Screening för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD)

Vetenskapligt underlag
Bilaga

Socialstyrelsen

STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING

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

Förord

Detta vetenskapliga underlag om X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD) har tagits fram av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) på uppdrag av Socialstyrelsen. Underlaget ska ligga till grund för bedömning av kriterium 1-9 i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram. Bilagan innehåller en sammanställning av den litteratur som SBU identifierat och som belyser punkt 1–9 i Socialstyrelsens modell. Arbetet har letts av en separat projektorganisation på SBU där flera sakkunniga deltagit i arbetet. På Socialstyrelsens webbplats finns rekommendationen om screening för X-ALD med PKU-provet och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram, https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/.

I detta underlag benämns personer som har en *ABCD1*-mutation för anlagsbärare av X-ALD, oavsett om de är män eller kvinnor. I de fall det i texten står om personer som har X-ALD har personen symtom på sjukdomen (i någon av dess olika former).

Sakkunniga
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, Med Dr, Överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Från SBU
Margareta Hedner, projektledare
Agneta Brolund, informationsspecialist
Anneth Syversson, projektadministratör

Innehåll

Förord ... 3
Sammanfattning ... 7
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem ... 9
2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt ... 12
3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka ... 16
4. Det ska finnas en lämplig testmetod ... 17
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt ... 20
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet ... 25
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population ... 28
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population ... 30
9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screening-programmet ... 33
Ordförklaringar ... 36
Referenser ... 38
Bilaga 1. Tabellering av inkluderade studier ... 45
Bilaga 2. Litteratursökning ... 50

Sammanfattning

X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD) är en medfödd ämnesom-sättnings-sjukdom som orsakas av mutationer i *ABCD1*-genen. Alla anlagsbärare av X-ALD är symtomfria vid födseln. Förekomst av anlagsbärarskap för X-ALD tros ligga omkring 7 barn per 100 000 nyfödda enligt siffror från ett publicerat screeningprogram. Sjukdomen har en stor klinisk variabilitet med olika allvarlighetsgrad av sjukdomen och det finns idag inget sätt att veta vilken form av sjukdomen en anlagsbärare av X-ALD kommer att utveckla. Baserat på debutålder, cerebralt engagemang och förekomst av binjurebarkssvikt, klassificeras anlagsbärare av X-ALD i följande grupper: den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, ungdomsform (juvenil) av cerebral X-ALD och vuxenform (adult) av cerebral X-ALD, samt adrenomyeloneuropati (AMN), endast binjurebarkssvikt samt symtomfri X-ALD.

Den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD är den allvarligaste sjukdomsformen där en cerebral påverkan leder till svåra funktionshinder och död hos obehandlade individer 2–4 år efter de första kliniska symtomen. Denna form drabbar omkring en tredjedel av alla manliga anlagsbärare av X-ALD innan 10 års ålder.

Den vanligaste metoden för att diagnostisera X-ALD är genom att mäta långkedjiga fettsyror (VLCFA, very long chain fatty acid) i plasma. Manliga anlagsbärare av X-ALD har förhöjda nivåer av VLCFA redan vid födseln medan cirka 20 procent av de kvinnliga anlagsbärarna har normala nivåer av VLCFA. För att fastställa att en person är anlagsbärare av X-ALD krävs även en genetisk analys.

Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är en etablerad behandlingsmetod för pojkar som har den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD. Två större studier med sammanlagt 126 patienter beskriver att pojkar som transplanterades i ett tidigt stadie överlevde i större utsträckning jämfört med pojkar som transplanterades i ett sent skede av sjukdomen.

Omhändertagande av de personer som identifieras som anlagsbärare av X-ALD varierar beroende på ålder och kön. I Sverige följs pojkar varje halvår med neurologisk undersökning och MR-undersökning av hjärnan. När en pojke uppvisar symtom eller MR-fynd hittas som tyder på begynnande cerebralt engagemang sker en skyndsam utredning avseende behandling med HSCT.

I december 2013 startade ett program med nyföddhetsscreening av X-ALD i New York (1), och sedan dess har ett litet men växande antal amerikanska stater följt efter. Minister of Health i Nederländerna har också godkänt ett screeningprogram (2), men då detta dokument skrivs har något program ännu inte startat. Det finns därför begränsad erfarenhet av screening för 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.

En amerikansk kunskapsutvärdering har gjort en uppskattning av den beräknade effekten av nyföddhetsscreening för X-ALD i USA. En översättning

till svenska förhållanden indikerar att ett screeningprogram skulle kunna medföra att död och svår funktionsnedsättning skulle kunna undvikas för upp till 2 pojkar årligen. Detta är en grov uppskattning och gäller de som drabbas av den klassiska barndomsformen av X-ALD. Eftersom sjukdomen uttrycker ett varierat kliniskt spektrum är svårt att studera den systematiskt. Fallstudier är vanliga och ofta är den studerade populationen relativt liten. Detta medför en osäkerhet vid slutsatser om förekomst och behandlingseffekter.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser, men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD) är en medfödd ämnesomsätt-ningssjukdom som drabbar funktionen i cellens peroxisomer och påverkar framför allt centrala nervsystemet och binjurebarken. Sjukdomen har en stor klinisk variabilitet: från snabbt fortskridande cerebral X-ALD hos barn, som utan behandling är dödlig inom några år, till adrenomyeloneuropati (AMN) som debuterar i vuxen ålder, fortskrider långsamt och där drabbade personer kan ha en normal livslängd (3). Det finns också personer som är anlagsbärare av X-ALD som förblir symtomfria genom hela livet.

X-ALD orsakas av mutationer i *ABCD1*-genen, som är belägen på X-kromosomen. Det är därmed 50 procents risk att en kvinnlig anlagsbärare för över sjukdomsanlaget till sina barn. En manlig anlagsbärare kan aldrig föra över anlaget till sina söner, men alla hans döttrar blir anlagsbärare. Sjukdomen kan också uppstå spontant, det vill säga på grund av en nymutation i *ABCD1*. Beskrivning av hur stor andel av X-ALD som har sitt ursprung i nymutationer varierar i litteraturen med siffror på 4,1 till 19 procent (4, 5). Det finns idag (2018) fler än 600 kända mutationer i *ABCD1*-genen (2) (information uppdateras periodiskt på ”Adrenoleukodystrophy Database” hemsida: www.x-ald.nl).

Mutationer i *ABCD1*-genen orsakar en ansamling av långkedjiga fettsyror (very long chain fatty acids, VLCFA) vilket leder till en skada på myelinet i kroppens nervsystem (s.k. demyelinisering) som gradvis förvärras. Exakt hur ansamlingen av VLCFA bidrar till en demyelinisering är inte fullt klarlagd (6, 7). Ansamling av VLCFA sker också i andra organ, till exempel i binjurebarken med en otillräcklig hormonproduktion som följd. Sjukdomssymtom uppstår därför huvudsakligen från nervsystemet och från binjurarna (8).

De studier som rapporterar förekomst av X-ALD baserar ofta data på sjukhusregister av kliniskt upptäckta fall samt anlagsbärare som blivit identifierade via drabbade släktingar. Förekomsten av X-ALD i dessa studier rapporteras ligga mellan 1:100 000 till 4,8:100 000 per nyfödd pojke (se Tabell 1) (4, 5, 9-15). Då studierna bygger på rapporterade fall av X-ALD bör de betraktas som minimumnivåer då det möjligen finns symtomfria anlagsbärare

eller feldiagnostiserade fall som inte är inkluderade i studierna, men som skulle upptäckas vid screening. Variationen mellan studierna kan reflektera en sann skillnad i förekomst av X-ALD, men kan även bero på skilda diagnostiska förfaranden.

Mest tillförlitliga data rörande prevalens av anlagsbärare av X-ALD hämtas från screeningprogram. Screening för X-ALD har införts i ett fåtal länder/stater och det finns hitintills endast publicerade data från ett screeningprogram i New York där 630 000 nyfödda barn har screenats mellan 30 december 2013 och 31 augusti 2016. Av dem identifierades 42 barn (21 pojkar och 21 flickor) med en *ABCD1*-mutation (2). Det motsvarar en incidens på knappt 7 barn per 100 000 nyfödda (se Tabell 1).

Tabell 1: Förekomst av X-ALD

Sammanfattning av studier som rapporterar incidensdata för X-bunden adrenoleukodystrofi (X-ALD). Tabellen är anpassad och översatt från Wiesinger och medarbetare (16).

Population	X-ALD	Kön	Incidens	Studiedesign	Referens
Screeningsprogram (identifierat alla anlagsbärare)					
New York	42 21 21	Båda Män Kvinnor	6,7:100 000 6,7:100 000 6,7:100 000	Prospektivt screeningprogram	Moser et al., 2016 (2)
Observationsstudier (bygger på rapporterade data)					
Norge	39	Båda*	1,6:100 000	Nationell retrospektiv registerstudie mellan åren 1957–1995	Horn et al., 2013 (5)
Brasilien	13	Män	2,9:100 000	Fall identifierade av ett lokalt center under en femårsperiod	Jardim et al., 2010 (11)
Japan	286	Män	2–3,3:100 000	Nationell enkätstudie med 50 % svaranden	Takemoto et al., 2002 (14)
USA	- - -	Båda* Män Kvinnor	6:100 000 4,8:100 000 7,1:100 000	Omfattande studie som täcker alla USA center under en treårsperiod	Bezman et al., 2001 (4)
Italien	57	Män	3,6:100 000	Fall identifierade retrospektivt under en sexårsperiod	Di Base et al., 1998 (9)
Australien	76	Män	1,6:100 000	Fall identifierade via multinationellt center under en sexårsperiod	Kirk et al., 1998 (12)
Tyskland	188	Män	0,8:100 000	Nationell retrospektiv registerstudie mellan åren 1978–1984	Heim et al., 1997 (10)
Neder-länderna	77	Män	1:100 000	Nationell retrospektiv registerstudie mellan åren 1910–1990	Van Geel et al.,1994 (15)
Frankrike	87	Män	1:100 000	Nationell retrospektiv registerstudie mellan åren 1956–1986	Sereni et al., 1993 (13)

* avser både män och kvinnor

Litteratursökningen har inte identifierat någon studie på förekomst av X-ALD i Sverige. Enligt statistik från Socialstyrelsen[1], föds ungefär 110 000 – 115 000 barn varje år i Sverige. Om förhållandena i Sverige antas vara likartade som i New York skulle det innebära att det föds omkring sju anlagsbärare av X-ALD per år i Sverige, varav tre till fyra är pojkar. Omkring en tredjedel av pojkarna utvecklar den svåraste formen av sjukdomen som leder till död inom några år (se avsnitt 2: *den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD*). Baserat på ovanstående förutsättningar skulle alltså i genomsnitt en till två pojkar per år i Sverige, som utvecklar den sjukdomsformen, ha identifierats redan som nyfödda i ett screeningprogram[2].

[1] http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikefteramne/graviditeter,forlossningarochnyfodda, 2017-09-28

[2] Vi har gjort en sannolikhetsbedömning av antal fall med den klassiska barndomsvarianten som finns i Sverige baserat på incidensdata i litteraturen. Då de uppgifter vi har fått om dessa barn är osäkra, samt troligtvis sekretessbelagda, så har vi valt att utelämna den informationen.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

Det finns inget kartlagt samband mellan typ av mutation i *ABCD1*-genen och kliniskt förlopp för X-ALD. Sjukdomsdebut, symtom och sjukdomsförlopp kan se olika ut för bärare av samma *ABCD1*-mutation även inom samma familj. Fallstudier med bärare av en *ABCD1*-mutation beskriver att även enäggstvillingar kan uttrycka olika fenotyper av X-ALD (17, 18), vilket tyder på att flera, ännu okända, faktorer är involverade i sjukdomsförloppet. De cerebrala formerna av X-ALD innebär att det sker en inflammatorisk reaktion i hjärnans vita substans, med snabb sjukdomsprogress som följd. Baserat på debutålder, cerebralt engagemang och förekomst av binjurebarkssvikt, klassificeras anlagsbärare av X-ALD in i följande grupper: den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, ungdomsform (juvenil) av cerebral X-ALD och vuxenform (adult) av cerebral X-ALD, samt adrenomyeloneuropati (AMN), endast binjurebarkssvikt samt symtomfri X-ALD (16, 19). En person med anlag för X-ALD kan utveckla flera former av sjukdomen under livet; exempelvis kan en anlagsbärare utveckla binjurebarkssvikt i barndomen, AMN i vuxen ålder och sedan drabbas av ett cerebralt engagemang ännu senare i livet. Den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD och AMN är de vanligaste formerna av X-ALD, men deras relativa frekvenser varierar mellan studier (se Tabell 2).

Den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD

Den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD engagerar hjärnan och debuterar före 10 års ålder. Sjukdomen är den allvarligaste formen av X-ALD, med en snabbt fortskridande inflammatorisk demyelinisering i hjärnan, som leder till svåra funktionshinder och död hos obehandlade individer (16, 19). Det är inte klarlagt vilka mekanismer som bidrar till den aggressiva sjukdomsbilden vid cerebral X-ALD. Tidiga symtom på cerebral X-ALD är bland annat försämrade kognitiva funktioner, vilka kan ta sig uttryck i försämrade skolprestationer och beteendeproblematik (8). Sjukdomen kan också debutera med binjurebarkssvikt och symtom som trötthet, illamående, kräkningar, feber, diarré och ökad hudpigmentering (20). När sjukdomen fortskrider blir de neurologiska skadorna alltmer framträdande och kan resultera i

hyperaktivitet eller tillbakadragenhet, svårigheter att tolka syn- och hörselintryck, motoriska problem, spasticitet och ibland epileptiska anfall (20). Vid detta stadium är sjukdomsutvecklingen mycket snabb och personen kan tappa förmågan att gå eller förstå språk inom veckor till några månader, för att sedan gå in i ett tillstånd med nästan inga kvarvarande cerebrala funktioner. Medelåldern vid debut av den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD är cirka 7 år (14). Död inträffar vanligtvis 2–4 år efter att de första neurologiska symtomen uppvisats och genomsnittsåldern för död är 10,5 år (3, 19, 21). Andelen anlagsbärare som utvecklar den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD varierar i litteraturen med siffror från 30 till 50 procent av de manliga individer som bär på anlaget (5, 12, 13, 19, 22). Den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD anses endast drabba pojkar men det finns rapporter i litteraturen om enstaka flickor med den sjukdomsformen (23, 24).

Ungdomsvarianten av cerebral X-ALD

Ungdomsvarianten 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 variant är inte lika vanlig som barndomsformen, den beskrivs hos 4 till 16 procent av alla anlagsbärare av X-ALD (5, 13, 22).

Vuxenform av (adult) cerebral X-ALD

De anlagsbärare som drabbas av en cerebral demyelinisering i vuxen ålder får likartade symtom som vid den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD, det vill säga kognitiv nedsättning, beteendeförändringar och psykiatriska symtom. Sjukdomsförloppet är dock långsammare (19, 25, 26). Man har tidigare antagit att en cerebral demyelinisering sker vanligast före 18 års ålder och att vuxenformen av cerebral X-ALD utgör en relativt liten andel, 1 till 5 procent (12, 13, 15), men den låga andelen rapporterade fall kan vara ett resultat av underdiagnostik.

Adrenomyeloneuropati (AMN)

Adrenomyeloneuropati (AMN) brukar anges som den mildare, icke-inflammatoriska formen av X-ALD, då sjukdomen har ett långsammare för-lopp och mildare kliniska symtom. Sjukdomen karaktäriseras av en axonal degeneration med ryggmärgspåverkan och en perifer nervpåverkan (8). AMN karaktäriseras av en fortskridande stelhet och svaghet i benen. Andra symtom är bland annat inkontinens (urin och fekal), impotens och fläckvis håravfall (27). Kliniska symtom av AMN debuterar oftast i vuxen ålder och drabbar män runt 20–30 års ålder (28), kvinnor lite senare i livet (16, 23). AMN anges i litteraturen som en av de vanligaste formerna av X-ALD och drabbar omkring hälften av personerna som bär på en *ABCD1*-mutation (9, 12, 22). AMN är en heterogen sjukdomsgrupp och kan delas upp i två under-kategorier: ren AMN som involverar ryggmärgen och det perifera nervsystemet

men inte drabbar hjärnan, och cerebral AMN som också omfattar en hjärnpåverkan med inflammation. Personer med ren AMN har relativt intakta neurospykologiska funktioner, med normal IQ-nivå och språkförmåga. För personer med cerebral AMN finns ett samband mellan graden av cerebralt engagemang och neuropsykologisk funktion, så att ju större cerebral skada desto sämre neuropsykologisk förmåga (29). En studie av vuxna män diagnostiserade med AMN visade att ungefär två tredjedelar utvecklade en cerebral demyelinisering sett över en 10 års period efter att myelopatin debuterat och genomsnittsöverlevnaden efter att en cerebral demyelinisering börjat var 3,4 år (28). En italiensk studie från 1998 identifierade 177 fall av X-ALD under åren 1985 till 1997 och konstaterade att medelåldern för klinisk debut av AMN hos män var 29,5 år, men då de neurologiska symtomen på sjukdomen kan vara milda, kan det ta flera år att ställa en korrekt diagnos (9).

X-ALD med endast binjurebarkssvikt som symtom

Sjukdomsbilden vid X-ALD hos såväl barn som vuxna kan också omfatta binjurebarken, med en primär binjurebarkssvikt som följd (6). I vissa fall kan binjurebarkssvikt vara det enda symtomet på X-ALD. Dubey och medarbetare (30) studerade förekomsten av binjurebarkssvikt över tid (cirka två år) hos 49 unga pojkar (medelålder 4,5 år) med symtomfri X-ALD och nästan alla, 86 procent, utvecklade en nedsatt funktion av binjurebarken (30). I tvärsnittsstudier beskrivs antalet anlagsbärare av X-ALD med endast binjurebarkssvikt vara omkring 10 till 15 procent (12, 13, 15, 22, 31).

I en studie från 1996 med 14 manliga patienter (mellan 12–45 år) diagnostiserade med idiopatisk binjurebarksinsufficiens kunde 35 procent av symtomen förklaras av att patienterna var anlagsbärare av X-ALD (32). I en befolkningsbaserad studie från Norge, från år 2013, där alla vuxna män med primär binjurebarkssvikt undersöktes avseende X-ALD, konstaterades att X-ALD var orsaken till binjurebarksinsufficiensen i 1,8 procent av fallen. Om man endast tittade på de personer som inte hade autoimmun primär binjurebarkssvikt (Addisons sjukdom) utgjorde X-ALD 15 procent av patientgruppen (31). Man har även sett att det finns ett starkt samband med ålder; i populationen med binjurebarkssvikt är andelen fall orsakade av X-ALD som högst när binjurebarksvikten manifesterar sig före 15 års ålder (26, 33).

Symtomfri X-ALD

Det finns även anlagsbärare av X-ALD som inte uppvisar några biologiska eller kliniska symtom. Andelen symtomfria manliga anlagsbärare minskar med ökad ålder: vid 10 års ålder är ungefär 64 procent fria från neurologiska besvär medan motsvarande siffra för 52 års ålder ligger på 2 procent (3). En retrospektiv studie av van Geel och medarbetare (26) följde 129 manliga anlagsbärare av X-ALD under i genomsnitt 10 år. Under denna tid utvecklade hälften av de anlagsbärare som initialt var symtomfria, eller där tillståndet var begränsat till binjurebarkssvikt neurologiska symtom.

Kvinnor med X-ALD/AMN

Det finns mindre kunskap om det kliniska spektrumet av X-ALD för kvinnliga anlagsbärare. En anledning kan vara att kvinnliga anlagsbärare av X-ALD ofta uttrycker symtom på sjukdomen senare än män och att cerebralt engagemang och binjurebarkssvikt hos kvinnor med X-ALD är mycket ovanligt (34). Det finns dock fallstudier som beskriver kvinnliga vuxna patienter med binjurebakssvikt och en progressiv cerebral X-ALD (35). I en populationsbaserad tvärsnittsstudie från Norge hade 23 procent kvinnliga anlagsbärare av X-ALD sjukdomsformen AMN, 19 procent uppvisade neurologiska symtom och 42 procent var symtomfria (36). I en studie från Nederländerna kunde man se att antalet kvinnor med symtom ökade med stigande ålder; bland kvinnor under 40 år uppvisade 18 procent symtom, medan motsvarande siffra för kvinnor över 60 år var 88 procent. De vanligaste symtomen var inkontinens, gångsvårigheter, sensoriska störningar och spasticitet (34). I en italiensk studie har man följt 32 kvinnliga anlagsbärare av X-ALD över tid. Även här kunde forskarna se att hög ålder var den störst bidragande faktorn för att utveckla kliniska symptom på X-ALD samt att de kliniska besvären förvärras över tid (37). Det är svårt att veta storleken på gruppen av kvinnliga anlagsbärare av X-ALD då de inte manifesterar lika tydliga och tidiga symtom av sjukdomen som män. Troligtvis är kvinnor med X-ALD/AMN en underdiagnostiserad och underbehandlad grupp med risk för feldiagnostisering då deras symtom kan misstas för bland annat multipel skleros (MS) (23).

Tabell 2. Beskrivning av olika former av X-ALD. Tabellen är översatt och anpassad från Engelen och medarbetare (19).

	Barndomsform av cerebral X-ALD	Ungdomsform av cerebral X-ALD	Cerebral X-ALD i vuxen ålder	AMN		Endast binjurebarkssvikt	Kvinnliga fall av X-ALD
				Ej cerebral	Cerebral		
Frekvens (%)	31–35	4–7	2–5	40–46	Minskar med ökad ålder	Oklart hur många som utvecklar symtom	Oklart hur många som utvecklar symtom
Ålder vid sjukdomsdebut	2,5–10	10–21	> 21	> 18	> 2	Varierar oftast >40	Varierar oftast >40
Cerebral cerdemyeli-nisering	Omfattande	Omfattande	Omfattande	Nej	Nej	Ovanligt	Ovanligt
Kognitiva och psykiska besvär	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej	Ovanligt	Ovanligt
Sjukdomsprogression	Snabb	Snabb	Snabb	Långsam	Nej	Långsam	Långsam

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

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda, måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latenta eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Anlagsbärare av X-ALD är symtomfria vid födseln (8). För den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD finns det inget känt fall under 2,5 års ålder (19). Man kan därför anta att den symtomfria fasen varar som kortast upp till cirka 2 års ålder, men vissa anlagsbärare får aldrig symtom (38).

Det finns idag inget sätt att förutse om, och i så fall när, ett nyfött barn som är anlagsbärare av X-ALD kommer att utveckla en mild eller svår form av sjukdomen. Ett flertal studier har visat att undersökningar med magnetresonanskamera (MR) av hjärnan är ett bra sätt att övervaka den symtomfria fasen och upptäcka tidiga tecken på cerebral X-ALD (39-42).

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

Den vanligaste metoden för att diagnostisera X-ALD är att med tandemmasspektrometri (MS/MS) mäta långkedjiga fettsyror (very long chain fatty acids, VLCFA) i plasma (p-VLCFA): hexacosanoic acid (C26:0) docosanoic acid C22:0) och tetracosanoic acid (C24:0) (38). En studie från Moser och medarbetare (38) rapporterar resultat av p-VLCFA för cirka 19 000 män och 13 000 kvinnor som testats mellan 1981 och 1997. Anlagsbärarskap konfirmerades genom familjehistoria av X-ALD, men man gjorde inget genetiskt test för att påvisa en *ABCD1*-mutation då detta inte var tillgängligt under hela testperioden. Studien visade att mätning av p-VLFCA hade både hög specificitet och sensitivitet för att identifiera manliga anlagsbärare av X-ALD. Inga falskt negativa fynd rapporterades bland männen. Omkring 80 till 85 procent av de kvinnliga anlagsbärarna av X-ALD uppvisade abnorma nivåer av p-VLFCA, medan 15 till 20 procent av hade nivåer inom normalspannet (38). Manliga anlagsbärare av X-ALD har förhöjda nivåer av VLCFA redan vid födseln, oavsett senare sjukdomsförlopp, och nivåerna fortsätter vara förhöjda genom hela livet (38). För att fastställa att en person har X-ALD krävs även en genetisk analys (38) eftersom förhöjda nivåer av p-VLCFA även förekommer vid andra peroxisomala sjukdomar (6).

I det screeningprogram som utvecklats i New York använder man sig av flera tester för att identifiera nyfödda barn med anlag för X-ALD (1). Första testet, som tas på alla nyfödda barn, är MS/MS analys av filtrerpappersprov för att mäta p-VLCFA C26:0-lysofosfatidylkolin (LPC). För dem som ligger utanför satta gränsvärden görs en ny mätning av C26:0-LPC med en mer specifik metod (high-performance liquid chromatography (HPLC-MS/MS) på samma filtrerpappersprov. Om de två testerna ger olika resultat är det senare testet (HPLC-MS/MS) gällande. Om p-VLCFA C26:0-LPC är förhöjda också i det andra testet, återkallas barnet för förnyad provtagning, i vilket också mätning av p-VLCFA ingår. I samband med återkallandet görs även en sekvensering av *ABCD1*-genen. Förhöjda p-VLFCA och en identifierad *ABCD1*-mutation ger en X-ALD diagnos.

Vi har funnit fyra studier som hade ansatsen att utvärdera screeningmetoder för X-ALD, dessa var baserade på kombinerad vätskekromatografi (LC)-MS/MS eller flödesinjektionsanalys (FIA)-MS/MS (43-46). I en prospektiv studie av Theda och medarbetare (43) utvärderades LC-MS/MS av C20:0 och C26:0 LPC i filtrerpappersprov från 4 689 nyfödda barn som samlats in mellan åren 2008 och 2010. Inget fall av X-ALD identifierades och värdena av proverna var signifikant ($p<0.001$) skilda åt från nyföddhetsprover hos 16 tidigare identifierade fall av X-ALD. I två andra studier, Turgeon och medarbetare (45) och Tortorelli och medarbetare (44), fastställdes ett referensintervall av blodprov från nyfödda kontroller (dvs nyfödda utan någon peroximal sjukdom) och nyfödda med en peroximal sjukdom (bl.a. X-ALD). Metoden kunde korrekt skilja ut kontroller från de med en peroximal sjukdom på uppmätta nivåer av C26:0-LPC. En studie av Natarajan och medarbetare (46) fann att förhöjda nivåer av C26:0-LPC och C24:0 LPC hade en sensitivitet och specificitet på 100 procent för att skilja ut 21 anlagsbärare av X-ALD från 375 friska kontroller.

Vår litteratursökning identifierade inte någon prospektiv studie som anger värden för falskt eller sant negativa fynd; ett skäl till att sådana studier verkar saknas är att detta skulle kräva en lång uppföljningstid. Det är därför svårt att uttala sig om metodens sensitivitet eller specificitet.

Det program för nyföddhetsscreening som startat i New York för att identifiera personer med anlag för X-ALD, har under en 18-månadersperiod testat 363 755 nyfödda (47). Under denna tid har 33 barn screenats positiva vid det andra testet och återkallats för förnyad provtagning (p-VLFCA samt genetiskt test). För 26 av dessa barn (13 flickor och 13 pojkar) har en *ABCD1*-mutation identifierats. Sju barn hade dock andra sjukdomar; fyra med Zellwegers syndrom (defekter i den peroxisomala biogenesen), ett med Klinefelters syndrom och ett med Aicardi-Goutieres syndrom. Ett av de sju barnen var kritiskt sjuk och inte vidare utredd. Dessa siffror ger screeningtestet ett positivt prediktivt värde (PPV) på 79 procent för dem som återkallades för en andra provtagning och hade anlag för X-ALD. Om antalet positiva fall endast inkluderar identifiering av manliga anlagsbärare av X-ALD så har screeningtestet ett PPV på 39 procent (13/33). Om man fokuserar på att, i ett tidigt skede, hitta de pojkar som utvecklar den klassiska barndomsformen av X-ALD (cirka en tredjedel av alla manliga anlagsbärare; se punkt 3) så skulle screeningtestets PPV ligga på 12 procent (4/33).

I Sverige finns idag ingen metod för analys av VLCFA på filtrerpappersprov. De diagnostiska analyserna av p-VLCFA görs dock på laboratoriet Klinisk kemi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och på laboratoriet Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS) på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Uppföljning för att upptäcka cerebralt engagemang vid X-ALD

En MR av hjärnan har visat sig vara ett användbart verktyg för bedömning och övervakning av sjukdomsprogressen vid X-ALD. Med hjälp av regelbundet återkommande neurologiska och neuropsykologiska undersökningar, samt MR av hjärnan, kan man tidigt upptäcka cerebrala skador och differentiera den svåra barndomsformen av X-ALD från de andra formerna (41, 48, 49). Studier visar att MR kan upptäcka tecken på cerebral demyelinisering vid X-ALD redan innan neurologiska symtom har uppkommit (39, 42). En studie med 52 pojkar som var anlagsbärare av X-ALD och hade en normal MR-bild, fann att 92 procent hade normal kognitiv funktion (50). Författarna drar slutsatsen att om MR är normal så är de kognitiva funktionerna intakta och för de personer som börjar utvecklar en cerebral form av X-ALD så kan kognitiva funktioner bibehållas om effektiv behandling sätts in i tid.

Det finns en utvecklad bedömningsmetod för att mäta graden av hjärnskada vid X-ALD, med MR (40). MRI Severity Scale (eller Loes score) är en skala för att mäta graden av cerebralt engagemang vid X-ALD. Skalan går från 0 till 34, där 0 betyder inget tecken på cerebral sjukdom. Graderingen baseras på lokalisering och utbredning av signalförändringar tydande på demyeliniserande skada och/eller atrofi.

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

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symtom för att screening ska vara aktuellt. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt

Litteratursökningen har inte identifierat några randomiserade studier som undersöker effekten av behandling för patienter med X-ALD; troligtvis har inga sådana studier utförts av etiska skäl. Vi har däremot funnit ett antal retrospektiva kohortstudier där forskare via sjukhusregister följt patienter över tid och utvärderat effekten av behandlingen. Bedömningen måste därför utgå ifrån observationsstudier. Vid sällsynta sjukdomar kan det finnas ett kunskapsglapp mellan vad som publicerats i vetenskapliga tidskrifter och information som baseras på klinisk erfarenhet.

Stamcellstransplantation

En etablerad behandlingsmetod för den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD är allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Vid denna behandling hämtas blodstamceller från benmärgen (eller från blod) från en givare (donator) och överförs till patienten med X-ALD. Det är ett avancerat ingrepp som kräver omfattande förberedelser, cellgiftsbehandling, isolering för att minska risken för infektioner, samt lång eftervård.

I detta vetenskapliga underlag redogör vi endast för de publicerade studier kring HSCT med tolv eller fler studiedeltagare. För flera av de inkluderade studierna finns det svagheter, till exempel att urvalet av patienter var begränsat eller att det saknades kontrollgrupp.

Den klassiska barndomsformen av X-ALD

I Bilaga 1 finns en uppställning över de studier som identifierats avseende effekten av behandling med HSCT stamcellstransplantation hos pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD. Nedan följer en narrativ redogörelse för resultaten i de inkluderade studierna, uppdelade i:

A) effekten av HSCT jämfört med ingen behandling alls
B) effekten av HSCT i ett tidigt stadie av sjukdomen jämfört med HSCT i ett senare stadie.

Via litteratursökningen har vi funnit tre studier som har undersökt effekten av HSCT för att behandla den klassiska barndomsformen av X-ALD jämfört med ingen behandling alls (51-53) (se Bilaga 1). Författarna till alla studierna drar slutsatserna att HSCT ökar överlevanden för pojkar som är i ett tidigt stadie av den klassiska barndomsformen av X-ALD jämfört med att inte behandlas alls. I studien av Mahmood och medarbetare (51) ingick endast pojkar med tidigt cerebralt engagemang i den primära analysen. När författarna utökade analysen till att även inkludera pojkar med svårt cerebralt engagemang, så var inte HSCT längre fördelaktigt (över en 5-årsperiod överlevde 66 procent av de icke-transplanterade och 56 procent av de transplanterade). Raymond och medarbetare (53) studerade även överlevnad utan stort funktionsbortfall som ett utfall hos pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD. I deras resultat visade att överlevnad utan stort funktionsbortfall var högre hos dem som fått HSCT jämfört med dem som inte behandlats.

Vi har identifierat några få studier som undersökt effekten av HSCT på överlevnad i ett tidigt stadie av den klassiska barndomsformen av X-ALD, jämfört med HSCT i ett senare stadie av sjukdomen (se Bilaga 1). Tre studier analyserade om graden av cerebralt engagemang före HSCT hade någon effekt på överlevnad (53-55). De resultat som redovisas i studierna beskriver att pojkar som transplanterades när det cerebrala engagemanget var i ett tidigt stadie, överlevde i större utsträckning i fem år efter behandlingen jämfört med pojkar som transplanterades när det cerebrala engagemanget var uttalat (det vill säga i ett sent skede av sjukdomen). Författarna beskriver att HSCT i dessa studier hade bäst effekt på överlevnad hos pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD som uppvisade tidiga tecken på cerebral inflammation. Om transplantation gjordes när de cerebrala skadorna var omfattande hade behandlingen ingen, eller liten, effekt överlevnad för de pojkar som följdes i studierna. I studien av Raymond och medarbetare (53) var överlevnad utan stort funktionsbortfall betydligt högre om HSCT genomförts i ett tidigt stadie av sjukdomen jämfört med ett senare.

I en retrospektiv studie av Pierpont och medarbetare från år 2017 (56) fokuserade forskarna på det neurokognitiva utfallet för pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD som genomgått HSCT. Författarna beskriver ett negativt samband mellan cerebralt engagemang före transplantation och neuropsykologisk förmåga fem år efter transplantation. Författarna i denna studie tolkar det som att pojkar med svårare cerebralt engagemang vid tidpunkten för HSCT riskerar att få allvarliga, bestående kognitiva funktionsnedsättningar (56).

Vi har, via litteratursökningen, endast identifierat en studie som undersöker hur behandling med HSCT påverkar livskvaliteten hos patienter med den cerebrala formen av X-ALD (57). Detta är en enkätstudie där 16 transplanterade pojkar med X-ALD har skattat sin livskvalitet kring olika aspekter. Resultaten visar att pojkar som transplanterades i ett tidigt stadie upplevde högre mobilitet, social interaktion och övre rörelsefunktion samt i mindre utsträckning depression och oro jämfört med de pojkar som transplanterades i ett senare stadie av sjukdomen.

Vuxna med cerebral X-ALD

Vi har funnit två retrospektiva studier med litet antal deltagare som studerat utfallet av HSCT på vuxna män med cerebral X-ALD (58, 59) (se Bilaga 1). I studierna analyseras långtidsutfallen för män med adrenomyeloneuropati (AMN) som utvecklat cerebral X-ALD och som stamcellstransplanterats i vuxen ålder. I studien av Kuhl och medarbetare (58) drar författarna slutsatsen är att transplantation kan bromsa den cerebrala progressen och förlusten av neurokognitiv förmåga hos vuxna patienter, dock kan den motoriska funktionen (AMN) fortsätta att försämras. Vidare menar författarna att mild grad av AMN vid transplantationstillfället bidrog till ökad överlevnad efter HSCT och att uttalade tecken till cerebralt engagemang vid undersökning med magnetkamera medför en sämre överlevnad efter HSCT (58). I den andra studien av Waldhunter och medarbetare (59) transplanterades 15 män med HSCT. Genomsnittsöverlevnaden var 73% och de patienter som transplanterades innan det cerebrala engagemanget progredierat hade bäst överlevnad. Författarna till studien anser att HSCT är en passande behandling för noga utvalda vuxna patienter med cerebral X-ALD (59).

Adrenomyeloneuropati (AMN) hos män

De flesta manliga anlagsbärare av X-ALD utvecklar i högre ålder AMN i någon grad (19). Det är oklart om HSCT kan förhindra denna utveckling. Vi har identifierat en studie med denna frågeställning; studien har få deltagare och kontrollgrupp saknas. I en retrospektiv studie av van Geel och medarbetare (60) studerades fem män som transplanterades som barn, då de var mellan 4 och 9 år gamla. Antal år efter HSCT varierade från 12 till 19 och över denna tid utvecklade tre av männen tecken på AMN. Författarna drar slutsatsen att HSCT inte förhindrar utveckling av AMN i vuxen ålder (60).

Kvinnor

Vi har inte identifierat någon studie som har undersökt HSCT av kvinnliga patienter med cerebral X-ALD. Detta beror troligtvis på att kvinnliga anlagsbärare av X-ALD mycket sällan utvecklar en cerebral inflammation vid sjukdomsutveckling (19).

Komplikationer av hematopoetisk stamcellstransplantation

Förberedelser, eftervård och de risker som är förknippade med behandlingen, gör hematopoetisk stamcellstransplantationen till en krävande procedur. För att den ska ge ett bra resultat ska personen som tar emot benmärgen/ blodet vara så infektionsfri och i så god kondition som möjligt. Innan stamcellerna transplanteras förbehandlas patienten med cytostatika för att de egna cellerna inte ska stöta bort de nya stamcellerna. Det finns en risk för att immunceller i transplantatet angriper mottagarens egen vävnad, till exempel huden, lungorna, levern eller tarmen. Reaktionen kallas GVHD (graft versus host disease, eller transplantat-mot-värdsjukdom). Det finns en akut och en kronisk form av GVHD och svårighetsgraden varierar mycket mellan olika patienter. En annan komplikation efter transplantation är att patientens immunförsvar

uppfattar de nya cellerna som främmande och angriper dem. Det kan leda till en avstötning av den transplanterade benmärgen. För att förhindra avstötningsreaktion ges immunhämmande mediciner.

Tillgång på donator

Författarna i tre studier beskriver att HSCT har bäst effekt för överlevnad och neurologisk funktion om donatorn är vävnadsmatchad med den mottagande patienten, jämfört med en omatchad donator (53-55). När det inte finns någon matchande släkting (oftast ett HLA-identiskt syskon) som kan vara givare är en alternativ metod att erhålla stamceller från en icke-besläktad person med samma vävnadstyp (HLA-matchning). Det så kallade Tobiasregistret är Sveriges nationella register för friska givare av blodbildande stamceller. Det finns i dag över 100 000 stamcellsgivare i registret. Det finns även internationella register med över 30 miljoner givare som används för sökning av donatorer.

Numera kan givare med bättre eller sämre matchning med patienten användas och transplantationsmetoden anpassas därefter. I de fall det inte finns tillgång till en lämplig syskondonator och om sökningar i nationella och internationella register inte funnit någon välmatchad obesläktad givare, har det under senare tid utvecklats andra behandlingsalternativ (61, 62). Ett alternativ, att använda sig av navelsträngsblod från en obesläktad givare, beskrivs i litteraturen ge liknande effekter av HSCT som när en HLA-matchad benmärgsdonator används (61).

Genterapi

Genterapi skulle kunna bli ett behandlingsalternativ till HSCT i framtiden. Behandlingen går ut på att införa en frisk gen till kroppens egna blodbildande stamceller. Litteratursökningen har identifierat två studier på pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD som genomgått genterapi (endast en av dessa har en studiepopulation över fem personer) (63, 64). I en nyligen publicerad studie av Eichler och medarbetare (64) har 17 pojkar i en tidig fas av den klassiska barndomsformen av cerebral X-ALD behandlats med så kallad Lenti D-gen-terapi. Efter en genomsnittlig uppföljning på 29 månader har 15 pojkar (88 procent) överlevt behandlingen utan några stora funktionsnedsättningar. En av pojkarna har dött i sjukdomsrelaterad progression och en annan pojke har dragit sig ur studien. Denna studie är i fas 3 av den kliniska prövningen, det fanns ingen kontrollgrupp och urvalet av patienter var litet.

Lorenzo's olja

Lorenzos olja (LO) är en blandning av glycerol trioeate och glycerol trierucate som i kombination med en lågfettkost har använts för behandling av X-ALD. En publicerad översikt av Kemp och medarbetare från år 2016 (6) redogör för de studier som har gjorts avseende effekten av LO hos anlags-bärare av X-ALD. Översikten har dock inte gjort någon systematisk littera-tursökning och har inte heller gjort någon kvalitetsgranskning av ingående studier. Tidigare studier beskriver att behandling med LO har kunnat norma-

lisera nivåerna av VLCFA (6). Det finns dock ingen dokumenterad effekt av LO på kliniska symtom, såsom neurologisk eller endokrin funktion, som tyder på att behandlingen skulle reparera eller bromsa sjukdomsutvecklingen (6, 65-67). Litteratursökningen har inte identifierat någon kontrollerad studie med tillräckligt lång uppföljningstid (i relation till sjukdomens naturalförlopp) där forskarna har undersökt huruvida LO har effekt på sjukdomsutbrott, överlevnad eller kliniska symtom hos personer med X-ALD.

Behandling av binjurebarkssvikt

Binjurebarkssvikt är vanligt förekommande hos manliga anlagsbärare av X-ALD (30). Tillståndet kan obehandlat vara livshotande. Personer med AMN och X-ALD som har binjurebarkssvikt behandlas med hydrokortison. Behandlingen är livsviktig men den har ingen effekt på de neurologiska symtomen vid cerebral X-ALD eller AMN (68). Behandling av binjurebarkssvikt behöver följas regelbundet, både dos och typ av behandling kan behöva justeras över tid (68). Utredning avseende X-ALD vid diagnos av oförklarad binjurebarkssvikt hos pojkar ökar överlevnaden och minskar risken för neurologiska skador för patienter med X-ALD, enligt en retrospektiv studie från 2011 av Polgreen och medarbetare (69). Dessa pojkar kan få en tidig diagnos och tidig behandling när tecken till cerebralt engagemang uppstår. Enligt en studie av Petryk och medarbetare kan HSCT av patienter med en cerebral X-ALD inte förhindra eller upphäva binjurebarkssvikten när symtomet väl har uppkommit (70).

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

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen. Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

Litteratursökningen har inte identifierat någon randomiserad eller retrospektiv studie med kontrollgrupp, av nyföddhetsscreening för X-ALD. Vi har inte heller identifierat någon observationsstudie av ett screeningprogram med tillräckligt lång uppföljningstid (relativt sjukdomens naturalförlopp) för att ge information om huruvida ett screeningprogram har en effekt på mortalitet och funktion hos anlagsbärare av X-ALD jämfört med klinisk utredning.

Nedan redogörs för några studier som ger viss information om screeningprogram.

I en studie från 2017 har forskarna rapporterat data från New Yorks screeningprogram för X-ALD hos nyfödda (47). Omkring 365 000 nyfödda barn screenades för X-ALD under en 18-månadersperiod (för testprocedur se punkt 4) och 33 barn återkallades för ny provtagning. Tjugosex av dessa barn (13 pojkar och 13 flickor) identifierades som anlagsbärare av X-ALD (en *ABCD1*-mutation påvisades). I studien ges ingen information om huruvida de barn som identifierades med anlag för X-ALD hade en *ABCD1*-mutation som var känd i familjen sedan tidigare. Det går inte att veta om dessa barn ändå skulle ha identifierats relativt tidigt på grund av sjukdomssymtom.

Screeningen genererade även ett antal bifynd: fyra barn med Zellwegers syndrom (en annan form av peroxisomal sjukdom), ett barn med kromosomavvikelsen Klinefelter syndrom och ett barn med Aicardi-Goutiers syndrom. De barn som identifierades med Zellwegers syndrom hade sannolikt nytta av att ha hittats i ett tidigare skede då dessa barn tidigt blir sjuka. Med en tidigarelagd diagnos får barnen möjlighet till en snabbare förklaring av sina symtom. För de andra bifynden, Klinefelter syndrom och Aicardi-Goutiers syndrom, är det betydligt mer tveksamt om dessa barn har någon nytta av en tidigarelagd diagnos.

Misstanke om X-ALD/AMN kan uppstå för pojkar och män som utvecklat en oförklarad binjurbarkssvikt. En studie beskriver att bland de pojkar som

diagnosticerats med X-ALD via familjehistorik utvecklade 81 procent bi-njurebarkssvikt innan några cerebrala förändringar upptäcktes med bild-diagnostiska metoder (69). I samma studie beskriver forskarna att diagniostisering av X-ALD till följd av en oförklarad binjurebarkssvikt ökade funktionen och överlevnaden hos pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD då de identifierades tidigare.

En amerikansk arbetsgrupp har sammanfattat nytta och risker med nyföddhetsscreening för X-ALD[3]. Rapportförfattarna har byggt upp en beslutsanalysmodell för att analysera hälsovinster i befolkningen vid införande av ett program för nyföddhetsscreening för X-ALD. Modellen jämför utfallet för pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD om de identifieras via nyföddhetsscreening (data hämtade från New Yorks screeningprogram för X-ALD hos nyfödda) jämfört med om de upptäcks via klinisk utredning (data bygger på både publicerade och opublicerade data). De primära utfallen i modellen är överlevnad samt överlevnad utan svår funktionsnedsättning (ingen egen gångförmåga, ingen kommunikation). Pojkar med den klassiska formen av X-ALD är den primära målgruppen och modellen utgår från behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Resultatet från beslutsanalysmodellen visade att för en amerikansk födelsekohort på fyra miljoner barn per år skulle nyföddhetsscreening för X-ALD, jämfört med sedvanlig klinisk identifiering, resultera i (*inom parentes översatt till svenska förhållanden med en födelsepopulation på cirka 100 000 barn per år*):

- en högre incidens av upptäckta fall av den klassiska barndomsformen av X-ALD, mellan 0 till 19 fall (*innebär 0 till 1 fall för svenska förhållanden*).
- undvikande av död för mellan 7 och 44 pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD vid en ålder på 15 år (*innebär mellan 0 till 1 fall för svenska förhållanden)*
- undvikande av död och svår funktionsnedsättning för mellan 17 och 64 pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD vid en ålder på 15 år *(innebär mellan 0 till 2 fall enligt svenska förhållanden*).

Data för fler parametrar i beslutsmodellen är osäkra och resultaten ska tolkas med försiktighet. Översättningen av siffror till svenska förhållanden bör endast användas som en grov uppskattning av effekterna av nyföddhets-screening för att identifiera den klassiska barndomsformen av X-ALD i tidigt skede.

Även Storbritannien har gjort en beslutsmodell för att estimera hälsovinsterna i befolkningen om nyföddhetsscreening för X-ALD införs (71). Modellen räknade också på de hälsoekonomiska aspekterna av att införa screening – dessa resultat rapporteras inte under denna punkten i det vetenskapliga underlaget.

[3] I uppdrag från ett statligt amerikanskt sekretariat (Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children via U.S. Department of Health and Human Services) https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/previous-nominations/xald-external-evidence-review-report.pdf

Beslutsmodellen förutsatte att de barn med andra peroximala sjukdomar som identifieras via screeningen inte kommer få några hälsoeffekter av tidigarelagd diagnos, varken positiva eller negativa. Modellen antog också att personer med AMN uppnådde en normal livslängd. Även denna modell utgick ifrån att alla som drabbas av den klassiska barndomsformen behandlas med HSCT i ett tidigt stadie av det cerebrala engagemanget. Resultatet från beslutsanalysmodellen visade att för en brittisk födelsekohort på 780 000 barn per år skulle nyföddhetsscreening för X-ALD resultera i (*inom parentes översatt till svenska förhållanden med en födelsepopulation på cirka 100 000 barn per år*):

- en incidens för anlagsbärarskap av X-ALD på 1 av 22 000 nyfödda barn *(innebär cirka 4 till 5 anlagsbärare per år för svenska förhållanden*).
- att årligen identifiera cirka 18 manliga anlagsbäraren med X-ALD (95% KI 12 till 27) *(innebär årligen cirka 2 till 3 manliga anlagsbärare per år för svenska förhållanden)*. Om flickor också screenas skulle ytterligare 17 anlagsbärare (95% KI 12 till 25) identifieras *(innebär cirka 2 till 3 kvinnliga anlagsbärare per år för svenska förhållanden)*.
- att bland de 18 manliga anlagsbärarna så skulle cirka 10 utveckla en cerebral X-ALD över tid, cirka 6 få AMN och cirka 3 utveckla en binjurebarkssvikt eller vara helt symptomfria. (*innebär för svenska förhållanden att cirka 1 till 2 patienter utvecklar en cerebral X-ALD, 0 till 1 patienter AMN och 0 till 1 patienter som förblir symtomfria eller endast utvecklar en binjurebarkssvikt*)
- att man skulle identifiera cirka 7 pojkar med annan peroximal sjukdom. Om flickor också screenas tillkommer ytterligare cirka 13 fall (*innebär för svenska förhållanden att man identifierar cirka 1 till 2 pojkar och 3 till 4 flickor med annan peroximal sjukdom).*

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

I Sverige används idag ingen metod för analys av VLCFA (långa fettsyrekedjor som ansamlas och förstör myelinet i nervsystemet, s.k. demyelinisering) på filtrerpappersprov. De diagnostiska analyserna av VLCFA i plasma görs dock på laboratoriet Klinisk kemi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och på laboratoriet Centrum för medfödda metabola sjukdomar på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Det screeningprotokoll för X-ALD som utformats i New York sker i flera steg (se punkt 5 för detaljerad information). Första analysen, som görs på alla nyfödda barn, vilket innebär att nivåer av VLFCA mäts i torkad blodfläck. En andra, mer specifik, analys för VLFCA-nivåer görs endast på barn med förhöjda värden i den första analysen (1). De nyfödda som har förhöjda nivåer av VLCFA även i den uppföljande analysen återkallas för förnyad provtagning. Då analyseras även VLCFA i plasma och en genetisk analys för att identifiera en *ABCD1*-mutation. Screeningtestet kan inte skilja ut vilka bärare av en *ABCD1*-mutation som i framtiden utvecklar den klassiska barndomsformen av X-ALD. Även personer som förblir relativt asymtomatiska genom livet kommer att identifieras.

Om screening för X-ALD rekommenderas kommer det att ske som en del av nyföddhetsscreeningen. Vårdnadshavarna är ställföreträdare för barnet och tar beslut om provtagning eller inte. Följsamheten till dagens nyföddhetsscreening i Sverige är mycket hög och prov tas på nästan alla nyfödda barn. Information om nyföddhetsscreening och de ingående sjukdomarna ska ges på alla mödravårdscentraler i landet. Vårdnadshavarna får dessutom information om nyföddhetscreening i samband med att provet tas.

Föräldrars attityder till presymtomatisk testning och nyföddhetsscreening

Litteratursökningen har identifierat två studier som avser attityder till att göra test innan symtom uppträder hos barn (presymtomatisk testning) hos släktingar där någon i familjen har drabbats av X-ALD (72, 73). Studierna har en låg svarsfrekvens och är utförda i USA. Eftersom enkäterna är ställda till personer där någon i släkten har drabbats av någon form av X-ALD, finns därmed vetskap om anlagsbärarskapet och därför kan resultatet inte svara på hur en ovetande förälder (den generella populationen) förhåller sig till presymtomatisk testning och nyföddhetsscreening. Vidare kan det finnas brister i överförbarhet till en svensk kontext, då attityder kring genetisk testning och screening kan skilja sig åt mellan olika länder.

Via en enkätstudie för 300 föräldrar (45 % svarsfrekvens) undersökte Costakos och medarbetare (72) attityder till presymtomatisk testning för personer med risk för cerebral X-ALD. En majoritet (89 %) ansåg att pojkar med risk för cerebral X-ALD bör testas. Främsta anledningen var att medicinsk behandling skulle kunna påbörjas så tidigt som möjligt. Nästan alla som svarade på enkäten (95 %) var för presymtomatisk testning av flickor med risk för bärarskap av X-ALD. Här ansåg man att informationen var viktig för att kunna ta beslut om framtida familjebildning (72). Schaller och medarbetare (73) fick liknande svarsmönster i sin enkätstudie (327 till-frågade, 39 % svarsfrekvens). Föräldrarna var positiva till att göra test; 93 procent av de svarande skulle testa en son med ökad risk för anlagsbärarskap för X-ALD (pga av att dessa hade en nära släktning med anlag) och 89 procent skulle testa en dotter. I samma studie undersökte författarna även föräldrarnas attityder till nyföddhetsscreening (73). Av alla som svarade var 90 procent positiva till screening för X-ALD hos nyfödda barn (flickor och pojkar). Möjlighet till en tidig diagnos, samt att läkare skulle bli mer bekanta med sjukdomen, angavs vara de främsta skälen i enkäten.

Sammanfattningsvis finns idag inget underlag som bygger på svenska förhållanden. I de två utländska studier som beskrivs ovan rapporterar forskarna att föräldrar till barn med risk för den klassiska barndomsformen av X-ALD är positiva till presymtomatisk testning och nyföddhetsscreening för X-ALD.

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

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

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är idag standardbehandling för personer med en cerebral form av X-ALD som hittats innan det cerebrala engagemanget är för utbrett. Litteratursökningen har endast identifierat en studie som tittar på attityder hos anlagsbärare av X-ALD och deras familjer. En enkätstudie från Japan visade att familjerna till 12 patienter som genomgått HSCT inte ångrade behandlingen, detta trots att 42% av patientgruppen hade försämrats efter HSCT (74).

Riktlinjer för omhändertagande av barn som identifierats vara anlagsbärare av X-ALD, genom nyföddhetsscreening, har publicerats av *Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* (ACHDNC) som ger råd till USA:s hälso- och socialdepartement (eng. *United States Department of Health and Human Services, HHS).* Riktlinjerna gäller för de personer som ingår i New Yorks program för nyföddhetsscreening. Dessa riktlinjer har ännu inte utvärderats då screeningprogrammet är relativt nystartat och symtom på X-ALD kan ta lång tid att utveckla. De amerikanska riktlinjerna har utformat två typer av rekommendationer för nyfödda anlagsbärare av X-ALD som identifierats via screeningprogrammet: en för övervakning av sjukdomsprogress och en för behandling av symtom (47). Det primära syftet med New Yorks program för nyföddhetsscreening av X-ALD är identifiering av pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD, därför är rekommendationerna speciellt utvecklade för just denna patientgrupp. Vid identifiering av en *ABCD1*-mutation erbjuds även barnets familjemedlemmar DNA-testning och genetisk vägledning.

Kort beskrivning av de amerikanska riktlinjerna:

Övervakning av barn identifierade via screeningen

Asymtomatiska pojkar

- För asymtomatiska pojkar rekommenderas övervakning av binjurefunktion med en klinisk utvärdering varje år, samt mätning av serum-ACTH och kortisolnivåer var sjätte månad.
- Övervakning avseende utveckling av cerebralt engagemang ska ske med magnetkameraundersökning (MR) av hjärnan. New Yorks pro-gram för nyföddhetsscreening rekommenderar att första MR-under-sökningen ska utföras vid 12 månaders ålder och sedan årligen tills pojkarna fyllt tre år. Mellan 3–10 års ålder rekommenderas att MR utförs varje halvår. Efter 10 års ålder rekommenderas årliga MR-undersökningar.

Asymtomatiska vuxna män

- För asymtomatiska vuxna män rekommenderas övervakning av serum-ACTH och kortisolnivåer var sjätte månad.
- Övervakning avseende utveckling av cerebralt engagemang rekommenderas ske med MR-undersökning av hjärnan varje år.

Behandling (utöver stödjande omvårdnad)

Symtomatiska pojkar

- Vid utveckling av binjurebarkssvikt rekommenderas att kortisonsubstitution sätts in.
- Om MR-bilden visar avvikelser graderade som 1-9 på Loes score (för beskrivning av bedömning med skalan Loes score se punkt 4), med minimal påverkan på neurologisk funktion, samt en IQ nivå på över 80 rekommenderas att pojken utvärderas för en eventuell behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Symtomatiska vuxna män

- Vid utveckling av binjurebarkssvikt rekommenderas behandling med hydrokortison.
- Enligt rekommendationerna kan stamcellstransplantation för vuxna män med cerebralt engagemang övervägas efter samtal med patienten kring riskerna för ingreppet och brist på evidens av behandlingseffekter.

Anledningen till att även nyfödda flickor ingår i New Yorks program för nyföddhetsscreening av X-ALD är att informationen kan vara till hjälp vid framtida beslut kring familjeplanering. Och för att identifiera äldre syskon med en *ABCD1*-mutation samt för att öka kunskapen om potentiella symtom som kan uppstå. För symtomatiska kvinnor och män med AMN rekommenderas årlig utvärdering hos en neurolog för att diskutera rehabiliteringsinsatser, behandling av spasticitet och smärta samt för remittering till en urolog.

Uppföljning och behandling i Sverige

Pojkar är som anlagsbärare ax X-ALD

I Sverige görs regelbunden uppföljning av pojkar som har anlag för X-ALD, men som ännu inte uppvisar några tecken till cerebralt engagemang. Det är dels pojkar som diagnosticerats via en sjuk släkting, dels pojkar som debuterat med enbart binjurebarkssvikt. Dessa pojkar följs halvårsvis med neurologisk undersökning och MR-undersökning av hjärnan. När en pojke uppvisar symtom eller MR-fynd som tyder på begynnande cerebralt engagemang, sker en skyndsam utredning avseende behandling med HSCT. En neuropsykologisk bedömning görs. Donatorsökning påbörjas inför eventuell behandling med stamcellstransplantation. Uppföljning av binjurebarkssvikt sker idag via barnendokrinologer som finns på ett flertal barnkliniker i landet. Hydrokortison ges i adekvata doser för att täcka ett normalbehov och ökas enligt specifikt schema vid ökad stress såsom vid infektion med feber hos barnet.

Om screening för X-ALD skulle införas i Sverige skulle troligen en rutin byggas upp för barn som faller ut positivt i screeningen där screeninglabbet kommunicerar med en barnneurolog med erfarenhet och kunskap om X-ALD som i sin tur tar kontakt med familjen.

Behandling med HSCT finns idag på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, Akademiska sjukhuset i Uppsala samt Skånes Universitetssjukhus. Idag arbetar svensk sjukvård på så vis att indikation för HSCT anses finnas när MR-bild visar cerebralt engagemang, Loes score <10, minimal påverkan på neurologiska funktioner samt kognitiva funktioner väsentligen inom normalområdet.

Vuxna män som är anlagsbärare ax X-ALD

Vuxna män med anlag för X-ALD med eller utan AMN följs först var 6:e månad och sedan årligen på neurologisk klinik med klinisk undersökning och MR-undersökning av hjärna och ryggmärg samt vid binjurebarkssvikt även på endokrinologisk klinik och behandlas med hydrokortison. Vid minsta tecken till utveckling av cerebralt engagemang görs en skyndsam utredning inför eventuell HSCT.

Kvinnor med AMN

Kvinnor som har utvecklat AMN följs årligen på neurologisk klinik.

9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screening-programmet

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 denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

En sammanställning av möjliga vinster och negativa effekter av införande av nyföddhetsscreening för X-ALD ges i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Effekter för införande av nyföddhetsscreening för X-ALD

Aspekter	Positiv/Negativ effekt	Kommentar
Identifikation av manliga anlagsbärare av X-ALD (gäller för alla former)	*Positiv effekt:* Korrekt diagnos vid symtom ger möjlighet till adekvat omhänder-tagande av individen inom hälso- och sjukvården. Informationen kan bidra till att patienten erbjuds effektiv behandling för sitt tillstånd i ett tidigt skede. *Negativ effekt:* Tidig monitorering av sjukdoms-progression kan skapa oro och obehag hos barnet. Möjlig påverkan på relationen mellan förälder och barn.	Vi har inte identifierat någon studie via litteratur-sökningen som undersöker psykosociala effekter av sjukdomsmonitorering för X-ALD Vi har inte identifierat någon studie via litteratur-sökningen som undersöker om anknytning mellan för-äldrar och barn påverkas om barnet identifieras som anlagsbärare av X-ALD
Tidig identifikation av pojkar som utvecklar den klassiska barndomsformen av X-ALD	*Positiv effekt:* Möjlighet till hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) i 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 stadie överlevde i större utsträckning jämfört med pojkar som transplanterades i ett sent skede av sjukdomen (se punkt 5).
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 innan symtom. För närvarande finns ingen självklar botande eller symtomlindrande behandling.	Litteratursökningen har identifierat en studie med litet antal deltagare som studerat utfallet av HSCT på vuxna män med cerebral X-ALD (se punkt 5).
Identifikation av X-ALD anlagsbärare	*Positiv effekt:* Behandling kan påbörjas så fort tecken till kortisolbrist uppstår	Obehandlad binjurebarkssvikt är ett livshotande tillstånd (se punkt 5).

som utvecklar binjurebarkssvikt		
Identifikation av X-ALD anlagsbärare som inte kommer att utveckla cerebral X-ALD senare i livet	*Positiv effekt:* Vid symptomdebut av AMN och/eller binjurebarkssvikt kan diagnos sättas tidigt och långdragen orsaksutredning kan undvikas *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 stadie kommer de flesta anlagsbärare av X-ALD ha någon form av symtom av sjukdomen (se punkt 2).
Identifikation av kvinnliga anlagsbärare av X-ALD	*Positiv effekt:* Kvinnan får information som kan påverka hennes framtida familjeplanering. Korrekt diagnos vid symtom ger möjlighet till adekvat omhänder-tagande av individen inom hälso- och sjukvården. *Negativ effekt:* Kvinnan får information som kan påverka hennes framtida familjeplanering. Ångest och oro genom livet.	Flertalet kvinnliga anlagsbärare utvecklar med tiden symtom, såsom inkontinens, gångsvårigheter, sensoriska störningar och spasticitet. Det finns risk att sådana symptom feldiagnosticeras (se punkt 2).
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 diagnosticera en obehandlingsbar sjukdom kan stigmatisera och kasta en skugga över det nyfödda barnets liv.	Data från New Yorks nyföddhetsscreening visade att 21 % av de som återkallades för förnyad provtagning bar på andra sjukdomar: Zellwegers (peroxisomal), Klinefelter (ej peroxisomal) och Aicardi-Goutiers syndrom (ej peroxisomal) (se punkt 4).
Behandling med HSCT	*Positiv effekt:* Enligt två studier överlevde pojkar som transplanterades i ett tidigt stadie i större utsträckning jämfört med de pojkar som inte fått behandling (se punkt 5) *Negativ effekt:* Komplikationer i samband med behandlingen	De personer som utvecklar en cerebral X-ALD avlider obehandlade i regel två till fyra år efter att de första neurologiska symtomen uppvisats (se punkt 2).

HSCT = Hematopoetisk stamcellstransplantation

Litteratursökningen har inte kunnat identifiera några studier som kan visa att ett screeningprogram påverkar hälsan i befolkningen jämfört med klinisk identifiering av X-ALD.

Ett kunskapsunderlag[4] kring effekter av nyföddhetsscreening av X-ALD har tagits fram av en arbetsgrupp bestående av ett antal forskare för att stödja *Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* (ACHDNC) som ger råd till USA:s hälso- och socialdepartement (eng. *United States Department of Health and Human Services, HHS).*

I detta underlag har man gjort en ansats att beräkna hälsovinster av att införa screening för X-ALD. Via en beslutsmodell beräknande de hur många pojkar som undviker död och svår funktionsvariation per år om de identifieras via ett screeningprogram jämfört med sedvanlig klinisk identifiering. Beräkningarna avsåg de nyfödda anlagsbärare som skulle utveckla en cerebral form av X-ALD under de första 15 åren av livet.

Resultaten visade att mellan 17 till 64 pojkar skulle undvika död och svår funktionsvariation, givet att omkring 4 millioner nyfödda barn skulle gå igenom screeningprogrammet varje år. Översatt till en svensk kontext skulle denna bedömning motsvara att 0 till 2 pojkar, 15 år och yngre, som utvecklar en cerebral X-ALD skulle undvika död och svår funktionsnedsättning årligen, givet att omkring 100 000 nyfödda barn skulle gå igenom screeningprogrammet varje år. Tillförlitligheten till den amerikanska beslutsmodellens data är osäker och resultaten ska tolkas med försiktighet.

Litteratursökningen har inte kunnat identifiera några studier som återger data kring hälsovinster för personer som utvecklar andra former av sjuk-domen (vuxen cerebral X-ALD, AMN, X-ALD med enbart binjurebarkssjukt eller asymtomatisk X-ALD).

[4] https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/previous-nominations/xald-external-evidence-review-report.pdf , 2018-10-16

Ordförklaringar

Addisons sjukdom: En sällsynt endokrin sjukdom som innebär att produktionen av kortisol och aldosteron i binjurebarken är nedsatt (hypokortisolism).

Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation: Allogen betyder att transplantatet kommer från en annan människa. Hematopoetiska är de stamceller som senare utvecklas till olika blodceller (vita blodkroppar, röda blodkroppar, blodplättar). Hematopoetiska stamceller finns främst i benmärgen, men också i navelsträngsblod.
Cerebral: Hörande till hjärnan.

Demyelinisering: Skada eller förlust av en fettrik substans som bildar ett elektriskt isolerande lager (myelin) runt en nervtråd.

Myelopati: ett samlingsnamn för sjukdom i ryggmärgen, kan yttra sig i exempelvis gångsvårigheter och urininkontinens.

Peroximal sjukdom: En grupp av sjukdomar som drabbar peroxisomens funktion, antingen genom en avvikande bildning av peroxisomer, bristande transport in till peroxisomer eller genom bristande funktion i enskilda peroxisomala enzymer.

Perifer neuropati: Skador på perifera nervsystemet, det som överför information från/till hjärnan och ryggmärgen till/från andra delar av kroppen.

Prospektivt prediktivt värde (PPV): andelen av dem som testas positiva för en sjukdom som verkligen är positiva (a/(a+b) (se tabell nedan))

Prospektiv: Tidsmässigt framåtblickande. Studie som går framåt i tiden, det vill säga man börjar samla in data om varje deltagare vid den tidpunkt personen tas in i undersökningen.

Retrospektiv: Tidsmässigt bakåtblickande, studie som studerar redan inträffade händelser. Data samlas ofta från journaler, ur register, etc.

Screening: Systematisk undersökning av hela eller en definierad del av befolkningen med avsikt att sålla fram dem som har en viss sjukdom eller tillstånd**.**

Sensitivitet: Känslighet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt

(a/(a+c) (se tabell nedan)).

Specificitet: Träffsäkerhet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt genom att utfalla negativt

(d/(b+d) (se tabell nedan)).

	Positiv (sjukdom förekommer)	**Negativ (sjukdom förekommer inte)**
Testresultat positivt	Sant positiv (a)	Falskt positiv (b)
Testresultat negativt	Falskt negativ (c)	Sant negativ (d)

Referenser

1. Vogel BH, Bradley SE, Adams DJ, D'Aco K, Erbe RW, Fong C, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. Mol Genet Metab. 2015;114(4):599-603.
2. Moser A, Jones R, Hubbard W, Tortorelli S, Orsini J, Caggana M, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. International Journal of Neonatal Screening. 2016;2(4):15.
3. Bezman L, Moser HW. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. American journal of medical genetics. 1998;76(5):415-9.
4. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. Annals of neurology. 2001;49(4):512-7.
5. Horn MA, Retterstol L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CM. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance. Pediatric neurology. 2013;48(3):212-9.
6. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(10):606-15.
7. van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1997;63(1):4-14.
8. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. Current neurology and neuroscience reports. 2014;14(10):486.
9. Di Biase A, Salvati S, Avellino C, Cappa M, Bertini E, Moroni I, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: first report of the Italian Study Group. Italian journal of neurological sciences. 1998;19(5):315-9.
10. Heim P, Claussen M, Hoffmann B, Conzelmann E, Gartner J, Harzer K, et al. Leukodystrophy incidence in Germany. American journal of medical genetics. 1997;71(4):475-8.
11. Jardim LB, da Silva AC, Blank D, Villanueva MM, Renck L, Costa ML, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal incidence in South Brazil. Brain & development. 2010;32(3):180-90.
12. Kirk EP, Fletcher JM, Sharp P, Carey B, Poulos A. X-linked adrenoleukodystrophy: the Australasian experience. American journal of medical genetics. 1998;76(5):420-3.
13. Sereni C, Paturneau-Jouas M, Aubourg P, Baumann N, Feingold J. Adrenoleukodystrophy in France: an epidemiological study. Neuroepidemiology. 1993;12(4):229-33.
14. Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. Journal of human genetics. 2002;47(11):590-3.

15. van Geel BM, Assies J, Weverling GJ, Barth PG. Predominance of the adrenomyeloneuropathy phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy in The Netherlands: a survey of 30 kindreds. Neurology. 1994;44(12):2343-6.
16. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. The application of clinical genetics. 2015;8:109-21.
17. Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, et al. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype. Annals of neurology. 1996;40(2):254-7.
18. Sobue G, Ueno-Natsukari I, Okamoto H, Connell TA, Aizawa I, Mizoguchi K, et al. Phenotypic heterogeneity of an adult form of adrenoleukodystrophy in monozygotic twins. Annals of neurology. 1994;36(6):912-5.
19. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet journal of rare diseases. 2012;7:51.
20. Stephenson DJ, Bezman L, Raymond GV. Acute presentation of childhood adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics. 2000;31(6):293-7.
21. Ping LL, Bao XH, Wang AH, Pan H, Wu Y, Xiong H, et al. The genotype and phenotype studies of 40 Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD). Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences. 2006;38(1):66-70.
22. Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Giros M. X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDP in Spanish kindreds. American journal of medical genetics. 1998;76(5):424-7.
23. Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes: underrecognized and undertreated. Mol Genet Metab. 2012;105(2):180-5.
24. Pereira Fdos S, Matte U, Habekost CT, de Castilhos RM, El Husny AS, Lourenco CM, et al. Mutations, clinical findings and survival estimates in South American patients with X-linked adrenoleukodystrophy. PloS one. 2012;7(3):e34195.
25. Kitchin W, Cohen-Cole SA, Mickel SF. Adrenoleukodystrophy: frequency of presentation as a psychiatric disorder. Biological psychiatry. 1987;22(11):1375-87.
26. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. Annals of neurology. 2001;49(2):186-94.
27. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. Biochimie. 2014;98:135-42.
28. de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. Neurology. 2014;83(24):2227-31.
29. Edwin D, Speedie LJ, Kohler W, Naidu S, Kruse B, Moser HW. Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyeloneuropathy. Annals of neurology. 1996;40(4):675-8.

30. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. The Journal of pediatrics. 2005;146(4):528-32.
31. Horn MA, Erichsen MM, Wolff AS, Mansson JE, Husebye ES, Tallaksen CM, et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. Clinical endocrinology. 2013;79(3):316-20.
32. Laureti S, Casucci G, Santeusanio F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1996;81(2):470-4.
33. Jorge P, Quelhas D, Oliveira P, Pinto R, Nogueira A. X-linked adrenoleukodystrophy in patients with idiopathic Addison disease. European journal of pediatrics. 1994;153(8):594-7.
34. Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schur R, de Bie RM, Verhamme C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. Brain. 2014;137:693-706.
35. Chen X, Chen Z, Huang D, Liu X, Gui Q, Yu S. Adult cerebral adrenoleukodystrophy and Addison's disease in a female carrier. Gene. 2014;544(2):248-51.
36. Horn MA, Retterstol L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CM. Age-dependent penetrance among females with X-linked adrenoleukodystrophy. Brain. 2015;138:e325.
37. Schirinzi T, Vasco G, Aiello C, Rizzo C, Sancesario A, Romano A, et al. Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers. European journal of neurology. 2018.
38. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. Annals of neurology. 1999;45(1):100-10.
39. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. Neurology. 2003;61(3):369-74.
40. Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. AJNR American journal of neuroradiology. 1994;15(9):1761-6.
41. Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. AJNR American journal of neuroradiology. 2000;21(5):839-44.
42. Moser HW, Bezman L, Lu SE, Raymond GV. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy: prognosis based upon age and MRI abnormality and plans for placebo-controlled trials. Journal of inherited metabolic disease. 2000;23(3):273-7.
43. Theda C, Gibbons K, Defor TE, Donohue PK, Golden WC, Kline AD, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: further evidence high throughput screening is feasible. Mol Genet Metab. 2014;111(1):55-7.
44. Tortorelli S, Turgeon CT, Gavrilov DK, Oglesbee D, Raymond KM, Rinaldo P, et al. Simultaneous Testing for 6 Lysosomal Storage

Disorders and X-Adrenoleukodystrophy in Dried Blood Spots by Tandem Mass Spectrometry. Clinical chemistry. 2016;62(9):1248-54.
45. Turgeon CT, Moser AB, Morkrid L, Magera MJ, Gavrilov DK, Oglesbee D, et al. Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. Mol Genet Metab. 2015;114(1):46-50.
46. Natarajan A, Christopher R, Netravathi M, Bhat M, Chandra SR. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for estimation of a panel of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for screening of X-linked adrenoleukodystrophy. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2018;485:305-10.
47. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2017;19(1):121-6.
48. Kim JH, Kim HJ. Childhood X-linked adrenoleukodystrophy: clinical-pathologic overview and MR imaging manifestations at initial evaluation and follow-up. Radiographics. 2005;25(3):619-31.
49. Riva D, Bova SM, Bruzzone MG. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. Neurology. 2000;54(8):1651-5.
50. Cox CS, Dubey P, Raymond GV, Mahmood A, Moser AB, Moser HW. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. Archives of neurology. 2006;63(1):69-73.
51. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. The Lancet Neurology. 2007;6(8):687-92.
52. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Lancet. 2000;356(9231):713-8.
53. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018.
54. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. Blood. 2011;118(7):1971-8.
55. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. Blood. 2004;104(3):881-8.
56. Pierpont EI, Eisengart JB, Shanley R, Nascene D, Raymond GV, Shapiro EG, et al. Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. JAMA Neurol. 2017;74(6):710-7.

57. Beckmann NB, Miller WP, Dietrich MS, Orchard PJ. Quality of life among boys with adrenoleukodystrophy following hematopoietic stem cell transplant. Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence. 2018;24(7):986-98.
58. Kuhl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, et al. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Brain. 2017;140(4):953-66.
59. Waldhuter N, Kohler W, Hemmati PG, Jehn C, Peceny R, Vuong GL, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Journal of inherited metabolic disease. 2018.
60. van Geel BM, Poll-The BT, Verrips A, Boelens JJ, Kemp S, Engelen M. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. Journal of inherited metabolic disease. 2015;38(2):359-61.
61. Beam D, Poe MD, Provenzale JM, Szabolcs P, Martin PL, Prasad V, et al. Outcomes of unrelated umbilical cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2007;13(6):665-74.
62. Fernandes JF, Bonfim C, Kerbauy FR, Rodrigues M, Esteves I, Silva NH, et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post transplant cyclophosphamide for patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A suitable choice in an urgent situation. Bone Marrow Transplantation. 2018;53(4):392-9.
63. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Bougneres P, Schmidt M, Kalle CV, et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. Methods Enzymol. 2012;507:187-98.
64. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. New England Journal of Medicine. 2017;377(17):1630-8.
65. Ahmed MA, Kartha RV, Brundage RC, Cloyd J, Basu C, Carlin BP, et al. A model-based approach to assess the exposure-response relationship of Lorenzo's oil in adrenoleukodystrophy. British journal of clinical pharmacology. 2016;81(6):1058-66.
66. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. The New England journal of medicine. 1993;329(11):745-52.
67. van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B, Jr., Wanders RJ, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1999;67(3):290-9.

68. Burtman E, Regelmann MO. Endocrine Dysfunction in X-Linked Adrenoleukodystrophy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(2):295-309.
69. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. European journal of pediatrics. 2011;170(8):1049-54.
70. Petryk A, Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Orchard PJ. No evidence for the reversal of adrenal failure after hematopoietic cell transplantation in X-linked adrenoleukodystrophy. Bone Marrow Transplant. 2012;47(10):1377-8.
71. Bessey A, Chilcott JB, Leaviss J, Sutton A. Economic impact of screening for X-linked Adrenoleukodystrophy within a newborn blood spot screening programme. Orphanet journal of rare diseases. 2018;13(1):179.
72. Costakos D, Abramson RK, Edwards JG, Rizzo WB, Best RG. Attitudes toward presymptomatic testing and prenatal diagnosis for adrenoleukodystrophy among affected families. American journal of medical genetics. 1991;41(3):295-300.
73. Schaller J, Moser H, Begleiter ML, Edwards J. Attitudes of families affected by adrenoleukodystrophy toward prenatal diagnosis, presymptomatic and carrier testing, and newborn screening. Genet Test. 2007;11(3):296-302.
74. Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. Brain & development. 2018.

Bilaga 1. Tabellering av inkluderade studier

Tabell 4. Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) för patienter med cerebral X-ALD

Retrospektiva studier, med eller utan kontrollgrupp

Studie	Studie-grupp	Kontroll-grupp	Uppfölj-ningstid	Resultat	Övrigt
Transplantation vs ingen transplantation					
Shapiro et al (2000)	12 pojkar med den klassiska barndoms-formen av X-ALD som transplan-terades i ett tidigt stadie av cere-bralt en-gage-mang	13 pojkar med den klassiska barn-doms-for-men av X-ALD som inte trans-plantera-des	5 till 10 år	**Överlevnad och funktion:** Studiegrupp: alla 12 pojkar stabili-serades i sjuk-domstill-ståndet, 75 % kunde även fungera normalt i skolan utan sär-skild assistans Kontrollgrupp: 7 pojkar dog, 4 i ett tillstånd med näs-tan inga kvarva-rande cerebrala funk-tioner och 2 hade stabiliserat i sjukdomstillstån-det	Pojkarna i studie-populationen var specifikt utplock-ade för att de överlevt trans-planta-tionen.
Mah-mood et al (2007)	19 pojkar med den klassiska barndoms-formen av X-ALD som transplan-terades i ett tidigt stadie av cere-bralt en-gage-mang (Neurologic deficit score under 2 och Loes score under 9)	30 mat-chade (i Loes score och neu-rologic deficit score) poj-kar som inte trans-plan-tera-des	I ge-nomsnitt 5,9 år (mellan 1 må-nad till 30 år)	**Överlevnad:** Studiegrupp: 95 % av pojkarna (en pojke dog i transplantations-relaterad kompli-kation) Kontrollgrupp: 54 % av pojkarna z= -2.87; p=0.004 **Neurologisk funktion:** Studiegrupp: 53 % av pojkarna uppvisade ingen försämring i neu-rologisk status Kontrollgrupp: 6 % av pojkarna uppvisade ingen försämring i neu-rologisk status	Pojkarna i studie-populationen var specifikt utplock-ade p.g.a. över-levnad efter 5 år.

Raymond et al (2018)*	65 pojkar med den klassiska barndomsformen av X-ALD som transplanterats 2001 eller senare	72 pojkar med den klassiska barndoms-formen av X-ALD som inte transplanterades (diagnos efter 1990)	Genomsnitt 53 månader (1 till 259 månader	**Estimerad sannolikhet för 5 års överlevnad (efter diagnos av cerebral X-ALD) (95 % KI)** Studiegrupp: 78 % (95 % KI, 64 % till 87 %) Kontrollgrupp: 55 % (42 % till 66 %) **Estimerad sannolikhet för 2 års överlevnad utan stor funktionsstörning (efter diagnos av cerebral X-ALD) (95 % KI)** Studiegrupp: 56 % (42 % till 67 %) Kontrollgrupp: 48 % (36 % till 60 %)	Studien undersökte flera faktorer som kunde påverka sjukdomsprogression, bland annat: * Gaudolinum enhancement * Typ av donator * HLA-matchning Över studieperioden var färre dödsfall rapporterade för HSCT kohorten jämfört med den obehandlade kohorten (16 av 65 [25%] versus 40 av 72 [56%]).
Transplantation i tidigt vs sent skede av cerebralt engagemang					
Baumann et al (2003)	6 pojkar med bromsad sjukdoms-progress efter transplantation	6 pojkar med medel-svår till svår med sjukdomsprogress efter transplantering, samt 2 pojkar som dog	Upp till 5,5 år	**Neurologiska symtom innan transplantation:** Studiegrupp: endast 1 pojke uppvisade symtom Kontrollgrupp: 1 pojke hade inga symtom, 2 pojkar uppvisade svaga symtom och 3 pojkar hade svår grad av cerebralt engagemang	Notera att studiedesignen är "omvänd" dvs att populationen är uppdelad baserat på sjukdomsprogress efter transplantation och utfallen baseras på symptom innan transplantationstillfället
Peters et al (2004)	32 pojkar med Loes score under 9 vid tidpunkten för transplantation	34 pojkar med Loes score 9 eller över vid tidpunk-ten för transplan-tation	-	**Estimerad sannolikhet för 5 års överlevnad efter transplan-tation (95 % KI)** 56 % för hela patientgruppen Studiegrupp: 84 % (71 % till 97 %) Kontrollgrupp: 42 % (18 % till 66 %) p< 0.01	Den största orsaken till död (båda grupper) var cerebral sjukdomsprogression (21 av 35 dödsfall) eller GVHD (5 av 35 dödsfall).

Miller et al (2011)	30 pojkar med Loes score under 10 vid tidpunkten för transplantation	30 pojkar med Loes score 10 eller över vid tidpunkten för transplantation	-	**Estimerad sannolikhet för överlevnad 5 år efter transplantation (95 % KI)** 75 % för hela patientgruppen Studiegrupp: 89 % (70 % till 96 %) Kontrollgrupp: 60 % (34 % till 78 %) p= 0.03	5 patienter dog på grund av sjukdomsutveckling och 8 patienter i transplantationsrelaterade komplikationer (båda grupper)
Pierpoint et al (2017)	62 överlevande pojkar med Loes score under 10 vid tidpunkten för transplantation	-	5 år	**Samband mellan Loes score innan transplantation och senare neuropsykolo-gisk förmåga: Korrelation, r-värde (95% KI)** Verbal förståelse: −1.9 (−3.5 till −0.2) Visuellt resonerande: −2.7 (−4.2 till −1.1) Arbetsminne: −1.6 (−3.1 till −0.1) Bearbetningshastighet: −1.9 (−3.5 till −0.4)	
Pierpoint et al (2017)	65 överlevande pojkar som genomgått transplantation	-	Genomsnitt 4.5 år (1år till 24 år)	**Samband mellan Loes score innan transplantation och föräldrars skattningar av pojkarnas oberoende i det dagliga livet Korrelation, r-värde (95% KI)** -1 (-1.95 till -0.06)	
Beckmann et al (2017)	9 pojkar med Loes score under 10 vid tidpunkten för transplantation	7 pojkar med Loes score 10 eller över vid tidpunkten för transplantation	Genomsnitt 5 år (0.5 år till 11 år)	**Livskvalitetaspekter** Tidig vs sen HSCT *Ilska* p=.074 *Oro* p=.032 *Kognition* p=.237	Tvärsnittsstudie i enkätformat med 27% svarsfrekvens

				Depression p=.017 *Mobilitet* p=.001 *Social interaktion* p=.009 *Socialt stigma* p=.485 *Övre rörelsefunktion* p <.001	
Raymond et al (2018)*	27 pojkar med Loes score ≤ 9 och NFS ≤ 1 vid tidpunkten för transplantation	10 pojkar med Loes score > 9 och NFS > 1 vid tidpunkten för transplan-tation	Genomsnitt 54 månader (5 till 125 månader	**Estimerad sannolikhet för 5 års överlevnad (efter diagnos av cerebral X-ALD) (95 % KI)** Studiegrupp: 94 % (79 % till 99 %) Kontrollgrupp: 90 % (47 % till 99 %) **Estimerad sannolikhet för 5 års överlevnad utan stor funktionsstörning (efter diagnos av cerebral X-ALD) (95 % KI)** Studiegrupp: 76 % (53 % till 89 %) Kontrollgrupp: 10 % (1 % till 36 %)	Totalt 16 personer (25%) dog under studieperioden collection period. Den största orsaken till död (båda grupper) var cerebral sjukdomsprogression (7), infektion (5), organsvikt (1), andningssvikt (1) och GVHD (2). Studien undersökte flera faktorer som kunde påverka sjukdomsprogression, bland annat: * Gadolinium-förstärkning * Typ av donator * HLA-matchning
Transplantation av vuxna med cerebral X-ALD					
Kühl et al (2017)	9 vuxna män med cerebral X-ALD och mild AMN	5 vuxna män med cerebral X-ALD och svår AMN	Medianupp-följning på 65 månader	**Överlevnad** *mild AMN vs. svår AMN***:** Totalt: 8 av 14 (57 %) Mild AMN: 78 % Svår AMN 20 % p= 0.05 **Försämrad neurologisk funktion:** Mild AMN: 11 % Svår AMN 80 % p= 0.05	3 patienter dog av transplantations-relaterade komplikationer och 3 patienter dog av sjukdomsprogressen.
Waldhuter	15 vuxna män med AMN och	-	Genomsnitt 56	**Överlevnad:**	8 patienter från Kühl et al (2017)

et al (2018)	cerebral X-ALD (Loes ≤11 innan transplantation)		månader (20 till 104 månader)	11 av 15 patienter levde vid uppföljning **Kognitiv funktion:** 9 av 11 överlevande patienter var stabila 2 år efter HSCT **Motorisk funktion:** 7 av 11 överlevande patienter var stabila 2 år efter HSCT	ingår även i denna studie. 1 patienter dog av transplantations-relaterade komplikationer, för två bidrog även sjukdomsprogression. Patienter som transplanterades efter 2013 hade bättre utfall än de som transplanterades innan 2013

GVHD = graft versus host disease, NFS = Neurologic Function Score

* samma studie med data presenterade på olika sätt

Bilaga 2. Litteratursökning

Inom ramen för arbetet gjordes en systematisk litteratursökning av en informationsspecialist 4 juli 2018 i databaserna Pubmed, Embase och Cochrane Library. Sökstrategierna som använts i respektive databas redovisas nedan.

Totalt identifierades 3 205 unika artiklar. Alla artiklar lästes på abstraktnivå och de som inte överensstämde med urvalskriterierna som bestämts på förhand gallrades bort. 216 artiklar bedömdes vara relevanta för att besvara de frågor som ingår i underlaget för punkt 1–9 i Socialstyrelsens screeningmodell. Dessa artiklar lästes i fulltext. Av dessa ingår 66 i underlaget. Ytterligare en relevant artikel identifierades via handsökning.

PubMed via NLM November 27 2018
Title: ALD Adrenoleukodystrophy

Search terms		Items found
Population: ALD Adrenoleukodystrophy		
1.	"Adrenoleukodystrophy"[Mesh]	1632
2.	adrenoleukodystrophy[Title/Abstract] OR melanodermic leukodystrophy[Title/Abstract] OR melanodermic leukodystrophy[Title/Abstract] OR siemerling-creutzfeldt disease[Title/Abstract] OR addison disease and cerebral sclerosis[Title/Abstract] OR X-ALD[Title/Abstract] OR bronze schilder disease[Title/Abstract] OR X ALD[Title/Abstract] OR schilder addison complex[Title/Abstract] OR adrenomyeloneuropathy[Title/Abstract]	2048
3.	1 OR 2	2302
Limits:		
4.	(animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	
5.	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	
Combined sets		
6.	***(3 NOT 4) AND 5***	***1946***

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

2167

Cochrane Library via Wiley November 27, 2018 (CDSR, DARE & CENTRAL)
Title: ALD Adrenoleukodystrophy

Search terms		Items found
Population: ALD Adrenoleukodystrophy		
1.	[mh adrenoleukodystrophy]	17
2.	adrenoleu?odystrophy or 'adreno leucodystrophy' or adrenoleu?omyeloneuropathy or (melanodermic next/2 leu?odystroph*) or 'siemerling-creutzfeldt disease' or 'addison disease and cerebral sclerosis' or 'X-ALD' or 'bronze schilder disease' or 'schilder addison complex' or adrenomyeloneuropathy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
3.	1 OR 2	25
Combined sets		
4.		CDSR/3 DARE/0 Central/22 CRM/0 HTA/0 EED/0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier November 27, 2018
Title: ALD Adrenoleukodystrophy

Search terms		Items found
Population: ALD Adrenoleukodystrophy		
1.	'adrenoleukodystrophy'/exp (adrenoleu?odystrophy OR 'adreno leucodystrophy' OR adreno-leu?omyeloneuropathy OR (melanodermic NEXT/2 leu?odystroph*)	3244
2.	OR 'siemerling-creutzfeldt disease' OR 'addison disease and cerebral sclerosis' OR 'X-ALD' OR 'bronze schilder disease' OR 'schilder addison complex' OR adrenomyeloneuropathy):ab,ti	2723
3.	1 OR 2	3573
Limits:		
4.	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
5.	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
Combined sets		
6.	3 NOT 4	3254
7.	***6 AND 5***	***2988***

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase