

Screening för spinal muskelatrofi (SMA)

Rekommendation om att införa
ett screeningprogram
Slutversion

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 2023-8-8692
Publicerad www.socialstyrelsen.se, augusti 2023

Förord

I denna rapport presenterar Socialstyrelsen en rekommendation till hälso- och sjukvården om att införa ett nationellt screeningprogram för spinal muskelatrofi (SMA). Syftet med screening för SMA är att möjliggöra tidig upptäckt och behandling. Rekommendationen riktar sig till dig som beslutar om utbud och resurser i hälso- och sjukvården, och till dig som arbetar med screening.

Socialstyrelsens rekommendationer om screeningprogram utgår från myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram.

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

Projektledare för utredningen har varit Mina Abbasi 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 arbetet med stort kunnande och engagemang.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Om screeningrapporten	8
Vad är screening?	8
Socialstyrelsens uppdrag	9
Rapporten vänder sig till chefer och beslutsfattare	9
Koppling till FN:s Agenda 2030.....	9
Om sjukdomen SMA.....	10
Genetiska förändringar orsakar sjukdomen	10
Olika typer av SMA.....	10
Förekomst.....	11
Klinisk diagnos	12
Genetisk vägledning	12
Behandling.....	13
Nationell högspecialiserade vårdenheter	13
Nyföddhetscreening i övriga världen	13
Utreda scenarier för ett screeningprogram för SMA.....	14
Rekommendation om att erbjuda screening	15
Motivering till rekommendationen	15
Bedömning av screeningprogrammet enligt Socialstyrelsens kriterier	17
Sakkunniggruppens bedömning av Scenario 2	17
Sakkunniggruppens bedömning av Scenario 1	18
Screeningrådets helhetsbedömning	19
Beskrivning av de bedömda scenarierna i screeningprogrammet	20
Alla erbjuds screening	21
Referenser	22
Projektorganisation.....	23
Medicinska experter	23
Vetenskapligt underlag framtaget av SBU.....	23
Etiskt underlag	23
Hälsoekonomiskt underlag	23
Sakkunniggrupp	24
Nationellt screeningråd.....	24
Medverkande Socialstyrelsen	25
Tillhörande dokument som publiceras på webben	26

Sammanfattning

Socialstyrelsen rekommenderar att hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för spinal muskelatrofi (SMA) hos nyfödda. SMA ska ingå i nyföddhetscreeningen med det så kallade PKU-provet.

SMA är en grupp ärftliga neuromuskulära sjukdomar där motoriska nervcellerna bryts ner. När dessa nervceller försvinner ersätts de inte av nya och förlusten är irreversibel, vilket leder till fortskridande muskelsvaghet och muskelförtvinning. Sjukdomen orsakas i de allra flesta fallen (cirka 95 procent) av homozygot deletion, det vill säga avsaknad av delar av en gen på båda kromosomerna i *SMN1*-genen.

Allvarlighetsgraden av SMA har ett starkt samband med antalet kopior av en annan gen, *SMN2*. Ju färre kopior av *SMN2* barnet har desto allvarligare blir sjukdomen. Man kan därför rikta screeningen mot att hitta de barn som blir svårast sjuka, eller mot att också hitta dem med en något mildare form av sjukdomen. Socialstyrelsen har utifrån detta utrett två olika scenarier av screeningprogram:

- ett scenario som identifierar barn med 1–4 *SMN2*-kopior
- ett scenario som bara identifierar de svårast sjuka med 1–3 *SMN2*-kopior

Att identifiera barn med 1–3 *SMN2*-kopior genom screening har en tydlig nytta för dem som drabbas; den är kostnadseffektiv och etiskt motiverad. Men för det bredare scenariot, där barn med 1–4 *SMN2*-kopior identifieras, är det inte klarlagt om screeningens hälsovinster överväger nackdelarna. Effekten är inte tydlig för en del av barnen som har 4 kopior och visar en mildare typ av SMA.

Mot denna bakgrund rekommenderar Socialstyrelsen screening för SMA med homozygot deletion i *SMN1* och 1–3 *SMN2*-kopior hos nyfödda, men avvaktar med att rekommendera screening för SMA med 4 *SMN2*-kopior.

Socialstyrelsen uppskattar att 7 barn kommer att upptäckas per år med det föreslagna screeningprogrammet. Tack vare screeningen kan de som drabbas av de allvarligaste formerna av SMA få behandling före symtomdebuten. Detta förbättrar möjligheterna att överleva avsevärt, och ger barnen goda förutsättningar för en förbättrad motorisk utveckling.

Om screeningrapporten

I den här rapporten presenterar Socialstyrelsen en rekommendation till hälso- och sjukvården om att erbjuda ett nationellt screeningprogram för spinal muskelatrofi (SMA). SMA är en grupp ärftliga neuromuskulära sjukdomar där motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ner. De nervceller som försvinner ersätts inte med nya och därmed uppstår en irreversibel skada. Sjukdomen leder till fortskridande muskelsvaghet och muskelförtvinning.

Rapporten innehåller följande delar:

- Socialstyrelsens rekommendation och motivering till att inkludera screening för SMA i dagens nyföddhetscreening i Sverige, med det så kallade PKU-provet
- en beskrivning av sjukdomen SMA
- en beskrivning av olika scenarier för ett screeningprogram för SMA och hur dessa kan organiseras
- bedömning av båda scenarierna för screeningprogrammet för SMA som en grupp sakkunniga gjort enligt kriterierna i Socialstyrelsens bedömningsmodell för nationella screeningprogram
- nationella screeningrådets helhetsbedömning av de två scenarierna av screeningprogrammet.

→ Läs mer:

- Denna rapport är baserad på Socialstyrelsens bedömningsmodell för Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning [1].
- Denna rapport har fyra tillhörande bilagor. Ett vetenskapligt underlag, en etisk analys, en hälsoekonomisk analys och ett underlag om de organisatoriska kriterierna.
- Indikatorer för screeningprogrammet redovisas utförligt i rapporten Indikatorer – screening för spinal muskelatrofi (SMA) på Socialstyrelsens webbplats.

Vad är screening?

Socialstyrelsen definierar screening så här i denna rapport:

Screening: Systematisk undersökning av en population för att identifiera personer som

- har ett visst tillstånd eller en viss sjukdom eller
- löper en ökad risk att få tillståndet eller sjukdomen.

Syftet med screening är att upptäcka en sjukdom eller ett tillstånd som kan få allvarliga eller omfattande konsekvenser. Det kan handla om för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Målet är att kunna åtgärda sjukdomen eller tillståndet tidigt och på så sätt minska konsekvenserna av sjukdomen.

Socialstyrelsens uppdrag

Socialstyrelsen har i uppdrag att ta fram rekommendationer om nationella screeningprogram. Syftet med rekommendationerna är att nå nationell samordning och samsyn kring screening. Detta är viktigt för att befolkningen ska erbjudas en jämlik vård av hög kvalitet. Det handlar om att skapa likvärdighet och att minska risker:

- Befolkningen i hela Sverige får en likvärdig möjlighet att delta i screening.
- Ett högt deltagande i rekommenderade program ökar chansen för att screeningen ska ge förväntad effekt, det vill säga att screeningen minskar risken för negativa konsekvenser av sjukdomen eller tillståndet för befolkningen.

Rapporten vänder sig till chefer och beslutsfattare

Rapporten vänder sig framför allt till dig som beslutar om utbud och resurser i hälso- och sjukvården, till exempel i rollen som tjänsteman, verksamhetschef eller politiker. Socialstyrelsens rekommendationer om screeningprogram ska ge vägledning för beslut på gruppnivå i styrnings- och ledningsfrågor.

Även du som arbetar praktiskt med screening kan ha nytta av Socialstyrelsens screeningrekommendationer, för att få en övergripande bild av den screening som rekommenderas eller inte rekommenderas.

Koppling till FN:s Agenda 2030

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

Om sjukdomen SMA

SMA är en sällsynt sjukdom men det är en av de vanligaste ärftliga neuromuskulära sjukdomarna. SMA kännetecknas av att motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ner, vilket leder till fortskridande muskelsvaghet och muskelförtvining (atrofi).

Sjukdomen orsakas av förändringar i en gen. Förändringarna leder till brist på proteinet SMN (Survival of Motor Neuron) som påverkar de motoriska nervcellernas förmåga att bilda proteiner. Dessa protein behövs för cellernas tillväxt och funktion. Bristen orsakar nedbrytning av de motoriska nervcellerna i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgens framhorn. Nervcellerna skickar signaler från centrala nervsystemet ut till musklerna. När dessa nervceller försvinner ersätts de inte av nya och skadan är därmed irreversibel. Den intellektuella utvecklingen påverkas dock inte hos patienter med SMA.

→ **Läs mer:** Beskrivningen i detta kapitel är ett sammandrag av webbilagan *Vetenskapligt underlag och Socialstyrelsens kunskapsdatabas över sällsynta hälsotillstånd* [2].

Genetiska förändringar orsakar sjukdomen

SMA är en ärftlig sjukdom med autosomal recessiv nedärvning, vilket betyder att båda föräldrarna är friska anlagsbärare. Sjukdomen orsakas i de allra flesta fallen (cirka 95 procent) av homozygot deletion, det vill säga avsaknad av delar av en gen på båda kromosomerna i *SMN1*-genen.

Hos ett mindre antal patienter med SMA orsakas sjukdomen av en punktmutation i den ena kopian av *SMN1* och en deletion av den andra kopian. Det finns också andra ovanliga former av SMA. Dessa former av SMA, som är mycket ovanliga, kan inte identifieras via nyföddhetscreeningen, och därför bör en klinisk utredning utföras vid misstanke. Vi tar inte upp detta i denna rapport.

Sjukdomens svårighetsgrad kan påverkas av en annan gen, *SMN2*, som är belägen på samma kromosom. Denna gen är till 99 procent identisk med *SMN1* och bildar också SMN-protein. Antalet kopior av *SMN2*-genen är avgörande för hur allvarlig sjukdomen blir. Ju färre kopior av *SMN2*, desto mindre mängd SMN-protein finns det, och därmed uppstår en allvarligare sjukdom.

Olika typer av SMA

SMA har ett brett sjukdomsspektrum. Vissa patienter avlider redan i nyföddhetsperioden, medan andra får symtom först i vuxen ålder. Man delar in sjukdomen i 5 olika typer: SMA typ 0 till 4. Gränserna är dock flytande och symtomens svårighetsgrad kan variera inom varje grupp. Generellt kan

man säga att ju tidigare symtomen uppträder desto allvarligare blir sjukdomen.

Tabell 1. De olika formerna av SMA: debut, symtom, sjukdomsförlopp och förväntad livslängd.

Typ	Symtomdebut	Symtom och högsta motoriska färdighet	Förväntad livslängd	Andel av alla kliniskt upptäckta SMA fall*
SMA 0	Före födsel	Svaga fosterrörelser och felställda leder. Muskelslapphet och svårigheter med andning och amning vid födseln.	Dör några månader efter födsel.	Inga data presenterade
SMA 1	<6 månader	Normal muskelfunktion vid födseln. Tilltagande muskelsvaghet och hypotoni. Svag bröstmuskulatur och svårt att svälja. Kan aldrig sitta utan stöd.	Utvecklar andningssvikt och avlider oftast före 2 års ålder utan behandling.	60 %
SMA 2	~6–18 månader	Tappar muskelfärdigheter. Kan drabbas av svälj- och andningssvårigheter. Kan aldrig stå eller gå utan stöd.	Progressiv och omfattande muskelsvaghet. Avlider i tidig vuxenålder utan behandling.	21 %
SMA 3	>18 månader – ungdom	Kan sitta och stå eller gå, men dessa färdigheter kan förloras med tilltagande muskelsvaghet. Andningssvårigheter kan uppstå.	Normal förväntad livslängd.	19 %
SMA 4	Vuxen ålder	Kan gå. Muskelsvaghet kan uppstå i vuxen ålder.	Normal förväntad livslängd.	>1 %

Före symtomdebuten kan patienterna identifieras genom ett genetiskt test i två steg: först genom att det finns homozygot deletion i *SMN1*-genen och sedan antal kopior av *SMN2*-genen.

Det finns ett samband mellan antal kopior av *SMN2*-genen och svårighetsgraden hos olika typer av SMA. Sambandet är starkt men det finns överlapp mellan grupperna.

Förekomst

Det finns en variation i registerbaserade data om förekomsten av SMA. Bland de kliniskt upptäckta patienterna uppskattar man att ungefär 10 patienter med SMA identifieras per 100 000 nyfödda. Detta kan betraktas som en miniminivå, eftersom det finns relativt symtomfria eller feldiagnostiserade patienter som inte finns registrerade som SMA-patienter i något register. Det uppskattas att ungefär 60 % av alla upptäckta patienter har SMA typ 1.

Enligt de screeningstudier som är publicerade skulle man i en svensk kontext upptäcka i medeltal 10 (med ett spann på 4 till 17) nyfödda med

homozygot deletion per år. Fördelningen av antal *SMN2*-kopior skulle då vara:

- **4** (med ett spann på 2 till 7) nyfödda med 2 *SMN2*-kopior
- **3** (med ett spann på 1 till 4) nyfödda med 3 *SMN2*-kopior
- **3** (med ett spann på 1 till 6) nyfödda med 4 eller fler *SMN2*-kopior.

I dag finns cirka 250–325 personer med SMA i Sverige. Man uppskattar att det finns 50–75 personer med SMA typ 2 och 200–250 personer med SMA typ 3.

För några år sedan avled alla med typ 1 innan de fyllt 2 år, eftersom det inte fanns behandlingar. Därför saknas information om personer med typ 1 i denna sammanställning.

Klinisk diagnos

I Sverige diagnostiseras SMA utan screening utifrån sjukdomshistoria, kliniska undersökningar, DNA-analys och ibland neurofysiologiska undersökningar.

Den kliniska undersökningen visar att senreflexer inte utlöses, eller att de är svaga, och muskulaturen är slapp och svag – framför allt i skuldror, bål och bäcken och ibland i tungan. Den neurofysiologiska undersökningen med elektromyografi (EMG) visar tecken som tyder på skador på motoriska nervceller i ryggmärgen. DNA-analysen bekräftar diagnosen.

När symtom debuterar har redan irreversibla skador skett. Det är svårt att veta exakt när de första symtomen har visat sig. I studier har man använt sig av data från vårdnadshavare eller journaler [3]. Det tycks finnas en fördröjning mellan ålder för symtomdebut till att patienten får en bekräftad diagnos. Tabellen visar när de första symtomen har uppträtt i genomsnitt för de olika typerna av SMA. Fördröjningen varierar beroende på vilken typ det gäller:

Tabell 2. Fördröjningen för att få en klinisk diagnos utifrån typ och symtom.

SMA-typ	De första symtomen	Fördröjning för att få en klinisk diagnos
0	Vid förlösningen eller under första levnadsveckan	–
1	vid 2,5 månader	3,6 månader
2	vid 8,3 månader	14,3 månader
3	vid 39 månader	43,6 månader

Genetisk vägledning

Familjerna erbjuds genetisk vägledning i samband med diagnosen för att informera om sjukdomen och hur den ärvs, men också för att bedöma hur stor sannolikheten är för olika familjemedlemmar att insjukna eller få fler

barn med samma sjukdom. Det kan bli aktuellt att erbjuda familjerna fosterdiagnostik eller preimplantatorisk genetisk testning (PGT).

Behandling

Barn med SMA, i synnerhet de som har typ 1 eller typ 2, behandlas oftast multidisciplinärt och kommer i kontakt med flera professioner, som fysioterapeuter och arbetsterapeuter.

År 2017 rekommenderade rådet för nya terapier, NT-rådet, den första läkemedelsbehandlingen, Spinraza, för SMA [4]. Innan dess var all form av behandling symtomlindring och funktionsstödande. I dag finns det tre tillgängliga läkemedel på den svenska marknaden: Spinraza, Evrysdi och Zolgensma, som villkorligt rekommenderas av NT-rådet till patienter med olika typer av SMA. Dessa läkemedel stoppar sjukdomsprogressionen, men inget av dem kan reversera redan befintliga motoriska förluster.

Nationell högspecialiserade vårdenheter

Vård vid spinal muskelatrofi ingår i vård av de neuromuskulära sjukdomar som ska bedrivas vid de nationella högspecialiserade vårdenheterna. När det handlar om vård av barn och ungdomar ska dessa bedrivas vid två vårdenheter i Stockholmsregionen och i Västra Götalandsregionen.

→ **Läs mer:** *Beslut om nationell högspecialiserad vård för viss vård vid neuromuskulära sjukdomar* och Socialstyrelsens beslut om tillstånd för nationell högspecialiserad vård i Region Stockholm och Västra Götalandsregionen [5-7].

Nyföddhetscreening i övriga världen

Efter att de nya behandlingarna har tillkommit har flera länder rekommenderat nyföddhetscreening för SMA under de senaste åren. Vissa har redan implementerat screeningprogrammet.

Så vitt framkommit rekommenderas nyföddhetscreening för SMA i Australien, Belgien, Danmark, Nederländerna, Norge, Polen, Slovenien, Turkiet, Tyskland och USA. Screeningen genomförs också i vissa delar av Spanien och som pilotprojekt i flera andra länder i Europa [8-10].

Utredda scenarier för ett screeningprogram för SMA

Vid screening analyseras antal kopior av *SMN2*-genen hos en person som har homozygot deletion i *SMN1*. För att kunna landa i det bästa möjliga screeningprogrammet för SMA har Socialstyrelsen valt att utreda två olika scenarier:

- **Scenario 1:** Barn med homozygot deletion i *SMN1*-genen och 1–4 kopior av *SMN2*-genen identifieras genom screening.
 - Barn med 1–3 kopior av *SMN2*-genen får läkemedelsbehandling direkt.
 - Barn med 4 kopior av *SMN2*-genen följs upp genom aktiv expektans.
- **Scenario 2:** Barn med homozygot deletion i *SMN1*-genen och 1–3 kopior av *SMN2*-genen identifieras genom screening. Dessa får läkemedelsbehandling direkt.

Rekommendation om att erbjuda screening

Rekommendation

Hälso- och sjukvården **bör** erbjuda screening för spinal muskelatrofi (SMA) till nyfödda barn*.

Reglering i föreskrifter: Socialstyrelsen har gjort föreskriftsändringar i Socialstyrelsens föreskrifter (HSLF-FS 2019:13) om vilka sjukdomar som får spåras och diagnostiseras genom vävnadsprover i PKU-biobanken samt Socialstyrelsens föreskrifter (HSLF-FS 2019:12) om undantag från kravet på tillstånd till genetisk undersökning vid allmän hälsoundersökning, så att screeningen kan påbörjas. De ändrade föreskrifterna trädde i kraft den 30 augusti 2023.

*Rekommendationen avser att identifiera barn med homozygot deletion i *SMN1*-genen och 1–3 kopior av *SMN2*-genen. Socialstyrelsens rekommendation avser inte i dagsläget att identifiera barn med 4 kopior av *SMN2*-genen.

Motivering till rekommendationen

Socialstyrelsen bedömer att den rekommenderade screeningen ger hälsovinster som sammantaget överväger de negativa effekterna.

Tidig upptäckt och behandling ger tydliga hälsovinster för de barn som annars skulle ha utvecklat någon av de allvarligaste formerna av SMA. Barnen får klart större möjligheter att överleva och bättre förutsättningar för en god motorisk utveckling.

Screeningen avser att upptäcka de barn som har homozygot deletion i *SMN1*-genen och 1–3 kopior av *SMN2*-genen. Sådan screening är både ekonomiskt och etiskt motiverad. Risken för överdiagnostik är obetydlig, eftersom sannolikheten är mycket stor för att barnen utvecklar allvarlig sjukdom. Därför rekommenderar Socialstyrelsen screening som upptäcker dessa barn.

Socialstyrelsen inväntar information om screening av nyfödda barn med 4 *SMN2*-kopior

Socialstyrelsen rekommenderar däremot inte att hälso- och sjukvården i nuläget identifierar barn med homozygot deletion i *SMN1*-genen och 4 kopior av *SMN2*-genen.

Dessa barn drabbas inte i lika stor utsträckning av allvarliga konsekvenser, till exempel för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Det är också osäkert

- hur symtomen utvecklas, och hur barnen bäst skulle kunna följas upp för att få behandling när de visar symtom
- vilken behandling som är lämplig

- vilka påfrestningar en regelbunden uppföljning skulle innebära för de drabbade familjerna.

Det är därmed inte klarlagt att hälsovinsterna skulle överväga de negativa effekterna om dessa barn identifieras i screening. Socialstyrelsen kan komma att pröva screening för SMA på nytt, när det finns mer kunskap om screening för barn som har 4 kopior av *SMN2*-genen.

Bedömning av screeningprogrammet enligt Socialstyrelsens kriterier

Socialstyrelsens rekommendation om att erbjuda screening för SMA har tagits fram enligt Socialstyrelsens modell för nationella screeningprogram. Modellen omfattar 15 olika kriterier och utgår ifrån bästa tillgängliga kunskap. Vissa anpassningar av processen och organisationen har gjorts.

En sakkunniggrupp har bedömt båda scenarierna utifrån kriterierna i Socialstyrelsens modell.

Det nationella screeningrådet, som är ett rådgivande organ till Socialstyrelsen, har gjort en helhetsbedömning. Rådet består av regionpolitiker, myndighetsrepresentanter och sakkunniga inom screening.

→ **Läs mer** under Projektorganisation.

Sakkunniggruppens bedömning av Scenario 2

Sakkunniggruppen bedömde att alla kriterier var uppfyllda för scenario 2 där screeningen identifierar nyfödda med homozygot deletion av *SMN1*-genen och 1–3 kopior av *SMN2*-genen. Sammantaget ser man en tydlig nytta för barn som utan screening skulle ha utvecklat en svår sjukdom. Här följer en sammanfattning av sakkunniggruppens bedömning:

Inga omfattande negativa effekter

Det finns inte några omfattande negativa effekter av screening för den här gruppen, då barnets genetiska uppsättning korrelerar starkt med sjukdomens utveckling.

Tillräcklig kunskap

Kunskapen är tillräcklig för den här gruppen. Man kan med stor sannolikhet säga att patienten kommer att utveckla en svår eller mycket svår sjukdom utan behandling.

Testet fungerar

Det finns ett test med god prestanda som är anpassat till nyföddhetscreening.

Behandlingarna visar god effekt

De tillgängliga behandlingarna har visat god effekt, och den är bättre ju tidigare man påbörjar behandlingen. Screening skulle påverka möjligheterna för barnen att överleva och ge dem goda förutsättningar för förbättrad motorisk utveckling.

Barn med SMA typ 0 får symtom inom den första veckan efter förlossningen. Det finns ännu inte någon sjukdomsmodifierande behandling för denna grupp.

Stor acceptans

Det finns en stor acceptans för de behandlingar som kan erbjudas.

Livskvalitetsvinster och kostnadsbesparingar

Screening medför troligen livskvalitetsvinster och kostnadsbesparingar för samhället jämfört med om barnen skulle få en diagnos efter att symtomen uppstått.

Sakkunniggruppens bedömning av Scenario 1

Sakkunniggruppen ansåg att det var mer komplicerat att bedöma scenario 1, det vill säga den bredare screeningen (1–4 *SMN2*-kopior). Det beror på att en del av de barn som har 4 kopior av *SMN2* får en mildare form av SMA och vissa visar symtom mycket senare i livet, till exempel i vuxen ålder. Vid ett screeningprogram skulle dessa inte få en behandling direkt, utan en regelbunden uppföljning, det som också kallas *aktiv expectans*.

Utifrån sakkunniggruppens bedömning är det inte självklart att fördelarna överväger nackdelarna för denna grupp. Här följer en sammanfattning av sakkunniggruppens bedömning:

Tidig behandling kan ge bättre effekt

Å ena sidan förbättras barnens möjlighet till tidig behandling med screening. Det är sannolikt att behandlingseffekten blir bättre om den ges i ett tidigt skede även för dessa barn. När symtom väl manifesterat sig har irreversibla nervskador uppstått.

Effekterna av screening är inte klarlagda

Å andra sidan är effekterna av en screening inte tillräckligt klarlagda för de som har 4 *SMN2*-kopior. Vissa osäkerheter kvarstår innan det med tillräcklig säkerhet går att säga att fördelarna överväger nackdelarna:

- Det finns inga data som visar minskad dödlighet eller funktionsnedsättning hos dessa individer.
- Det är otydligt vad en *aktiv expectans* faktiskt kommer att innebära och vad det har för konsekvenser för de individer och familjer som identifieras med 4 *SMN2*-kopior.
- Det är osäkert när symtomen framträder och om man då kan få behandling. Utifrån dagens behandlingsrekommendation är det inte säkert att man skulle bli erbjuden en behandling om man utvecklar symtom efter 18 års-ålder.

Risk för underbehandling

Det finns en risk för underbehandling eftersom barnet inte skulle få behandling innan symtom uppstått, och då är det möjligt att irreversibla skador redan har skett.

Risk för överbehandling

Samtidigt leder uppföljningsprogrammet till ökad uppmärksamhet på symtom. Det skulle troligen medföra en rädsla både hos vårdnadshavare och profession för att missa symtom som kan leda till irreversibla skador, vilket i sin tur kan leda till överbehandling.

Familjer kan ställas inför svåra val

Det finns också konsekvenser av screeningen som avviker från rådande praxis när det gäller genetisk vägledning.

Familjer som har barn med 4 eller fler *SMN2*-kopior skulle inte få genetisk vägledning innan den genetiska analysen har utförts på barnen – utan först efter att de identifierats som positiva. Detta skulle leda till att familjen ställs inför svåra val utan att egentligen ha fått väsentlig information om vad testet innebär och hur de kan drabbas av testresultatet.

Familjer med barn som har färre än 4 *SMN2*-kopior kan få behandling direkt. Däremot familjer med 4 *SMN2*-kopior måste vänta på symtom och leva med den oron, utan att ha fått information om vad det innebär.

→ Läs mer:

- I kapitlet Beskrivning av det bedömda screeningprogrammet beskrivs det screeningprogram som bedömningen har utgått ifrån.
- Underlagen för kriterium 1–10 finns presenterade i webbilagorna Vetenskapligt underlag och Etisk analys
- Underlagen för kriterium 11–15 finns presenterade i webbilagorna Hälsoekonomisk analys och Organisatoriskt underlag samt rapporten om Indikatorer – screening för spinal muskelatrofi (SMA).

Screeningrådets helhetsbedömning

Screeningrådets medlemmar anser att det finns tydliga fördelar med screening av nyfödda med scenario 2, det vill säga screening för att identifiera barn med 1–3 *SMN1*-kopior. Däremot anser en klar majoritet av medlemmarna att mer information behövs för att kunna rekommendera screening med scenario 1, eftersom det är otydligt hur screeningen kan påverka individer och deras familjer med 4 *SMN2*-kopior.

Beskrivning av de bedömda scenarierna i screeningprogrammet

Socialstyrelsens bedömning av ett nationellt screeningprogram för SMA utgick från att sjukdomen skulle kunna inkluderas i den befintliga nyföddhets-screeningen med PKU-provet. Tabell 3 visar de olika stegen i de två bedömda scenarierna för ett screeningprogram med SMA. Observera att rekommendationen för screening gäller endast scenario 2, se sidan 15 i rapporten.

Tabell 3. Olika steg i de bedömda scenarierna för ett screeningprogram med SMA

Steg	Åtgärd	Beskrivning
1	PKU-provet tas (gäller båda scenarierna)	PKU-provet tas så fort som möjligt efter 48 timmars ålder, vanligtvis på den förlossningskliniken där barnet fötts. En nål förs in i en ven på barnets handrygg, och blod droppas på ett filterpapper som är fäst vid en pappersremiss (PKU-remiss) och skickas med post till PKU-laboratoriet.
2	Provet kommer till PKU-laboratoriet (gäller båda scenarierna)	PKU-laboratoriet registrerar PKU-remissen med provet i ett datasystem, och analyserar provet för i dag 26 olika sjukdomar.
3	PKU-laboratoriet analyserar provet för SMA (gäller båda scenarierna)	Den föreslagna testmetoden består av två steg: En första analys för att hitta de som har homozygot deletion av <i>SMN1</i> -genen En andra analys för att fastställa antal kopior av <i>SMN2</i> -genen
4	PKU-laboratoriet larmar NHV enheter	Scenario 1: PKU-laboratoriet larmar NHV om alla som har homozygot deletion i <i>SMN1</i> -genen och 1–4 kopior av <i>SMN2</i> -genen Scenario 2: PKU-laboratoriet larmar NHV om alla som har homozygot deletion i <i>SMN1</i> -genen och 1–3 kopior av <i>SMN2</i> -genen
5	Resultatet lagras (gäller båda scenarierna)	Testresultatet lagras i laboratoriets informationssystem tillsammans med resultat från övriga analyser.
6	Diagnos ställs på en NHV-enhet (gäller båda scenarierna)	Barnneurologen tar kontakt med familjen för att berätta om screeningresultatet och vad det kan innebära. NHV-enheten erbjuder ett besök för information, undersökning och utredning. OBS! Om föräldrarna tackar nej till att komma till NHV för utredningen bör personalen på NHV kontakta barnets BVC så att personalen där kan vara observant på om barnet utvecklar symtom som inger misstanke om SMA.
7	Patienten får en behandling	De som har homozygot deletion i <i>SMN1</i> -genen och 1–3 kopior av <i>SMN2</i> -genen erbjuds en behandling enligt NT-rådets rekommendation.
8	Patienten följs upp (gäller endast scenario 1)	De som har homozygot deletion i <i>SMN1</i> -genen och 4 kopior av <i>SMN2</i> -genen erbjuds inte någon behandling utan följs upp genom aktiv expectans.
9	Familjerna erbjuds genetisk vägledning (gäller båda scenarierna)	Familjerna får genetisk vägledning, det kan också bli aktuellt med vidare testning av familjemedlemmar och preimplantatorisk genetisk testning (PGT) eller fosterdiagnostik vid påföljande graviditeter.

Alla erbjuds screening

Någon separat inbjudan till screeningprogrammet kommer inte att behövas eftersom samtliga nyfödda barn erbjuds screening sedan 50 år tillbaka.

Nyinflyttade barn upp till 8 års ålder erbjuds generellt till nyföddhetscreening. Undantaget är SCID, svår kombinerad immunbrist, där man screenar upp till ett års ålder i dag. SMA kommer att analyseras med samma metod som SCID. För att täcka de barn som kan drabbas av de allvarliga typerna av SMA kommer nyinflyttade barn att screenas upp till 1,5 års ålder för SMA.

Referenser

1. Nationella screeningprogram : modell för bedömning, införande och uppföljning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019.
2. Socialstyrelsen. Spinal muskelatrofi. 2022. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/spinal-muskelatrofi/>
3. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015; 53(4):293-300.
4. Evrydsdi (risdiplam), Spinraza (nusinersen) och Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek) vid spinal muskelatrofi, NT-rådets yttrande till regionerna 2022. Hämtad från:
5. Beslut om nationell högspecialiserad vård - viss vård vid neuromuskulära sjukdomar. 2020. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/nationell-hogspecialiserad-vard-neuromuskulara-sjukdomar-beslut.pdf>
6. Ansökan om tillstånd att bedriva nationell högspecialiserad vård; viss vård vid neuromuskulära sjukdomar - Region Stockholm. 2022. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/nationell-hogspecialiserad-vard-tillstandsbeslut-neuromuskulara-sjukdomar-region-stockholm.pdf>
7. Ansökan om tillstånd att bedriva nationell högspecialiserad vård; viss vård vid neuromuskulära sjukdomar - Västra Götalandsregion. 2022. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/nationell-hogspecialiserad-vard-tillstandsbeslut-neuromuskulara-sjukdomar-vastra-gotalandsregionen.pdf>
8. SMA NBS Alliance. 2022. Hämtad från: <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>
9. Australian Government. What is screened in the program. 2020. Hämtad från: <https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening/what-is-screened-in-the-program>
10. HRSA. Recommended Uniform Screening Panel. 2022. Hämtad från: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp>

Projektorganisation

Medicinska experter

Lars Alberg	Överläkare, Drottning Silvias barnsjukhus
Karin Naess	Överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Vetenskapligt underlag framtaget av SBU

SBU:s experter

Malin Kvarnung	Överläkare, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Karin Naess	Överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Thomas Sejersen	Professor, Överläkare, Barnneurolog, Karolinska Universitetssjukhuset

SBU:s projektledare

Margareta Hedner	Projektledare
Naama Keenan Modén	Biträdande projektledare

Etiskt underlag

Gert Helgesson	Professor i medicinsk etik, Karolinska Institutet
Sara Belfrage	Fil dr, Karolinska Institutet

Hälsoekonomiskt underlag

Katarina Steen Carlsson	Docent i hälsoekonomi, Lunds universitet, forskningsledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund
-------------------------	--

Chiara Malmberg Projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund

Sakkunniggrupp

Anna T.Höglund	Professor i vårdetik, Uppsala Universitet
Christopher Lindberg	Överläkare, neurologi och klinisk genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Västra Götaland
Erik Eklund	Överläkare, barnneurologi, Skånes universitetssjukhus
Frida Nordin	Specialist i klinisk genetik och Neurologi, Norrlands universitetssjukhus
Harriet Nyström	Patientrepresentant, Bitr. överläkare, neuroradiologi, Karolinska universitetssjukhuset
Helgi Hjartarson	Bitr. överläkare, barnneurologi, Karolinska universitetssjukhuset
Karin Modig	Docent i epidemiologi, Karolinska institutet
Maria Enoksson	Psykolog, genetisk vägledare, Norrlands universitetssjukhus
Olof Danielsson	Överläkare, neurologi, universitetssjukhuset i Linköping
Olov Ekwall	Professor, överläkare, Drottning Silvias barnsjukhus
Ricard Nergårdh	Överläkare, barnendokrinolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Rolf Zetterström	Överläkare, chef för PKU-laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset

Nationellt screeningråd

Thomas Lindén	Ordförande, avdelningschef, Socialstyrelsen
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
Douglas Lundin	Representant Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Anders Tegnell	Representant Folkhälsomyndigheten
Elina Backlund Arab	Regionpolitiker Norra sjukvårdsregionen
Denise Norström	Regionpolitiker Uppsala-Örebro sjukvårdsregion

Désirée Pethrus	Regionpolitiker Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion
Rachel de Basso	Regionpolitiker Sydöstra sjukvårds-regionen
Cecilia Andersson	Regionpolitiker Västra sjukvårdsregionen
Anna Mannfalk	Regionpolitiker Södra sjukvårdsregionen

Medverkande Socialstyrelsen

Mina Abbasi	Projektledare
Lina Keller	Projektmedarbetare och Screeningssamordnare
Mattias Fredricson	Enhetschef
Madelene Barboza	Projektledare indikatorer
Christina Broman	Projektledare indikatorer
Helena Teréus	Jurist
Harriet Wennberg	Kommunikatör
Tiina Laukkanen	Produktionsledare
Jan Ekman	Pressekreterare
Louise Ohlén	Webbredaktör
Gunilla Granbom	Redaktör

Tillhörande dokument som publiceras på webben

Denna rapport har fyra webbilagor:

- Vetenskapligt underlag
- Etisk analys
- Hälsoekonomisk analys
- Organisatoriskt underlag.

Indikatorerna redovisas i rapporten:

- Indikatorer – screening för spinal muskeltrofi (SMA).

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