

Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

Rekommendation och bedömningsunderlag
Remissversion

INAKTUELLT

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 2019-11-6427
Publicerad www.socialstyrelsen.se, november 2019

Förord

I denna rapport ger Socialstyrelsen en rekommendation om ett nationellt screeningprogram för X-ALD. Syftet med screeningen är att ge alla barn med sjukdomen samma 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 nationella screeningprogram.

Det här är en remissversion av rekommendationen om ett nationellt screeningprogram för X-ALD. Det går att lämna synpunkter på remissversionen fram till 28 februari 2020. Socialstyrelsen kommer att beakta de inkomna svaren inför den slutliga versionen av rekommendationen, som beräknas publiceras sommaren 2020.

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.

Thomas Lindén

Avdelningschef

Avdelningen för kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården

INAKTUUELLI

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning	9
Den allvarligaste formen av X-ALD kräver tidig behandling	9
Screening kan upptäcka pojkar med den allvarligaste formen	9
Screening har införts i några länder	10
Bidrag till FN:s Agenda 2030	10
Rekommendation om screeningprogram	11
Motivering till rekommendationen	11
Konsekvenser av rekommendationen	12
Screeningprogrammets utformning	12
Bedömning av screeningprogrammet	14
Referenser	32
Projektorganisation	33
Förteckning över externa bilagor	37

INAKTUUELLI

Sammanfattning

Tidig upptäckt av X-ALD möjliggör behandling

Socialstyrelsen rekommenderar hälso- och sjukvården att erbjuda screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD) hos nyfödda pojkar. Tack vare screeningen kan de som drabbas av den allvarligaste formen av X-ALD behandlas med stamcellstransplantation i ett tidigt skede av sjukdomen.

Den allvarligaste formen av X-ALD påverkar hjärnan och drabbar enbart pojkar. De kan i den inledande fasen få koncentrationssvårigheter och problem med minnet, och när sjukdomen gradvis utvecklas försämras många av kroppens viktiga funktioner, bland annat synen och hörseln. Medelåldern för sjukdomsdebut är cirka 7 år, och utan tidig behandling dör barnen vanligen några år efter de första symtomen.

Socialstyrelsen bedömer sammantaget att screeningens hälsovinster överväger de negativa effekterna. Screeningen beräknas också vara kostnads-effektiv. Förslaget som bedömts innebär att screeningen skulle bli en del av screeningen med PKU-provet, som redan erbjuds alla nyfödda barn i Sverige. Därmed krävs inga extra resurser för provtagning.

Alla behöver inte behandlas

I screeningen upptäcks de nyfödda pojkar som har anlag för X-ALD. Sjukdomen finns dock i flera former, med olika allvarlighetsgrad. Det går inte att förutsäga vilka nyfödda pojkar med anlag för X-ALD som kommer att utveckla den allvarligaste formen och behöva en stamcellstransplantation.

Därför behöver alla anlagsbärande pojkar delta i ett uppföljningsprogram, trots att det kan innebära oro och stress för barnen och deras familjer. Då kan hälso- och sjukvården med hjälp av magnetkameraundersökning upptäcka om barnets hjärna har börjat påverkas av sjukdomen, och i så fall skyndsamt förbereda en transplantation. Flera studier visar att denna undersökningsmetod är tillförlitlig, liksom att transplantation i ett tidigt skede av sjukdomen förbättrar prognosen betydligt för de drabbade barnen.

Personer med anlag för X-ALD får också ofta en funktionsnedsättning i binjurebarken. Det kan ge brist på kortisol, vilket kan orsaka livshotande tillstånd. Symtom på kortisolbrist är svagheter i muskulaturen, trötthet, illamående och ibland ökad hudpigmentering. Stamcellstransplantation hjälper inte mot detta, utan personerna behöver behandling med hydrokortison. Även denna behandling följs i uppföljningsprogrammet.

Screeningen kan upptäcka 3–4 barn per år

Socialstyrelsen uppskattar att 3–4 pojkar med anlag för X-ALD skulle upptäckas per år i screeningen, varav upp till 2 skulle drabbas av den

allvarligaste sjukdomsformen. I dag finns dock ingen randomiserad kontrollerad studie (RCT) som visar att screening minskar dödligheten och funktionsnedsättningarna hos de drabbade – av praktiska och etiska skäl går det inte att utföra sådana studier. Det finns inte heller data för antal anlagsbärare eller sjukdomsdrabbade i Sverige i dag. Socialstyrelsens uppskattning av förekomsten utgår från screeningprogrammet för X-ALD i New York som pågått sedan 2013.

INAKTUELLT

Inledning

I denna rapport presenterar Socialstyrelsen en rekommendation om ett nationellt screeningprogram för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD). Rapporten redogör också för den bedömning som rekommendationen bygger på, och som utgår från Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram. Modellen finns utförligt beskriven i rapporten *Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning* [1]. Sedan 2019 är modellen uppdaterad, men denna bedömning och rekommendation bygger på versionen från 2014.

Den allvarligaste formen av X-ALD kräver tidig behandling

X-ALD är en medfödd ämnesomsättningssjukdom som främst drabbar pojkar. Sjukdomen yttrar sig mycket olika hos olika individer, och har varierande allvarlighetsgrad. Den allvarligaste formen, kallad den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, drabbar enbart pojkar. De får svåra funktionsnedsättningar och dör vanligen 2–4 år efter de första kliniska symtomen. Tidigt i sjukdomsförloppet får pojkarna ofta koncentrations-svårigheter och problem med minne och inläring, för att sedan gradvis förlora viktiga funktioner, såsom syn och hörsel. Flickor med anlag för X-ALD kan i stället få mildare symtom på en icke-inflammatorisk sjukdom senare i livet, exempelvis stelhet och svaghet i benen.

Den allvarligaste formen av X-ALD drabbar omkring en tredjedel av alla manliga anlagsbärare av X-ALD, och dessa insjuknar före 10 års ålder. Många med X-ALD får också en nedsatt funktion i binjurebarken, vilket resulterar i låga kortisolnivåer och symtom som trötthet, illamående, kräkningar, feber, diarré och ökad hudpigmentering.

Det finns en behandling för den allvarligaste formen av X-ALD: allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Behandlingen innebär att blodstamceller överförs från benmärgen eller blodet från en donator till patienten med X-ALD.

Screening kan upptäcka pojkar med den allvarligaste formen

Ett nationellt screeningprogram syftar till att upptäcka pojkar som drabbas av den allvarligaste formen av X-ALD. Om pojkarna kan identifieras tidigt, innan de fått sjukdomssymtom, kan de behandlas med stamcellstransplantation. Detta förbättrar prognosen och ökar avsevärt chansen till överlevnad.

Det kan dock även finnas nackdelar med ett screeningprogram. Till exempel saknas möjligheter att avgöra vilka som kommer att drabbas av den allvarligaste sjukdomsformen och vilka som får lindrigare former. Därför kommer alla anlagsbärare att behöva delta i ett uppföljningsprogram, så att

hälso- och sjukvården tidigt kan hitta dem som utvecklar den allvarligaste sjukdomsformen. Ett sådant deltagande kan innebära en psykologisk belastning för både anhöriga och anlagsbäraren själv.

Screening har införts i några länder

Det amerikanska hälso- och sjukvårdssystemet rekommenderar sedan 2016 att X-ALD ingår som en av de sjukdomar man ska screena nyfödda för. Ett antal delstater i landet har startat screeningen, men inte alla. I Europa har Nederländerna utrett och bedömt ett screeningprogram för X-ALD, och ett pilotprojekt där bara pojkar screenas har nyligen startat.

Det finns publicerade data från ett screeningprogram i New York, där 630 000 nyfödda barn screenades mellan 2013 och 2016. Dessa data visar på en förekomst av anlagsbärare som ligger i linje med tidigare uppskattad prevalens, och som också använts som utgångspunkt för Socialstyrelsens utredning.

Bidrag 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. Rekommendationen om screening för X-ALD berör främst mål 3 i Agenda 2030, *Säkerställa hälsosamma liv och främja välbefinnande för alla i alla åldrar*, och 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 X-ALD till nyfödda pojkar genom att testet inkluderas i screeningen med PKU-provet.

Detta är en remissversion av rekommendationen. Synpunkter tas emot fram till 28 februari 2020 via e-post till screeningxald@socialstyrelsen.se.

En förutsättning för att rekommendationen ska kunna tillämpas är att Socialstyrelsen lägger till X-ALD i Socialstyrelsens föreskrifter (HSLF-FS2019:13) om vilka sjukdomar som får spåras och diagnostiseras genom vävnadsprover i PKU-biobanken. Förändringen i föreskriften beräknas träda i kraft sommaren 2020.

Motivering till rekommendationen

X-ALD är en medfödd ämnesomsättningssjukdom som skadar nervsystemet och binjurebarken. Den allvarligaste formen av sjukdomen som enbart drabbar pojkar fortskrider snabbt, ger svåra funktionsnedsättningar och leder till döden inom några år om barnet inte behandlas. Det är möjligt att upptäcka X-ALD i ett tidigt skede, genom att inkludera ett test i den befintliga och väletablerade PKU-screeningen. De som har den allvarligaste formen av sjukdomen kan då behandlas med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Flera studier visar att en sådan stamcellstransplantation i ett tidigt skede av sjukdomen kraftigt kan förbättra prognosen för de drabbade pojkarna. Uppskattningsvis skulle upp till 2 pojkar per år få chans att överleva den annars dödliga sjukdomen.

Det har ännu visserligen inte visats genom randomiserade kontrollerade studier (RCT) att ett screeningprogram skulle minska dödligheten och de funktionsnedsättningar som orsakas av X-ALD. Av både praktiska och etiska skäl går det dock inte att utföra randomiserade kontrollerade studier av denna ovanliga och allvarliga sjukdom. Screening för X-ALD är vidare ovanligt, och i dag finns inget screeningprogram som pågått tillräckligt länge för att det ska vara möjligt att mäta effekterna. Det kommer att ta många år innan något screeningprogram kan mäta effekterna, eftersom sjukdomen utvecklas flera år efter födseln.

Som för annan screening finns det negativa effekter av ett screeningprogram för X-ALD. Framför allt går det inte att förutse om och i så fall när i livet en anlagsbärare kommer att utveckla en lindrig eller allvarlig form av sjukdomen. Det kan innebära betydande negativa effekter psykosocialt och livskvalitetsmässigt för anlagsbärarna och deras familjer. Alla anlagsbärare som identifieras i screeningen kommer också att behöva delta i ett uppföljningsprogram, som innebär täta undersökningar med magnetkamera

och neuropsykologiska bedömningar. Även detta kan medföra en psykologisk belastning. I dag finns inget liknande screeningprogram i Sverige, där nyfödda screenas för en sjukdom som inte omedelbart kräver behandling, och där individer behöver delta i ett uppföljningsprogram under mycket lång tid.

Sammantaget konstaterar Socialstyrelsen att ett screeningprogram för X-ALD gör det möjligt att upptäcka pojkar med den allvarligaste formen av sjukdomen i ett tidigt skede. För dem som upptäcks finns också en behandling som med stor sannolikhet förhindrar att de drabbas av omfattande funktionsbortfall, stort lidande och död. Socialstyrelsen bedömer att dessa betydande hälsovinster överväger de negativa effekterna av screeningprogrammet. Vid bedömningen har stor vikt lagts vid de resultat som finns för effekten av stamcellstransplantation i ett tidigt skede. Med hänsyn till samtliga kriterier i modellen för nationella screeningprogram, är därför Socialstyrelsens samlade bedömning att hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för X-ALD till nyfödda pojkar genom att testet inkluderas i screeningen med PKU-provet.

Konsekvenser av rekommendationen

Ett nationellt screeningprogram kräver inga extra resurser för provtagning, eftersom analysen för X-ALD blir en del av screeningen med PKU-provet. Denna screening är redan väletablerad och välfungerande i hela Sverige. Regionerna behöver däremot etablera ett uppföljningsprogram med tillgång till ett multiprofessionellt team, som kan ta hand om de barn som upptäcks i screeningen. Teamet behöver bestå av en barnneurolog, en barnendokrinolog, en barnsjuksköterska, en psykolog och en kurator. Regionerna bedöms också få en ökad kostnad på cirka 4 kronor per barn för analysen av X-ALD i PKU-provet.

Screeningprogrammets utformning

Socialstyrelsens bedömning av ett nationellt screeningprogram för X-ALD hos nyfödda barn har utgått från att sjukdomen inkluderas i den befintliga screeningen med PKU-provet, och att screeningprogrammet utformas enligt beskrivningen nedan. Screeningen med PKU-provet erbjuds alla vårdnadshavare till nyfödda barn i Sverige sedan mer än 50 år.

1. PKU-provet tas

PKU-provet tas så fort som möjligt efter 48 timmars ålder, vanligtvis på den förlossningsklinik där barnet fötts. Provtagningen sker genom att en nål förs in i en ven på barnets handrygg, och blod droppas därefter på ett filterpapper som är fäst vid en pappersremiss (PKU-remiss).

2. PKU-laboratoriet analyserar provet

När PKU-remissen med provet anländer till PKU-laboratoriet registreras den i ett datasystem, och därefter klipps ett antal stansar ut från filterpappret. Dessa analyseras i dag för sammanlagt 25 olika sjukdomar. Vid screening för

X-ALD läggs en analys av långkedjiga fettsyror (very long chain fatty acids, VLCFA) till.

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

Vid ett positivt screeningresultat och därmed misstanke om X-ALD, kontaktar en läkare vid PKU-laboratoriet en barnneurolog vid ett sjukhus i regionen där barnet bor, som i sin tur kontaktar barnets familj och informerar om screeningresultatet. Vid ett första besök får vårdnadshavarna mer information, och ett nytt blodprov tas på barnet för att bekräfta eller avskriva diagnosen med hjälp av biokemiska och genetiska analyser. Om barnet visar sig vara sant positiv för X-ALD erbjuds familjen genetisk vägledning, och släktingar kan erbjudas anlagsbärardiagnostik.

4. Barn med sjukdomsanlag följs

När anlagsbärarskapet är bekräftat behöver barnet kontinuerligt kontrolleras (monitoreras) av hälso- och sjukvården i ett utarbetat uppföljningsprogram. Barnet undersöks då vid 6, 18 och 30 månaders ålder, sedan varje halvår från 3 till 10 års ålder, och därefter en gång per år. I uppföljningen ingår magnetkameraundersökning, kontroll av binjurebarkens funktion och neuropsykologisk bedömning.

5. Barn som visar tecken på insjuknande utreds inför transplantation

Redan under de första levnadsåren utför hälso- och sjukvården HLA-typning (vävnadstypning) av den anlagsbärande pojken, hans föräldrar och eventuella syskon. Detta för att i god tid ta reda på om det finns ett syskon som är en lämplig donator vid behov. Det kan också bli aktuellt att göra sökningar i Tobiasregistret, ett svenskt register för blodstamceller, och i internationella register över frivilliga givare.

Stamcellstransplantationerna vid X-ALD utförs i dagsläget vid universitetssjukhusen i Göteborg, Stockholm och Lund, enligt klinikernas egna rutiner.

Efter transplantationen behöver barn med X-ALD fortsatt uppföljning och behandling av eventuell binjurebarkssvikt, fortsatt kontakt med en neurolog och en neuropsykolog minst en gång per år samt kuratorsstöd efter behov.

Bedömning av screeningprogrammet

Socialstyrelsens rekommendation om screening för X-ALD bygger på en bedömning enligt Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram [1]. Det här kapitlet redogör för de 15 kriterier som ingår i modellen. Bedömningen utgår från bästa tillgängliga kunskap, aktuell forskning och beprövad erfarenhet.

Underlaget för bedömningen finns att läsa i sin helhet på Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram, i bilagorna:

- *Vetenskapligt underlag* och *Etisk analys* där bedömningsunderlag för kriterium 1–10 redovisas
- *Hälsoekonomisk analys* där bedömningsunderlag för kriterium 11 redovisas
- *Indikatorer* där det finns en plan för utvärdering och uppföljning av screeningprogrammet, enligt bedömningskriterium 15.

Underlagen för kriterium 12–14 presenteras dock i sin helhet nedan.

I Socialstyrelsens kunskapsdatabas över ovanliga diagnoser finns också utförlig information om X-ALD: www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/adrenoleukodystrofi-och-adrenomyeloneuropati/.

1. Den allvarligaste formen av X-ALD är ett viktigt hälsoproblem

X-ALD är en medfödd ämnesomsättningsjukdom som skadar nervsystemet och binjurebarken. Sjukdomen yttrar sig mycket olika hos olika individer, men den så kallade klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD är den allvarligaste formen och drabbar enbart pojkar. Den fortskrider snabbt, ger svåra funktionsnedsättningar och leder till döden inom några år om barnet inte behandlas, till skillnad från exempelvis den lindrigare varianten adrenomyeloneuropati (AMN) som ger symtom i form av bland annat stelhet och svårigheter att gå.

Det finns inget sätt att förutse om och i så fall när ett barn med anlag för X-ALD kommer att utveckla en lindrig eller allvarlig form av sjukdomen. Det finns också anlagsbärare som förblir symtomfria hela livet. Detta förändrar dock inte bedömningen att den allvarligaste formen av X-ALD är ett viktigt hälsoproblem.

Mutationer orsakar sjukdomen

X-ALD orsakas av mutationer i *ABCD1*-genen på X-kromosomen. Det är därmed 50 procents risk att en kvinnlig anlagsbärare för över sjukdomsanlaget till sina barn. En manlig anlagsbärare för inte över anlaget till sina söner, men alla döttrar till en man blir anlagsbärare. Sjukdomen kan också

uppstå spontant, det vill säga på grund av en nymutation i *ABCDI*-genen (4,1–19 procent av fallen). I dag finns fler än 600 kända mutationer i *ABCDI*-genen.

På grund av mutationerna ansamlas långkedjiga fettsyror (VLCFA), vilket leder till en skada på myelinet i kroppens nervsystem, som gradvis förvärras. VLCFA ansamlas också i andra organ, till exempel i binjurebarken, så att hormonproduktionen blir otillräcklig. Sjukdomssymtom uppstår därför huvudsakligen från nervsystemet och binjurarna.

Den allvarligaste sjukdomsformen uppskattas drabba 1–2 pojkar per år

I världen rapporteras att 1–4,8 per 100 000 nyfödda pojkar drabbas av X-ALD. Dessa siffror bör sannolikt betraktas som minimivärden, eftersom studierna bygger på rapporterade fall av X-ALD. Det är möjligt att det finns symptomfria anlagsbärare eller personer med fel diagnos som inte inkluderas i studierna, men som skulle upptäckas vid screening.

Det finns inga publicerade uppgifter om hur många som har anlag för X-ALD i Sverige. Uppskattningsvis drabbas dock 1–2 pojkar i Sverige per år av den allvarligaste sjukdomsformen. Uppskattningen har gjorts utifrån data från det pågående screeningprogrammet i New York, eftersom screeningprogrammet i New York ger de mest tillförlitliga uppgifterna om antalet anlagsbärare i en befolkning.

Om man förutsätter att andelen anlagsbärare är lika stor i Sverige som i New York, skulle 3–4 pojkar med sjukdomsanlag upptäckas vid screening i Sverige varje år. Av dem skulle 1–2 pojkar senare utveckla den allvarligaste formen av X-ALD. En del av dessa pojkar skulle dock upptäckas tidigt av andra anledningar än screening, till exempel via familjehistoria eller för att barnet får binjurebarkssvikt som väcker misstanke om X-ALD.

2. Naturalförloppet för den allvarligaste formen av X-ALD är känt

Det är inte klarlagt hur sambandet mellan mutationerna i *ABCDI*-genen och det kliniska förloppet för X-ALD ser ut. Sjukdomsdebuten, symtomen och sjukdomsförloppet kan variera mellan bärare av samma *ABCDI*-mutation, även inom samma familj. Personer med anlag för X-ALD kan dock delas in i följande grupper, utifrån ålder vid sjukdomsdebuten, grad av påverkan på hjärnan och förekomst av binjurebarkssvikt:

- den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD
- ungdomsformen av cerebral X-ALD (juvenil form)
- vuxenformen av cerebral X-ALD (adult form)
- adrenomyeloneuropati (AMN)
- X-ALD med endast binjurebarkssvikt
- symptomfri X-ALD.

De vanligaste formerna är den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD och AMN. En person med anlag för X-ALD kan också utveckla flera former

av sjukdomen under livet. Anlagsbäraren kan till exempel få binjurebarks-
svikt i barndomen, AMN i vuxen ålder och en påverkan på hjärnan (cerebral
X-ALD) ännu senare i livet.

Den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD

Naturalförloppet är känt för den allvarligaste formen av X-ALD, det vill säga den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, som screening-programmet avser att identifiera. Sjukdomen debuterar före 10 års ålder och medför att hjärnan snabbt förlorar myelin på grund av inflammatoriska processer. Det leder till svåra funktionsnedsättningar och död om patienten inte behandlas. Det är inte klarlagt vilka mekanismer som gör att vissa får den allvarligaste formen av X-ALD, medan andra får lindrigare former.

Tidiga symtom på den allvarligaste formen av X-ALD är bland annat försämrade kognitiva funktioner, som kan medföra sämre skolprestationer och beteendeproblematik. Sjukdomen kan också börja med binjurebarkssvikt och symtom som trötthet, illamående, kräkningar, feber, diarré och ökad hudpigmentering. När sjukdomen fortskrider blir de neurologiska skadorna alltmer framträdande. Patienten kan bli hyperaktiv eller tillbakadragen, få svårt att tolka syn- och hörselinput, få motoriska problem och spasticitet, och ibland få epileptiska anfall. Vid detta stadium utvecklas sjukdomen mycket snabbt. Patienten kan tappa förmågan att gå eller förstå språk inom några veckor till några månader, för att sedan gå in i ett tillstånd med nästan inga kvarvarande funktioner.

Medelåldern för att få symtom är cirka 7 år. Patienten dör vanligtvis 2–4 år efter de första neurologiska symtomen.

Ungdomsformen av cerebral X-ALD

Ungdomsformen av cerebral X-ALD har samma sjukdomsförlopp som den klassiska barndomsformen, men med en senare debutålder. De första kliniska symtomen visar sig mellan 10 och 21 års ålder. Denna form är inte lika vanlig som barndomsformen, utan beskrivs hos 4–16 procent av alla anlagsbärare av X-ALD.

Vuxenformen av cerebral X-ALD

De anlagsbärare som får en påverkan på hjärnan i vuxen ålder får likartade symtom som vid den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, det vill säga kognitiv funktionsnedsättning, beteendeförändringar och psykiatriska symtom. Sjukdomsförloppet är dock långsammare. Man har tidigare antagit att en cerebral demyelinisering oftast sker före 18 års ålder, och att en relativt liten andel av anlagsbärarna får vuxenformen av cerebral X-ALD (1–5 procent). Den låga andelen rapporterade fall kan dock bero på underdiagnostik.

Adrenomyeloneuropati (AMN)

Adrenomyeloneuropati (AMN) brukar anges som den lindrigare, icke-inflammatoriska formen av X-ALD, eftersom sjukdomen har ett långsammare förlopp och lindrigare kliniska symtom. Sjukdomen påverkar främst ryggmärgen och det perifera nervsystemet.

AMN karaktäriseras av en fortskridande stelhet och svaghet i benen. Andra symtom är inkontinens (urin och fekal), impotens och fläckvis håravfall. De kliniska symtomen debuterar oftast i vuxen ålder. De drabbar män i omkring 20–30-årsåldern, medan kvinnor drabbas lite senare i livet. I den vetenskapliga litteraturen anges AMN som en av de vanligaste formerna av X-ALD, som drabbar omkring hälften av alla anlagsbärare.

X-ALD med endast binjurebarkssvikt som symtom

Såväl barn som vuxna med X-ALD kan också ha en funktionsnedsättning i binjurebarken, som då inte producerar tillräcklig mängd av hormonerna kortison och aldosteron. I vissa fall är binjurebarkssvikt det enda symtomet på X-ALD. Binjurebarkssvikt är vanligt hos manliga anlagsbärare av X-ALD.

Bristen på kortisol kan vara direkt livshotande i situationer som innebär en ökad belastning för kroppen, till exempel infektioner, operationer och olycksfall med kroppsskada. Vanliga symtom är trötthet, stelhet i muskulaturen, illamående och kräkningar. Även ökad hudpigmentering är ett typiskt symtom.

Personer med AMN och X-ALD som har binjurebarkssvikt behandlas med hydrokortison. Behandlingen är livsviktig, men har ingen effekt på de neurologiska symtomen vid cerebral X-ALD eller AMN.

Symtomfri X-ALD

Det finns även anlagsbärare av X-ALD som inte uppvisar några symtom. Andelen symtomfria manliga anlagsbärare minskar med ökad ålder, och vid 10 års ålder är ungefär 64 procent fria från neurologiska besvär, medan andelen vid 52 års ålder är 2 procent.

3. X-ALD har en symtomfri fas som går att upptäcka hos pojkar

Anlagsbärare av X-ALD har inga symtom vid födseln, och det finns inget känt fall av symtom före 2,5 års ålder för den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD. Sjukdomen får därmed anses ha en symtomfri fas som varar som kortast upp till cirka 2 års ålder.

4. Det finns en lämplig testmetod för att upptäcka pojkar med X-ALD

Det finns en metod där man mäter långkedjiga fettsyror (VLCFA) i blodplasma med hjälp av tandemmasspektrometri (MS/MS), som gör det möjligt att upptäcka pojkar med X-ALD. Manliga anlagsbärare av X-ALD har förhöjda nivåer av VLCFA redan vid födseln, oavsett senare sjukdomsförlopp, och nivåerna fortsätter att vara förhöjda hela livet. Av de kvinnliga anlagsbärarna har omkring 80–85 procent visats ha förhöjda nivåer av VLCFA, medan 15–20 procent har nivåer inom normalspannet. Metoden kan därför antas vara klart sämre på att identifiera kvinnor med anlag för X-ALD.

I Sverige används MS/MS för att identifiera en rad ämnesomsättnings-sjukdomar med hjälp av PKU-provet. VLCFA-mätning skulle kunna inkluderas i den panel av markörer som redan används, och ett liknande upplägg som används i New York skulle också kunna användas i Sverige: För alla nyfödda barn görs MS/MS-analys av blod på filtrerpappersprov, för att mäta VLCFA C26:0-lysofosfatidylkolin (LPC).

För dem som ligger utanför gränsvärdena görs en ny mätning med en mer specifik metod (high-performance liquid chromatography, HPLC-MS/MS) på samma filtrerpappersprov.

Om värdena är förhöjda kallas barnet till ny provtagning, som syftar till att fastställa eller avfärda diagnos, där man också mäter VLCFA i blodplasma.

Dessutom görs en sekvensering av ABCD1-genen.

De som har förhöjda nivåer av VLCFA i blodplasma och en ABCD1-mutation får diagnosen X-ALD.

Det saknas beräkningar av testets sensitivitet och specificitet i prospektiva studier. En nackdel med metoden är också att den skulle identifiera några barn med sällsynta icke behandlingsbara peroxisomala sjukdomar, som också medför förhöjda nivåer av VLCFA. Det handlar främst om barn med Zellwegers syndrom. Den sammantagna bedömningen är dock att det finns en lämplig testmetod för att upptäcka pojkar med X-ALD.

5. Det finns en åtgärd som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt

Det finns en utvecklad bedömningsmetod för att mäta graden av hjärnskada vid X-ALD med magnetkameraundersökning. Mätningen sker med hjälp av MRI severity scale (eller Loes score), som är en skala från 0 till 34, där 0 betyder att det inte finns några tecken på skador på hjärnan. Graderingen baseras på lokalisering och utbredning av signalförändringar. Med denna bedömningsmetod blir det möjligt att förbereda och utföra en stamcells-transplantation skyndsamt när en patient visas ha en påverkan på hjärnan.

Den etablerade behandlingsmetoden för den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD är allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Behandlingen innebär att blodstamceller överförs från benmärgen eller blodet från en donator till patienten med X-ALD. Det är ett avancerat ingrepp som kräver omfattande förberedelser, cellgiftsbehandling och isolering för att minska risken för infektioner och lång eftervård.

Studier visar att en stamcellstransplantation ger ökad överlevnad för pojkar med tidigt cerebralt engagemang jämfört med ingen behandling alls. Det finns också studier som visar att överlevnaden ökar mer om stamcellstransplantationen utförs i ett tidigt skede än om den utförs sent. Om transplantationen utfördes när de cerebrala skadorna var stora, hade behandlingen ingen eller liten effekt på överlevnaden för de pojkar som följdes i studierna. Enstaka studier visar vidare att tidig stamcellstransplantation har bättre effekt på till exempel överlevnad utan stort funktionsbortfall, kognitiv funktion, mobilitet, social interaktion och övre rörelsefunktion. De som får tidig behandling har också i mindre utsträckning depression och oro jämfört med dem som får senare behandling. En studie visar därutöver på ett negativt samband mellan grad av påverkan på hjärnan

och neuropsykologisk förmåga efter 5 år, vilket också tyder på att transplantationen ska utföras tidigt i sjukdomsförloppet.

Det finns visserligen inga randomiserade kontrollerade studier av hur tidig och sen behandling påverkar resultaten. Slutsatserna bygger i stället på observationsstudier i form av till exempel retrospektiva kohortstudier. Den sammantagna bedömningen är ändå att det finns en åtgärd som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt.

6. Osäkert om screeningprogrammet minskar dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

X-ALD är en så sällsynt och allvarlig sjukdom att ett screeningprogram av både praktiska och etiska skäl inte kan utvärderas i randomiserade kontrollerade studier. Flera screeningprogram pågår visserligen i USA, men de äldsta barnen som upptäckts vid nyföddhetscreeningen är i dag cirka 5 år, vilket innebär att det är för tidigt att uttala sig om effekten på dödlighet, sjuklighet och funktionsnedsättning. I dag går det därför inte att säkerställa om screeningprogrammet minskar dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med X-ALD. Däremot finns beslutsmodeller som illustrerar effekten. Sådana modeller har tagits fram i USA och Storbritannien, och beskrivs nedan.

Data för flera parametrar i beslutsmodellerna är osäkra, och resultaten ska tolkas med försiktighet. Omräkningarna till svenska förhållanden bör också endast ses som en grov uppskattning.

Resultat enligt amerikansk beslutsmodell

En amerikansk arbetsgrupp har sammanfattat nyttan och riskerna med nyföddhetscreening för X-ALD, utifrån de data som fanns tillgängliga 2015. De har gjort en beslutsmodell för att uppskatta hälsovinster för befolkningen. Modellen jämför resultatet för pojkar med den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD som upptäckts vid nyföddhetscreening (data från screeningprogrammet i New York) med pojkar som upptäckts vid en klinisk utredning (data från både publicerade och opublicerade studier). De primära utfallen i modellen är överlevnad och överlevnad utan svår funktionsnedsättning (ingen egen gångförmåga, ingen kommunikation). Pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD är den primära målgruppen, och modellen utgår från behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation. Resultatet visas i tabell 1.

Tabell 1. Resultat från nyföddhetscreening för X-ALD jämfört med sedvanlig klinisk upptäckt av den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, enligt amerikansk beslutsmodell

	Amerikansk födelsepopulation: 4 miljoner barn per år	Omräknat till svensk födelsepopulation: 100 000 barn per år
Upptäckta fall av sjukdomen	0–19 fler fall med screening	0–1 fler fall med screening
Fall av död före 15 års ålder	7–44 färre fall med screening	0–1 färre fall med screening
Fall av död och svår funktionsnedsättning före 15 års ålder	17–64 färre fall med screening	0–2 färre fall med screening

Resultat enligt brittisk beslutsmodell

Även i Storbritannien har man gjort en beslutsmodell för att uppskatta hälsovinster för befolkningen med nyföddhetscreening för X-ALD. Också denna modell utgår från att alla med den klassiska barndomsformen av X-ALD behandlas med hematopoetisk stamcellstransplantation i ett tidigt skede. Resultatet visas i tabell 2.

Tabell 2. Resultat från nyföddhetscreening för X-ALD, enligt brittisk beslutsmodell

	Brittisk födelsepopulation: 780 000 barn per år	Omräknat till svensk födelsepopulation: 100 000 barn per år
Upptäckta anlagsbärare av X-ALD	1 av 22 000	4–5
Upptäckta manliga anlagsbärare av X-ALD	Cirka 18, varav <ul style="list-style-type: none"> • cirka 10 skulle få cerebral X-ALD • cirka 6 skulle få AMN • cirka 3 skulle få endast binjurebarkssvikt eller inga symtom alls 	Cirka 2–3, varav <ul style="list-style-type: none"> • cirka 1–2 skulle få cerebral X-ALD • cirka 0–1 skulle få AMN • cirka 0–1 skulle få endast binjurebarkssvikt eller inga symtom alls
Upptäckta kvinnliga anlagsbärare av X-ALD, om även flickor screenas	Cirka 17	Cirka 2–3
Upptäckta pojkar med annan peroxisomal sjukdom	Cirka 7	Cirka 1–2
Upptäckta flickor med annan peroxisomal sjukdom, om även flickor screenas	Cirka 13	Cirka 3–4

Några barn får tidig diagnos även utan screeningprogram

Hälso- och sjukvården kan misstänka X-ALD när pojkar och män får oförklarad binjurebarkssvikt, eller när någon i familjen tidigare drabbats av X-ALD, eftersom man då vet att det finns en ökad risk i familjen. I en studie fick 81 procent av de pojkar som diagnostiserats med X-ALD via familjehistorik binjurebarkssvikt innan några cerebrala förändringar upptäcktes med bilddiagnostik. Diagnostik av X-ALD till följd av oförklarad binjurebarkssvikt ökade också funktionen och överlevnaden hos pojkar med

den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD enligt samma studie, eftersom de upptäcktes tidigare.

7. Testmetoden accepteras, men följsamheten till uppföljningsprogrammet kan inte helt bedömas

Socialstyrelsens rekommendation om ett nationellt screeningprogram för X-ALD utgår från att sjukdomen inkluderas i den befintliga screeningen med PKU-provet. Screeningen med PKU-provet erbjuds alla vårdnadshavare till nyfödda barn i Sverige sedan mer än 50 år och har en nästan 100-procentig följsamhet. Erfarenheterna talar för att vårdnadshavarna kommer att acceptera screeningen för X-ALD med PKU-provet i samma omfattning som de accepterar screeningen med PKU-provet i övrigt.

Vidare syftar uppföljningsprogrammet till att hälso- och sjukvården tidigt ska hitta dem som utvecklar den allvarligaste formen av X-ALD. Uppföljningsprogrammet kommer att likna det som finns i New York (se kriterium 14), och vårdnadshavare i Sverige kan antas låta barnen delta i stor utsträckning. Uppföljningsprogrammet kommer dock att behöva pågå under lång tid och sannolikt innebära en stor psykologisk belastning för vårdnadshavarna. När barnen blir äldre kommer även de att belastas. Det är därför inte möjligt att helt säkert bedöma följsamheten till uppföljningsprogrammet i dag.

8. Åtgärder vid tillståndet är klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen

Den etablerade behandlingsmetoden för den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD är allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Alla som remitteras för en sådan transplantation antas acceptera denna behandling, eftersom det orsakar stort lidande och död att avstå.

9. Hälsovinster får anses överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Det finns många aspekter att ta hänsyn till vid en bedömning av om hälsovinster överväger de negativa effekterna vid screening för X-ALD. Bland annat finns det negativa effekter av att det inte går att förutse om och i så fall när ett barn med anlag för X-ALD kommer att utveckla en lindrig eller allvarlig form av sjukdomen. Vissa anlagsbärare kommer heller aldrig att få symtom, och det finns risk för oönskade bifynd.

Socialstyrelsen lägger dock mycket stor vikt vid de betydande hälsovinster som screeningprogrammet innebär för pojkar som drabbas av den allvarligaste formen av X-ALD. Med screeningprogrammet blir det möjligt

att upptäcka pojkarna i ett tidigt skede, och ge dem livsavgörande behandling i form av en stamcellstransplantation. Den sammantagna bedömningen är därför att hälsovinster överväger de negativa effekterna tillräckligt mycket för att kriterium 9 ska vara uppfyllt i det här fallet.

I tabell 3 sammanställs de positiva och negativa effekter av screening för X-ALD som legat till grund för bedömningen.

Tabell 3. Positiva och negativa effekter av nyföddhetscreening för X-ALD

Aspekt	Positiv och negativ effekt	Kommentar
Identifikation av manliga anlagsbärare av X-ALD (gäller för alla former)	<p><i>Positiv effekt:</i> Korrekt diagnos vid symtom ger möjlighet till adekvat omhändertagande av individen i hälso- och sjukvården. Informationen kan bidra till att patienten erbjuds effektiv behandling för sitt tillstånd i ett tidigt skede.</p> <p><i>Negativ effekt:</i> Tidig monitorering av sjukdomsprogression kan skapa oro och obehag hos barnet. Möjlig påverkan på relationen mellan vårdnadshavare och barn.</p>	<p>Vi har inte identifierat någon studie via litteratursökningen som undersöker psykosociala effekter av sjukdomsmonitorering för X-ALD.</p> <p>Vi har inte identifierat någon studie via litteratursökningen som undersöker om anknytning mellan vårdnadshavare och barn påverkas om barnet identifieras som anlagsbärare av X-ALD.</p>
Tidig identifikation av pojkar som utvecklar den klassiska barnformsformen av cerebral X-ALD	<p><i>Positiv effekt:</i> Möjlighet till hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) i ett tidigt skede av cerebralt engagemang.</p> <p><i>Negativ effekt:</i> Potentiell överbehandling. Möjlig risk för att HSCT påbörjas tidigare än nödvändigt.</p>	Vi har identifierat två studier med totalt 126 patienter som beskriver att pojkar som transplanterades i ett tidigt skede överlevde i större utsträckning än pojkar som transplanterades i ett sent skede av sjukdomen.
Tidig identifikation av vuxna som utvecklar cerebral X-ALD	<p><i>Positiv effekt:</i> Informationen kan bidra till att patienten erbjuds lämplig behandling för sitt tillstånd.</p> <p><i>Negativ effekt:</i> Oro före symtom. För närvarande finns ingen självklar botande eller symptomlindrande behandling.</p>	Litteratursökningen har identifierat en studie, med ett litet antal deltagare, av utfallet av HSCT på vuxna män med cerebral X-ALD.
Identifikation av anlagsbärare av X-ALD som utvecklar binjurebarkssvikt	<p><i>Positiv effekt:</i> Behandling kan påbörjas så fort tecken till kortisolbrist uppstår.</p>	Obehandlad binjurebarkssvikt är ett livshotande tillstånd.
Identifikation av anlagsbärare av X-ALD som inte kommer att utveckla cerebral X-ALD senare i livet	<p><i>Positiv effekt:</i> Vid symtomdebut av AMN eller binjurebarkssvikt kan man ställa diagnos tidigt och undvika långdragen orsakutredning.</p> <p><i>Negativ effekt:</i> Med dagens diagnostik är det inte möjligt att förutse det kliniska förloppet för en enskild patient. Att få en diagnos – där förloppet är osäkert – kan skapa ångest och oro för individen.</p>	I ett senare skede av livet kommer de flesta anlagsbärare av X-ALD att ha någon form av symtom på sjukdomen.

Aspekt	Positiv och negativ effekt	Kommentar
Bifynd	<p><i>Positiv effekt:</i> Hjälp vid utredning. Symtomlindrande och stödjande behandling kan sättas in för andra tillstånd än X-ALD.</p> <p><i>Negativ effekt:</i> Det finns ingen botande behandling vid andra peroxisomala sjukdomar. Att diagnostisera en obehandlingsbar sjukdom kan stigmatisera och kasta en skugga över det nyfödda barnets liv.</p>	Data från New Yorks nyföddhetscreening visade att 21 procent av dem som återkallades för ny provtagning bar på andra sjukdomar: Zellwegers syndrom (peroxisomal), Klinefelters syndrom (ej peroxisomal) och Aicardi-Goutieres syndrom (ej peroxisomal).
Behandling med HSCT	<p><i>Positiv effekt:</i> Enligt två studier överlevde de pojkar som transplanterades i ett tidigt skede i större utsträckning än de pojkar som inte fick behandling.</p> <p><i>Negativ effekt:</i> Komplikationer i samband med behandlingen.</p>	De personer som utvecklar cerebral X-ALD avlider obehandlade i regel 2–4 år efter de första neurologiska symtomen.

10. Screeningprogrammet får anses godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Som all screening innebär screening för X-ALD vissa etiska svårigheter, vars betydelse inte ska underskattas. Exempelvis åsidosätts individens autonomi samtidigt som det finns risk för falskt positiva resultat (falska indikationer på sjukdom). En betydande nackdel är också att screeningen även skulle upptäcka anlagsbärare som senare visar sig inte utveckla den allvarligaste formen av X-ALD. En stor del av dem utvecklar inte någon cerebral form av sjukdomen alls, utan får lindrigare symtom först i vuxen ålder. Kunskapen är begränsad om de psykosociala och livskvalitetsrelaterade effekterna av att leva med diagnosen, och med osäkerheten om vilka symtom som kan utvecklas när. Det kan dock inte uteslutas att dessa effekter är både betydande och negativa. Med screeningen följer även en risk för oönskade bifynd.

Vidare skulle screening för X-ALD kunna ses som en ”indikationsglidning” i förhållande till den befintliga nyföddhetscreeningen. Detta eftersom X-ALD avviker från den typ av sjukdomar som screeningen inkluderar i dag, då majoriteten av dem som identifieras i screeningen för X-ALD inte kommer att behöva screeningens avsedda behandling (stamcells-transplantation). Sverige har i dag heller inget screeningprogram där nyfödda screenas för en sjukdom som inte omedelbart kräver behandling, utan som innebär att anlagsbärare behöver delta i ett uppföljningsprogram under mycket lång tid.

Även om det finns etiska svårigheter kopplade till screening för X-ALD, medför dock screeningen den uppenbara fördelen att hälso- och sjukvården genom en tillförlitlig testmetod kan upptäcka dem som utvecklar den allvarligaste formen av X-ALD. För dem som upptäcks finns också en behandling som förhindrar att de drabbas av omfattande funktionsbortfall,

stort lidande och död. Den sammantagna bedömningen är därför att screeningprogrammet får anses godtagbart ur ett etiskt perspektiv.

Det har diskuterats om även flickor skulle inkluderas i nyföddhetscreening för X-ALD. Argumenten är att detta skulle öka familjens och i framtiden även flickans så kallade reproduktiva autonomi. Det betyder att de med vetskap om anlagsbärarskapet skulle kunna fatta informerade beslut om vidare familjebildning. En del familjer kan till exempel önska assisterad befruktning för att undvika sjukdomen. Ur ett etiskt perspektiv är detta dock inte ett tillräckligt skäl för att införa nyföddhets-screening för flickor, eftersom de inte får samma hälsoeffekter av ett screeningprogram som pojkar, samtidigt som testmetoden inte fungerar lika bra för att identifiera anlagsbärande flickor.

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

Socialstyrelsens hälsoekonomiska analys pekar på att nyföddhetscreening för X-ALD med PKU-provet skulle vara kostnadseffektiv. I analysen ställs kostnadsökningen för screeningen (införd i den befintliga nyföddhets-screeningen), regelbunden monitorering och optimerad behandling med stamcellstransplantation mot:

- kostnader för hälso- och sjukvården samt insatser inom socialtjänsten, personlig assistans och informell omsorg från närstående vid fortskridande cerebral X-ALD
- förväntade hälsovinster mätt som överlevnad och vunnen livskvalitet.

Analysen omfattar en genomgång av publicerade studier och rapporter på området samt beräkningar enligt en hälsoekonomisk modell, utifrån svenska data och bedömningar.

Även om analysen i vissa delar fått byggas på antaganden, kan hälso-vinsterna förväntas bli betydande för personer som kan få stamcells-transplantation i ett tidigt skede, innan de utvecklar den allvarligaste formen av X-ALD. Samtidigt pekar analysen på kostnadsbesparingar både med ett brett samhällsekonomiskt perspektiv och med ett perspektiv som endast tar hänsyn till konsekvenser för hälso- och sjukvården och socialtjänsten.

12. Informationen till deltagarna i screeningprogrammet har värderats

Nyföddhetscreening med PKU-provet har funnits i Sverige sedan 1965. Provet är väletablerat: De allra flesta har hört talas om det, och cirka hälften av Sveriges befolkning har screenats. Från början ingick endast screening för fenylketonuri (fenylketonuria, PKU), som provet är uppkallat efter.

Antalet ingående sjukdomar har utökats med tiden, och metoderna har anpassats allt eftersom ny och mer tillförlitlig analysmetodik blivit tillgänglig. Under 2019 har screeningen utökats med ytterligare en sjukdom,

och därmed ingår nu 25 sjukdomar. Nya sjukdomar kommer också framöver att kunna läggas till, på grund av stora framsteg när det gäller både diagnostik med screening och behandlingsmöjligheter.

Blivande föräldrar erbjuds i dag en informationsbroschyr om PKU-provet, främst på mödravårdscentraler vid den sista rutinkontrollen före förlossningen. När provet tas får vårdnadshavarna också ett informationsblad som 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 (om någon sjukdom upptäcks)
- 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. Utförligare information finns på PKU-laboratoriets webbplats. PKU-laboratoriet har också etablerade kanaler för att informera vårdpersonal och läkare om PKU-provet.

Informationen om screening för X-ALD kommer att ingå i PKU-laboratoriets befintliga material, med hänvisning till webbplatsen för mer detaljerad information om sjukdomen och behandlingen. Informationen kan förväntas fungera på ett motsvarande sätt som för övriga sjukdomar inom nyföddhetscreeningen med PKU-provet.

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

PKU-laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset

Screening för X-ALD med analys av mycket långkedjiga fettsyror kan inkluderas i den befintliga nyföddhetscreeningen med PKU-provet. Det finns en väl fungerande infrastruktur för information, provtagning och analys av provet på PKU-laboratoriet. Det höga deltagandet i nyföddhetscreeningen ger också goda förutsättningar för nationell likvärdighet.

Även äldre pojkar som flyttat till Sverige (upp till 8 år) erbjuds i dag att delta i screeningen med PKU-provet. De bör också screenas för X-ALD, om denna screening införs.

Vidare behöver proverna hanteras olika utifrån kön, eftersom enbart pojkar och nyfödda med oklart kön ska screenas för X-ALD. Det förekommer att det är svårt att fastställa kön på nyfödda barn. I dessa mycket ovanliga fall kommer barnen att screenas för X-ALD.

Bekräftande provtagning och utredning

Vid ett positivt screeningresultat och därmed misstanke om X-ALD, kontaktar en läkare vid PKU-laboratoriet en barnneurolog vid ett sjukhus i regionen där barnet bor, som i sin tur kontaktar barnets familj och informerar om screeningresultatet. Vid ett första besök får vårdnadshavarna mer information, och ett nytt blodprov tas på barnet för att bekräfta eller avskriva diagnosen med hjälp av biokemiska och genetiska analyser. De prover som används för biokemisk diagnostik (analys av mycket långkedjiga fettsyror i plasma) skickas till Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) på Karolinska Universitetssjukhuset, eller till laboratoriet Klinisk kemi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. De prover som används för genetisk analys skickas till CMMS eller till respektive avdelning för klinisk genetik. Om barnet visar sig vara sant positiv för X-ALD är det lämpligt att samma avdelning erbjuder genetisk vägledning till familjen, och anlagsbärardiagnostik av släktingar.

Vårdnadshavare och övrig familj blir ofta oroliga när ett barn visar sig ha anlag för en allvarlig sjukdom. Därför bör det finnas resurser för psykosocialt stöd till familjen från det första informationssamtalet, som en del av uppföljningsprogrammet (se nedan). Det kan även vara lämpligt att erbjuda vårdnadshavare psykologsamtal, dels när barnet får sin diagnos för att bemöta eventuella krisreaktioner, dels vid ett senare tillfälle för att säkerställa att vårdnadshavarna förstått och tagit till sig informationen.

Det kan också behövas psykopedagogiska insatser för att klargöra olika aspekter av diagnosen, till exempel om ärftligheten och risken för att barnet, modern och eventuella andra släktingar insjuknar. Det kan vidare vara viktigt att klargöra de rutiner som ingår i uppföljningen, och syftet med dem, för vårdnadshavarna.

Uppföljningsprogram

När anlagsbärarskapet är bekräftat behöver barnet kontinuerligt följas och monitoreras av hälso- och sjukvården i ett utarbetat uppföljningsprogram.

På sjukhus behöver det finnas kompetens och resurser för att följa och behandla patienter med X-ALD. Barnet ska följas regelbundet av ett fast multiprofessionellt team som består av en barnneurolog, en barnendokrinolog och en neuropsykolog eller kurator.

Monitoreringen inleds med en barnneurologisk undersökning, av till exempel utveckling, rörelseförmåga och kommunikationsförmåga. Personalen tar också blodprov på barnet, och bedömer binjurebarkens funktion. Dessa bedömningar upprepas fortsättningsvis i samband med de regelbundna magnetkameraundersökningar av hjärnan som ingår i det föreslagna uppföljningsprogrammet. Även en neuropsykologisk bedömning under en symtomfri period bör ingå. Psykologen i teamet behöver känna till olika aspekter av tillståndet, screeningen, ärftligheten, symtomen och prognosen.

När barnet är 2–3 år kan teamet göra den första bedömningen av kognitionen och den övriga utvecklingen, för att ha som utgångspunkt i den fortsatta uppföljningen. Man gör omgående en ny neuropsykologisk bedömning om det finns tecken på att hjärnan är påverkad av sjukdomen. Det

kan handla om förändringar som upptäcks med magnetkamera eller neurologiska symtom.

Barnets hjärna undersöks med magnetkamera på det regionala sjukhuset från 6 månaders ålder, för att man ska upptäcka tecken på den cerebrala formen av X-ALD. Från 6 till 30 månaders ålder görs detta varje år, och från 3 till 10 års ålder varje halvår. Därefter undersöks barnet varje år igen, upp till vuxen ålder. De årliga kontrollerna efter 18 års ålder sker på en neurologiklinik för vuxna.

I dag är det universitetssjukhusen i Stockholm, Göteborg och Lund som gör den specialiserade bedömningen av magnetkamerabilderna. Specialisten gör en skattning enligt MRI severity scale (eller Loes score), en skala för att bedöma utbredningen av eventuella förändringar, och analyserar om det finns tecken på neuroinflammation.

Förberedelse inför eventuell transplantation

Redan under de första levnadsåren utför hälso- och sjukvården HLA-typning (vävnadstypning) av den anlagsbärande pojken, hans föräldrar och eventuella syskon. Detta för att i god tid ta reda på om det finns ett syskon som är en lämplig donator vid behov. Om det inte finns ett HLA-identiskt syskon utan anlag för X-ALD, gör man en donatorsökning i Tobiasregistret och i internationella register över frivilliga givare. Man gör tidigt en preliminär sökning för att få en uppfattning om möjligheten att hitta en givare. En definitiv sökning sker först när man vet att en stamcellstransplantation blir aktuellt.

Transplantation – vård och uppföljning

Stamcellstransplantationerna vid X-ALD utförs i dagsläget vid universitetssjukhusen i Göteborg, Stockholm och Lund, enligt klinikernas egna rutiner. Vid dessa sjukhus finns utarbetade rutiner för vård efter stamcellstransplantationer, som inkluderar bland annat kontroller hos en hematolog och en onkolog. Det multiprofessionella teamet har fortsatt kontakt med familjen under transplantationsprocessen.

Efter transplantationen behöver barn med X-ALD fortsatt uppföljning och behandling av eventuell binjurebarkssvikt, fortsatt kontakt med en neurolog och en neuropsykolog minst en gång per år samt kuratorsstöd efter behov.

14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet har värderats

PKU-laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset

Screening för X-ALD innebär att PKU-laboratoriet behöver mer resurser för följande:

- Säkerställande av att screeningen upptäcker enbart pojkar med X-ALD: För de sjukdomar som ingår i dagens screening gör man ingen skillnad utifrån kön. Nya rutiner kräver mer personella resurser på PKU-laboratoriet, både för att ta fram rutinerna och i det fortsatta arbetet.

- Biokemisk analys: Analysen av mycket långkedjiga fettsyror i form av C:26-LPC sker med befintlig teknik (tandemmasspektrometri), och medför endast en något ökad kostnad för reagens.
- Utbildningsinsatser: PKU-laboratoriet kan inkludera utbildning och information om X-ALD till de provtagande enheterna i den utbildning som redan hålls på laboratoriet regelbundet.
- Hantering av positiva screeningresultat: Befintliga läkare på PKU-laboratoriet får en något ökad arbetsbelastning när de ska hantera att ett barn fått ett positivt resultat i screeningen för X-ALD.

I tabell 4 uppskattas PKU-laboratoriets kostnader för screening för X-ALD, baserat på att 120 000 barn föds per år. Den sammantagna kostnaden för personal och reagens till analysen för X-ALD är cirka 4 kronor per nyfött barn.

Tabell 4. Kostnader för PKU-laboratoriet

Post	Kostnad (kr)
X-ALD-reagens (inkl. C26:LPC)	312 500/år
Personal (se text nedan)	170 900/år
Datahanteringssystem (se text nedan)	100 000
Totalkostnad år 1	583 400
Årlig kostnad därefter	483 400

Laboratorieanalyser

Kostnaderna för analysen för X-ALD styrs till stor del av priserna på reagens och material som används vid analysen. I dag erbjuder endast ett kommersiellt företag ett analyskit som inkluderar X-ALD i det kit som redan används för screening med MS/MS-teknik för 20 av de 25 sjukdomarna i screeningprogrammet. En preliminär bedömning är att denna utökade analys kostar cirka 312 500 kronor per år. Inga nya instrument behövs.

Personal

PKU-laboratoriet behöver en administratör på 10 procent av en heltidstjänst. Administratören bör arbeta med rutiner för att upptäcka enbart pojkar med X-ALD samt ha kontakt med provtagande enheter, lokala barnkliniker och patienter. Vidare beräknas en biomedicinsk analytiker, en kemist och en läkare på PKU-laboratoriet behöva lägga cirka 5 procent av varsin heltidstjänst på arbetet med screening för X-ALD. De totala lönekostnaderna, inklusive sociala avgifter, för personalförstärkningen uppskattas till drygt 170 900 kronor per år.

Datahanteringssystem

Datahanteringssystemet som används för att registrera prover i dag behöver kompletteras med funktioner för registrering av remisser och analysresultat från screening för X-ALD. Detta blir sannolikt relativt enkelt, och ger en engångskostnad på maximalt cirka 100 000 kronor.

Bekräftande provtagning och utredning

De pojkar som får ett positivt resultat i screeningen återkallas till en barnneurolog på ett sjukhus i regionen där de bor. Där behövs ett

multiprofessionellt team och en magnetkamera, så att hälso- och sjukvården kan följa upp de anlagsbärande pojkarna.

Barnneurologen behöver ha kunskap om X-ALD och kompetens för att följa och tidigt upptäcka barn som utvecklar den allvarligaste formen av sjukdomen. I teamet behöver det även finnas en barnendokrinolog, en psykolog och en kurator.

De multiprofessionella teamen behöver informeras och utbildas regelbundet, för att säkerställa nationell likvärdighet. Om screeningen införs ansvarar respektive barnklinik för att det finns ett team tillgängligt när det behövs.

Genetisk vägledning till familjen och anlagsbärartestning av släktingar kommer att erbjudas i samma utsträckning som när personer i dag diagnostiseras utifrån kliniska symtom, men tidigare i livet. Därmed krävs inga extra resurser för detta. Möjligen skulle screeningen dock kunna leda till en ökning av antalet par som genomgår preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD), en teknik som gör det möjligt att undvika X-ALD vid kommande graviditeter, genom assisterad befruktning.

I tabell 5 uppskattas kostnaderna för det initiala omhändertagandet och utredningen av en pojke med anlag för X-ALD.

Tabell 5. Kostnader för initialt omhändertagande och utredning av en pojke med anlag för X-ALD (uppskattningsvis cirka 3–4 pojkar per år)

Resurs	Kostnad (kr)/pojke
Läkare, sjuksköterska och psykolog eller kurator	14 000
P-VLCFA	2 940
Genetisk analys	15 000
Totalkostnad	31 940

Uppföljningsprogram

Hälso- och sjukvården behöver erbjuda uppföljningsprogram för 3–4 nya pojkar per år. Antalet som behöver uppföljning kommer att öka med tiden.

Pojkar som visar sig ha anlag för X-ALD följs av ett multiprofessionellt team, och besöker sjukhuset med olika tidsintervall beroende på ålder. I teamet ingår en barnneurolog, en barnendokrinolog, en barnsjuksköterska, en psykolog och kurator. Ett teambesök kostar 14 000 kronor.

Besöken samordnas med magnetkameraundersökning av hjärnan, vilket kräver en magnetkamera med hög upplösning på det sjukhus där barnet följs. Varje magnetkameraundersökning kostar 4 700 kronor.

Barnet undersöks med magnetkamera vid 6, 18 och 30 månaders ålder, sedan varje halvår från 3 till 10 års ålder, och därefter en gång per år. En individ som genomgår uppföljningsprogrammet upp till 18 år undersöks vid 26 tillfällen. Upp till 7–8 års ålder behöver barnet narkos eller annan sederande medicin vid undersökningen, vilket kostar cirka 2 500 kronor per tillfälle. Magnetkamerabilderna länkas i dagsläget digitalt till en neuroradiolog vid universitetssjukhuset i Stockholm, Göteborg eller Lund, där erfarenhet av dessa bedömningar finns.

En neuropsykolog gör en tidig bedömning av barnets kognition och övriga utveckling. En ny bedömning görs vid tecken på att hjärnan påverkats av sjukdomen på magnetkamerabilden eller i den neurologiska undersökningen.

Efter 18 års ålder besöker personen det multiprofessionella teamet på en vuxenklolik, vilket kostar 5 750 kronor per tillfälle.

I tabell 6 uppskattas kostnaderna för uppföljningsprogrammet.

Tabell 6. Kostnader för uppföljningsprogram

Post	Kostnad (kr)/tillfälle
Teambesök på barnklinik	14 000
Magnetkameraundersökning	4 700
Narkos eller annan sederande medicin vid magnetkameraundersökning	2 500
Teambesök på vuxenklolik	5 750

Förberedelse för transplantation

Hälso- och sjukvården utför en HLA-typning av alla som bekräftats ha anlag för X-ALD i screeningen. Denna procedur kostar 9 000–10 000 kronor. Därtill kommer kostnaden för HLA-typning av föräldrar och eventuella syskon: 3 000 kronor per person. En transplantationsläkare gör en preliminär skattning av möjliga givare, utifrån resultaten från HLA-typningen.

Om det inte finns något syskon som kan vara givare, söker man efter givare i Tobiasregistret och i internationella register, när en stamcells-transplantation blir aktuell. Denna sökning kostar cirka 50 000 kronor.

Om en obesläktad frivillig givare donerar blodstamceller, tillkommer en kostnad på 250 000–300 000 kronor. Detta inkluderar bland annat själva donationen, försäkring, resa och ersättning för arbetsfrånvaro för givaren, administrativt arbete och transport av de donerade cellerna.

Transplantation

Screeningen kommer att medföra tidigare upptäckt av X-ALD, och möjlighet att transplantera fler patienter än i dag. Ungefär ett barn per år kan bli aktuellt för transplantation (se den hälsoekonomiska analysen).

Vård och uppföljning efter transplantation

Barn som transplanteras i tid behöver mindre omfattande uppföljning än obehandlade barn med den allvarligaste formen av X-ALD (se den hälsoekonomiska analysen).

15. Det finns en plan för att utvärdera screeningprogrammets effekter

Socialstyrelsen har tagit fram bakgrundsmått och indikatorer för att följa upp och utvärdera screeningprogrammet med PKU-provet för X-ALD. I tabell 7 presenteras de indikatorer som bör ingå i en uppföljning och utvärdering av screeningprogrammet. Se bilagan *Indikatorer och bakgrundsmått* på Socialstyrelsens webbplats för en närmare beskrivning.

Tabell 7. Indikationer för att utvärdera screening för X-ALD

Nr	Namn
1	Målgrupp för screeningprogrammet PKU-prov för X-ALD
2	Andel pojkar som lämnat PKU-prov för X-ALD
3	Andel pojkar som inte lämnat PKU-prov för X-ALD
4	Andel pojkar som återkallats och lämnat omprov på grund av bristfällig kvalitet på provet
5	Andel pojkar med positivt utfall av PKU-provet för X-ALD
6	Andel pojkar med positivt utfall av PKU-provet för X-ALD som fått fortsatt utredning
7	Andel pojkar som diagnostiserats med X-ALD inom screeningprogrammet
8	Andel pojkar med positivt utfall av PKU-provet för X-ALD där fortsatt utredning visat att de inte hade sjukdomen (falskt positiva)
9	Andel pojkar med X-ALD som utvecklat cerebral X-ALD
10	Andel pojkar med cerebral X-ALD som fått stamcellstransplantation

Referenser

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

Rapporten finns på Socialstyrelsens webbplats,
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2014-2-16.pdf>.

En uppdaterad version av modellen från 2019 finns på
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-4-12.pdf>.

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 Läkaresällskapet
Jan Adolfson	Sakkunnig screening, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Malin Blixt	Representant Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket (t.o.m. mars 2019)
Sophia Brodin	Representant Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket (fr.o.m. mars 2019)
Anders Tegnell	Representant Folkhälsomyndigheten
Ewa Back	Regionpolitiker Norra sjukvårdsregionen (t.o.m. mars 2019)
Lena Asplund	Regionpolitiker Norra sjukvårdsregionen (fr.o.m. juni 2019)
Denise Norström	Regionpolitiker Uppsala-Örebro sjukvårdsregion
Marie Ljungberg Schött	Regionpolitiker Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion (t.o.m. mars 2019)
Ella Bohlin	Regionpolitiker Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion (fr.o.m. juni 2019)
Mia Frisk	Regionpolitiker Sydöstra sjukvårds- regionen (t.o.m. mars 2019)
Rachel de Basso	Regionpolitiker Sydöstra sjukvårds- regionen (fr.o.m. juni 2019)
Cecilia Andersson	Regionpolitiker Västra sjukvårdsregionen
Stefan Lamme	Regionpolitiker Södra sjukvårdsregionen (t.o.m. mars 2019)
Anna Mannfalk	Regionpolitiker Södra sjukvårdsregionen (fr.o.m. juni 2019)

Sakkunniggrupp

Rolf Zetterström	Ordförande, PhD, överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset
Anders Fasth	Seniorprofessor pediatrik immunologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Ulrika von Döbeln	Docent, Överläkare, f.d. verksamhetschef Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset
Anna Strandqvist	PhD, leg. psykolog, Medicinsk psykologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Niklas Darin	Professor, överläkare, DSBUS, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Chen Wang	PhD, överläkare, Radiologiska avdelningen, Universitetssjukhuset i Linköping
Andreas Ohlin	PhD, överläkare, verksamhetschef, Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset Örebro
Farah Ghorbany	Barnmorska, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Karin Nordborg	Överläkare, barnneurologi, Barn- och ungdomssjukhuset, Skånes Universitetssjukhus
Sven Törnberg	Docent, överläkare, specialistläkare onkologi, verksamhetsutvecklare screening, pensionär
Harriet Nyström	Patientrepresentant, neuroradiolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Bengt Lindberg	PhD, överläkare, Skånes universitetssjukhus
Johan Boström	Överläkare neonatologi, Neonatal intensivvårdsavdelning, Barn- och ungdomscentrum, Norrlands Universitetssjukhus

Vetenskapligt underlag, kriterium 1–9

Externa sakkunniga (SBU)

Karin Naess	Med. dr, bitr. överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Göran Solders	Docent, överläkare, Neurologiska kliniken och Neurofysiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Rolf Zetterström	PhD, överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Från SBU

Margareta Hedner	Projektledare
Agneta Brolund	Informationsspecialist
Anneth Syversson	Projektadministratör

Etisk analys, kriterium 10

Niklas Juth	Docent i medicinsk etik, Karolinska Institutet, Solna (författare av analysen)
Mats Johansson	Docent i medicinsk etik, Lunds universitet (granskare av analysen)

Hälsoekonomiskt underlag

Katarina Steen Carlsson	Huvudansvarig hälsoekonomi, docent i hälsoekonomi, forskningsledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund
Emelie Andersson	Projektledare, magisterexamen nationalekonomi, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi.

Organisatoriskt underlag, kriterium 12–15

Rolf Zetterström	PhD, överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Karin Naess	Med. dr, bitr. överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar och Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Göran Solders	Docent, överläkare, Neurologiska kliniken och neurofysiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Anders Fasth	Seniorprofessor i pediatrik immunologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Ulrika von Döbeln	Docent, Överläkare, f.d. verksamhetschef, Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Anna Strandqvist	Doktorand Karolinska Institutet, Psykolog FO medicinsk psykologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Medverkande Socialstyrelsen

Lina Keller	Projektledare
Johanna Kain	Projektmedarbetare
Christina Broman	Projektledare indikatorer
Sofie Sundholm	Redaktör
Harriet Wennberg	Kommunikatör
Louise Ohlén	Kommunikatör
Kajsa Mulder	Produktionsledare
Mattias Fredricson	Enhetschef
Maria Stomrud	Pressekreterare

Förteckning över externa bilagor

Till denna rapport hör fyra bilagor:

- Vetenskapligt underlag. *Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi*. Socialstyrelsen och SBU; 2019.
- Etisk analys. *Screening med PKU-provet – utökning med X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)*, Socialstyrelsen; 2019.
- Hälsoekonomisk analys. *Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi*. Socialstyrelsen och IHE; 2019.
- Indikatorer och bakgrundsmått. *Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi*. Socialstyrelsen; 2019.

Bilagorna finns på Socialstyrelsens webbplats,
<https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/>.