några av sjukdomarna kan också akut dialysbehandling, IVA-vård och levertransplantation bli aktuell.

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

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

Målsättningen med screeningen är att identifiera och behandla barn med någon av de 24 sjukdomarna innan sjukdomarna orsakar oåterkalleliga skador eller död. Tidig upptäckt, följd av tidigt insatt behandling, innebär i de flesta fall att sjukdomen inte utvecklas eller blir lindrigare än om den inte hade behandlats. Det finns dock inga randomiserade screeningstudier för någon av de 24 sjukdomar som ingår i screeningen. Bedömningen av screeningprogrammet utgår i detta fall från klinisk praxis, beprövad erfarenhet och den resultatgenomgång som presenteras i det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen anser att screeningprogrammet minskar dödlighet, sjuklighet och funktionsnedsättning, och kriteriet får bedömas vara uppfyllt.

För några av sjukdomarna finns tecken på att vissa som hittas i nyföddhetscreeningen inte får kliniska symtom, men med nuvarande kunskapsläge går det oftast inte att avgöra vem som inte behöver behandling. Det finns därför en viss risk att en del barn med mildare former av sjukdomarna överbehandlas. Detta gäller till exempel kongenital hypotyreoos som tablettbehandlas med tyroxin, där överbehandling har påvisats i en äldre studie. Behandlingsbehovet utvärderas kontinuerligt, och hos vissa barn kan behandlingen efter hand avslutas.

För några sjukdomar är prognosen osäker, och man kan inte helt undvika symtom och funktionsnedsättningar trots tidig upptäckt och behandling. Prognosen är dock betydligt bättre för dessa patienter om diagnosen kan sättas tidigt och behandling sätts in snabbt.

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Kriteriet bedöms vara uppfyllt, eftersom följsamheten till screeningprogrammet har varit mycket hög. Vårdnadshavarna är ställföreträdare för barnet och beslutar om barnet ska delta i screeningen eller inte. Alla barn som får ett positivt resultat i screeningen återkallas för vidare utredning, vilket hittills alltid har accepterats av vårdnadshavarna.

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

Den utredning som inleds efter att man funnit ett positivt resultat i screeningen är väl definierad för alla 24 sjukdomarna. Barnet och familjen kallas skyndsamt till specialistmottagningar för information, undersökning, vidare utredning och diagnostik. Vårdnadshavarna, som även här är ställföreträdare för barnet, har hittills alltid accepterat de föreslagna åtgärderna. Därför bedöms kriteriet vara uppfyllt.

All vidare utredning och diagnostik sker vid respektive mottagning dit barnet har hänvisats. Beroende på vilken sjukdom som misstänks, graden av avvikelse 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 ska också tas.

Barn med positiva resultat i screeningen avseende de två endokrina sjukdomarna 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.

För resterande sjukdomar finns ett nationellt uppföljningsprogram utarbetat av Svenska Barnläkarföreningen. Programmet används vid landets alla barnmedicinska metabola centrum och anger vilka åtgärder som ska vidtas för respektive sjukdom. För dessa sjukdomar 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 riktas 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.

9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Kriteriet bedöms vara uppfyllt. Socialstyrelsen bedömer att de positiva effekterna av screeningprogrammet sammantaget överväger de negativa effekterna.

Programmet ger uppenbara hälsovinster

I Sverige upptäcks mellan 80 och 100 barn per år med någon av de sjukdomar som ingår i nyföddhetscreeningen. Tillstånden är i de flesta fall mycket ovanliga och leder obehandlade till död eller allvarliga funktionsnedsättningar. Samtliga tillstånd är behandlingsbara och screening förbättrar prognosen avsevärt för de drabbade barnen. Dock förekommer varierande grad av kvarvarande symtom trots behandling.

De falskt positiva resultaten kommer att minska

Falskt positiva resultat orsakar både obehag för barnet samt praktiska problem och kostnader för vårdnadshavarna. Det kan även skapa oro och stress för vårdnadshavarna som kan kvarstå långt efter att barnet har friskförklarats. Studier visar att friska barn som har återkallats till hälso- och sjukvården på grund av ett falskt positivt screeningresultat bland annat har ett ökat antal vårdkontakter. Dessa negativa konsekvenser av screeningen kan minskas med hjälp av tydlig kommunikation och information till vårdnadshavarna i samband med uppföljningen.

Varje år får cirka 160 barn falskt positiva resultat i screeningen (mätt 2011–2016). En stor andel (cirka 40 av de 160 barnen) var för tidigt födda barn, som ofta redan befinner sig i hälso- och sjukvården. Som beskrivits ovan, pågår arbete för att minska antalet falskt positiva resultat, och det är troligt att andelen falskt positiva resultat i screeningen kommer att minska framöver.

Behandlingen kan vara krävande

Kostbehandling är inte alltid lätt att genomföra för patienterna och familjerna. Långtidseffekter, till exempel risk för övervikt, är inte väl

studerade. För flera av sjukdomarna måste barnet undvika fasta, eftersom katabola episoder kan utlösa symtom med bestående skador som följd. Det kan betyda att barnet behöver näring på natten, vilket kan upplevas som omständligt och utmattande.

Det är oklart om en del barn överbehandlas

Det är oklart om en del barn överbehandlas i dag, särskilt de som har testats positivt för kongenital hypotyreos. Barn som får ett positivt resultat för denna sjukdom, det vill säga har förhöjda nivåer av tyreoidestimulerande hormon, får snabbt behandling med tyroxin (en tablett dagligen) utan grundligare utredning, för att inte riskera en bristsituation. Vid cirka tre års ålder görs sedan ofta försök att avsluta behandlingen. Om behandlingen går att avsluta behöver det inte betyda att den varit onödig från början, utan det kan vara så att barnets tyreoidfunktion har normaliserats eller att blockerande antikroppar från mamman har försvunnit. Behandlingen har mycket få biverkningar, men den kräver återkommande provtagning.

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

10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Kriteriet bedöms vara uppfyllt. Socialstyrelsen har låtit sammanställa en etisk analys av screeningprogrammet för nyfödda (se bilagan *Etisk analys*). Analysen har granskats av Socialstyrelsens etiska råd. Analysen visar att screeningen, ur ett etiskt perspektiv, lever upp till de traditionella villkor som ställs för screening, till exempel att det finns lämpliga testmetoder, att tillståndet vanligtvis inte upptäcks i tid utan screening, att tillståndet är allvarligt och att det finns verksamma och accepterade behandlingar.

Screening med PKU-provet ger dock en betydande andel falskt positiva resultat. Det innebär att barn och deras familjer blir återkallade till hälso- och sjukvården trots att barnet är friskt, vilket kan upplevas som oroande och påfrestande. Det kan också försvåra anknytningen mellan vårdnadshavare och barn. För att mildra detta krävs en väl fungerande kommunikation mellan hälso- och sjukvården och familjerna.

Att organisera erbjudandet om att låta barn delta i screeningen innebär alltid en nackdel ur autonomisynpunkt, i synnerhet när inte individen själv (nyfödda barn) kan ta ställning till erbjudandet. Fördelarna med screeningen överväger dock denna nackdel för barnet och familjen.

Nära 100 procent av de barn som föds i Sverige deltar i screeningen med PKU-provet. Så länge den förväntade nyttan av screeningen överväger nackdelarna innebär den stora andelen screenade barn en fördel ur såväl jämlikhetsperspektiv som rättviseperspektiv.

11. Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig i relation till behovet

Nyföddhetscreeningen är väletablerad och har pågått under lång tid. Mot bakgrund av detta har Socialstyrelsen gjort bedömningen att en hälsoekonomisk analys inte skulle få någon avgörande betydelse för myndighetens rekommendation. Någon sådan analys har därför inte inhämtats.

12. Information om deltagande i screeningprogrammet ska ha värderats

Kriteriet bedöms vara delvis uppfyllt. Enligt kriteriet ska deltagaren i screeningprogrammet få utförlig information om varje tillstånd, exempelvis om vilka åtgärder som är aktuella vid de olika tillstånden. Socialstyrelsen anser att informationen till deltagare i screeningen av nyfödda ska vara på aggregerad nivå och sammanfatta screeningprogrammet i stort. Den information som ges till deltagarna i dag bedöms vara utformad på ett bra sätt. Det är dock viktigt att informationsmaterialet finns tillgängligt på fler språk, och att regionerna ser över sina rutiner för när och hur denna information ges till blivande vårdnadshavare, för att säkerställa att de fått och tagit till sig informationen.

Information till blivande och nyblivna föräldrar samt allmänheten

Blivande föräldrar erbjuds en informationsbroschyr om PKU-provet, främst på mödravårdscentraler vid den sista rutinkontrollen före beräknad förlossning. När provet tas får vårdnadshavarna också ett informationsblad som rivs av från den fysiska remissen eller provtagningsmaterialet.

Informationsmaterialet innehåller information om:

- vilka sjukdomar som ingår i testet och var man kan läsa mer om dem
- att tidig diagnostik och behandling spelar en avgörande roll för sjukdomarnas prognos
- hur många barn som upptäcks med någon av sjukdomarna varje år
- hur provtagningen går till
- vad som händer vid ett positivt resultat
- att provet aldrig innebär en diagnos och att många barn som kallas till ytterligare kontroll visar sig vara friska
- att provet sparas i den så kallade PKU-biobanken efter analys, varför det är så, och hur man begär att provet inte ska sparas.

Informationsmaterialet är framtaget för att vara enkelt och lättillgängligt, och är därmed av övergripande karaktär. Utförligare information finns på PKU-laboratoriets webbplats.

Information till vårdpersonal

PKU-laboratoriet har etablerade kanaler för att informera förlossningsavdelningar, BB, kvinnokliniker och andra vårdenheter om PKU-provet. PKU-laboratoriet erbjuder också särskilda kurser två gånger per år eller

oftare. En detaljerad provtagningsanvisning finns också på PKU-laboratoriets webbplats.

PKU-laboratoriet har personal som ringer till den provtagande enheten när ett prov inte har optimal kvalitet eller när någon uppgift saknas i remissen. Denna personal ger även råd till vårdpersonal om provtagningen.

Två gånger per år får barnläkare information om PKU-provet vid möten inom Svenska Barnläkarföreningen, som även anordnar möten för att alla barnläkare ska få information om screeningprogrammet.

Det finns också ett internationellt nätverk för screening av nyfödda, International Society for Neonatal Screening (ISNS). ISNS anordnar årliga möten där nyheter presenteras och medlemmarna kan utbyta erfarenheter.

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

Kriteriet bedöms vara uppfyllt. Nyfödda barn har screenats i Sverige sedan 1965, och det finns en väl fungerande infrastruktur med information, provtagning och analys på PKU-laboratoriet. Det finns också väl etablerade rutiner, både på PKU-laboratoriet och på kliniker över landet, för att återkalla barn med hög risk för sjukdom till hälso- och sjukvården. Vidare finns det sedan länge rutiner för hur en misstänkt sjukdom snabbt kan bekräftas eller avfärdas med diagnostiska prover. Tillsammans med det höga deltagandet i screeningen ger detta goda förutsättningar för nationell likvärdighet.

PKU-provet tas vanligen på den förlossningsenhet eller det BB där barnet fötts, men det kan också tas vid andra vårdenheter när det är organisatoriskt fördelaktigt för familjen. PKU-provet erbjuds även äldre barn som flyttat till Sverige. Dessa barn får ta provet på en vårdcentral eller en asylhälso-mottagning.

Om någon av de 22 metabola sjukdomarna misstänks får familjen kontakt med en specialistläkare vid något av Sveriges fyra metabola specialistcentrum (Umeå, Stockholm, Göteborg, Lund/Malmö). I regel sker den fortsatta utredningen vid dessa centrum, men när avståndet är långt börjar utredningen vid barnets hemsjukhus, i samarbete med det aktuella specialistcentrumet, och fortsätter tills laborieutredningen för att verifiera eller förkasta diagnosen är klar. Barnet får dock resa till specialistcentrumet omgående om screeningresultatet i sig är så avvikande att sannolikheten är mycket stor att barnet har den diagnos som misstänks och måste börja med speciell kostbehandling. Den fortsatta vården sker sedan i samarbete mellan specialister och hemsjukhuset (se bedömningskriterium 14).

För sjukdomarna kongenital hypotyreoos och kongenital binjurebarkshyperplasi kontaktas en endokrinolog eller en överläkare vid den lokala barnkliniken. Laboriediagnostik för att verifiera eller förkasta dessa diagnoser sker vid ett flertal kliniskt kemiska laboratorier. Laboriediagnostiken av de metabola sjukdomarna sker på två specialiserade laboratorier vid Karolinska Universitetssjukhuset (Centrum för medfödda metabola sjukdomar) respektive Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Kliniskt kemiska laboratoriet).

14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats

Nedan beskrivs screeningprogrammets olika delar utifrån relevanta resurs- och genomförbarhetsaspekter. Eftersom denna rekommendation gäller ett pågående screeningprogram bedöms den i stort inte påverka resursbehovet. Förbättringsförslag i steg 1 nedan kräver dock ett mindre resurstillskott.

Steg 1: Information till blivande föräldrar och vårdnadshavare, allmänheten och hälso- och sjukvården
PKU-laboratoriet informerar om PKU-provet (se bedömningskriterium 12). Det är dock angeläget att informationen översättas till fler språk och gärna kompletteras med en informationsfilm.

Steg 2: Provet tas

Det finns en etablerad infrastruktur med kompetent personal för provtagningen. Provet tas på förlossningsenhet/BB eller i öppenvården, och det finns information för provtagande personal (se bedömningskriterium 12).

Steg 3: Provet transporteras

Det är av yttersta vikt att provet transporteras snabbt, för att barn med någon av sjukdomarna ska kunna få diagnos och behandling innan de hinner få permanenta skador eller till och med avlida. Transporten sker med den allmänna posten och är därför beroende av postens rutiner.

Steg 4: Provet analyseras

Alla prover analyseras centralt av personal med specialistkompetens vid PKU-laboratoriet. För detta finns biomedicinska analytiker och administrativ personal, men också kemister som hanterar apparaturen och läkare som kan tolka resultaten och har god kunskap om sjukdomarna. PKU-laboratoriet är en sektion inom ett laboratorium specialiserat på diagnostik av ärftliga ämnesomsättningssjukdomar. Majoriteten av läkarna är kliniska specialister inom barnendokrinologi eller ärftliga metabola sjukdomar.

Steg 5: Barn med positivt resultat återkallas till hälso- och sjukvården

För kongenital hypotyreos och kongenital binjurebarkshyperplasi finns ett nätverk av barnendokrinologer på de större barnklinikerna. En läkare på PKU-laboratoriet kontakter dessa barnendokrinologer eller en överläkare på barnkliniken vid barnets hemsjukhus. För de övriga sjukdomarna i dagens screeningprogram finns fyra metabola specialistcentrum (Umeå, Stockholm, Göteborg, Lund/Malmö) med specialiserade läkare, dietister, sköterskor, kuratorer och psykologer.

Steg 6: Misstänkt diagnos verifieras eller förkastas

Förutom att barnet får en klinisk bedömning av specialistläkare och barnläkare skickas prover till ett lokalt kliniskt kemiskt laboratorium. För de ärftliga ämnesomsättningssjukdomarna skickas proverna till ett av de två specialiserade laboratorierna vid Karolinska Universitetssjukhuset (Centrum för medfödda metabola sjukdomar) respektive Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Kliniskt kemiska laboratoriet). Båda dessa laboratorier har goda resurser för att snabbt kunna utreda om barnet har sjukdomen eller inte.

Steg 7: Barn med någon av sjukdomarna behandlas

Barn med kongenital hypotyreos och kongenital binjurebarkshyperplasi får behandling och uppföljning vid eller i samarbete med närmaste barnklinik med specialiserade barnendokrinologer. För de ärftliga ämnesomsättnings-sjukdomarna vårdas barnen på ett av de fyra specialistcentrum som samarbetar med barnkliniken vid hemsjukhuset.

De sjukdomar som ingår i screeningen är relativt sällsynta, och alla inblandade specialister (främst läkare och dietister) diskuterar kontinuerligt diagnostiken och behandlingen av barnen. Det finns även internationella nätverk som möts årligen för att utbyta kunskap, till exempel Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM).

Steg 8: Återrapportering till screeninglaboratoriet

Behandlande läkare återrapporterar resultatet av den lokala utredningen av varje enskilt barn till screeninglaboratoriet, så att screeningmetodernas prestanda kan utvärderas.

15. Det ska finnas en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter. Tabell 2 visar de bakgrundsmått och indikatorer som bör ingå i en uppföljning av screeningprogrammet. Se bilagan *Indikatorer och bakgrundsmått* för en utförligare beskrivning av planen för utvärdering av screeningprogrammet. Bilagan kommer, varefter nya sjukdomar rekommenderas att ingå i screeningen med PKU-provet, att utökas med sjukdomsspecifika indikatorer. I den version som publiceras i samband med denna rekommendation återfinns en specifik indikator som har tagits fram för utvärdering av screening för SCID. PKU-laboratoriet, som utvärderar programmet, bedöms ha tillgång till och kunna samla in det underlag som krävs för att kunna göra årsvisa sammanställningar av de indikatorer som redovisas i bilagan. Indikatorbilagan finns att läsa på Socialstyrelsens webbplats.

Tabell 2. Indikatorer för screeningprogrammet

Nr	Namn
1	Målgrupp för screeningprogrammet
2	Andel barn som lämnat PKU-prov
3	Andel barn som inte lämnat PKU-prov
4	Andel prov som anlänt till PKU-laboratoriet inom 120 timmar från barnets födsel
5	Andel barn som återkallats och lämnat omprov på grund av bristfällig kvalitet
6	Andel barn med positivt utfall av PKU-provet
7	Andel barn med positivt utfall av PKU-prov som fått fortsatt utredning
8	Andel barn som diagnostiserats inom screeningprogrammet
9	Andel barn med positivt utfall av PKU-provet där fortsatt utredning visat att de inte hade sjukdomen

Referenser

1. *Nationella screeningprogram. Modell för bedömning, införande och uppföljning.* Socialstyrelsen; 2014.

Rapporten finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-7-6223.pdf.

En uppdaterad version av modellen från 2019 finns på www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram.

Projektorganisation

Nationellt screeningråd

Thomas Lindén	Ordförande, avdelningschef, Socialstyrelsen (fr.o.m mars 2019)
Lars-Torsten Larsson	Ordförande, avdelningschef, Socialstyrelsen (t.o.m feb 2019)
Ami Hommel	Sakkunnig omvårdnad, ordförande Svensk sjuksköterskeförening
Stefan Lindgren	Sakkunnig medicin, ordförande Svenska Läkarsällskapet
Jan Adolfson	Sakkunnig screening, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Malin Blixt	Representant Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket
Anders Tegnell	Representant Folkhälsomyndigheten
Ewa Back	Regionpolitiker Norra sjukvårds-regionen
Denise Norström	Regionpolitiker Uppsala–Örebro sjuk- vårdsregion
Marie Ljungberg Schött	Regionpolitiker Stockholm–Gotland sjukvårdsregion
Mia Frisk	Regionpolitiker Sydöstra sjukvårds- regionen
Cecilia Andersson	Regionpolitiker Västra sjukvårds-regionen
Stefan Lamme	Regionpolitiker Södra sjukvårds-regionen

Sakkunnig grupp

Nicholas Brodski	PhD, överläkare, barnimmunologi och hematologi, Skånes universitetssjukhus
Jordi Asin Cayuela	Docent, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet. Överläkare, klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.
Malin Jansson	Barnmorska, mödrahälsovården Västra Skaraborg
Helen Sundström	Barnmorska, BB-avdelning samt BB-mottagning Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Östra sjukhuset

Anders Fasth	Seniorprofessor i pediatrik immunologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet. Överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Ulrika von Döbeln	Docent, överläkare, före detta verksamhetschef, Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset
Anna Strandqvist	Doktorand Karolinska Institutet, psykolog FO medicinsk psykologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Anna Nordenström	Professor, Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet. Överläkare, barnendokrinologi och medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset
Jacek Winiarski	Professor, överläkare och specialist i pediatrik och i klinisk immunologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Yvonne Jostemyr	Barnsjuksköterska, omvårdnadschef, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset
Kristina Lagerstedt Robinsson	PhD, sjukhusgenetiker, klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset
Farah Ghorbany	Barnmorska, Kvinnokliniken Universitetssjukhuset i Linköping
Inger Öhlund	Dietist, PhD, Umeå universitet. Specialiserad dietist, Barn- och ungdomscentrum, Norrlands universitetssjukhus
Johan Boström	Överläkare, Barn- och ungdomscentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Domniki Papadopoulos	Överläkare, Barnkliniken, Skånes universitetssjukhus
Maria Elfving	Docent, överläkare, VO Barnmedicin Skånes universitetssjukhus
Andreas Ohlin	PhD, överläkare, verksamhetschef, Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset Örebro
Annelie Larsson	Patientföreträdare, verksamhetsansvarig Primär immunbristorganisationen (PIO)

Sven Törnberg Docent, överläkare, specialistläkare
onkologi, verksamhetsutvecklare
screening, Regionalt cancercentrum
Stockholm/Gotland

Vetenskapligt underlag kriterierna 1–9 (SBU)

Externa sakkunniga

Maria Halldin Stenlid PhD, överläkare, Astrid Lindgrens
barnsjukhus, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

Olov Ekwall Professor, överläkare, Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

Rolf Zetterström PhD, överläkare, Centrum för medfödda
metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens
barnsjukhus, Karolinska
Universitetssjukhuset

Från SBU

Jan Adolfsson Projektledare

Margareta Hedner Biträdande projektledare

Anneth Syversson Projektadministratör

Kriterium 10, Etisk analys

Niklas Juth Docent i medicinsk etik, Karolinska
Instituttet

Experter organisatoriskt underlag kriterierna 12–14

Ulrika von Döbeln Docent, överläkare, före detta
verksamhetschef Centrum för medfödda
metabola sjukdomar, Karolinska
Universitetssjukhuset

Rolf Zetterström PhD, överläkare, Centrum för medfödda
metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens
barnsjukhus, Karolinska
Universitetssjukhuset

Medverkande Socialstyrelsen

Lina Keller	Projektledare
Anna Mattsson	Projektmedarbetare
Sofie Sundholm	Redaktör
Kajsa Mulder	Produktionsledare
Mattias Fredricson	Enhetschef (fr.o.m jan 2018)
Erik Åhlin	Enhetschef (sept–dec 2017)
Arvid Widenlou Nordmark	Enhetschef (t.o.m sept 2017)
Maria Stomrud	Pressekreterare

Förteckning över externa bilagor

Till rekommendationen hör tre bilagor:

- Vetenskapligt underlag. *Screening för 24 medfödda sjukdomar hos nyfödda barn*. Socialstyrelsen och SBU; 2019.
- Etisk analys. *Screening för medfödda sjukdomar hos nyfödda barn*. Socialstyrelsen; 2019.
- Indikatorer och bakgrundsmått. *Screening för medfödda sjukdomar hos nyfödda barn*. Socialstyrelsen; 2019.

Bilagorna finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats,
www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram.