Region Stockholm

5

Yttrande över remiss - Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

VKN 2019-0216

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Kristina Tedroff
Maria Kinderås

TJÄNSTEUTLÅTANDE VKN 2019-0216
2020-02-28

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss - Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

Ärendebeskrivning
Socialstyrelsen har önskat synpunkter från Region Stockholm på remissversionen av rekommendation för screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD), (Socialstyrelsen dnr 2019-11-6427. Rekommendationen syftar till att hos nyfödda screena för ett sällsynt tillstånd som oidentifierat och obehandlat kan leda till svår sjukdom och död.)

Beslutsunderlag
Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss – Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

Förslag till beslut
Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

> Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso-och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Socialstyrelsen

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
I remissen Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi från Socialstyrelsen presenteras en rekommendation för nationell neonatal screening av pojkar för X-ALD, som i sin allvarligaste form påverkar hjärnan och drabbar enbart pojkar.

I screeningen ska de nyfödda pojkar som föds med anlag för X-ALD upptäckas. I Sverige beräknas att 3–4 pojkar med X-ALD kommer att identifieras årligen. Vidare kommer via detta screeningförfarande 0–2 pojkar med annan, oftast svår, metabol sjukdom identifieras.

För Region Stockholm innebär det sannolikt att 1 pojke per år kommer identifieras. En pojke utvecklar sjukdomen vartannat till vart tredje år i Region Stockholm.

Sjukdomen debuterar före 10 års ålder och medför att hjärnans vita substans snabbt förlorar myelin (skyddande hölje runt nervcellers utskott) på grund av inflammatoriska processer. Det leder oftast till svåra funktionsnedsättningar och död om patienten inte behandlas. Det är inte klarlagt vilka mekanismer som gör att vissa utvecklar den allvarligaste formen av X-ALD, medan andra utvecklar lindrigare eller senare debuterande, former. Lindrigare former karaktäriseras av en fortskridande stelhet och svaghet i benen som debuterar i vuxen ålder. Av de årligen identifierade 3–4 pojkarna bedöms 1–2 senare utveckla den svåraste formen av cerebral X-ALD. Denna information är dock osäker. Det går inte att förutsäga vilka av de nyfödda pojkarna med anlag för X-ALD som kommer att utveckla den allvarligaste formen. Därför behöver alla anlagsbärande pojkar delta i ett uppföljningsprogram. Det planerade multiprofessionellt bemannade uppföljningsprogrammet inkluderar bland annat MR undersökning av hjärna, neurologiskbedömning och kognitiv testning 1–2 gånger årligen till 13 års ålder och därefter årligen livet ut. Inom Region Stockholm finns god kompetens för uppföljning och handläggande av dessa individer inom den sjukhusanslutna barnneurologin och neurologin.

En etablerad behandlingsmetod för den allvarligaste formen är allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Det är ett avancerat ingrepp som kräver omfattande förberedelser, cellgiftsbehandling, isolering för att minska risken för infektioner, samt lång eftervård. Dödligheten är också hög, ca 10% avlider inom ett år till följd av transplantationsrelaterade problem och ytterligare individer kommer att få en livslång ofta svår sjuklighet. En andel av pojkarna, trots tidig stamcellstransplantation, kan utveckla ett mycket svårt neurologiskt funktionshinder. Det finns inte ett vetenskapligt underlag som visar att överlevnad och livskvalitet efter stamcellstransplantation likställs med befolkningens åldersrelaterade överlevnad och livskvalitet vilket är ett antagande som använts i den etiska och hälsoekonomiska analysen.

Screeningprogrammets kostnadseffektivitet har värderats och trots att behandlingseffekten har överskattats i analysen är slutsatsen oförändrad. Det hälsoekonomiska underlaget påvisar betydande förväntade hälsovinster samtidigt som analysen pekar på kostnadsbesparingar både i ett brett samhällsekonomiskt perspektiv, samt endast för hälso- och sjukvården.

Med ett screeningförfarande och strukturerad uppföljning av pojkar med en mutation förväntar Socialstyrelsens förslag att kunna erbjuda ännu tidigare stamcellstransplantation. I nuläget saknas studier som utvärderat denna tidigarelagda behandlingsmodell. Ett screeningförfarande pågår sedan 2013 i New York city, USA. Planerad utvärdering av denna metod inom en femårsperiod bedöms avsevärt kunna bidra med viktig information om förekomst av svår X-ALD och behandlingsutfall efter tidig behandling.

Överväganden
Remissversionen av förslaget om screening av nyfödda pojkar för X-ALD inklusive bedömningsunderlag, vetenskapligt underlag, hälsoekonomisk och etisk analys granskats och behandlats av sakkunniga handläggare, Stockholm Gotlands medicinska råds beredningsgrupp samt Prioriteringsrådet i Region Stockholm.

Vid genomgång av förslaget noteras att screening för X-ALD i delar uppfyller den modell som Socialstyrelsen tagit fram för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram. För några av bedömningskriterierna finns reservationer.

För kriteriet att ett screeningprogram skall vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv noterar vi avsaknad av underlag. Den största reservationen rör livskvalitet för X-ALD anlagsbärare och deras familjer då det genetiska testet inte har förmåga att precisera vilken form av X-ALD man kommer drabbas av, där sjuklighet och dödlighet är avsevärt skild mellan den allvarligaste och de lindriga formerna. Vidare har vi noterat att Socialstyrelsens etiska underlag utgår från att överlevnad och livskvalitet efter stamcellstransplantation likställs med befolkningens åldersrelaterade överlevnad och livskvalitet, vilket utifrån publicerade studier är en överskattning av behandlingseffekten.

Screeningprogrammet minskar sannolikt dödligheten i X-ALD. Det saknas studier som visar om nyföddhetsscreening för X-ALD kan minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning jämfört med om sjukdomen identifieras på grund av kliniska symtom. Det finns dock åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt där screening ger en möjlighet till förbättring. Behandlingen i sig, allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är dock förenat med en betydande mortalitet (10% 1år) och morbiditet.

Åtgärder vid tillståndet är klarlagda och bedöms kunna accepteras av avsedd population. Vi ser dock behov av nationella gemensamma riktlinjer för föräldrainformation för att rättvisande belysa det begränsade aktuella kunskapsläget.

Plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter; indikatorer och målnivåer har tagits fram av Socialstyrelsen. Vid ett screeningförfarande finns dock ett behov av att även inkludera ”Andel pojkar som dör till följd av stamcellsbehandling” samt långsiktig uppföljning av hälsotillståndet inklusive svår neurologisk påverkan.

PKU laboratoriet i Region Stockholm, som vid ett beslut om screening skulle utföra analysen, har i sitt remissvar till Socialstyrelsen påtalat bristen i det vetenskapliga underlaget avseende incidens och hur stor andel som drabbas av den allvarliga formen. De lyfter även det psykosocialt påfrestande att genomgå omfattande regelbundna undersökningar, och osäkerheten i data kring hur många barn som kan behöva genomgå detta i onödan. PKU-laboratoriet rekommenderar därför att det är för tidigt att inkludera sjukdomen i screeningprogrammet.

Sammanfattande bedömning
Sjukdomen X-ALD är mycket allvarlig och leder till stort lidande för drabbade barn och deras familjer. Det föreslagna screeningprogrammet syftar till att förbättra prognosen och öka chanser till överlevnad för drabbade. Dock så saknar det aktuella förslaget underlag för att kunna bedömas som godtagbart ur ett etiskt perspektiv. Vidare skulle ett nationellt screeningprogram för X-ALD innebära en indikationsglidning gällande Socialstyrelsens kriterier för screening med risk för paradigmskifte. För närvarande pågår utvärdering av internationella screeningprogram vilket kommer kunna ge underlag att förkasta eller hantera flera av de osäkra parametrar som finns i förslaget. Region Stockholm föreslår därför att man bör avvakta vidare forskningsresultat, däribland resultaten från screeningprogrammet i New York innan en nationell screening för X-ALD kan beslutas. Region Stockholm står därmed inte bakom Socialstyrelsens rekommendation om att hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för X-ALD till nyfödda pojkar genom att testet inkluderas i screeningen med PKU-provet.

Ekonomiska konsekvenser
Beslutet har oförändrade konsekvenser för ekonomin jämfört nuläge. De möjliga hälsoekonomiska vinsterna som skulle kunna komma utifrån Socialstyrelsens förslag uteblir.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Beslutet har oförändrade effekter på patientsäkerhet jämfört med nuläge. De möjliga hälsovinsterna skulle kunna överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet. Vetenskapligt fullständigt underlag saknas dock.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Beslutet har oförändrade konsekvenser för jämlik och jämställd vård jämfört med nuläge.

Miljökonsekvenser
Beslutet har oförändrade konsekvenser för miljön jämfört med nuläge.

Administrativa konsekvenser
Beslutet har oförändrade konsekvenser för administrativ hantering jämfört med nuläge.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Hanberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
Socialstyrelsen

Godkänd av Magnus Thyberg, 2020-02-28

Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

Rekommendation och bedömningsunderlag
Remissversion

Socialstyrelsen

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

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

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 kostnadseffektiv. 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.

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 koncentrationssvårigheter och problem med minne och inlärning, 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 välstånd. 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 stamcells-transplantation 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 screening-program 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 screening-programmet. 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 vårdnads-havare 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 föts. Provtagningen sker genom att en nål förs in i en ven på barnets handrygg, och blod droppas därefter på ett filtrerpapper 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 filtrerpappret. 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 ämnesomsättningssjukdom 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 sjukdoms-anlaget 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 *ABCD1*-genen (4,1–19 procent av fallen). I dag finns fler än 600 kända mutationer i *ABCD1*-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 miniminivåer, eftersom studierna bygger på rapporterade fall av X-ALD. Det är möjligt att det finns symtomfria 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 screening-program 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 *ABCD1*-genen och det kliniska förloppet för X-ALD ser ut. Sjukdomsdebuten, symtomen och sjukdomsförloppet kan variera mellan bärare av samma *ABCD1*-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
- symtomfri 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 binjurebarkssvikt 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 screeningprogrammet 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 hörselintryck, 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 VLFCA, 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 ämnesomsättningssjukdomar 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 VLFCA 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 stamcellstransplantation 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 nyföddhetsscreeningen 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 nyföddhetsscreening för X-ALD, utifrån de data som fanns tillgängliga 2015. De har gjort en beslutsmodell för att uppskatta hälsovinsterna för befolkningen. Modellen jämför resultatet för pojkar med den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD som upptäcks vid nyföddhetsscreening (data från screeningprogrammet i New York) med pojkar som upptäcks 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 nyföddhetsscreening 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 hälsovinsterna för befolkningen med nyföddhetsscreening 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 nyföddhetsscreening 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 • 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 • 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 screeningprogam

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 uppföljnings-programmet 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. Hälsovinsterna får anses överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Det finns många aspekter att ta hänsyn till vid en bedömning av om hälsovinsterna 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 hälsovinsterna 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 nyföddhetsscreening för X-ALD

Aspekt	Positiv och negativ effekt	Kommentar
Identifikation av manliga anlagsbärare av X-ALD (gäller för alla former)	*Positiv effekt:* 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. *Negativ effekt:* Tidig monitorering av sjukdomsprogression kan skapa oro och obehag hos barnet. Möjlig påverkan på relationen mellan vårdnadshavare och barn.	Vi har inte identifierat någon studie via litteratursökningen som undersöker psykosociala effekter av sjukdomsmonitorering för X-ALD. 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.
Tidig identifikation av pojkar som utvecklar den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD	*Positiv effekt:* Möjlighet till hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) i ett tidigt skede av cerebralt engagemang. *Negativ effekt:* Potentiell överbehandling. Möjlig risk för att HSCT påbörjas tidigare än nödvändigt.	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	*Positiv effekt:* Informationen kan bidra till att patienten erbjuds lämplig behandling för sitt tillstånd. *Negativ effekt:* Oro före symtom. För närvarande finns ingen självklar botande eller symtomlindrande behandling.	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	*Positiv effekt:* Behandling kan påbörjas så fort tecken till kortisolbrist uppstår.	Obehandlad binjurebarkssvikt är ett livshotande tillstånd.
Identifikation av anlagsbärare av X-ALD som inte kommer att utveckla cerebral X-ALD senare i livet	*Positiv effekt:* Vid symtomdebut av AMN eller binjurebarkssvikt kan man ställa diagnos tidigt och undvika långdragen orsaksutredning. *Negativ effekt:* 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.	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	*Positiv effekt:* Hjälp vid utredning. Symtomlindrande och stödjande behandling kan sättas in för andra tillstånd än X-ALD. *Negativ effekt:* 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.	Data från New Yorks nyföddhetsscreening 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	*Positiv effekt:* Enligt två studier överlevde de pojkar som transplanterades i ett tidigt skede i större utsträckning än de pojkar som inte fick behandling. *Negativ effekt:* Komplikationer i samband med behandlingen.	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 nyföddhetsscreeningen. 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 (stamcellstransplantation). 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 nyföddhetsscreening 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 nyföddhetsscreening 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 nyföddhetsscreening för X-ALD med PKU-provet skulle vara kostnadseffektiv. I analysen ställs kostnadsökningen för screeningen (införd i den befintliga nyföddhetsscreeningen), 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 hälsovinsterna förväntas bli betydande för personer som kan få stamcellstransplantation 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

Nyföddhetsscreening 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 (phenylketonuria, 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 nyföddhetsscreeningen 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 nyföddhetsscreeningen med PKU-provet. Det finns en väl fungerande infrastruktur för information, provtagning och analys av provet på PKU-laboratoriet. Det höga deltagandet i nyföddhets-screeningen 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 neurologklinik 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 upparbetade 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 uppföljningsporgrammet 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 vuxenklinik, 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 vuxenklinik	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. Indikatorer 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 pediatrisk immunologi, Sahlgrenska akademin, 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 pediatrisk immunologi, Sahlgrenska akademin, 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/.

Nationella screeningprogram

Modell för bedömning, införande och uppföljning

Socialstyrelsen

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 2019-4-12
Publicerad www.socialstyrelsen.se, april 2019

Förord

Regeringen har gett Socialstyrelsen i uppdrag att uppdatera den generiska modellen för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram, i syfte att anpassa den till utvecklingen som har skett sedan modellen började användas 2014.

Genom denna rapport slutredovisas uppdraget. Rapporten riktar sig till alla som på olika sätt arbetar med, eller är intresserade av, screening i Sverige.

Modellen beskriver Socialstyrelsens process för att bedöma ett nationellt screeningprogram och kan användas av dem som vill föreslå ett nytt screeningprogram för bedömning, av dem som deltar i bedömningsarbetet och av dem som arbetar med att införa eller följa upp ett screeningprogram.

Socialstyrelsen vill tacka de experter som har deltagit i detta arbete med stort kunnande och engagemang.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord 3
Sammanfattning 7
Inledning 9
Vad är screening? 9
Varför är screening viktigt? 9
Den ursprungliga modellen 10
Den uppdaterade modellen 10
Modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screening-program 12
Bedömningskriterier 12
Arbetsprocess för att bedöma ett screeningprogram 17
Figur 1. Processen för att bedöma ett screeningprogram 18
Vilka arbetar med bedömningen? 21
Bilaga 1. Projektorganisation 25
Bilaga 2. Indikatorer för att följa upp och utvärdera ett screening-program 28
Bilaga 3. Formulär för att ge förslag på screeningprogram 31

Sammanfattning

Socialstyrelsen använder en modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Screeningprogram finns för att hälso- och sjukvården ska kunna upptäcka och behandla olika tillstånd och sjukdomar tidigt och på så sätt minska konsekvenserna av tillståndet eller sjukdomen. När Socialstyrelsen har bedömt ett screeningprogram enligt modellen, ger vi en rekommendation. Rekommendationen kan vara att hälso- och sjukvården bör eller inte bör erbjuda screeningprogrammet. Socialstyrelsen kan också rekommendera att ett pågående screeningprogram bör fortsätta som tidigare, modifieras eller avslutas.

Modellen för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram har tre huvudkomponenter:

- 15 bedömningskriterier
- en systematisk arbetsprocess
- en beskrivning av de grupper och personer som är centrala i processen för att bedöma screeningprogram.

Modellen ska kunna användas oavsett vilket tillstånd som screeningprogrammet avser att upptäcka och åtgärda. Parallellt med den vetenskapliga evidensen är huvudmannaperspektivet centralt när Socialstyrelsen bedömer screeningprogram enligt modellen, för att ta hänsyn till genomförbarheten och därmed förutsättningarna för en jämlik vård.

Modellen publicerades första gången 2014, och har nu uppdaterats på uppdrag av regeringen.

Bedömningskriterierna

Stommen i modellen är 15 kriterier för att systematiskt bedöma screeningprogram. Alla kriterier bör vara uppfyllda för att Socialstyrelsen ska rekommendera screeningprogrammet. Exempelvis ska screeningen kunna upptäcka viktiga hälsoproblem som går att behandla tidigt. Kriterierna har sitt ursprung i Världshälsoorganisationens (WHO:s) kriterier för screeningprogram.

Arbetsprocessen

Både organisationer och enskilda individer kan föreslå en genomgång av ett screeningprogram. Även Socialstyrelsen kan initiera genomgången när vi ser ett behov. Regeringen kan också ge Socialstyrelsen i uppdrag att utvärdera ett screeningprogram. Därefter gör Socialstyrelsen en första bedömning av om programmet är lämpat för en genomgång enligt modellen.

För de screeningprogram som bedöms enligt modellen följer en systematisk arbetsprocess: Först tar experter fram ett evidensbaserat vetenskapligt underlag – de gör litteratursökningar och granskar och sammanställer resultatet för varje bedömningskriterium. Det vetenskapliga underlaget bedöms av

en sakkunniggrupp. Därefter bedömer det nationella screeningrådet om utredningen ska fortsätta, och om experter ska ta fram underlag för organisatoriska frågor. Det nationella screeningrådet gör sedan en helhetsbedömning, innan Socialstyrelsen beslutar om och skickar ut ett förslag på rekommendation på remiss. Med hänsyn till remissinstansernas synpunkter, beslutar Socialstyrelsen om en slutlig rekommendation.

Grupperna som arbetar med bedömningen

För varje screeningprogram som ska bedömas rekryterar Socialstyrelsen experter med hög kompetens inom ämnesområdet, som tar fram det vetenskapliga underlaget. Till exempel kan Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) utföra hela eller delar av uppdraget. Socialstyrelsen rekryterar också den sakkunniggrupp som bedömer om kriterierna är uppfyllda eller inte, utifrån det vetenskapliga underlaget och sina erfarenheter inom det aktuella området. Dessutom finns en permanent organisation – det nationella screeningrådet – som gör helhetsbedömningen av varje screeningprogram.

Inledning

Socialstyrelsen har fått i uppdrag av regeringen (S2018/03083/FS) att uppdatera myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Modellen publicerades första gången 2014 och har sedan dess använts för nio nationella screeningprogram. I den här rapporten presenteras den uppdaterade modellen.

Vad är screening?

Med screening avses i denna rapport en systematisk undersökning av en population för att identifiera personer som har ett visst tillstånd eller en viss sjukdom, eller som löper en ökad risk att få tillståndet eller sjukdomen.

Syftet är att upptäcka en sjukdom eller ett tillstånd som kan få allvarliga eller omfattande konsekvenser för både den enskilda individen och samhället i form av för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Målet är att kunna åtgärda sjukdomen eller tillståndet tidigt, och på så sätt minska konsekvenserna för befolkningen.

Varför är screening viktigt?

En nationell samordning och samsyn om screening är viktig för att befolkningen ska erbjudas en jämlik vård av hög kvalitet. Det handlar dels om att ge befolkningen i hela landet samma möjlighet att delta i screeningen, dels om att ett högt deltagande ökar chansen för att screeningen ger förväntad effekt, det vill säga att screeningen minskar risken för negativa konsekvenser av sjukdomen eller tillståndet för befolkningen.

Screening ska prioriteras med hänsyn till samhällets begränsade resurser, på samma sätt som andra åtgärder i hälso- och sjukvården. Man behöver därmed väga samman effekten av screeningprogrammet med dess kostnadseffektivitet i relation till behovet, utifrån den etiska plattformen i propositionen *Prioriteringar inom hälso- och sjukvården* (prop. 1996/97:60).

Kunskapen om ett screeningprogram baseras i regel på studier där resultaten har visat effekt på gruppnivå. Kunskapen kan därmed inte användas för att förutsäga vilka effekter screeningprogrammet har för enskilda personer. På samma sätt går det inte att veta hur en persons tillstånd eller dess konsekvenser kommer att utvecklas över tid. Ett screeningprogram riktar sig därför alltid till en befolkningsgrupp och inte till enskilda personer.

Screening kan ha både positiva och negativa effekter. Man behöver belysa dessa effekter för varje screeningprogram, för att bedöma balansen mellan nytta och skada. Endast en liten del av dem som går igenom en screeningundersökning kommer att ha medicinsk nytta av den. Det är nämligen alltid en relativt liten andel som faktiskt drabbas av det tillstånd som screeningen avser att upptäcka. För dem som drabbas kan dock nyttan av screeningen

vara mycket stor. Men eftersom endast ett fåtal individer har någon medicinsk nytta av att delta i screeningprogrammet, är det viktigt att screeningmetoden i sig inte medför stora negativa effekter för deltagarna.

Initiativet till ett test inom ett screeningprogram kommer från hälso- och sjukvården och inte från individen själv. Detta ställer höga krav på att screeningprogrammet är till tydlig nytta för befolkningen, och att det finns vetenskapligt stöd för att screeningen har avsedd effekt.

Den ursprungliga modellen

Socialstyrelsen utvecklade den ursprungliga modellen för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram på uppdrag av regeringen (S2012/2627/VS), som en följd av cancerstrategin från 2009. Socialstyrelsen genomförde då uppdraget i samråd med Sveriges regionala cancercentrum (RCC), Sveriges Kommuner och Landsting och företrädare för huvudmännen, professionen och patientorganisationer för olika cancersjukdomar.

Modellen byggde på Socialstyrelsens metod för att ta fram nationella riktlinjer för vård och omsorg, men anpassades till bedömningar av screeningprogram. Bedömningskriterierna utgick från Världshälsoorganisationens (WHO:s) 10 kriterier för screeningprogram. Dessa anpassades och utökades till 15 kriterier i Socialstyrelsens modell, för att passa det svenska hälso- och sjukvårdssystemet. Den etiska plattformen i propositionen *Prioriteringar inom hälso- och sjukvården* (prop. 1996/97:60) var en annan viktig utgångspunkt när modellen togs fram.

Den uppdaterade modellen

Den uppdaterade modellen utgår från Socialstyrelsens ursprungliga modell från 2014. Socialstyrelsen har utfört uppdateringen i samarbete med en expertgrupp med bred kompetens inom hälso- och sjukvård och goda kunskaper om screening. Flera av experterna ingick också i referensgruppen när den ursprungliga modellen togs fram. De medverkande presenteras i bilaga 1.

Strukturen i den uppdaterade modellen är densamma som tidigare, men Socialstyrelsen har gjort vissa justeringar i bedömningskriterierna och arbetsprocessen för att bättre möta dagens behov. Justeringarna bygger på erfarenheter från tidigare bedömningar av screeningprogram enligt modellen, och på möten och diskussioner med expertgruppen. Huvudsakligen har vi

- utvecklat processen för etisk analys och bedömning
- utökat kriterium 14, som nu även belyser juridiska aspekter
- förtydligat processen för hur Socialstyrelsen initierar en bedömning av ett screeningprogram.

Socialstyrelsen har också sett över texten som helhet och gjort justeringar för att öka läsbarheten.

I arbetet har Socialstyrelsen tagit särskild hänsyn till hur man ska bedöma tillstånd som inte kan utvärderas i randomiserade studier, av praktiska eller

etiska skäl. Så är ofta fallet vid sällsynta tillstånd, som till exempel i screeningen av nyfödda. För sådana screeningprogram är det särskilt viktigt att utreda etiska och juridiska aspekter.

Modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram

Socialstyrelsens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram kan tillämpas på såväl pågående screeningprogram som nya förslag på screeningprogram. Den kan också tillämpas på olika typer av screeningprogram. Modellen har tre huvudkomponenter:

- 15 bedömningskriterier
- en systematisk arbetsprocess som inkluderar att ta fram underlag och att utvärdera bedömningskriterierna
- en beskrivning av de grupper och personer som är centrala i processen för att bedöma screeningprogram.

Bedömningskriterier

Socialstyrelsens modell innehåller 15 kriterier för att systematiskt bedöma screeningprogram. Grundtanken är att samtliga kriterier ska vara uppfyllda för att ett screeningprogram ska rekommenderas på nationell nivå. Till varje kriterium finns en beskrivning av vad kriteriet innebär och vilken information som efterfrågas för att det ska kunna bedömas som uppfyllt. Detta ger förutsättningar för transparens om hur varje screeningprogram bedöms.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska ge allvarliga konsekvenser, till exempel för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd som har mindre allvarliga konsekvenser, men som är viktiga för samhället eller individen på andra sätt, genom att en tidig åtgärd kan minska lidande och resursåtgång. Sammantaget ska tillståndets negativa konsekvenser vara viktiga hälsoproblem för den enskilda individen eller för samhället.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp ska vara beskrivet på gruppnivå, det vill säga tillståndets förlopp om det inte behandlas. Framför allt ska utvecklingen från latent sjukdom till sjukdom med symtom vara beskriven. Om tillståndet inte är progressivt ska i stället konsekvenserna av tillståndet vara kända.

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

Tillståndet ska ha en diagnostiserbar latent eller symtomfri fas. Om det finns en symtomfri fas där tillståndet går att åtgärda, måste det vara möjligt att diagnostisera det i denna fas.

Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan den latenta eller symtomfria fasen vara relativt kort. Det betyder att det kan vara lätt att missa den korta tidsperiod när screeningen är effektiv. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screeningen leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att hitta eller utesluta det aktuella tillståndet, med god precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde). Testmetoden ska också ha utvärderats i en relevant population. Eventuella likvärdiga testmetoder kan utvärderas samtidigt. Ibland behövs kompletterande tester efter ett första positivt screeningtest för att säkerställa en diagnos eller behov av åtgärder. Då ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. När det har betydelse ska underlaget också ange kriterier för hur testresultaten ska bedömas.

Om ett genetiskt test ingår i testmetoden ska typen av test vara beskriven. Det ska också finnas en plan för hur informationen från testet ska förmedlas till testpersonen (exempelvis information om anlagsbärarskap). Om resultatet motiverar test av nära släktingar ska underlaget ange en lämplig omfattning för detta. Informationen om testresultatet ska lagras på ett säkert sätt, vilket också ska beskrivas.

5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt

Det ska finnas effektiva åtgärder för det tillstånd som screeningen avser att upptäcka. Dessutom ska åtgärderna ha bättre effekt i en tidig fas än om tillståndet upptäcks kliniskt, i en senare fas. Man ska även ta hänsyn till åtgärdernas negativa effekter. Åtgärder som utförs när ett tillstånd har upptäckts vid screening, har i vissa fall färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter att tillståndet har upptäckts kliniskt.

6. Screeningen ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning orsakad av tillståndet

Screeningens effekt ska ha utvärderats i randomiserade populationsbaserade studier. Screeningen ska ha visats minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning till följd av tillståndet.

Screening för vissa tillstånd kan dock inte utvärderas i randomiserade studier, av praktiska eller etiska skäl. Ett alternativ kan då vara dokumentation från flera oberoende vetenskapliga studier med annan design, som belyser tillståndens förlopp med och utan screening. Screeningprogram som har pågått en längre tid kan man också bedöma utifrån en utvärdering.

Även negativa effekter av screeningen ska beskrivas inom ramen för detta kriterium.

7. Testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av den avsedda populationen

Majoriteten av den avsedda populationen ska uppfatta screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning som acceptabla. Det kan till exempel innebära att screeningundersökningen tar rimligt lång tid, och att testet och den eventuella vidare utredningen har en rimlig fysisk och psykisk påverkan. Man kan bedöma individernas acceptans av testet och utredningen utifrån bland annat deltagandet och erfarenheterna från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

8. Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen

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

9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

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

10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Screeningprogrammet ska vara godtagbart även ur andra etiskt relevanta perspektiv, utöver att de positiva effekterna bedöms överväga de negativa effekterna. Detta kräver en etisk analys som bör svara på följande frågor:

- Hur kan eventuella negativa effekter hanteras?
- Hur tar man hänsyn till individens autonomi och integritet? Integritetsfrågorna inkluderar skydd av integritetskänsliga uppgifter som hanteras i screeningprogrammet.
- Kan screeningprogrammet påverka människovärde och jämlikhet på längre sikt?
- Finns det berörda grupper med värderingar och intressen som gör att man behöver ta särskild hänsyn, även om screeningprogrammet är acceptabelt för befolkningen i stort? Detta gäller till exempel sårbara grupper med nedsatt förmåga att föra sin egen talan. Här ingår att överväga risken för att screeningprogrammet ökar stigmatiseringen eller diskrimineringen av någon grupp människor.
- Kan screeningprogrammet ses som ett uttryck för en rättvis fördelning av hälso- och sjukvårdens resurser i relation till andra handlingsalternativ?

- Förändrar screeningprogrammet ansvars- och rollfördelningen mellan hälso- och sjukvården och den enskilda individen? Hur ska det hanteras i så fall?
- Finns det lagstiftning och andra riktlinjer som kan ge vägledning för etiska ställningstaganden i relation till ovanstående punkter i den etiska analysen?

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

Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha analyserats. Analysen ska innehålla information om kostnader och hälsoeffekter på både kort och lång sikt. Kostnadseffektiviteten beräknas genom att jämföra screening med ett relevant alternativ (till exempel ingen screening, screening med annat intervall eller screening i andra åldersgrupper).

Hälsoeffekterna av screeningen kan mätas som påverkan på vunna levnadsår eller vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Detta ställs i relation till screeningprogrammets förväntade kostnader i ett samhällsekonomiskt perspektiv. Utifrån en beräknad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår går det att bedöma om kostnaden är rimlig. Rimlighetsbedömningen ska göras i relation till tillståndets svårighetsgrad, enligt behovsprincipen i den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården.

Kostnadseffektiviteten bedöms vanligen med hjälp av en modellanalys som använder resultat om förväntade hälsoeffekter från vetenskapliga studier. När centrala uppgifter saknas bedöms kostnadseffektiviteten utifrån antaganden.

12. Informationen till deltagarna i screeningprogrammet ska ha värderats

Alla som erbjuds screening ska få validerad, kortfattad och skriftlig information om screeningprogrammet. Av informationen bör följande framgå:

- hur stor risken är att drabbas av tillståndet
- vilka konsekvenser tillståndet har
- hur screeningprogrammet påverkar tillståndets konsekvenser
- hur screeningprogrammet fungerar (exempelvis intervallen för testning)
- hur undersökningen går till
- om screeningundersökningen innehåller ett genetiskt test och i så fall eventuella konsekvenser av detta (exempelvis information om anlagsbärarskap)
- hur stor andel som har ett positivt resultat av screeningtestet – det vill säga ett resultat som tyder på att personen har tillståndet
- hur stor risken är för ett falskt positivt eller ett falskt negativt resultat av screeningtestet
- vilka konsekvenserna blir av ett positivt resultat av screeningtestet
- vilka åtgärder för tillståndet som kan bli aktuella och deras eventuella negativa konsekvenser

- att det är frivilligt att delta i ett screeningprogram
- vem som är avsändare av inbjudan till screeningen
- hur man kan få ytterligare, mer detaljerad information.

Informationen ska vara nationellt likvärdig och formulerad på ett enkelt och begripligt sätt. Informationen ska också finnas tillgänglig på de språk som är vanliga i den aktuella populationen. De som tar fram informationen ska även ta hänsyn till andra aspekter som kan bidra till ett jämlikt deltagande. Dessutom bör informationen ha testats på den relevanta befolkningsgruppen innan den börjar användas. Vidare ska man värdera om andra än den avsedda befolkningsgruppen behöver information om screeningprogrammet, till exempel hälso- och sjukvården, beslutsfattare och allmänheten. När screeningen avser att identifiera flera tillstånd kan informationen presenteras på aggregerad nivå. I dessa fall är det särskilt viktigt att beskriva var mottagarna kan få ytterligare information.

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

För att screeningprogrammet ska kunna få avsedd effekt och bidra till nationell likvärdighet behöver det organiseras så att alla centrala delmoment ingår: inbjudan, screeningundersökning, förmedling av resultat från screeningundersökningen, eventuell vidare utredning, kvalitetskontroll, rapportering och uppföljning. Underlaget till detta kriterium ska belysa dessa organisatoriska aspekter, och även beskriva om det finns förutsättningar att samordna screeningprogrammet nationellt. Det ska också framgå vilka delar av screeningprogrammets organisation som kan anpassas till lokala förutsättningar. Vidare ska organisatoriska aspekter kring den utrustning som krävs för screeningprogrammet vara beskrivna, liksom vilka kompetenser som bör ingå och hur inbjudan till screeningprogrammet ska hanteras.

14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats

Behovet av resurser för att screeningprogrammet ska kunna genomföras ska ha värderats och beskrivits för både kort och lång sikt. Värderingen ska ta hänsyn till såväl ekonomiska som personella resurser (till exempel i form av personalkompetens). Det ska också vara klarlagt om det behövs särskilda resurser eller kompetenser till följd av att fler fall av tillståndet upptäcks i en tidig fas (med krav på tidigare eller annan typ av behandling än om screeningen inte hade genomförts). Även resursbehovet för att utreda personer med falskt positiva screeningresultat behöver ha värderats.

Det ska också finnas en övergripande analys av eventuella hinder för att införa screeningprogrammet på lika villkor i hela landet. Värderingen bör även innehålla en nulägesanalys av pågående lokala eller regionala screeningprogram samt opportunistisk testning, det vill säga oorganiserad testning som inte ingår i ett screeningprogram.

Det ska vidare finnas juridiska förutsättningar för att genomföra screeningprogrammet. Därför kan specifik lagstiftning behöva belysas, till exempel

lagstiftning om genetiska undersökningar, insamling och lagring av vävnadsprover i en biobank eller behandling av personuppgifter och information om samtycke till undersökningen. Det ska finnas en övergripande analys av eventuella juridiska hinder för att införa screeningprogrammet och om möjligt förslag på åtgärder.

15. Det ska finnas en plan för att utvärdera screeningprogrammets effekter

Det ska vara möjligt att utvärdera screeningprogrammets förväntade hälsoeffekter. Innan screeningen startar ska det finnas en plan för utvärdering och uppföljning av både screeningprogrammet i sin helhet och de olika delarna i screeningprogrammet (test, diagnostik och behandling). Både positiva och negativa effekter bör följas. Om förutsättningarna för ett pågående screeningprogram ändras, finns det anledning att revidera programmet.

Socialstyrelsen har tagit fram generella indikatorer för att följa upp och utvärdera ett screeningprogram. Se bilaga 2 för en närmare beskrivning av indikatorerna.

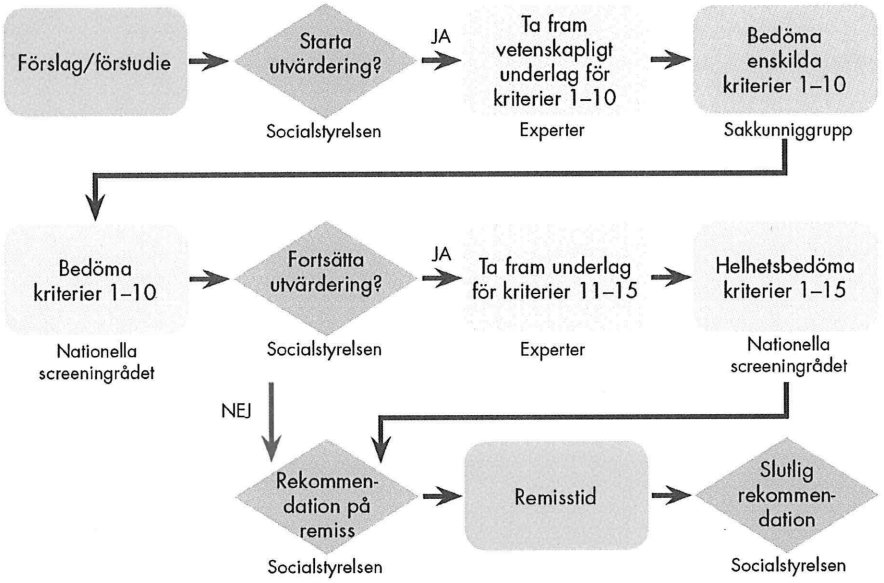
Arbetsprocess för att bedöma ett screeningprogram

I Socialstyrelsens modell för att bedöma, införa och följa upp screeningprogram ingår en systematisk arbetsprocess. Processen består av olika steg för att ta fram underlag, utvärdera bedömningskriterierna och besluta om en rekommendation. Nedan beskrivs vad som ska uppnås i varje steg samt hur och av vem.

Processflöde

Figur 1 visar hur bedömningen av ett screeningprogram går till, enligt Socialstyrelsens arbetsprocess.

Figur 1. Processen för att bedöma ett screeningprogram



Steg 1: Socialstyrelsen tar ställning till ett förslag om screeningprogram

Enskilda personer, organisationer och professionsföreträdare kan lämna förslag till Socialstyrelsen om ett screeningprogram för bedömning. Den som lämnar ett förslag behöver beskriva screeningprogrammet översiktligt utifrån de 10 första bedömningskriterierna i Socialstyrelsens modell. Det är dock inte ett krav att alla kriterier är belysta i detta skede. Socialstyrelsen använder beskrivningen för att få en överblick av förslaget.

Regeringen kan också ge Socialstyrelsen i uppdrag att utvärdera screeningprogram. Dessutom kan Socialstyrelsen själv initiera en bedömning av ett screeningprogram, när myndigheten ser ett behov utifrån sin omvärldsbevakning.

Socialstyrelsen diskuterar de förslag som kommer in med det nationella screeningrådet, som är ett rådgivande organ till Socialstyrelsen. Därefter avgör Socialstyrelsen om förslaget ska gå vidare till en förstudie. Viktiga förutsättningar för att förslaget ska gå vidare är att

- screeningprogrammet riktas mot ett angeläget hälsoproblem
- det finns en metod för att identifiera personer med tillståndet
- det finns en behandling eller åtgärd för tillståndet.

I bilaga 3 finns ett formulär för att lämna förslag om screeningprogram.

Steg 2: Socialstyrelsen gör en förstudie

En fullständig bedömning av ett screeningprogram är resurskrävande. Med hjälp av förstudier säkerställer Socialstyrelsen därför att resurserna används till de mest angelägna bedömningarna.

I förstudien går Socialstyrelsen översiktligt igenom det föreslagna screeningprogrammet, och identifierar tidigt eventuella hinder för programmet. Förstudien ska också översiktligt beskriva dagens situation för det tillstånd som screeningprogrammet avser.

Socialstyrelsen presenterar förstudien för det nationella screeningrådet, som föreslår en fullständig utredning enligt Socialstyrelsens modell om de anser att det är lämpligt. Därefter beslutar Socialstyrelsen om en fullständig bedömning ska startas.

För pågående screeningprogram kan det tillkomma ny kunskap om till exempel nya eller förbättrade testmetoder som kan påverka programmet. Socialstyrelsen kan då behöva prioritera dessa frågor för att kunna erbjuda snabb vägledning och stödja rätt användning av resurser.

Steg 3: Experter tar fram vetenskapligt underlag för kriterierna 1–9

Socialstyrelsen rekryterar experter med hög kompetens inom ämnesområdet och inom vetenskapligt granskningsarbete, som tar fram ett vetenskapligt underlag. I arbetet ingår att göra litteratursökningar och att granska och sammanställa resultaten från de vetenskapliga studierna för screeningprogrammet utifrån bedömningskriterierna 1–9 i Socialstyrelsens modell. Flera av dessa kriterier kräver vetenskaplig evidens, till skillnad från kriterierna 11–15 som har en mer organisatorisk karaktär. För att värdera studiernas tillförlitlighet används det internationella evidensgraderingssystemet GRADE, när det är lämpligt.

Steg 4: Experter tar fram och granskar en etisk analys för kriterium 10

En eller flera experter i medicinsk etik tar fram en analys av etiska aspekter som är relevanta för att bedöma screeningprogrammet. De utgår från underlagen för bedömningskriterierna 1–9 i Socialstyrelsens modell. Vid behov kan experterna också föra diskussioner med sakkunniggruppens ordförande (se steg 5) eller med någon annan sakkunnig på området.

Den etiska analysen granskas av Socialstyrelsens etiska råd, eller en annan etisk instans, som bedömer om experterna har belyst relevanta etiska aspekter på ett adekvat och väl balanserat sätt.

Steg 5: En sakkunniggrupp bedömer kriterierna 1–10

En sakkunniggrupp bedömer vart och ett av kriterierna 1–10 i Socialstyrelsens modell vid ett fysiskt möte. Målet är att gruppen når konsensus för om varje enskilt kriterium är uppfyllt eller inte. För att nå konsensus kan gruppen använda olika metoder. Ett alternativ är konsensusförfarande där deltagarna besvarar en webbenkät om de olika kriterierna inför mötet. Enkäten ligger sedan till grund för gruppens diskussion fram till konsensus om kriterierna.

Diskussionen kan till exempel resultera i att gruppen anser att ett antal kriterier är uppfyllda respektive inte uppfyllda. Motiveringarna till resultatet för varje kriterium blir det centrala underlaget för nästa steg i bedömningen.

Steg 6: Det nationella screeningrådet bedömer om underlag för kriterierna 11–15 ska tas fram

Det nationella screeningrådet tar del av sakkunniggruppens bedömning av kriterierna 1–10 samt alla underlag som tagits fram. Därefter tar rådet ställning till om det är lämpligt att bedömningen går vidare, det vill säga om underlag för de organisatoriska kriterierna 11–15 bör tas fram. Rådet föreslår antingen att Socialstyrelsen driver processen vidare eller avbryter den, beroende på om de anser att det finns förutsättningar för ett screeningprogram utifrån vetenskaplig evidens.

Om processen ska gå vidare tar experter på området fram underlag för bedömningskriterierna 11–15 i Socialstyrelsens modell. Om processen ska avbrytas ger Socialstyrelsen ett förslag på rekommendation om screeningprogrammet. Rekommendationen kan vara att programmet inte bör införas och i vissa fall att det behövs mer kunskap. Förslaget på rekommendation och motivering skickas på remiss (se steg 9).

Steg 7: Experter tar fram underlag för kriterierna 11–15

Experter på området tar fram ett underlag för screeningprogrammet utifrån bedömningskriterierna 11–15 i Socialstyrelsens modell. Dessa kriterier behandlar hälsoekonomi, organisation, resursbehov, genomförbarhet, kommunikation, juridik och uppföljning.

I vissa fall kan arbetet utgå från vetenskapliga studier. Underlaget behöver dock även visa hur screeningprogrammet kan organiseras i det svenska hälso- och sjukvårdssystemet, vilket kan kräva andra typer av analyser.

För pågående screeningprogram finns ofta redan information om många av aspekterna i kriterierna 11–15. Det är viktigt att sammanställa denna information och komplettera den, så att den kan ligga till grund för det nationella screeningrådets bedömning i nästa steg.

Steg 8: Det nationella screeningrådet bedömer helheten

Det nationella screeningrådet gör en helhetsbedömning av screeningprogrammet, när det finns underlag för samtliga bedömningskriterier i Socialstyrelsens modell. Screeningprogram ska prioriteras med hänsyn till samhällets begränsade resurser, liksom andra åtgärder inom hälso- och sjukvården. Det handlar därför om att väga samman screeningprogrammets förväntande effekt med dess kostnadseffektivitet, utifrån den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården.

Grunden för bedömningen är *Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård* kompletterat med de 15 bedömningskriterierna. Utifrån detta föreslår det nationella screeningrådet att Socialstyrelsen bör re-

kommendera eller inte rekommendera ett nytt screeningprogram. För pågående screeningprogram kan det nationella screeningrådet föreslå att programmet bör fortsätta som tidigare, modifieras eller avslutas.

Steg 9: Socialstyrelsen skickar ett förslag på rekommendation på remiss

Socialstyrelsen utformar ett förslag på rekommendation för screeningprogrammet, mot bakgrund av det nationella screeningrådets helhetsbedömning. Rådets ordförande (Socialstyrelsens chef för avdelningen Kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården) beslutar sedan om att förslaget går ut på remiss till i första hand företrädare för sjukvårdsregionerna. Remissen riktas även ofta till berörda specialistföreningar, patientrepresentanter och andra intresseorganisationer. Under remissperioden kan även allmänheten lämna synpunkter på den föreslagna rekommendationen.

Ett viktigt syfte med remissen är att förankra rekommendationen hos kommuner och regioner, och att huvudmännen ska få bedöma möjligheten att följa rekommendationen innan det slutliga beslutet fattas. Remissen gör det möjligt att förankra rekommendationen hos mottagarna även när Socialstyrelsen inte rekommenderar screeningprogrammet. Socialstyrelsen kan vid behov förankra rekommendationen ytterligare genom en nationell dialog med regionerna.

Ett viktigt verktyg i remissförfarandet kan vara att analysera gapet mellan nuläget och det rekommenderade läget. Analysen görs på regionnivå och behandlar hinder och möjligheter för att genomföra och följa rekommendationen – när det gäller såväl att införa som att förändra eller avsluta ett screeningprogram. Hinder för att införa screeningprogrammet kan till exempel vara begränsade resurser.

Socialstyrelsen tar hänsyn till remissinstansernas synpunkter, i samråd med det nationella screeningrådet, inför den slutgiltiga rekommendationen.

Steg 10: Socialstyrelsen beslutar om en rekommendation

Socialstyrelsens generaldirektör fattar ett slutligt beslut om en rekommendation. Socialstyrelsen rekommenderar att screeningprogrammet antingen bör erbjudas eller inte bör erbjudas av hälso- och sjukvården, och i vissa fall att det behövs mer kunskap i frågan. Socialstyrelsen kan också rekommendera att ett pågående screeningprogram bör fortsätta som tidigare, modifieras eller avslutas.

Rekommendationen ska ha en motivering som visar hur Socialstyrelsen har bedömt screeningprogrammet, så att beslutsprocessen blir transparent. Därmed kan rekommendationen debatteras på ett sakligt sätt, och det blir lättare att ta ställning till ny kunskap i framtiden.

Vilka arbetar med bedömningen?

Nedan beskrivs de centrala och formella grupper som är aktiva i arbetsprocessen för att bedöma ett screeningprogram. För att driva processen framåt

behövs dessutom en projektledare som håller ihop arbetet från start till färdig rekommendation.

Det är viktigt att de experter som anlitas av Socialstyrelsen är opartiska. Alla experter och sakkunniga i arbetet behöver därför underteckna en jävsdeklaration.

Experter som tar fram vetenskapligt underlag och etisk analys för kriterierna 1–10

Experter med hög kompetens inom ämnesområdet och inom vetenskapligt granskningsarbete gör litteratursökningar, granskar studierna och sammanställer resultatet för bedömningskriterierna 1–9. Hela eller delar av uppdraget kan utföras av en annan aktör, till exempel Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). För underlag till kriterium 10 (etisk analys) anlitas experter med särskild kompetens inom medicinsk etik.

Experter som tar fram underlag för kriterierna 11–15

En eller flera experter med särskild kompetens inom hälsoekonomi tar fram underlaget till bedömningskriterium 11 (kostnadseffektivitet). Ett fåtal experter med hög kompetens inom organisatoriska aspekter redogör vidare för screeningprogrammets genomförbarhet i hela landet, enligt kriterierna 12–14. Detta kräver en stor förståelse för huvudmännens ekonomi och organisation, eftersom förutsättningarna kan skilja sig mellan olika delar av landet. En jurist ser över juridiska aspekter som är relevanta för screeningprogrammet, enligt kriterium 14. Experterna kan även behöva samarbeta nära med dem som tagit fram underlagen för kriterierna 1–10. En utredare på Socialstyrelsens enhet för indikatorbaserad utvärdering tar fram underlaget till kriterium 15 (utvärdering av screeningprogrammet).

Sakkunniggrupp

Sakkunniggruppens uppdrag är att bedöma vart och ett av kriterierna 1–10. Socialstyrelsen sätter ihop sakkunniggruppen efter nomineringar från huvudmännen. Antalet deltagare kan variera men bör vara cirka 15 personer. Dessa deltagare behöver ha relevant sakkunskap inom det aktuella området, klinisk erfarenhet och ett gott förtroende i den egna professionen. Gruppens ordförande behöver dessutom ha bred kompetens inom området. Vilka professioner som är relevanta för att belysa alla delar av vården beror på vilket tillstånd som screeningprogrammet avser.

Vidare bör de sakkunniga representera olika delar av landet för att gruppen tidigt ska kunna identifiera regionala aspekter som påverkar screeningprogrammets genomförbarhet. En representant för relevanta patientorganisationer bör också ingå i gruppen för att bidra med patientperspektivet. För vissa screeningprogram behöver ett flertal patientorganisationer med intresse i frågan utse en gemensam representant. För andra screeningprogram saknas patientorganisationer, och då ställs högre krav på de olika professionerna att även täcka in patientperspektivet.

Det nationella screeningrådet

Det nationella screeningrådets uppdrag är att vara ett rådgivande organ till Socialstyrelsen vid de olika beslutspunkterna i bedömningsprocessen av ett screeningprogram. I slutet av bedömningsprocessen gör rådet en helhetsbedömning och ger förslag på rekommendation till Socialstyrelsen.

Det nationella screeningrådet är ett permanent organ, med hög legitimitet och en bred ingång till hälso- och sjukvårdsfrågor. Det ger förutsättningar för att bedöma vitt skilda screeningfrågor ur ett horisontellt perspektiv och med kontinuitet.

Det nationella screeningrådet består av en ordförande och 11 ledamöter, med en mandatperiod på 4 år och möjlighet till omval. Rådet har därmed möjlighet att bygga upp en kompetens inom screening, och att utföra viss omvärldsbevakning. För kontinuiteten är det också en fördel om inte alla ledamöter byts ut vid samma tidpunkt. Rådet har följande sammansättning:

- 1 ordförande (avdelningschef för Kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården på Socialstyrelsen)
- 6 representanter för sjukvårdsregionerna (regionpolitiker)
- 1 representant för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) (med hälsoekonomisk kompetens)
- 1 representant för Folkhälsomyndigheten
- 1 sakkunnig i screeningfrågor
- 1 sakkunnig i medicin
- 1 sakkunnig i omvårdnad.

Representationen från sjukvårdsregionerna är central för att en rekommendation ska kunna förankras på nationell nivå, och för att skapa förutsättningar för att implementera nationella screeningprogram. Varje sjukvårdsregion representeras av en regionpolitiker som utses av Socialstyrelsens generaldirektör efter nomineringar från sjukvårdsregionerna. Regionpolitikerna är viktiga företrädare för befolkningen. Detta perspektiv är viktigt eftersom screening handlar om insatser för en frisk befolkning. Vidare bidrar ledamoten med hälsoekonomisk kompetens med en helhetsbild som komplement till den hälsoekonomiska analysen enligt bedömningskriterium 11. De sakkunniga i screeningfrågor, medicin och omvårdnad utses av Socialstyrelsen efter nomineringar från relevanta professionsföreningar.

Bilaga 1. Projektorganisation

Referensgrupp 2019

Jan Adolfsson	sakkunnig i screening, leg. läkare, docent, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Kjell Asplund	ordförande för Statens medicinsketiska råd
Johannes Blom	överläkare, docent, enhetschef för Kunskapsstyrning och -stöd, Region Stockholm
Ulrika von Döbeln	docent, överläkare, f.d. verksamhetschef för Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS), Karolinska universitetssjukhuset
Beatrice Melin	cancersamordnare, ordförande för Regionala cancercentrum i samverkan
Niklas Juth	docent i medicinsk etik, Karolinska Institutet
Sven Törnberg	docent, överläkare, specialistläkare i onkologi, verksamhetsutvecklare för screening, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland

Medverkande från Socialstyrelsen

Christina Broman	utredare
Agneta Calleberg	jurist
Mattias Fredricson	enhetschef för Nationella riktlinjer och screening
Johanna Kain	utredare
Lina Keller	utredare
Anna Mattsson	utredare
Sofie Sundholm	redaktör

Referensgrupp 2014

Ann Fjellner	överläkare, senior medicinsk rådgivare, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting
Beatrice Melin	överläkare, chef för Regionalt cancercentrum norr
Bengt Andrae	överläkare, onkologiska klinikerna, Akademiska sjukhuset och Karolinska universitetssjukhuset
Gunnel Ragnarson Tennvall	hälsoekonom, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund
Gösta Andersson	hälso- och sjukvårdsplanerare, Landstinget Dalarna
Henning Elvtegen	hälso- och sjukvårdsstrateg, Landstinget Östergötland
Håkan Jonsson	statistiker, Regionalt cancercentrum norr
Jan Adolfsson	projektledare, Statens beredning för medicinsk utvärdering
Kjell Asplund	ordförande för Statens medicinsketiska råd
Lars Sandman	professor i vårdetik, Högskolan i Borås
Magdalena Barkström	avdelningschef, Region Halland
Margareta Bondestam	utredare, Socialstyrelsen
Maria Prigorowsky	projektledare, Sveriges Kommuner och Landsting
Mats Bojestig	hälso- och sjukvårdsdirektör, Landstinget i Jönköpings län
Niklas Dahl	överläkare, klinisk genetik, Akademiska sjukhuset
Ola Bratt	överläkare, enheten för urologi, Helsingborgs lasarett
Per Carlsson	chef för Nationellt kunskapscentrum för prioriteringar inom vård och omsorg
Peter Lindgren	överläkare, Centrum för fostermedicin, Karolinska universitetssjukhuset
Stefan Emdin	överläkare, Kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus
Susanne Waldau	prioriteringsstrateg, Västerbottens läns landsting
Sven Bremberg	expert, Statens folkhälsoinstitut
Sven Törnberg	verksamhetsutvecklare för screening, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland

Tony Holm	utvecklingsledare, Hälso- och sjukvårdsavdelningen, Västra Götalandsregionen
Ulrika von Döbeln	överläkare, verksamhetschef för Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS), Karolinska universitetssjukhuset

Indikatorgrupp 2014

Jan Adolfsson	projektledare, Statens beredning för medicinsk utvärdering
Sven Törnberg	docent, verksamhetsutvecklare för screening, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland

Bilaga 2. Indikatorer för att följa upp och utvärdera ett screeningprogram

Här presenteras indikatorer för att följa upp och utvärdera ett screeningprogram. Indikatorerna är generella och behöver anpassas efter varje screeningprogram. Indikatorerna ska utgå från Socialstyrelsens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram.

En uppföljning och utvärdering av ett screeningprogram bör omfatta följande:

- målgrupp för screeningprogrammet (antal deltagare)
- undersökningens förmåga att korrekt upptäcka det man letar efter (sensitivitet och specificitet)
- resultat av screeningprogrammet
- effekt av screeningprogrammet
- negativa effekter av screeningprogrammet.

Nedan ger Socialstyrelsen exempel på indikatorer som kan följas upp och utvärderas inom respektive område. Man kan behöva anpassa indikatorerna efter varje screeningprograms förutsättningar och intentioner. Ytterligare indikatorer kan också behövas, för att ett enskilt screeningprogram ska gå att följa upp på ett mer heltäckande sätt.

Målgrupp för screeningprogrammet

Effekten av ett screeningprogram beror på hur stor del av befolkningen som deltar. Därför är det viktigt att följa upp andelen deltagare. Man bör känna till målgruppens storlek, hur många som erbjuds att delta i screeningprogrammet inom ett visst beslutat tidsintervall och hur många som faktiskt deltog.

Exempel på indikatorer

- Antal i målpopulationen (antal personer i befolkningen, målgruppen) som screeningprogrammet riktar sig till.
- Andel personer som bjuds in till screeningprogrammet. I princip bör alla personer i målpopulationen bjudas in, utom de som aktivt avböjt att delta. All screeningverksamhet bygger på ett frivilligt deltagande.
- Andel deltagare i screeningprogrammet (antalet personer som deltog i screeningprogrammet i förhållande till målpopulationen).

Undersökningens förmåga att korrekt upptäcka det man letar efter

Screeningprogram består av en systematisk undersökning eller ett test för att upptäcka personer som kan komma att utveckla en sjukdom eller ett tillstånd som kan få allvarliga eller omfattande konsekvenser. Det är viktigt att följa upp undersökningens eller testets förmåga att upptäcka tillståndet eller sjukdomen.

Exempel på indikatorer

- Andel personer hos vilka tillståndet eller sjukdomen upptäckts genom screeningprogrammet (så kallad detektionsrat).
- Andel personer som måste ta ett nytt prov för att det första var otillräckligt för analys.
- Uppföljning av laboratoriets (eller motsvarande) kvalitet, det vill säga förmåga att korrekt analysera provet.
- Andel personer med positivt undersöknings- eller provresultat som remitterats vidare för ytterligare utredning för att avgöra om det finns risk för att utveckla en sjukdom eller en funktionsnedsättning.

Resultat av screeningprogrammet

Det bör finnas indikatorer som visar åtgärder som vidtagits som en följd av screeningprogrammet, exempelvis andelen personer som fått en medicinsk åtgärd. Indikatorer som följer upp detta är av stor relevans.

Effekt av screeningprogrammet

Alla rekommendationer om att införa ett screeningprogram som riktar sig till en viss del av befolkningen bygger på studier som visat på en viss förväntad effekt, till exempel minskat antal dödsfall, minskat insjuknande eller förbättrad funktionsförmåga. Det är dock ofta svårt att visa ett direkt samband mellan uppföljning av screeningprogrammet och effekter på befolkningsnivå.

Oftast kan flera av indikatorerna för uppföljning och utvärdering användas som surrogatmått. Det innebär att indikatorerna för uppföljning och utvärdering kan vara en indikation på att screeningprogrammet får den förväntade effekten i befolkningen. Man bör då jämföra uppföljningens resultat med resultaten från de studier som låg till grund för Socialstyrelsens rekommendation om screening. Det innebär att screeningprogrammet bör omfatta indikatorer som kan spegla förväntade effekter av programmet. Om inte den förväntade effekten uppnås bör huvudmannen se över om screeningprogrammet kan modifieras eller om det ska avbrytas.

Negativa effekter av screeningprogrammet

Undersökningar och tester upptäcker sällan alla fall av sjukdom. Dessutom kan ett screeningprogram upptäcka personer som vid ytterligare utredning visar sig ha en mycket liten risk för att utveckla sjukdomen eller funktionsnedsättningen.

Exempel på indikatorer

- Andel falskt positiva utredningar eller tester (för att bedöma screeningprogrammets specificitet, det vill säga dess förmåga att utesluta en diagnos eller motsvarande och identifiera en person som inte har sjukdomen eller funktionsnedsättningen).
- Andel falskt negativa resultat från utredningar eller tester (för att bedöma screeningprogrammets sensitivitet, det vill säga dess förmåga att upptäcka sjukdomen eller funktionsnedsättningen).
- Andel komplikationer i samband med undersökningen eller testet (alla allvarliga komplikationer som är en följd av screeningprogrammet bör följas upp).

Bilaga 3. Formulär för att ge förslag på screeningprogram

Har du förslag på ett screeningprogram som du vill att Socialstyrelsen bedömer? Vänligen fyll i alla uppgifter i detta formulär, så att vi får en överblick av förslaget.

Socialstyrelsen tar hänsyn till alla förslag som vi får in. Om förslaget leder till en utredning om screening kommer vi att ta fram ett underlag genom en gedigen arbetsprocess. Därefter ger vi en rekommendation om att hälso- och sjukvården bör, eller inte bör, erbjuda screening för det aktuella tillståndet.

Namn:
Kontaktuppgifter:
Datum:

Förslag på screeningprogram:

- Tillstånd:
- Population:
- Metod eller metoder:

Är screeningprogrammet nytt eller pågående?

Om screeningprogrammet är pågående, i vilka regioner pågår det?

Socialstyrelsen bedömer screeningprogram utifrån 15 kriterier som bör vara uppfyllda. Frågorna nedan är kopplade till dessa kriterier. Svara kortfattat på varje fråga.

1. Varför är tillståndet ett viktigt hälsoproblem?

2. Vad är känt om tillståndets naturalförlopp?

3. Har tillståndet en symtomfri fas som går att upptäcka? Hur lång brukar denna fas vara?

4. Vilken eller vilka lämpliga testmetoder finns för att upptäcka tillståndet?

5. Finns det åtgärder (behandling etc.) för tillståndet som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt? Beskriv dem.

6. Vad talar för att screeningprogrammet minskar dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättningar som orsakas av tillståndet?

7. Accepteras testmetoden och den fortsatta utredningen av tillståndet (för att ställa diagnos) oftast av den avsedda populationen?

8. Är åtgärderna (behandling etc.) som följer efter en diagnos klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen?

9. På vilket sätt överväger hälsovinsterna de negativa effekterna av screeningprogrammet?

Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv. Vilka etiska aspekter är viktiga att beakta för programmet?