



Nyföddhetsscreening med PKU-prov

screening, analys och biobank
– en nationell angelägenhet

INNEHÅLL

FÖRORD	3
.....	
NYFÖDDHETSSCREENING MED PKU-PROV	4
Precision och kvalitet	6
Långsiktig patientnytta	7
Hälsoekonomiska effekter	8
Vad händer med prov och data efter screeningen?	9
.....	
FRAMTID	10
.....	
ORGANISATION, REGELVERK OCH FINANSIERING	11
Regulatoriska förutsättningar	11
Process för utvidgning av screeningen	11
Finansiering	12
.....	
PKU-BIOBANKEN – EN UNIK RESURS I BEHOV AV MODERNISERING	13
.....	
SAMMANFATTNING	15
.....	
FÖRSLAG TILL ÅTGÄRDER	16
Förslag till åtgärder för nyföddhetsscreeningen	16
Förslag till åtgärder för PKU-biobanken	16

Förord

I den här rapporten beskriver *PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar* och *Biobank Sverige* nyföddhetsscreeningen med PKU-prov i Sverige, samt den unika PKU-biobanken. Detta är en verksamhet som är ovärderlig för såväl enskilda patienter och deras anhöriga som för medicinsk forskning och hälso- och sjukvård i stort. Den behöver dock stärkas för att nå sin fulla potential och säkra långsiktig hållbarhet i en snabbt föränderlig verklighet, vilket framgår av rapporten.

Rapporten är främst avsedd för regering, berörda departement och beslutsfattare med anknytning

till screeningverksamheten med PKU-prov men kan med fördel även läsas av den som vill veta mer om verksamheten överlag.

Medverkande vid framtagandet av rapporten var Lene Sörensen, Anna Wedell, Rolf Zetterström, Ulrika von Döbeln, Hasse Knutsson, Christian Bruzelius, Alexander Hertzberg, Elisabeth Norén, Elin Wallin och Sonja Eaker Fält.

Frågor om nyföddhetsscreening med PKU-prov eller PKU-biobanken kan skickas till pku.karolinska@regionstockholm.se.



”

Rapporten är främst avsedd för regering, berörda departement och beslutsfattare med anknytning till screeningverksamheten med PKU-prov

Nyföddhetsscreening med PKU-prov

Nyföddhetsscreening med PKU-prov utgör en nationellt samordnad sjukvård som erbjuds på samma villkor till alla barn i Sverige. Genom PKU-provet ges förutsättningar för jämlik livslång uppföljning och behandling av de patienter som identifieras i screeningen.

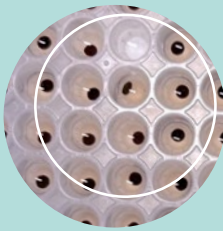
PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS), Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, är Sveriges centraliserade laboratorium för nyföddhetsscreening med blodprov. Provet tas på alla nyfödda i Sverige. Socialstyrelsen rekommenderar att provet även ska erbjudas alla tidigare icke screenade barn upp till åtta år. PKU-laboratoriet tar emot screeningprover för alla barn upp till 18 år. Provet används för att hitta och behandla sällsynta men allvarliga medfödda sjukdomar

innan barnet drabbas av permanenta skador eller dör. Några av sjukdomarna kan debutera och ge obotliga skador inom de två första levnadsveckorna. Namnet PKU kommer från fenylketonuri (den första sjukdomen som ingick i screeningen) som förkortas PKU utifrån den engelska stavningen av sjukdomen. Sedan starten 1965 har programmet successivt utvidgats och idag ingår 25 olika behandlingsbara sjukdomar.

Cirka ett av 1 100 nyfödda barn har en sjukdom som hittas med hjälp av PKU-provet. Utan nyföddhetsscreening är det oftast omöjligt att hitta dessa sjukdomar i tid – något som kan ha förödande konsekvenser för patienter och närstående.

” Namnet PKU kommer från fenylketonuri (den första sjukdomen som ingick i screeningen)





PROVTAGNING OCH TRANSPORT

- PKU-provet ska tas så snabbt som möjligt efter 48 timmar efter födseln.
- Cirka 115 000 nyfödda (under 30 dagar) och cirka 2 500 icke nyfödda (30 dagar till 18 år) tidigare ej screenade barn provtas årligen.
- För de nyfödda är det inget mätbart bortfall, antal screenade motsvarar födelsetalen.
- Provet skickas till PKU-laboratoriet i Stockholm samma dag med posten alternativt med särskild provtransport.



ANALYS OCH BIOBANKNING

- PKU-laboratoriet analyserar provet för 25 olika sällsynta sjukdomar.
- Målet är att analyserna ska vara klara inom en vecka från födseln.
- Efter analys sparas kvarvarande prov i PKU-biobanken. Där finns i dag cirka 4,7 miljoner prov, motsvarande nästan halva svenska befolkningen.



BEDÖMNING OCH "LARM"

- Läkare på PKU-laboratoriet bedömer analysresultaten.
- Om resultaten indikerar sjukdom rings ett så kallat "larm" direkt till läkare i behandlingsteam ute i landet.
- Om resultaten är normala skickas svar till provtagande enhet (inget svar skickas till familjen).



KONTROLL AV "LARM"

- Läkare i behandlingsteam ringer familjen och kallar in barnet för kontroll.
- Vid kontrollen tas dels ett nytt PKU-prov, dels diagnostiska prover (genetiska och/eller biokemiska) som kan bekräfta eller avfärda diagnosen.



DIAGNOS

- Om även diagnostiska prov visar på sjukdom fastställs diagnosen.
- Om diagnostiska prov är negativa var det ett så kallat "falsk larm", barnet visade sig alltså vara friskt.
- Träffsäkerheten i screeningen varierar mellan olika sjukdomar. För hela screeningen sammantaget är det så kallade positiva prediktiva värdet, PPV, cirka 40%. Det innebär att för varje 100 barn som får ett positivt screeningresultat har i genomsnitt lite mer än en tredjedel en sjukdom, resten är friska.



UPPFÖLJNING

- Patienten följs genom hela livet genom kontakt med behandlingsteam och vård på hemorten.
- Patienter med kongenital hypotyreos, KH, följs i dagsläget inte i register.
- Patienten följs även i register (RMMS, PIDcare, CAH register)



Precision och kvalitet

PKU-provet är ett skolboksexempel på verksamhet för god och jämlik hälsa. Provet erbjuds på lika villkor, med samma höga kvalitet, till alla familjer i Sverige som får barn oavsett bostadsort, socioekonomisk ställning, etnisk tillhörighet, ålder, funktionsvariation, utbildning, kön, genus, könsidentitet, sexuell läggning, religion eller annan trosuppfattning.

Målet med nyföddhetsscreeningen är att tidigt upptäcka varje barn med någon av sjukdomarna som ingår i screeningen, och att minimera antalet friska barn som kallas in för vidare kontroller i onödan. Detta är en svår balansgång som ställer stora krav på uppföljning och ett kontinuerligt kvalitetsarbete.

PKU-laboratoriet följer kontinuerligt sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde (PPV) för de olika sjukdomarna. Det är avgörande att kontinuerligt säkerställa en hög kvalitet och precision eftersom varje falskt larm både kan skapa stark oro i berörda familjer och leder till onödiga vårdkostnader. Exempel på kvalitets-säkrande åtgärder i screeningverksamheten är införandet av andralinjesanalyser på befintligt prov som redan finns på laboratoriet. Genom att lägga till en, ofta mer arbetskrävande och kostsam, analys på enbart de prov som i den första och enklare screeninganalysen visade onormala värden kan laboratoriet avfärda sjukdom utan att behöva kalla in barnet för ytterligare kontroll och diagnostisk provtagning.

Vid varje utökning av programmet med nya sjukdomar är kunskapen om förekomst av den aktuella sjukdomen och optimala larmgränser ännu inte fullständig. Detta ställer extra stora krav på screeningverksamhetens arbete med utvärdering inklusive uppföljning av återkallade barn för att vid behov justera larmgränser och processer. Med larmgränser avses gränsvärden för analysresultat som innebär att ett barn "larmas", det vill säga att man efter screeninganalyserna misstänker att barnet har en sjukdom och kallar in det för ytterligare kontroller.

SJUKDOMAR SOM INGÅR I SCREENINGEN

Vid starten (år 1965) omfattade PKU-screeningen enbart den medfödda ämnesomsättningssjukdomen fenyylketonuri (PKU). I dag (våren 2023) ingår 25 sjukdomar, från olika sjukdomsgrupper, i screeningprogrammet. Inom parentes anges året då sjukdomen lades till i screeningen. För mer utförlig information om sjukdomarna se www.karolinska.se/pku

- Fenyylketonuri (1965)
- Galaktosemi (1967)
- Kongenital hypotyreos (1980)
- Kongenital binjurebarkshyperplasi (1986)
- Biotinidasbrist (2002)
- Arginasbrist (2010)
- Argininosuccinatlyasbrist (2010)
- Betaketotiolasbrist (2010)
- Citrullinemi typ 1 (2010)
- CPT 1-brist – Fel i karnitincykeln beståndsdelar (2010)
- CACT-brist – Fel i karnitincykeln beståndsdelar (2010)
- CPT 2-brist – Fel i karnitincykeln beståndsdelar (2010)
- Glutarsyrauri typ 1 (2010)
- Homocystinuri (2010)
- Isovaleriansyrauri (2010)
- LCHAD-brist och andra defekter i det trifunktionella proteinet (2010)
- Maple syrup urine disease (2010)
- MCAD-brist (2010)
- Metylmalonsyrauri (2010)
- MAD-brist eller glutarsyrauri typ 2 (2010)
- Primär karnitinbrist (2010)
- Propionsyrauri (2010)
- Tyrosinemi typ 1 (2010)
- VLCAD-brist (2010)
- Svår kombinerad immunbrist – SCID (2019)
- Spinal muskelatrofi (rekommenderas 2023)

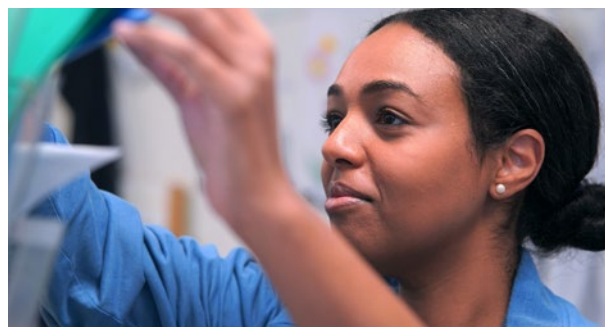
PKU-laboratoriet ingår i Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) vid Karolinska Universitetssjukhuset. Vid CMMS arbetar specialister i klinisk kemi och klinisk genetik tätt tillsammans med barnläkare, endokrinologer och neurologer. Det integrerade, multidisciplinära arbetssättet möjliggör en snabb tolkning av

laboratorieresultat i relation till den kliniska helhetsbilden, och en snabb omsättning i individualiserad behandling och uppföljning. Sverige är ett av få länder med en nationell nyföddhetsscreening centraliserad till en verksamhet som på detta sätt även inkluderar kompetens kring riktad diagnostik och uppföljning. Verksamheten är känd för att hålla hög kvalitet. Konkreta jämförelser med andra länder är dock svåra att göra då det idag saknas en internationell standard för kvalitetsmått och klassificering av barn som fångas upp genom programmet. Ett internationellt arbete, där PKU-laboratoriet deltar aktivt, pågår för att harmonisera dessa kvalitetsmått och terminologi.

När nya behandlingar för tidigare icke behandlingsbara sjukdomar blir tillgängliga ökar också möjligheter för utvidgning av screeningen. Dessa möjligheter och efterföljande förväntningar är en stor utmaning för verksamheten om lämpliga screeningmetoder saknas. Då krävs ett omfattande arbete både gällande metodutveckling, kvalitetssäkrande åtgärder och att hitta rätt nivåer som visar på avvikelser och därmed leder till att familjer kontaktas för uppföljande diagnostisk provtagning. En utvidgning utan rätt resurser och insatser skulle medföra lägre kvalitet och precision, och därmed ökat antal falska eller osäkra larm. Det skulle kunna leda till ett minskat förtroende för verksamheten med risk att man avstår från att låta sitt barn genomgå PKU-provtagning.

Långsiktig patientnytta

Uppföljning av de patienter som hittas via PKU-provet är en förutsättning för screeningprogrammets framgång.



Det är av stor vikt att följa kvaliteten och utvärdera screeningens prestanda för varje sjukdom som ingår i nyföddhetsscreeningen, med tanke på den expansion av verksamheten som förväntas i framtiden.

De barn som identifieras i screeningen följs upp genom det nationella kvalitetsregistret för medfödda metabola sjukdomar (RMMS), immunbristregistret (PIDcare), samt CAH-registret. I dagsläget saknas register för uppföljning av patienter med kongenital hypotyreos, KH.

Alla metabola behandlingscentra i Sverige medverkar med data till RMMS och kan använda ett till RMMS kopplat beslutsstöd i mötet med den enskilde patienten. Till

RMMS finns även en särskild patientportal där patienten själv kan ta del av sina laboratorievärden samt fylla i olika typer av enkäter för livskvalitet och hur det fungerar att leva med sin sjukdom.

Det sparade PKU-provet kan även vara av stort värde för enskilda patienter senare i livet.

” När nya behandlingar för tidigare icke behandlingsbara sjukdomar blir tillgängliga ökar också möjligheter för utvidgning av screeningen

PKU-screeningen i siffror

Nyföddhetsscreening med PKU-prov startar i Sverige:	1965
Antal diagnoser som ingår i screeningprogrammet (2022):	25, den senaste sjukdomen, svår kombinerad immunbrist (SCID), tillkom 2019. Fler sjukdomar står på kö
Så många barn provtas årligen:	Cirka 115 000 (>99,9 % av alla födda)
Antal prov som kommer in varje dag:	Cirka 500 prov
Antal barn som har fått diagnos tack vare screeningen sedan start:	Cirka 2 500 barn
Så många prov finns sparade i PKU-biobanken:	Cirka 5 miljoner prov, motsvarande nästan halva Sveriges befolkning
Så många barn får en diagnos:	Cirka ett av 1 100 nyfödda barn har en sjukdom som har hittats med PKU-provet, eller drygt 100 barn om året i Sverige

Ett exempel är att provet kan användas för att i efterhand påvisa skadliga infektioner som en person haft under fostertiden, som exempelvis CMV-infektion. De flesta människor smittas av CMV (cytomegalovirus) under barndomen och det passerar förbi som en vanlig infektion med feber eller utan märkbara symtom. Smittas fostret via mamman under graviditeten kan det däremot skadas med dövhet och försenad utveckling som resultat. När ett barn vid något eller några års ålder visar sig ha en oklar hörselnedsättning som skulle kunna vara orsakad av en medfödd CMV-infektion tas barnets sparade PKU-prov fram för analys. Om provet innehåller DNA från viruset har man fått en förklaring till barnets tillstånd och kan avsluta vidare utredning.

Vid oklar död eller andra oklara komplicerade sjukdomstillstånd, till exempel plötslig hjärtdöd, kan PKU-prov också vara en värdefull resurs för att ställa diagnos om annat material saknas.

Hälsoekonomiska effekter

De data som finns visar att screeningverksamheten både sparar mycket mänskligt lidande och genererar många friska år, samt att den minskar samhällets kostnader för behandling av sjukdomarna och för omsorg av drabbade individer.

Sedan Socialstyrelsens process för införande av allmän screening infördes 2014, görs hälsoekonomiska analyser vid varje ställningstagande till utvidgning av screening-programmet med nya sjukdomar. Endast i samband med den senaste utvidgningen, med sjukdomen SCID 2019, har en sjukdom införts i programmet efter en sådan analys. SCID behandlas med hematologisk stamcellstransplantation. Enligt analysen genererar screening för SCID varje år ca 23 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), till en kostnad av omkring 370 tkr per QALY.

QALY

QALY, Kvalitetsjusterade levnadsår (efter engelskans quality-adjusted life years), är ett mått som används för att väga olika medicinska insatser mot varandra. Konceptet bygger på att man inte enbart tar hänsyn till hur många år extra som olika medicinska insatser kan ge utan också till kvalitén på dessa år. QALY räknas ut genom att patientens hälsa / funktionsnivå skattas. En fullt frisk person anses ha värdet 1 och en död har värdet 0. Ett år i full hälsa motsvarar 1 QALY. Vid bedömning av nya behandlingar brukar samhällets betalningsvilja anges till ca 1 MSEK/QALY, när det gäller sällsynta sjukdomstillstånd brukar denna siffra dubblas.

Screening för de övriga 24 sjukdomarna infördes däremot utan föregående hälsoekonomisk analys. Avsaknad av denna bakgrundsinformation försvårar bedömningar av värdet av nyföddhetsscreeningen. En hälsoekonomisk studie av två av de första sjukdomarna, fenyylketonuri (PKU) och kongenital hypotyreos (KH) har därför nyligen utförts. Dessa två sjukdomar har det gemensamt att de utan behandling leder till svår intellektuell funktionsnedsättning med stora kostnader för samhället, till stor del inom den kommunala omsorgen. Behandlingen består av specialkost respektive hormonsubstitution. Analysen gjordes med ett helhetsperspektiv, inkluderande kostnader som uppstår såväl inom hälso- och sjukvården som inom den kommunala omsorgen, samt till följd av produktionsbortfall och med ett livslångt (80-årigt) perspektiv.

Typ av tillgång	Kostnader (PKU+KH) SEK		Kostnadseffekter SEK		Hälsoeffekter QALY	
	Ingen screening	Screening PKU + KH	Screening PKU vs Ingen screening	Screening PKU+KH vs Ingen screening	Screening PKU vs Ingen screening	Screening PKU+KH vs Ingen screening
Hälso- och sjukvård	102 200 000	94 300 000	45 700 000	-7 900 000		
Kommunal omsorg	533 900 000	3 900 000	-117 100 000	-529 900 000		
Produktionsbortfall	165 700 000	1 500 000	-32 800 000	-164 800 000		
Totalt	801 900 000	99 700 000	-104 200 000	-702 600 000	84	351

Tabell 1. Årlig ackumulerad samhällskostnad (livsperspektiv) för PKU och KH med och utan screening, samt hälsovinster med screening. Per 115 000 screenade barn. (Kajsa Appelberg, Lene Sörensen, Rolf Zetterström, Martin Henriksson, Anna Wedell, Lars-Åke Levin. Cost-effectiveness of newborn screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism, The Journal of Pediatrics, in press.)



Analyserna visade att screening för dessa två sjukdomar sammantaget sparar ca 700 Mkr för samhället varje år, samtidigt som 351 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) genereras (Tabell 1).

Motsvarande analyser planeras för de 22 sjukdomarna i screeningprogrammet där hälsoekonomisk analys ännu inte gjorts. Sjukdomarna är sinsemellan mycket olika, en del kräver avancerad sjukhusvård och dyra behandlingar. Det är därför viktigt att se värdet av programmet som helhet när man framtidsäkrar verksamheten och successivt lägger till nya sjukdomar.

Vad händer med prov och data efter screeningen?

Efter att screeninganalyserna är klara sparas kvarvarande provmaterial i den så kallade PKU-biobanken. PKU-prov finns bevarade från barn födda fr.o.m. 1 januari 1975. Provet sparas dels för att kunna omanalysera det för kvalitetskontroll och för diagnostik, dels för metodutveckling. Utvecklingen av nya behandlingar innebär att allt fler sjukdomar kan behandlas tidigt i livet för att undvika svåra symtom eller tidig död. Kontinuerlig metodutveckling behövs för att möjliggöra att fler sjukdomar kan inkluderas i screeningprogrammet. För detta utgör de bevarade PKU-proven en nödvändig resurs.

Bevarade prov är även en viktig resurs för etikgodkänd forskning. Blodprovet är unikt då det både återspeglar barnets egen biologi och olika omgivningsfaktorer under fosterlivet. Det kan alltså inte ersättas med ett nytt prov på samma individ taget vid ett senare tillfälle. PKU-biobanken ger vården och den medicinska forskningen

” Analyserna visade att screening för dessa två sjukdomar sammantaget sparar ca 700 Mkr för samhället varje år

unika möjligheter att tidigt utreda och skapa kunskap för att förstå och förebygga sjukdomar som drabbar barn och unga vuxna. PKU-biobanken är dessutom en av få tillgängliga provsamlingar för forskning om sjukdomar hos barn.

I biobanken finns i dag cirka 4,7 miljoner prov från 1975 och framåt, vilket motsvarar nästan halva Sveriges befolkning.

Förutom de fysiska proven finns även remisserna för varje provgivare sparade. Vilka uppgifter som får lov att sparas regleras i Biobankslagen.

I november 2005 infördes ett datasystem som innebär att alla remissuppgifter från och med det datumet har sparats digitalt. Digitala data gör att det är lättare att hitta numret på ett specifikt prov för att sedan leta fram provet i biobanken. Dessutom är digitala data säkrare då det finns backup. Ett digitaliseringsprojekt finansierat av Vinnova pågår för att konvertera de cirka tre miljoner äldre pappersremisserna, från 1975-2005, till digitalt format. Detta kommer både att kraftigt öka användbarheten av äldre prov i biobanken och säkra att kopplingen mellan provgivare och prov finns kvar även i framtiden.

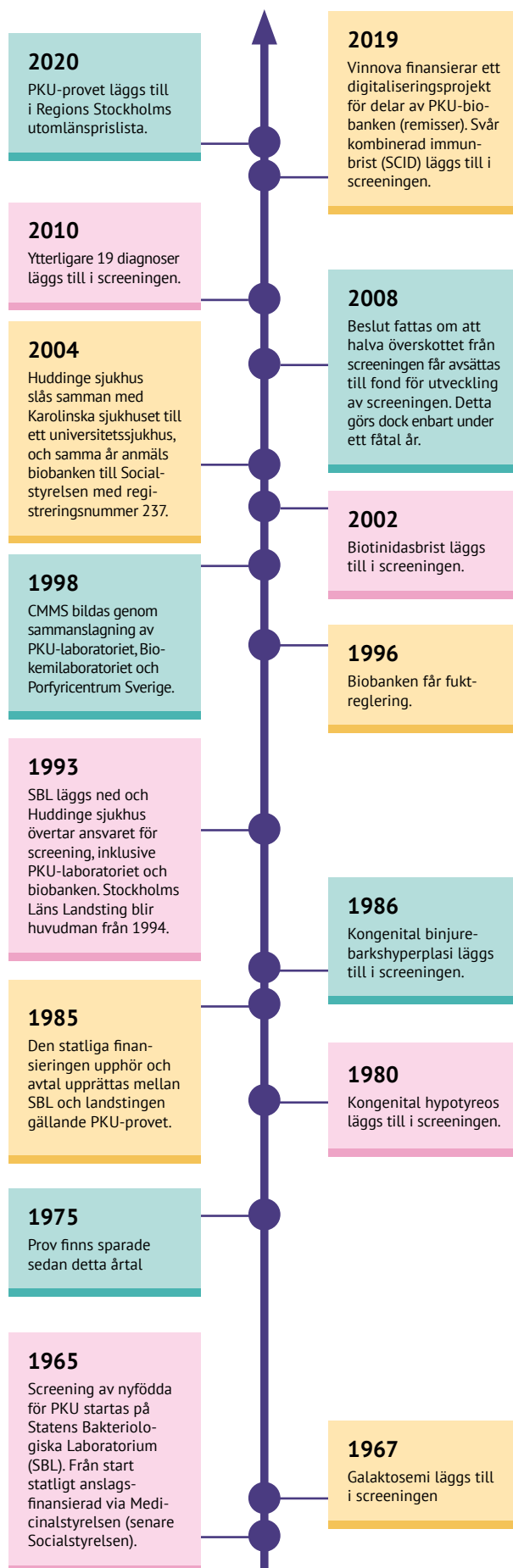
Framtid

Vi behöver vara förberedda på framtiden – om vi ska kunna förebygga lidande i takt med att kunskapen och möjligheterna till detta ökar.

Utvecklingen inom diagnostik och behandling av sällsynta sjukdomar är dramatisk, något som får direkta konsekvenser för nyföddhetsscreeningens framtid. 2010 utvidgades programmet från 5 till 24 sjukdomar i ett enda steg, tack vare tekniksprång inom tandem-masspektrometri vilket möjliggjorde samtidig mätning av en stor mängd metaboliter i mycket små provmängder. Motsvarande tekniksprång sker nu inom andra områden, exempelvis genomiken. Mycket utveckling återstår för att anpassa dessa nya metoder så de möter de mycket högt ställda krav på precision och kvalitet som krävs för nyföddhetsscreening, och p.g.a. genombrott på behandlingssidan ökar förväntningarna på screening-verksamheten. Verksamheten måste vara redo att ta tillvara på denna utveckling.

På behandlingssidan pågår en revolution i form av bland annat genterapier, antisense/oligoterapier, cellterapier och genomeditering, som nu är på väg inom allt fler områden och som för första gången till och med ibland kan bota tidigare icke behandlingsbara sjukdomar.

” Utvecklingen inom diagnostik och behandling av sällsynta sjukdomar är dramatisk



Organisation, regelverk och finansiering

Regulatoriska förutsättningar

Screening med PKU-prov är centraliserad till en plats i landet: PKU-laboratoriet vid Centum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS), Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm. Området är föremål för nationell högspecialiserad vård (NHV), där det har beslutats att en NHV-enhet i Sverige ska tilldelas tillstånd för nyföddhets-screening med blodprov. Region Stockholm tilldelades i mars 2023 tillstånd att fortsätta att bedriva landets enda nyföddhetsscreening med blodprov.

I lag (SFS2002:297*) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) regleras att andra vårdgivare är skyldiga, om samtycke till provtagning finns från vårdnadshavare, att lämna ut PKU-prov för analys och förvaring i PKU-biobanken.

Enligt lag (SFS 2006:351) om genetisk integritet m.m. krävs skriftligt samtycke för allmän hälsoundersökning (screening) för ärftliga sjukdomar. Undantag görs dock för nyföddhetsscreening med PKU-prov, där samtycke istället regleras i biobankslagen. Nyföddhetsscreening med PKU-prov kräver därför inget skriftligt samtycke.

*En ny biobankslag och en ny biobanksförordning träder i kraft 2023-07-01.

För att kontinuerligt säkerställa en hög kvalitet och precision krävs uppföljningsdata för barn som identifieras i screeningen. Enligt biobankslagen har vårdgivare skyldighet att lämna sådana uppgifter till PKU-laboratoriet.

Region Stockholm är huvudman för PKU-biobanken där proven sedan sparas. I biobankslagen regleras att regeringen ska bestämma vilken vårdgivare som får samla in, förvara, registrera, analysera och på annat sätt förfoga över prov från nyfödda barn i PKU-biobanken, och genom Förordning (SFS 2002:746) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. regleras att det ska vara Region Stockholm.

Process för utvidgning av screeningen

Socialstyrelsen har uppdraget att ta fram rekommendationer om nationella screeningprogram. Här ingår att ta fram rekommendationer om vilka sjukdomar som bör

KRITERIER FÖR SCREENING

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem
2. Tillståndets naturlförlopp ska vara känt
3. Tillståndet ska ha en symptomfri fas som ska gå att upptäcka
4. Det ska finnas en lämplig testmetod
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt
6. Screeningen ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning orsakad av tillståndet
7. Testmetoden och den fortsatta utredningen ska accepteras av den avsedda populationen
8. Åtgärderna vid tillståndet ska vara klarlagda och acceptabla för den avsedda populationen
9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet
10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv
11. Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig i relation till behovet
12. Informationen till deltagarna i screeningprogrammet ska ha värderats
13. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts
14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats
15. Det ska finnas en plan för att utvärdera screeningprogrammets effekter

ingå i det nationella nyföddhetscreeningprogrammet. Syftet med rekommendationerna är att nå nationell samordning kring screening och skapa förutsättningar för en jämlik vård. För bedömningarna används sedan 2014 en modell där en rad kriterier beaktas. Socialstyrelsen utreder om sjukdomen ska rekommenderas ingå i det nationella screeningprogrammet eller ej. Svår kombinerad immunbrist (SCID) rekommenderades att läggas till screeningprogrammet för nyfödda år 2019 och sedan 5/8 2019 ingår den i PKU-provet. Även de sedan tidigare ingående 24 sjukdomarna genomgick denna process retroaktivt, förutom hälsoekonomiska analyser som ansågs alltför komplicerade att genomföra eftersom screeningen har pågått under så lång tid. Socialstyrelsen rekommenderade att de 24 sjukdomarna fortsatt skulle ingå i screeningprogrammet.

Rekommendationerna gällande vilka sjukdomar som ska ingå i nyföddhetscreeningen innebär alltså att hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för (idag) 25 medfödda sjukdomar med PKU-provet. Att det endast är en rekommendation innebär att regionerna och PKU-verksamheten inte har möjlighet att få statlig finansiering enligt kommunala finansieringsprincipen. Innebörderna av denna princip är att kommuner och regioner inte ska behöva höja skatten eller prioritera om annan verksamhet för att finansiera nya ålägganden från staten.

När rekommendation kommer bör den nya sjukdomen införas omedelbart i det nationella screeningprogrammet. Detta för att undvika svår sjukdom eller död hos barn vars sjukdom skulle kunnat undvikas eller lindras. Att vänta in finansiering är inte ett alternativ, finansieringen för metodutveckling och färdigställandet av arbetet på

PKU-laboratoriet för att inkludera en ny sjukdom måste redan vara klart när detta inträffar.

Inkludering av nya sjukdomar i screeningprogrammet innebär en kostnad för metodutveckling vid PKU-verksamheten (laboratoriet och PKU-biobanken) omfattande både personal och utrustning. I vissa fall behövs dessutom utökad lokalyta. Kostnaden för analys av PKU-provet ökar också vilket innebär att prissättningen för screeningen behöver justeras när det tillkommer nya sjukdomar.

Finansiering

Finansieringen av PKU-verksamheten hanteras enligt bestämmelserna i kap 5 Medicinsk service i riksavtalet för utomlänsvård när barn föds utanför Region Stockholm. Riksavtalet gäller för hela landet och det har godkänts av samtliga regioner.

Av riksavtalet framgår att den region där en invånare är bosatt (folkbokförd) lämnar en skälig ersättning till en vårdregion för tjänster, som t.ex. medicinsk service. Beslut om nivån på den skäliga ersättningen fattas av vårdregionen tillsammans med alla övriga regioner inom respektive samverkansregion, efter en gemensam beredning. Dessa beslut utgår bl.a. från en bedömning av vad skälighet i det enskilda fallet fordrar. Besluten publiceras i en regional prislista.

I riksavtalet regleras att en huvudprincip är att en invånares hemregion ska faktureras och inte enskilda organisatoriska enheter. Om en region önskar att fakturorna ska skickas vidare i organisationen behövs särskild överenskommelse.



PKU-biobanken – en unik resurs i behov av modernisering

Den svenska PKU-biobanken är unik gällande både antal individer och hur långt tillbaka prov finns sparade från. Den är dock ålderdomlig gällande system för lagring av prov och data och det kan ta upp emot en timme att leta fram ett enda prov. Det finns heller inte någon dedikerad budget eller personalresurs vid PKU-biobanken för biobanksarbete i relation till forskning. Detta sammantaget gör att effektiva och storskaliga uttag från PKU-biobanken inte är möjliga i dag. Användning av prov från PKU-biobanken för forskning är därmed begränsad, och bygger på att forskargrupperna själva står för en del av arbetet. Sedan 2010 har tretton forskargrupper fått

godkännande att använda prov från biobanken (sju från Stockholm, en från Göteborg, en från Umeå, två från Uppsala och två från Lund).

En jämförelse med Danmarks Nationale Biobank – den danska motsvarigheten till PKU-biobanken i Sverige – illustrerar hur satsningar på teknisk och administrativ infrastruktur gör skillnad för forskning och förvaltning.



	Sverige (data från 2022)	Danmark (data från 2018)
Sparat prov sedan:	1975	1982
Antal sparade prov:	Prov från 4,7 miljoner individer	Prov från 2 miljoner individer
Antal analyser:	Circa 115 000 prov/år	60 000–65 000 prov/år
Befolkning:	10 miljoner	5 miljoner
Faciliteter:	Ingen dedikerad arbetsyta på lab för biobankning.	Stor lokalyta i samma lokaler som Danmarks Nationale biobank på Statens Serum Institut (SSI) i Köpenhamn.
Antal anställda på lab som arbetar med PKU-biobankning:	Inga som specifikt jobbar med biobankning. Antal som jobbar på lab med analyser: 10 st	9 personer totalt på lab. 4 på masspec, 4 på assays och 1 på genetik. 3 personer arbetar samtidigt i skift även på lördagar.
IT-support:	Ingen dedikerad resurs	1-2 personer vid behov
Digitaliserade remisser:	Digitaliserade sedan 1996. Digitalisering pågår av äldre remisser (1975–1995)	1982 (alla provdata är digitaliserade).
Förvaring:	Helt manuell kylförvaring.	Alla prov sedan 2009 förvaras i en helautomatiserad frys.
Forskarservice administrativ mot kunder:	Väldigt begränsat och i mån av tid och personal.	3 anställda på sekretariatet för hjälp med bl.a. uttagsförfrågningar, avtal etc.
Forskarservice på lab:	Väldigt begränsat och i mån av tid och personal.	Utbyggd och väl fungerande forskarservice. PKU-prov lämnar aldrig byggnaden, därför erbjuds t.ex. extrahering av DNA samt olika analyser som NGS, SNP som en service. Forskarservice arbetar även mot Biobanken /SSI.
Biobankskommitté som bl.a. tar beslut om uttag från forskare:	Finns ej	Har en etablerad kommitté där bl.a. chef för PKU registret, direktören för SSI, jurist och representanter från Sundhetsstyrelsen (motsvarande Socialstyrelsen i Sverige) ingår.
Finansiering:	Biobankningen finansieras enbart från intäkterna från varje vårdgivare.	Novo Nordisk Foundation har finansierat uppbyggnad av lokaler och drift (2020) av den nationella biobanken. Därefter ska driften övertas av en nationell finansiering.

	Sverige (data från 2022)	Danmark (data från 2018)
Extern sökbar databas:	Finns ej	En nationell publik söktjänst (www.biobanks.dk), där det går att selektera prov efter bl.a. vissa diagnoser. Helt anonymiserad.
Återföring av data:	Finns ej	Har hyrt in sig på Danmarks tekniska universitets (DTU) superserver där återförda data kommer att förvaras nationellt. Forskaren kan analysera sina resultat mot servern och kan även beställa olika analysprogram som DTU installerar. Dock sker all analys på denna dator, ej forskarens egen.
Provtransport:	Har ingen egen speditiönsfirma. Förlitar sig helt på posten och sjukhusegna provtransporter	Har egen speditiönsfirma som hämtar PKU-prov varje dag (inkl. lördag) från de 8 stora sjukhusen i Danmark. Mindre sjukhus lämnar prov till de större för upphämtning.
Spårbarhet vid uttag av prov:	Manuella rutiner (loggböcker och inmatning i databasen).	Automatiserad process.
Antal forskningsprojekt (totalt, externa, interna, samarbeten):	Max en handfull per år, beroende på begränsad möjlighet till service. Under 2022 har 5 forskargrupper fått tillgång till PKU-prov.	Inga externa projekt. Samtliga projekt är samarbetsprojekt inom SSI. Ca 20 projekt/år.
Antal prov per forskningsprojekt:	Vanligen ca 50–200 st prov per forskningsprojekt.	Vanligen ca 10 000–80 000 prov per forskningsprojekt.
Andel använda prov för forskning:	Ca 0,4% av alla prov i PKU-biobanken har någon gång använts för forskningsstudier (estimat från 2022).	Ca 37,5 % av alla prov i den Danska PKU-provsamlingen har någon gång använts i forskningsstudier (estimat från 2018).

Tabellen visar en jämförelse med Danmarks Nationale Biobank – den danska motsvarigheten till PKU-biobanken i Sverige.





Sammanfattning

Nyföddhetsscreening med PKU-prov minskar dödlighet, sjuklighet och funktionsnedsättning. Genom behandling innan debut undviker/minskar man risken för symtom och bestående skador och för flera sjukdomar också sjukdomsrelaterad död.

För att kunna fortsätta att erbjuda Sveriges befolkning en nyföddhetsscreening i internationell toppklass och med samma höga kvalitet som idag behöver det nationella uppdraget till PKU-laboratoriet tydliggöras och en ekonomisk buffert etableras för att ny screening skyndsamt ska kunna införas när rekommendationer blir utfärdade. Önskvärt är också att staten tar ett delat ansvar för finansieringen.

Sammanfattningsvis konstaterar denna rapport att:

- Nyföddhetsscreening med PKU-prov erbjuds alla barn i Sverige, bortfallet är inte mätbart.
- PKU-laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset är Sveriges centraliserade laboratorium för nyföddhetsscreening med blodprov.
- Genom screeningen med PKU-prov hittas och behandlas sällsynta men allvarliga medfödda sjukdomar innan barnet drabbas av permanenta skador eller avlider.
- De sjukdomar som ingår i screeningprogrammet har en symtomfri fas som går att upptäcka genom PKU-provet.
- Idag ingår 25 olika sjukdomar i screeningprogrammet och ca 100 barn med någon av sjukdomarna hittas varje år.
- Barn som identifieras i screeningen följs upp genom nationella kvalitetsregister.
- Kvarvarande provmaterial sparas i PKU-biobanken för att kunna analyseras igen, för kvalitetskontroll och diagnostik, samt för metodutveckling och etikgodkänd forskning. Blodprovet är unikt då det både återspeglar barnets egen biologi och olika omgivningsfaktorer under fosterlivet.
- I PKU-biobanken finns i dag (år 2022) cirka 4,7 miljoner prov från 1975 och framåt, vilket motsvarar nästan halva Sveriges befolkning.
- PKU-laboratoriet följer kontinuerligt kvalitetsparametrar för att säkerställa hög precision för varje sjukdom som ingår i screeningprogrammet. PKU-laboratoriet deltar aktivt i ett internationellt arbete för att harmonisera dessa parametrar.
- Screening för de 24 först införda sjukdomarna skedde utan en föregående hälsoekonomisk analys. Analys initierad av PKU-laboratoriet för två av sjukdomarna (PKU och kongenital hypotyreos) har visat att screeningen varje år sparar samhället 700 Mkr för dessa två sjukdomar, huvudsakligen tack vare minskade omsorgskostnader.
- Genombrott i utveckling av behandlingar för sällsynta sjukdomar ökar förväntningarna på screeningverksamheten och en kraftig expansion kan förväntas i framtiden.
- Socialstyrelsen tar fram rekommendationer om vilka sjukdomar som ska ingå i nyföddhets-screeningprogrammet enligt en definierad process.
- Finansieringen av PKU-provet hanteras enligt bestämmelserna i riksavtalet för utomlänsvård när barn föds utanför Region Stockholm. Beslut om nivån på ersättningen fattas av Samverkansnämnden Stockholm-Gotland.

Förslag till åtgärder

Förslag till åtgärder för nyföddhets-screeningen

För att kunna fortsätta att erbjuda Sveriges befolkning en nyföddhetsscreening i internationell toppklass och med samma höga kvalitet som idag, och med beaktande av den snabba utvecklingen som pågår inom diagnostik och behandling av sällsynta sjukdomar, har följande behov identifierats:

- Tydliggör det nationella uppdraget till PKU-laboratoriet vid CMMS, Karolinska Universitetssjukhuset.
- Säkerställ att PKU-verksamheten har en ekonomisk buffert och förutsättningar för att skyndsamt ställa om verksamheten vid behov och när Socialstyrelsen rekommenderar utvidgning av screeningprogrammet. I dag måste detta hanteras inom ramen för redan lagd budget.
- Säkra långsiktig finansiering. Staten behöver bidra till finansiering av den kontinuerliga metodutveckling som är nödvändig vid utvidgning av screeningprogrammet:
 - » Nyföddhetsscreeningen bör sättas i relation till annan nationell screening där statlig finansiering ingår, såsom mammografi och screening för livmoderhalscancer.
 - » Frågan kan också utredas i relation till motsvarande diskussioner om nationell finansiering och nya betalningsmodeller för sällsynta läkemedel, eftersom dessa är drivande för den framtida utvidgningen av screeningprogrammet.



Förslag till åtgärder för PKU-biobanken

Biobank Sverige och PKU-biobanken tog 2019 tillsammans fram en rapport "PKU-biobanken, En nationell resurs för hälsa för att diagnostisera, förstå, förebygga och lindra sjukdomar" där vi i detalj beskriver behov och föreslagna åtgärder för att modernisera och säkra PKU-biobanken för framtiden. Förslagen formulerades som tre distinkta steg:

1. Digitalisering av provinformation som tidigare enbart funnits på papper (1975–2005).
2. Inrättande av automatiserade fryslager och förstärkt forskarservice.
3. Analys av prov på plats och utlämnande av data i stället för prov, med målsättningen att fler forskargrupper kan få tillgång till samma data vilket minskar åtgången av det begränsade provmaterialet.

” för att PKU-biobanken ska uppnå sin fulla potential behövs även en större satsning på biobanksinfrastrukturen

Det första steget är på god väg genom ett pågående digitaliseringsprojekt med stöd av Vinnova. Hittills har provinformation mellan 1996 och 2005 digitaliserats, vilket redan gett positiva effekter på vilka projekt som är möjliga att genomföra. Steg två och tre är ännu inte påbörjade men för att PKU-biobanken ska uppnå sin fulla potential behövs även en större satsning på biobanksinfrastrukturen, vilket omfattar samtliga ovan nämnda steg.

