



SBU BEREDER
PUBLIKATION NR: 397
ISBN: 978-91-989734-5-7
PUBLICERAD: 21 OKTOBER 2025
NEDLADDAD: 4 APRIL 2026

Nyföddhetscreening för Metakromatisk leukodystrofi

Innehåll

Sammanfattning	4
Huvudbudskap	4
Resultat	4
Hur kan de viktigaste resultaten förstås?	4
Vad handlar rapporten om?	5
Vilka studier ligger till grund för resultaten?	5
1. Inledning	6
2. Bakgrund	7
2.1 Olika former av sjukdomen	7
2.2 Behandling av MLD	8
2.3 Nyföddhetscreening för MLD	8
2.4 Genvarianter korrelation till sjukdomsbild	9
3. Metod	12
3.1 Frågeställningar	12
3.2 Urvalskriterier	13
3.3 Process för urval av studier	14
3.4 Dataextraktion	15
3.5 Syntes och tillförlitlighet	15
4. Urval av studier	16
4.1 Registrerade studieprotokoll	17
5. Screening för MLD	18
5.1 Sammanfattning av huvudresultatet	18
5.2 Beskrivning av ingående studier och deras resultat	18
6. Behandling av MLD	20
6.1 Sammanfattning av huvudresultaten	20
6.2 Behandling med HSCT-GT	20
6.3 Behandling med allogen HSCT	22
7. Diskussion	27
8. Medverkande	29
8.1 Projektgrupp	29
9. Ordförklaringar och förkortningar	30
10. Referenser	31
11. Bilagor	35

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation.
Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och
den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/397

ISBN 978-91-989734-5-7

Sammanfattning

Huvudbudskap

Det befintliga vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma hur bra ett screeningtest kan identifiera nyfödda barn med metakromatisk leukodystrofi (MLD). Underlaget räcker inte heller för att bedöma effekten av behandling med genetiskt förändrade blodstamceller från patientens egen benmärg.

Resultat

Med stöd av sakkunniga gör SBU bedömningen att det kan finnas utmaningar med att bestämma formen av MLD (tidig eller sen debut) hos ett fåtal fall. Utifrån en systematisk genomgång av litteraturen i december 2024 fann SBU följande:

- Ett screeningtest för MLD hos nyfödda verkar fånga de flesta undersökta fallen i de inkluderade studierna, men det behövs fler studier för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten.
- Det vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma effekten på motorisk, kognitiv eller social funktion eller dödlighet vid behandling med genetiskt förändrade blodstamceller från patientens egen benmärg, hos barn med MLD, då det bara fanns en studie med kort uppföljning.

Hur kan de viktigaste resultaten förstås?

MLD är en mycket ovanlig ärftlig sjukdom som genom nedbrytning av nervsystemet leder till en snabb försämring av kroppens funktioner och slutligen död. Det finns fyra olika former av sjukdomen där förloppet och svårighetsgraden beror på vid vilken ålder symtomen debuterar. En tidig debut innebär ett snabbare sjukdomsförlopp. Då redan uppkomna symtom inte kan botas är det viktigt att behandlingen ges innan symtom uppstår. Sedan några år tillbaka är behandling med genetiskt förändrade blodstamceller från patientens egen benmärg godkänd för de två tidigaste formerna av MLD. Det är därför viktigt att kunna särskilja de olika formerna av MLD redan innan symtom uppstått. Genernas samband med sjukdomsform är delvis oklar men formen skulle i de flesta fall troligen kunna prediceras vid screening av nyfödda.

Vad handlar rapporten om?

Rapporten är ett underlag till Socialstyrelsen i deras arbete med att utreda om nyföddhetscreening för MLD kan ingå i det blodprov för sällsynta, men allvarliga, medfödda sjukdomar (PKU-provet) som erbjuds alla nyfödda idag. SBU har undersökt om screeningstestet kan identifiera barn med MLD samt om behandling med genetiskt förändrade blodstamceller är effektiv. Rapporten innehåller även en beskrivning av sjukdomens naturalförlopp och hur man skulle kunna förutsäga formerna av MLD utifrån ett möjligt screeningsscenario.

Vilka studier ligger till grund för resultaten?

Den sista litteratursökningen genomfördes i december 2024 och totalt inkluderades nio studier. Tre studier handlade om screeningstest, en studie om behandling med genmodifierade stamceller och fem studier om behandling med donerade stamceller. Det framgår även från en sökning på studieprotokoll att fler studier både inom behandling och screening är pågående, vilket kan ge mer kunskap framöver.

Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En eller flera systematiska översikter

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att våra resultat är vetenskapligt väl underbyggda. För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med externa sakkunniga:

- Gjort en strukturerad och uttömmande litteratursökning
- Granskat om studierna vi hittat är relevanta
- Granskat om det finns metodbrister i studierna som skulle kunna påverka resultaten och ge risk för snedvridning

Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:

- Externa sakkunniga

Citera denna rapport

SBU. Nyföddhetscreening för Metakromatisk leukodystrofi. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2025. SBU Bereder 397. [accessed date]. Available from: <https://www.sbu.se/397>

1. Inledning

SBU fick en förfrågan av Socialstyrelsen om att ta fram ett vetenskapligt underlag om screening av nyfödda för metakromatisk leukodystrofi (MLD). Frågan föranleds av att Socialstyrelsen utreder om screening för MLD ska ingå i nyföddhetscreening med PKU-provet eller inte. Målgruppen för den här rapporten är därför Socialstyrelsen och Socialstyrelsens nationella screeningråd. För sin bedömning använder sig Socialstyrelsen av sin modell för bedömning, införande och uppföljning av Nationella screeningprogram för nyfödda. SBU:s underlag är avgränsat till 3 av 15 kriterier i modellen.

Dessa kriterier är:

- 2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt.
- 4. Det ska finnas en lämplig testmetod.
- 5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i en tidig fas än vid klinisk upptäckt.

2. Bakgrund

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) är en ärftlig, fortskridande sjukdom som främst drabbar hjärnans vita substans, med allvarliga skador på nervsystemet som följd. I Europa är prevalensen för MLD 1 per 40 000 till 100 000 levande födda [1]. En studie från Sverige visar en incidens på 1 per 58 000 levande födda [2].

MLD orsakas av nedsatt funktion i det lysosomala enzymet arylsulfatas A, vilket leder till bristfällig nedbrytning av det kroppsegna, fetthaltiga ämnet cerebrosidulfat (en så kallad sulfatid). Ämnet förekommer rikligt i nervsystemet, där det är en av de viktigaste komponenterna i cellmembranen, särskilt i myelin. Myelinet omger och isolerar nervtrådarna i både det centrala och perifera nervsystemet. När nedbrytningen inte fungerar normalt ackumuleras sulfatid i cellerna och det uppstår en fortskridande förlust av myelin, vilket ger upphov till neurologiska symtom.

2.1 Olika former av sjukdomen

Sjukdomen delas in i fyra olika former utifrån den ålder då symtom uppkommer: seninfantil, tidig juvenil, sen juvenil och adult form. Svårighetsgraden är högre för de tidigare formerna, men alla former av sjukdomen ger en fortskridande påverkan på rörelseförmågan och kognitiva färdigheter [3] [4]. Nedan beskrivs kortfattat de olika formerna av sjukdomen.

Seninfantil form av MLD är den vanligaste formen av sjukdomen. Den utgör ungefär 60 procent av alla fall av MLD och debuterar vid 1 till 2,5 års ålder. De symtom som uppträder först är ofta motoriska och kan yttra sig i form av ostadighet, minskad muskelkraft och muskelspänst, sen utveckling av gångförmåga eller tilltagande gångsvårigheter. Därefter ses en tilltagande spasticitet och successiv förlust av allt fler motoriska, sensoriska och kognitiva färdigheter. Majoriteten av barn som drabbas av seninfantil MLD avlider inom fem år efter att de uppvisat de första symtomen [3] [4].

Tidig juvenil form debuterar vid 2,5 till 6 års ålder, ofta med tilltagande gångsvårigheter och svårigheter med koordination och balans. Vid **sen juvenil form** ses de första symtomen vid 6 till 16 års ålder. Här brukar svårigheter med inläring och beteende komma före förlusten av motoriska färdigheter. Förloppet vid både sen och tidig juvenil form varierar, med en progress över 5 till 15 år eller längre. Därefter avstannar progressen och skadorna är bestående.

Adult form av MLD debuterar efter 16 års ålder, ibland först i 30 eller 40-årsåldern. Ofta startar sjukdomen med psykiatriska symtom, personlighetsförändring och svårigheter i skola eller arbetsliv. Med tiden utvecklas demens. Motoriska symtom tillkommer senare [3] [4].

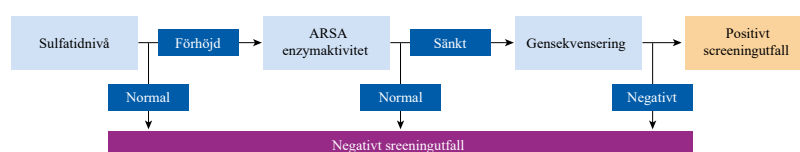
2.2 Behandling av MLD

Sedan några år tillbaka är behandling med genetiskt förändrade blodstamceller från patientens egen benmärg godkänt i form av läkemedlet Libmeldy. I den här rapporten benämner vi behandlingen autolog hematopoetisk stamcellstransplantation med ex-vivo genterapi som HSCT-GT. I dagsläget är HSCT-GT den rekommenderade behandlingen av patienter med seninfantil och tidig juvenil form av MLD som inte har symtom. I dessa fall är förhoppningen att behandlingen kan förhindra sjukdomsutvecklingen. Hos barn med tidig juvenil form och lindriga symtom kan behandlingen ges för att bromsa upp sjukdomsförloppet. Det är därför angeläget att tidigt identifiera personer som förväntas utveckla tidiga former av MLD, därför har frågan om nyföddhetscreening för MLD blivit aktuell [3] [4].

För att bromsa upp sjukdomsförloppet för patienter med sen juvenil eller adult form behandlas en del patienter idag med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation, det vill säga med blodstamceller från en givare. I den här rapporten benämner vi den behandlingen som allogen HSCT. Behandlingen bör påbörjas så tidigt som möjligt i förloppet, då personen ännu har lindriga symtom. Allogen HSCT är inte en botande behandling för MLD när symtom väl har visat sig [3] [4]. Historiskt sett har det förekommit att barn med seninfantil eller tidig juvenil MLD (med eller utan lindriga symtom) har behandlats med allogen HSCT.

2.3 Nyföddhetscreening för MLD

Nyföddhetscreening för MLD med det så kallade PKU-provet kan göras med analys av sulfatidnivåer i torkad blodfläck och med analys av enzymaktivitet i arylsulfatas A. Prover med förhöjd nivå av sulfatid samt låg enzymaktivitet undersöks sedan vidare med gensekvensering av *ARSA* (Figur 2.1).



Figur 2.1 Schematisk illustration av förfarande vid screening för MLD. Screening sker genom test för sulfatidnivåer följt av analys av ARSA enzymaktivitet och eventuell gensekvensering.

Barn i nyföddhetsperioden förväntas vara presymtomatiska. I dessa fall skulle formen av MLD prediceras utifrån enzymaktivitet i arylsulfatas A samt genotyp. Positiva screeningutfall tas omhand på neurometabola centra, för att verifiera diagnos och för fortsatt klinisk uppföljning.

2.4 Genvarianters korrelation till sjukdomsbild

Genen *ARSA* som kodar för enzymet arylsulfatas A är belägen på kromosom 22. Sjukdomen är autosomt recessivt ärftlig, vilket innebär att det krävs en sjukdomsorsakande variant på vardera av de två genkopiorna, för att insjukna i MLD. I regel har en genvariant ärvts från vardera föräldern och benämns tillsammans som patientens genotyp. I dagsläget är genotypens korrelation med sjukdomsform delvis oklar, men formen av MLD kan i majoriteten av fallen klassificeras utifrån genotyp och restenzymaktivitet.

2.4.1 Sjukdomsorsakande varianter i *ARSA*-genen

Det finns över 300 olika sjukdomsorsakande varianter i genen *ARSA* beskrivna [5] [6]. Information om nya sjukdomsorsakande varianter uppdateras kontinuerligt och finns samlat i databaser som ClinVar [6] och LOVD [7].

Olika sjukdomsorsakande varianter leder till olika grad av påverkan på aktiviteten i enzymet arylsulfatas A. Genetiska varianter som orsakar ingen eller minimal restaktivitet i enzymet kallas 0-varianter. Varianter som medför viss restaktivitet benämns R-varianter [4].

- Merparten av patienter med den seninfantila, svåraste formen av MLD har en 0-variant på båda genkopiorna av *ARSA*, antingen samma genvariant på båda kopiorna (homozygot) eller två olika 0-varianter (sammansatt heterozygot). Det kallas 0/0-genotyp.
- Patienter med tidig juvenil MLD har oftast en 0-variant kombinerad med en mindre svår variant (0/R-genotyp), men kan också ha två varianter som medför viss restaktivitet i enzymet (R/R-genotyp).
- Vid sen juvenil MLD ses lika ofta 0/R-genotyp som R/R-genotyp.
- Adult MLD har i regel R/R-genotyp.

Flera studier har undersökt hur olika sjukdomsorsakande varianter korrelerar med vilken form av MLD som utvecklas. Vid tidigt debuterande MLD, där patienten har en 0/0-genotyp, finns en starkare korrelation mellan genotyp och sjukdomsform jämfört med senare debuterande MLD. Det innebär att en tidig, svårare form av MLD, predikteras med större precision [8] [9]. Studier visar också att vissa varianter förekommer vid både tidiga

och senare former av MLD [9] [10], vilket gör det svårare att förutspå sjukdomsform. För flertalet av de nya varianter som upptäcks är det svårt att förutse sjukdomsförloppet.

Som exempel hittade en studie från 2017 med 31 MLD-patienter (62 genkopior) totalt 50 sjukdomsorsakande varianter. Majoriteten av dessa var tidigare kända (84 %) medan 16 procent var nya varianter [11]. I ytterligare en studie från 2022, med 84 MLD-patienter (168 genkopior) från 69 obesläktade familjer, identifierades 44 olika sjukdomsorsakande varianter där 79,5 procent av varianterna var tidigare kända och 20,5 procent var nya [9].

Av tidigare kända sjukdomsorsakande varianter är några mer vanligt förekommande än andra. Varianten c.465+1G>A är en så kallad 0-variant och är den vanligast förekommande varianten hos MLD-patienter. Den utgör ungefär 25 procent av alla sjukdomsframkallande varianter som detekteras hos patienter och påvisas hos 40 procent av patienter med den seninfantila formen [10].

Andra mer frekvent förekommande varianter är c.1283C>T (tidigare benämning 1277C>T) och c.542T>G (tidigare benämning 536T>G). Dessa har påvisats hos ungefär 20 procent respektive fem procent av MLD-patienter och enbart hos patienter med sen juvenil eller adult form av MLD. Varianterna resulterar i viss restaktivitet hos enzymet och är så kallade R-varianter [9] [10]. I två större studier har man dragit slutsatsen att cirka 40 respektive 70 procent av MLD-patienter bär på någon av de tre vanligaste varianterna och att 28 procent av övriga varianter som detekteras är ovanliga eller unika för familjen. Av patienterna hade cirka tre procent nya, tidigare okända varianter som inte fanns i de kliniska databaserna ClinVar eller gnomAD [5] [9]. Det finns ännu alltför få studier för att säkert veta förekomsten av nya varianter.

2.4.1.1 Varianter i ARSA associerade med pseudobrist

Det finns varianter i *ARSA*-genen som orsakar så kallad pseudobrist av enzymet, det vill säga en sänkt enzymaktivitet som inte medför någon ackumulering av sulfatider och därmed ingen sjukdom [12] [13]. Dessa varianter är relativt vanliga hos befolkningen, i jämförelse med sjukdomsframkallande varianter. Exempel på kända pseudobristvarianter är c.*96A>G (även benämnd c.1524+95A>G) och c.1055A>G [4] [14] [15].

Diagnostiskt kan man skilja MLD från pseudobrist med hjälp av sulfatidnivå, enzymaktivitet och genskvensering. Vid pseudobrist är enzymaktiviteten sänkt, men sulfatidnivån normal. Vid MLD är enzymaktiviteten uttalat låg och sulfatidnivån förhöjd. Genskvensering kan påvisa kända pseudobristvarianter eller känt sjukdomsorsakande varianter.

2.4.2 Andra sjukdomar som kan identifieras i en screening för MLD

Vid en nyföddhetscreening för MLD, baserad på analys av sulfatider och enzymaktivitet i arylsulfatas A, kan även barn med sjukdomsframkallande varianter i generna *SUMF1* eller *PSAP* komma att identifieras.

Sjukdomsframkallande varianter i *SUMF1* ger en så kallad multipel sulfatasbrist, med låg aktivitet i arylsulfatas A och flera andra sulfataser. Koncentrationen av sulfatider är förhöjd. Sjukdomen är mycket sällsynt, och effektiv behandling saknas [16].

Patienter med varianter i *PSAP* kan ha brist på Prosaposin B, en aktivator av enzymet arylsulfatas A. Defekter ger förhöjd koncentration av sulfatider, men enzymaktiviteten i arylsulfatas A är normal eller endast måttligt sänkt. Sjukdomen är extremt ovanlig och effektiv behandling saknas [17].

3. Metod

3.1 Frågeställningar

Den övergripande frågeställningen är: Har nyföddhetscreening för MLD och tidig genterapi någon effekt på överlevnad och funktion jämfört med ingen nyföddhetscreening?

För att besvara den övergripande frågeställningen omfattar underlaget tre delar utifrån Socialstyrelsens bedömningskriterier:

- En deskriptiv beskrivning av genvarianters korrelation till sjukdomsbilden. Denna ges i bakgrunden i detta underlag.

Två specificerade frågeställningar som besvaras med PIROs respektive PICO:

- Vilken diagnostisk tillförlitlighet har nyföddhetscreeningstest för MLD?
- Vilken effekt har behandling med genmodifierad stamcellstransplantation av seninfantil och tidig juvenil form av MLD på funktion och dödlighet?

Vi valde att även sammanställa studier om behandling med allogen HSCT vid seninfantil och tidig juvenil form av MLD. Detta för att få en jämförelse med andra behandlingar som använts för dessa former av MLD.

Den deskriptiva beskrivningen av de genetiska förändringarnas korrelation till sjukdomsbilden är kopplad till kriterium två i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av Nationella screeningprogram för nyfödda. De specificerade frågeställningarna är kopplade till kriterium fyra respektive fem.

3.2 Urvalskriterier

3.2.1 PIROs för frågeställningen om screening för MLD

- **Population:** Barn i nyföddhetsperioden.
- **Indextest:** Screeningstest för MLD som bedöms vara relevant för svenska förhållanden och vara kompatibelt med analys av torkat blod i filtrerpapper (sulfatidanalys följt av analys av ARSA enzymaktivitet och eventuellt gensekvensering).
- **Referenstest:** Klinisk utredning och diagnos inklusive bekräftande genetisk analys.
- **Utfallsmått:** Diagnostisk träffsäkerhet för MLD (antal positiva och negativa ur varje steg, sensitivitet, specificitet, positiva och negativa prediktionsvärdet). Vid sulfatidanalys och enzymaktivitet finns möjligen inget tröskelvärde för vad som avgör om svaret är positivt eller negativt varav även ROC-kurvor och AUC-analyser kan accepteras.
- **Studiedesign:** Kvantitativa primärstudier eller systematiska översikter.

3.2.2 PICOs för frågeställningen om behandling av MLD

- **Population:** Barn med förmodad seninfantil eller tidig juvenil form av MLD (vid en blandad population tas endast de deltagare med för vilka formen av MLD kan utläsas).
- **Intervention:** HSCT-GT alternativt allogen HSCT.
- **Kontrollgrupp:** Annan eller ingen behandling riktad mot grundsjukdomen (naturalförlopp).
- **Utfallsmått:** Dödlighet, motorisk-, kognitiv- och social funktion.
- **Studiedesign:** Prospektiva eller retrospektiva kontrollerade studier med eller utan randomisering eller fall-kontrollstudier.

3.2.3 Övriga avgränsningar

Inga krav ställdes på uppföljningstid, men studier med lång uppföljningstid har större relevansvärde. Engelska och skandinaviska språk accepterades. Publikationsår 1990 och framåt, för att allogen HSCT introducerades 1990 för behandling av MLD-patienter.

Fulltextartiklar i sakkunniggranskade tidskrifter inkluderades, även fas 1 och fas 2 studier. Modelleringsstudier och konferensabstrakt exkluderades, liksom behandlingsstudier som inte särredovisar relevant population. Studieprotokoll inkluderades inte i analysen men diskuterades.

Ingen systematisk litteraturgenomgång genomfördes för den del av underlaget som består av den deskriptiva beskrivningen av genvarianters korrelation till sjukdomsbilden (Avsnitt 2.3). Texten bygger på de sakkunnigas kunskap inom området samt referenser som identifierades under arbetes gång.

3.3 Process för urval av studier

3.3.1 Litteratursökning

En informationsspecialist utformade och genomförde litteratursökningarna i samråd med övriga projektmedlemmar och sakkunniga. Sökstrategin utformades på ett sådant sätt att sökningarna skulle vara breda och förutsättningslösa för att i så hög utsträckning som möjligt fånga upp alla relevanta studier för projektets frågeställningar.

Litteratursökningen utfördes i augusti och uppdaterades i december 2024. Tre databaser söktes: Cochrane Library (Wiley), Embase (Elsevier) och Medline (OvidSP). Dubletter rensades med hjälp av Deduklick (Risklick AG). En kompletterande sökning efter pågående kliniska prövningar genomfördes i juni 2024 i International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) och i ClinicalTrials.gov. Sökstrategierna redovisas i [Appendix 1](#).

En uppföljning avseende forskningsintegritet av relevanta studier genomfördes i november 2024 med följande steg:

- Avstämning mot *Norwegian Register for Scientific Journals, Series and Publishers*.
- Kontroll av återkallade publikationer med hjälp av Endnote 21 (Clarivate).
- Kontroll av publikationstyperna *Comments*, *Errata*, *Expression of Concern* i PubMed och eventuella kommentarer i databasen PubPeer.

Uppföljningen föranledde ingen åtgärd.

3.3.2 Bedömning av relevans

Två medarbetare vid SBU:s kansli granskade, oberoende av varandra, de artiklar som identifierades i litteratursökningarna utifrån titel och abstrakt. Oenigheter i bedömningarna löstes genom diskussion. De artiklar som bedömdes kunna uppfylla urvalskriterierna för frågeställningarna granskades i fulltext av två bedömare, oberoende av varandra. Bedömningarna gjordes antingen av två medarbetare vid SBU:s kansli, eller av en från SBU:s kansli och en sakkunnig i projektet. Vid osäkerhet diskuterades artikeln gemensamt i projektgruppen. Artiklar som inte uppfyllde kriterierna exkluderades och redovisas i [Appendix 2](#). Samtliga relevansbedömningssteg genomfördes med hjälp av verktyget Covidence Systematic Review Software [18].

3.3.3 Bedömning av risk för bias

Risk för bias för behandlingsfrågeställningen bedömdes av två medarbetare vid SBU:s kansli, oberoende av varandra, med stöd av granskningsmallen ROBINS-I [19] [20]. Oenigheter i bedömningarna löstes genom diskussion mellan de två bedömarna och stämdes av med sakkunniga. Studier med oacceptabelt hög risk för bias ingår inte i resultatsammanställningen.

3.4 Dataextraktion

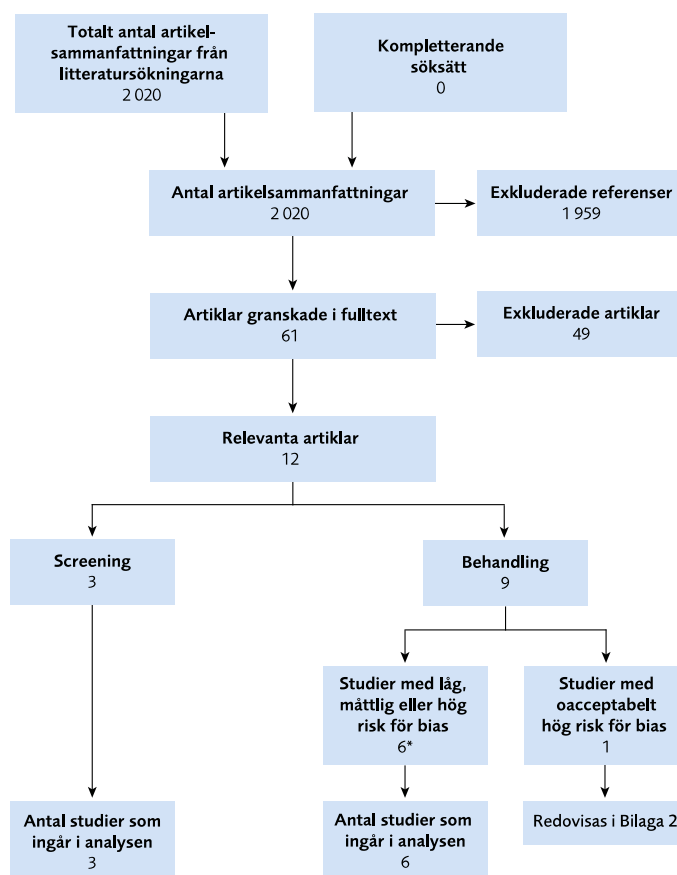
Två medarbetare vid SBU:s kansli extraherade data från de inkluderade studierna. De två externa sakkunniga kontrollerade dataextraktionen med avseende på om all relevant data hade extraherats från studierna och om extraherade data var korrekt överförda.

3.5 Syntes och tillförlitlighet

Ingen syntes (sammanvägning av resultaten) genomfördes eftersom studierna presenterade resultaten på varierande sätt och i många fall per individ med olika uppföljningstider. Eftersom ingen sammanvägning var möjlig evidensgraderades inte heller resultaten.

4. Urval av studier

Totalt identifierades 2 020 referenser i litteratursökningen efter dubbletthanteringen som relevansbedömdes utifrån titel och abstrakt (Figur 4.1). Totalt lästes 61 artiklar i fulltext, de 49 artiklar som inte uppfyllde urvalskriterierna exkluderades och redovisas i Appendix 2. Tolv artiklar uppfyllde urvalskriterierna. Tre artiklar utvärderade tröskelvärden för screening och ingår i resultatredovisningen [21] [22] [23]. För frågeställningen om behandling identifierades totalt nio artiklar varav tre utvärderade HSCT-GT [24] [25] [26] och övriga sex allogen HSCT [27] [28] [29] [30] [31] [32]. Endast en av de tre artiklarna rörande HSCT-GT ingår i resultatredovisningen på grund av att de delvis redovisade data från samma studiedeltagare [24]. Av de sex studier som utvärderade allogen HSCT bedömdes en studie ha oacceptabelt hög risk för bias och ingår därmed inte i resultatredovisningen (Appendix 2) [32]. Övriga behandlingsstudier bedömdes ha hög risk för bias och ingår i resultatredovisningen [24] [27] [28] [29] [30] [31].



* Tre av artiklarna innehöll delvis överlappande studiedeltagare varav endast en artikel ingår i analysen.

Figur 4.1 Flödesschema.

4.1 Registrerade studieprotokoll

Vi genomförde även en sökning efter studieprotokoll i syfte att få en överblick över pågående studier inom både screening och behandling. Genomgången ska inte betraktas som uttömmande, det kan finnas fler registrerade studieprotokoll än de som presenteras här. Bland 160 sökträffar identifierades totalt åtta pågående studier av intresse [33-40]. Av dessa studier var tre studier om nyföddhetscreening för MLD, en studie om allogen HSCT och fyra pågående studier om HSCT-GT där två av studierna var från samma företag som gjort den inkluderade studien som ingår i analysen.

5. Screening för MLD

5.1 Sammanfattning av huvudresultatet

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av nyföddhetscreeningstest för MLD.

5.2 Beskrivning av ingående studier och deras resultat

Totalt identifierades tre studier vars syfte var att ta fram tröskelvärden för testerna som mäter sulfatidnivåer och enzymaktivitet [21] [22] [23]. Studierna är från 2021 och 2024 och omfattar totalt 140 291 prover från nyfödda ([Appendix 4](#)). I en av studierna användes befintliga prover från pågående nyföddhetscreeningprogram [22]. I de två andra studierna användes avidentifierade prover från nyfödda [21] [23]. Tröskelvärdena för de två teststegen (sulfatidnivåer och ARSA enzymaktivitet) baseras på nyföddhetsprover från kända MLD-fall och på de som testades negativt i studien, samt i vissa fall några friska syskons testsvar, så kallad datadrivet tröskelvärde. I studien av Wu 2024 ingick prover från 20 kända MLD-fall och 12 friska syskon [23]. Hong 2021 inkluderade 15 MLD-fall [21]. I studien av Laugwitz 2024 inkluderades fem MLD-fall, och tröskelvärdet anpassades utifrån resultaten i de två andra studierna [21] [22]. Alla studierna använde sig av sulfatidmätning som första analys, antingen C16:0 enbart [21] [23] eller med tillägg av C16:1-OH (Tabell 5.1) [22].

På grund av tekniska problem i två av studierna kunde inte alla prover med avvikande sulfatidnivåer analyseras i det efterföljande testet av ARSA enzymaktivitet, men en majoritet analyserades (60 respektive 63 %) [21] [22]. I studierna genomfördes genskevensering för att fastställa screeningresultatet. I två studier genomfördes genskevensering endast på prover som uppvisade avvikande ARSA enzymaktivitet [21] [23], medan det i den tredje studien gjordes för alla prov med avvikande sulfatidnivåer [22]. Alla fyra nya MLD-fall som föll ut i genskevenseringen från studierna, Tabell 5.1, kom från prover med avvikande ARSA enzymaktivitet och rapporterades som sant positiva.

I Tabell 5.1 redovisas antalet prover som analyserades per studie och test. Det är inte möjligt att väga samman studiernas resultat då studierna skiljer sig åt i utförande. Det är inte heller möjligt att beräkna testernas sensitivitet eller specificitet eftersom data för falskt och sant negativa fall saknades. Därutöver kommer en osäkerhet till följd av att tröskelvärdena som används bygger på för få positiva MLD-fall, och är satt efter fördelningen av

sulfatidnivåer som observerats hos dessa fall. Det är därför svårt att säkert veta om tröskelvärdena går att generalisera till en större population av personer med MLD. Det kan med tiden visa sig att någon person med negativt screeningsfynd utvecklar MLD. För att undersöka detta skulle det krävas studier med lång uppföljningstid eftersom sjukdomen kan utvecklas senare. Sammantaget är underlaget otillräckligt.

Tabell 5.1 Resultat av screeningtest för MLD.

Hong 2021 [21]	195/27 335 (0,71 %)	2/122 ^A (1,6 %)	1/2 (50 %)
Laugwitz 2024 [22]	381/109 259 (0,35 %)	20/230 ^B (8,7 %)	3/381 ^C (15 %) ^D
Wu 2024 [23]	11/3 697 (0,30 %)	0/11 (0 %)	0/0 (0 %)

Tröskelvärdet för sulfatidnivåer var ≥ 170 nmol/l. Tröskelvärdet för enzymaktivitet anges som < 20 % av normal ARSA enzymaktivitet i Hong 2021 och Wu 2024, och som ARSA enzymaktivitet $\leq 0,015$ $\mu\text{mol/L/h}$ i Laugwitz 2024.

^A Endast 122/195 avvikande sulfatidprover kunde analyseras med test 2.

^B Endast 230/381 avvikande sulfatidprover kunde analyseras med test 2.

^C Gentest gjordes på alla 381 prov som föll ut i första steget.

^D Andel i procent är beräknat utifrån hittade fall i test 2.

6. Behandling av MLD

6.1 Sammanfattning av huvudresultaten

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandlingen med HSCT-GT respektive allogen HSCT.

6.2 Behandling med HSCT-GT

6.2.1 Beskrivning av ingående studier

Totalt identifierades tre artiklar [24] [25] [26]. Eftersom artiklarna delvis redovisar resultat från samma studiedeltagare ingår endast den studie med flest deltagare i resultatredovisningen [24]. Studien beskrivs som en icke-randomiserad fas 1/2-studie och är utförd av företaget som utvecklat behandlingen. Totalt ingick 29 deltagare som genomgått HSCT-GT, 16 med den seninfantila formen (medelålder vid behandling var 13 månader) och 13 med tidig juvenil form av MLD (medelålder vid behandling var 66 månader). Dessa jämfördes med 31 matchade patienter från en historisk kohort av naturalförloppet, 19 med seninfantil och 12 med tidig juvenil form av MLD. Det fanns skillnader i uppföljningstid både inom och mellan grupperna. Den längsta uppföljningstiden i interventionsgruppen var 7,5 år (median på 3,2 år), medan den var 16 år i kontrollgruppen. I behandlingsgruppen var alla patienter med den seninfantila formen presymtomatiska vid rekrytering, men en patient utvecklade symtom innan behandlingen påbörjades. För de i behandlingsgruppen med tidig juvenil form av MLD fanns både presymtomatiska patienter och patienter med tidiga symtom (Tabell 6.1).

6.2.2 Beskrivning av studiernas resultat

Författarna har redovisat två mått på motorisk funktion, dels som GMFM-värde, dels som ett dikotomiserat utfall sMFS (Faktaruta 6.1). Behandlingsgruppen hade generellt bättre motorisk funktion och överlevnad jämfört med kontrollgruppen (Tabell 6.1 och 6.2). I artikeln redovisar författarna även kognitiva utfall, men utan att göra jämförelser mellan grupperna. Studien har inte undersökt social funktion.

Faktaruta 6.1 Beskrivning av skalor

Motorisk funktion

GMFM: Testet innehåller 88 frågor inom fem motoriska domäner och kan ge max 264 poäng (100 %). Score i procent anpassas till barnets ålder, en frisk femåring uppnår närmare 100 procent.

GMFC-MLD: 0 = Går utan stöd, för åldern normalt. 1 = Går utan stöd, men sämre. 2 = Går med stöd, <5 steg utan stöd. 3 = Sitter utan stöd och förflyttar sig krypande/rullande. 4 = Sitter utan stöd eller förflyttar sig krypande/rullande. 5 = Ingen förflyttning, ej sittande. Har huvudkontroll. 6 = Som 5 men har inte längre huvudkontroll.

Severe motor impairment-free survival (sMFS) definieras som intervall från födelse fram till förlust av förflyttningsförmåga och självständigt sittande, GMFC 5 eller 6, alternativt att personen avlidit.

Kognitiv funktion

ELFC-MLD: 0 = Kommunicerar med talat språk i hela meningar, med en kvalitet och utförande i nivå med åldern. 1 = Kommunicerar med hela meningar, med sämre kvalitet och utförande än jämnåriga. 2 = Kommunicerar inte längre med hela meningar, använder tvåordsmeningar. 3 = Kommunicerar inte längre med tvåordsmeningar. Använder enstaka ord. 4 = Förlust av talat språk.

Tabell 6.1 Behandling av MLD med HSCT-GT (Arsa-cel), utfallsmått motorisk funktion.

Total GMFM score % (n)	<u>Vid 2 år</u>	<u>Vid 2 år</u>	<u>Vid 2 år</u>	<u>Vid 2 år</u>
	I: 73,1 % (n=11) K: 7,6 % (n=9) p=0,0001	I: 78,7 % (n=10) K: 36,7 % (n=11) p=0,036	I: 96,7 % (n=4) K: 44,3 % (n=8) p=0,008	I: 60,7 % (n=6) K: 31,9 % (n=10) p=0,350
	<u>Vid 3 år</u>	<u>Vid 3 år</u>	<u>Vid 3 år</u>	<u>Vid 3 år</u>
	I: 74,3 % (n=10) K: 2,8 % (n=12) p=0,0001	I: 72,9 % (n=10) K: 16,3 % (n=12) p=0,0006	I: 93,2 % (n=4) K: 18,2 % (n=9) p < 0,001	I: 59,8 % (n=6) K: 15,9 % (n=10) p=0,054
sMFS uppföljningstid %	<u>Vid 4,5 år</u>	Uppgift saknas	<u>Vid 8 år</u>	<u>Vid 8 år</u>
	I: 92 % K: 0 % Kaplan-Meier- analys p < 0,0001 ^A , upp till 9 års uppföljning		I: 80 % K: 36 % Kaplan-Meier-analys p=0,173 ^A	I: 63 % K: 36 % Kaplan-Meier- analys p=0,031 ^A

I = Intervention; K = Kontroll; n = antal deltagare; GMFM = Gross Motorfunction Measure; % av testets totala score; sMFS = severe Motor impairment-Free Survival

^A Kaplan-Meier, interventionsgrupperna jämförs med hela kontrollgruppen, uppföljningstid cirka 9 år för seninfantil MLD, cirka 9,5 år för presymtomatisk tidig juvenil MLD, cirka 15 år för tidig-symtomatisk tidig juvenil MLD, p-värde presenteras för skillnaden mellan grupperna.

Tabell 6.2 Behandling av MLD med HSCT-GT (Arsa-cel), utfallsmått dödlighet.

Dödlighet n/N (%)		0/16 (0 %)	12/19 (63 %)	1/5 ^A (20 %)	2/8 ^B (25 %)	3/12 (25 %)
Uppföljningstid	median	3,0 år	4,5 år	3,5 år	3,5 år	6,8 år
	tidsintervall	1–7,5 år	1,8–14,2 år	0,6–6,6 år	0,6–6,6 år	2,5–16,1 år

I = Intervention; K = Kontroll, n = antal deltagare

^A Enligt författarna var dödsfallet orelaterat till behandlingen.

^B Fortskridande sjukdomsförlopp.

6.3 Behandling med allogen HSCT

6.3.1 Beskrivning av ingående studier

Fem studier identifierades som är utförda mellan åren 1994 och 2024 (Tabell 6.3) [27] [28] [29] [30] [31]. Två av studierna är fall-kontrollstudier med syskonpar, med 2 [30] respektive 5 deltagare [28]. Övriga är retrospektiva studier med upp till 14 deltagare, med sammanlagt 35 deltagare [27] [29] [31]. Några deltagare behandlades när tidiga symtom redan uppstått (Tabell 6.3).

Tabell 6.3 Översiktstabell för behandling med allogen HSCT i jämförelse mot kontroller utan behandling.

Boucher 2015, retrospektiv registerstudie [27]	3 syskonpar (studien inkluderar fler men utan kontroller, dessa har exkluderats)	<u>Seninfantil</u> I: 1 (presymtomatisk) K: 1 <u>Tidig juvenil</u> ^A I: 2 (tidig-symtomatiska) K: 2	<u>Seninfantil</u> 0,8 år <u>Tidig juvenil</u> 4,1–5,8	GMFC-MLD, ELFC-MLD, ADL ^B , dödlighet
Chen 2016, fall-kontroll [28]	1 syskonpar samt tre syskon där två syskon behandlades	<u>Tidig juvenil</u> I: 3 (2 presymtomatiska och 1 möjlig tidigt-symtomatisk) K: 2	<u>Tidig juvenil</u> 2,4–5,5 år	WPPSI-III, WISC-IV, klinisk bedömning
Kasapara 2024, retrospektiv kohort [29]	8 deltagare inkluderande 2 syskonpar ^C	<u>Seninfantil</u> I: 1 K: 5 <u>Tidig juvenil</u> I: 1 K: 1	<u>Seninfantil</u> 11 mån <u>Tidig juvenil</u> 3,5 år	Dödlighet, GMFC-MLD
Pridjian 1994, fall-kontroll [30]	1 syskonpar	<u>Seninfantil</u> I: 1 (presymtomatisk) K: 1	<u>Seninfantil</u> 8 mån	Dödlighet och klinisk bedömning av psykomotorisk utveckling
Van Rappard 2016, retrospektiv kohort [31]	14 deltagare	<u>Seninfantil</u> I: 2 (tidig-symtomatiska) K: 6 <u>Tidig juvenil</u> ^D I: 3 K: 3	<u>Seninfantil</u> 25–35 mån <u>Tidig juvenil</u> 2,2–6 år	Dödlighet, GMFC-MLD, kognition (BSID-II-NL)

ADL = age at loss of independent performance of common activities of daily living; BSID-II-NL = Bayley Scales of Infant Development-II; ELFC-MLD = Expressive Language Function Classification; GMFC-MLD = Gross Motor Function Classification; I = Intervention; K = Kontroll; WISC-IV = Wechsler Intelligence Scale-Fourth Edition; WPPSI-III = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Third Edition.

^A Syskonen hade uppnått GMFC-MLD 6 och förlorat tal före åtta års ålder varav antagandet av tidig juvenil form

^B Finns inte med i resultattabellen eftersom den presenteras per domän och per individ

^C I studien ingick 9 deltagare varav 1 utan relevant utfallsdata

^D Antagande utifrån ålder före behandling med allogen HSCT respektive vid diagnos.

6.3.2 Beskrivning av studiernas resultat

Det finns betydande skillnader mellan studierna angående vilka utfall som rapporteras, vid vilka tidpunkter, samt om uppföljningen görs i förhållande till deltagarnas ålder eller tidpunkten för diagnos. Det har därför inte varit möjligt att sammanväga resultaten från de olika studierna, utan vi har endast återgett de enskilda studiernas resultat (Tabell 6.4).

Eftersom studierna är för olika för att kunna sammanvägas och varje studie i sig utgörs av få deltagare är underlaget otillräckligt för att kunna bedöma effekten av behandlingen oavsett form av MLD.

Tabell 6.4 Resultattabell för behandling med allogen HSCT.

Seninfantil form	
Boucher 2015 [27]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Population.</i> 1 syskonpar: I = 1 (presymtomatisk); K = 1. • <i>Uppföljning.</i> Ålder vid uppföljning: I = 19,6 år; K = 4,6 år. • <i>Motorisk funktion (GMFC-MLD).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = normal utveckling vid 8 mån; K = 1 vid 1,4 år. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = 6 vid 2,3 år; K = 6 vid 2,1 år. • <i>Kognition (ELFC-MLD).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = normal utveckling vid 8 mån; K = 1 vid 1,4 år. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = 4 vid 5,5 år; K = 4 vid 1,7 år. • <i>Dödlighet.</i> Vid sista mätillfälle: I = 0/1; K = 1/1.
Kasapkara 2024 [29]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Population.</i> I = 1; K = 5, inklusive ett syskonpar. • <i>Uppföljning.</i> Ålder vid uppföljning: I = 41 mån; K = 65 mån. • <i>Motorisk funktion (GMFC-MLD).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = inga symtom; K = 1 vid 21 mån. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = går med stöd; K = 6 vid 65 mån. • <i>Dödlighet.</i> Vid sista mätillfälle: I = 0/1; K = 0/1.
Pridjian 1994 [30]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Population.</i> 1 syskonpar: I = 1 (presymtomatisk); K = 1. • <i>Uppföljning.</i> Ålder vid uppföljning: I = 51 mån; K = 36 mån. • <i>Motorisk funktion (klinisk bedömning).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = inga symtom; K = motoriska symtom från 13 mån. Efter HSCT/sista mätillfälle: gång och tal behölls normal 14 mån längre för I jämfört med K. • <i>Kognition (klinisk bedömning).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = normal utveckling; K = normal språkutveckling. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = talsvårigheter men kommunikativ; K = IT. • <i>Dödlighet.</i> Vid sista mätillfälle: I = 0/1; K = 1/1.
Van Rappard 2016 [31]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Population.</i> I = 2 (tidigt symtomatiska); K = 6. • <i>Uppföljning.</i> Tid efter HSCT/diagnos: I = 10–60 mån; K = 19–72 mån. • <i>Motorisk funktion (GMFC-MLD).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = 2; K = 4–6. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = 5–6; K = 6. • <i>Kognition (BSID-II-NL).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = normal kognition (101–105); K = IT. Efter HSCT/sista mätillfälle: I₁ = försämrad kognition (70 vid 4 år); I₂ = IT; K = IT. • <i>Dödlighet.</i> Vid sista mätillfälle: I = 1/2; K = 4/6.
Tidig juvenil form	
Boucher 2015 [27]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Population.</i> 2 syskonpar: I = 2 (tidig-symtomatiska); K = 2. • <i>Uppföljning.</i> Ålder vid uppföljning: I = 24–34 år; K = 9–18 år. • <i>Motorisk funktion (GMFC-MLD).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = 1 vid 3–5 år; K = 1 vid 4–5 år. Efter HSCT/vid diagnos: I₁ = 6 vid 24 år; I₂ uppnådde max 5 vid 9 år; K = 6 vid 5–7 år. • <i>Kognition (ELFC-MLD).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = 1 vid 3–6,8 år; K = 1 vid 4–5,6 år. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = uppnådde max 2–3; K 4 vid 5–7,2 år. • <i>Dödlighet.</i> Vid sista mätillfälle: I = 0/2; K = 2/2.
Chen 2016 [28]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Population.</i> 1 syskonpar samt 3 syskon där två behandlades: I = 3 (2 presymtomatiska och 1 möjlig tidig symtomatisk); K = 2. • <i>Uppföljning.</i> Tid efter HSCT/diagnos: I = 6–14 år; K = 6–15 år. • <i>Motorisk funktion (klinisk bedömning).</i> Före HSCT/vid diagnos: I = normal funktion; K = IT. Efter HSCT/sista mätillfälle: I = normal gångförmåga (I₁, I₂ låtta

avvikelser pga. neuropati); K = förlorat gångförmågan.

- *Kognition (WPPSI-III, WISC-IV)*. Före HSCT/vid diagnos: I = normal kognition; K = IT. Efter HSCT/sista mättillfälle: I = kognition i normal/nedre normal område (I₁, I₃ exekutiva svårigheter); K = IT.
- *Dödlighet*. Vid sista mättillfälle: I = 0/3; K = 0/2.

-
- Kasapkara 2024 [29]
- *Population*. 1 syskonpar: I = 1; K = 1.
 - *Uppföljning*. Ålder vid uppföljning: I = 47 mån; K = 21–71 mån.
 - *Motorisk funktion (GMFC-MLD)*. Före HSCT/vid diagnos: I = inga symtom; K = 1 vid 21–71 mån. Efter HSCT/sista mättillfälle: I = inga symtom; K = 6 vid 30–50 mån utom syskonet till I som inte uppnått 4 vid 71 mån.
 - *Dödlighet*. Vid sista mättillfälle: I = 0/1; K = 0/5.

-
- Van Rappard 2016 [31]
- *Population*. I = 3 (tidig juvenil form antagen utifrån ålder vid diagnos); K = 3.
 - *Uppföljning*. Tid efter HSCT/diagnos: I = 3–10,5 år; K = 4–8 år.
 - *Motorisk funktion (GMFC-MLD)*. Före HSCT/vid diagnos: I = 0–1; K = 1. Efter HSCT/sista mättillfälle: I = 0–6; K = 6.
 - *Kognition (BSID-II-NL)*. Före HSCT/vid diagnos: I = normal kognition (104–116); K = kognition i lägre normalintervall (68–75). Efter HSCT/sista mättillfälle: I₁ = försämrad kognition (56 vid 10 år); I₂ = normal kognition (95); I₃ = ej testad; K = fortsatt försämring, ej testad.
 - *Dödlighet*. Vid sista mättillfälle: I = 0/3; K = 2/3.

ELFC-ML = Expressive Language Function; GMFC-MLD = Gross Motor Function Classification; I = Intervention, I_x anger värdet för en specifik individ; IT = inte tillämpligt, inte mätt; K = Kontroll.

7. Diskussion

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att uttala sig om screeningtesternas sensitivitet och specificitet eller för att bedöma effekten av behandlingen med HSCT-GT och allogen HSCT. Det överensstämmer med resultaten i en systematisk översikt om behandling av MLD hos barn, från 2023 [41]. Där uppgav författarna att resultaten tyder på att behandling med HSCT-GT ger en positiv effekt jämfört med allogen HSCT, som inte skiljer sig från naturalförloppet. Författarna konstaterade dock att evidensläget är otillräckligt och att fler studier behövs.

Genomgången av registrerade studieprotokoll ska inte ses som uttömmande. De åtta pågående studier som identifierades kan ha en betydande påverkan på kunskapsläget eftersom det i nuläget finns få studier som utvärderar effekter av screening och för behandling av MLD. Samtidigt behöver man förhålla sig till att området är svårt att beforska, med stor anledning av att sjukdomen är ovanlig. Det är därför svårt att genomföra kontrollerade studier som bygger på fler än ett fåtal MLD-fall. Fler studier skulle behövas både för att utvärdera screeningmetoder och effekter av behandling. Det varierar hur olika länder har förhållit sig till det osäkra kunskapsläget. Norge har nyligen infört nationell screening, medan man i Storbritannien har valt att avvakta utifrån en rapport från 2023 som beskrev forskningsläget [42] [43] [44] [45].

Det finns flera utmaningar med att förutse sjukdomsform utifrån genotyp och enzymaktivitet. En kan bli att skilja senare debuterande former från tidiga former av MLD utifrån enzymaktivitet. Patienter med MLD har ingen eller mycket låg aktivitet, utan helt tydlig gräns för de olika formerna. En annan utmaning är att avgöra om en tidigare okänd genvariant leder till seninfantil eller tidig juvenil form av sjukdomen, det vill säga de former där behandling med HSCT-GT är aktuell. Även för redan kända genvarianter är detta ett problem då de kan förekomma vid olika MLD-former. Även om underlaget är knapphändigt, visar studier att en inte obetydlig andel av de genvarianter som beskrivs hos personer med MLD är tidigare okända. Dessa personer riskerar att falla ut som positiva i screeningen men det kan vara svårt att säkerställa vilken form av MLD de kommer utveckla och att ta ställning till vilken behandling som bör ges. Med tiden kommer dock allt fler nya genvarianter i *ARSA* påvisas, valideras och publiceras, vilket gör att kunskapen om olika genvarianters korrelation till fenotyp kommer att öka succesivt.

En aspekt att beakta är om gensekvensering ska ingå i screeningtestet eller utföras först när barnet kallas till en uppföljande utredning, och vilka praktiska och etiska konsekvenser det i så fall medför. Om gensekvensering

inte ingår i screeningtestet kommer en större andel falskt positiva att återkallas för vidare utredning. Om gensekvensering ingår i screeningtestet kommer antalet som kallas in för uppföljning att vara färre, men ställer krav på att screeninglaboratoriet besitter kompetens att bedöma screeningresultatet.

Andra viktiga frågor att förhålla sig till är former av MLD som debuterar senare i livet och i dagens läge inte är aktuella för behandling med HSCT-GT, samt de sällsynta fall där positivt screeningtest beror på genvarianter i generna *SUMF1* eller *PSAP*. I dagsläget behövs det fler studier som belyser effekten av HSCT-GT vid MLD för att förbättra kunskapsläget. Exempelvis saknas kunskap om behandlingens effekter, positiva såväl som negativa, på längre sikt. Fumagalli 2022 rapporterade komplikationer och deras bedömning var att de flesta var relaterade till förbehandlingen eller progressionen av MLD. För behandling med allogen HSCT fanns fler studier men med ett fåtal fall i varje studie. En betydande risk för bias fanns för samtliga resultat, vilket försvårar tolkningen av studiernas resultat.

8. Medverkande

8.1 Projektgrupp

8.1.1 Sakkunniga

- Veronika Lundbäck, sjukhuskemist, Karolinska universitetssjukhuset, PKU-laboratoriet CMMS
- Karin Naess, barnneurolog, Astrid Lindgrens barnsjukhus samt Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS), Karolinska universitetssjukhuset

8.1.2 Kansli

- Fanny Sellberg, projektledare
- Martin Norman, biträdande projektledare
- Jenny Ågren, utredare
- Carl Gornitzki, informationsspecialist
- Emma Wernersson, projektadministratör
- Sigrid Widén, projektadministratör
- Jenny Odenberg, projektansvarig chef

8.1.3 Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Den externa granskaren har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och den externa granskaren står därför inte med nödvändighet bakom slutsatser och texter i rapporten.

- Thomas Jozef de Koning, professor i pediatrik, Lunds universitet

8.1.4 Bindningar och jäv

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

9. Ordförklaringar och förkortningar

Bias	Ett systematiskt fel (snedvridning) i en vetenskaplig studies upplägg eller genomförande som påverkar resultaten och inte beror på slumpfaktorer.
Gensekvensering	En process för att fastställa ordningen av nukleotider, (kvävebaser) i en DNA-molekyl.
Hematopoetisk stamcellstransplantation	Friska stamceller transplanteras för att produceras vidare hos en mottagande patient. Stamcellerna kan komma från patienten själv (autolog), eller från en donator (allogen).
HSCT-GT	Behandling med hjälp av genmodifierade blodstamceller från patientens egen benmärg.
Kognitiv färdighet	Hjärnans förmåga att hantera, lagra och använda information.
Naturalförlopp	Det sätt en sjukdom fortskrider om den inte behandlas.
PKU-prov	Ett prov som tas på alla nyfödda i Sverige för att upptäcka fall av behandlingsbara medfödda sällsynta sjukdomar.
PICO	PICO står för Population, Intervention, Control, Outcome. <i>Svenska:</i> population, insats, jämförelse / kontroll, utfall. Strukturerat format för frågeställningar som gäller effekten av en insats. En strukturerad frågeställning underlättar sökningar i databaser och bedömning av vilka studier som är relevanta.
PIRO	PIRO står för Population, Index test, Reference standard, Outcome. <i>Svenska:</i> population, indextest, referenstest, utfall. Strukturerat format för frågeställningar som gäller diagnostisk tillförlitlighet.
Prevalens	Anger den andel individer i en population som har en given sjukdom eller ett givet tillstånd vid en viss tidpunkt.
Screening	Medicinsk undersökning på en population för att upptäcka en sjukdom innan den uppvisat symtom.
Spasticitet	Ökad muskelspänning som orsakas av skada i centrala nervsystemet.
Systematisk översikt	Sammanställning av resultat från vetenskapliga undersökningar som med systematiska och tydligt beskrivna metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad forskningsfråga.

10. Referenser

1. Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, Beck-Woedl S, Bergner C, Bernard G, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;49:141-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.03.003>
2. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63. Available from: <https://doi.org/10.1111/apa.12807>
3. Socialstyrelsen/ovanliga hälsotillstånd/Metakromatisk Leukodystrofi. Stockholm: Socialstyrelsen. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/metakromatisk-leukodystrofi/>
4. University of Washington. GeneReviews. Seattle University of Washington; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
5. Cesani M, Lorioli L, Grossi S, Amico G, Fumagalli F, Spiga I, et al. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*. 2016;37(1):16-27. Available from: <https://doi.org/10.1002/humu.22919>
6. ClinVar. National Library of Medicine. [accessed February 12 2025]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
7. LOVD. Leiden University Medical Center. [accessed February 12 2025]. Available from: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ARSA>
8. Elgun S, Waibel J, Kehrer C, van Rappard D, Bohringer J, Beck-Wodl S, et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):136. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1113-6>
9. Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K, Kehrer C, Elgun S, Beck-Wodl S, et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges. *Mol Genet Metab*. 2022;137(3):273-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.09.009>
10. Lugowska A, Amaral O, Berger J, Berna L, Bosshard NU, Chabas A, et al. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab*. 2005;86(3):353-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.010>
11. Bohringer J, Santer R, Schumacher N, Gieseke F, Cornils K, Pechan M, et al. Enzymatic characterization of novel arylsulfatase A variants using human arylsulfatase A-deficient immortalized mesenchymal stromal cells. *Hum Mutat*. 2017;38(11):1511-20. Available from: <https://doi.org/10.1002/humu.23306>

12. Laugwitz L, Zizmare L, Santhanakumaran V, Cannet C, Bohringer J, Okun JG, et al. Identification of neurodegeneration indicators and disease progression in metachromatic leukodystrophy using quantitative NMR-based urinary metabolomics. *JIMD rep.* 2022;63(2):168-80. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12273>
13. Dubois G, Harzer K, Baumann N. Very low arylsulfatase A and cerebroside sulfatase activities in leukocytes of healthy members of metachromatic leukodystrophy family. *Am J Hum Genet.* 1977;29(2):191-4.
14. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of a polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(23):9436-40. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.23.9436>
15. Harvey JS, Carey WF, Morris CP. Importance of the glycosylation and polyadenylation variants in metachromatic leukodystrophy pseudodeficiency phenotype. *Hum Mol Genet.* 1998;7(8):1215-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/hmg/7.8.1215>
16. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Johns Hopkins University School of Medicine. [accessed February 18 2025]. Available from: <https://www.omim.org/entry/272200>
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Johns Hopkins University School of Medicine. [accessed February 18 2025]. Available from: <https://omim.org/entry/249900>
18. Covidence. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation. Available from: www.covidence.org
19. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
20. SBU. Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserade interventionsstudier. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2022. [updated May 11 2022]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual_mallarna_randomiserade_icke-randomiserade_kontrollerade_studier.pdf
21. Hong X, Daiker J, Sadilek M, Ruiz-Schultz N, Kumar AB, Norcross S, et al. Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med.* 2021;23(3):555-61. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01017-5>
22. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, Oliva P, Kasper AR, Teunissen CE, et al. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med.* 2024;391(13):1256-8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2407165>
23. Wu THY, Brown HA, Church HJ, Kershaw CJ, Hutton R, Egerton C, et al. Improving newborn screening test performance for metachromatic leukodystrophy: Recommendation from a pre-pilot study that identified a late-infantile case for treatment. *Mol Genet Metab.* 2024;142(1):108349. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108349>

24. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*. 2022;399(10322):372-83. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02017-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02017-1)
25. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 2013;341(6148):1233158. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1233158>
26. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2016;388(10043):476-87. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30374-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30374-9)
27. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:94. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0313-y>
28. Chen X, Gill D, Shaw P, Ouvrier R, Troedson C. Outcome of Early Juvenile Onset Metachromatic Leukodystrophy After Unrelated Cord Blood Transplantation: A Case Series and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2016;31(3):338-44. Available from: <https://doi.org/10.1177/0883073815595078>
29. Kasapkar ÇS, CİVELEK ÜREY B, BİLGİNER GÜRBÜZ B, Küçükçongar Yavaş A, Keçeli AM, Öncül Ü, et al. Clinical and Radiological Profile of Nine Patients with Metachromatic Leukodystrophy. *Molecular Syndromology*. 2024.
30. Pridjian G, Humbert J, Willis J, Shapira E. Presymptomatic late-infantile metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplantation. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):755-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70072-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70072-9)
31. van Rappard DF, Boelens JJ, van Egmond ME, Kuball J, van Hasselt PM, Ostrom KJ, et al. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood*. 2016;127(24):3098-101. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-708479>
32. Guffon N, Souillet G, Maire I, Dorche C, Mathieu M, Guibaud P. Juvenile metachromatic leukodystrophy: neurological outcome two years after bone marrow transplantation. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(2):159-61. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00711755>
33. ChiCTR-OPC-15005802. Autologous hematopoietic stem cell gene therapy for Metachromatic Leukodystrophy and Adrenoleukodystrophy. 2015.
34. Dangouloff T, Boemer F. Baby Detect : Genomic Newborn Screening. *ClinicalTrials.gov* 2022 NCT05687474. [updated Feb 12 2025]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05687474>
35. Orchard P, Burke L. MT2013-31: Allo HCT for Metabolic Disorders and Severe Osteopetrosis. *ClinicalTrials.gov* 2014 NCT02171104. [updated

- Aug 3 2023; accessed Mar 5 2025]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171104>
36. Orchard Therapeutics. A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD). ClinicalTrials.gov 2017 NCT03392987. [updated Jan 27 2025; accessed Mar 5 2025]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392987>
 37. Orchard Therapeutics. OTL-200 in Patients With Late Juvenile Metachromatic Leukodystrophy (MLD). ClinicalTrials.gov 2020 NCT04283227. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283227>
 38. Vanderver A. LeukoSEQ: Whole Genome Sequencing as a First-Line Diagnostic Tool for Leukodystrophies. ClinicalTrials.gov 2016 NCT02699190 [updated Jan 24 2025; accessed Mar 5 2025]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699190>
 39. Wasserstein M. ScreenPlus: A Comprehensive, Flexible, Multi-disorder Newborn Screening Program. ClinicalTrials.gov 2022 NCT05368038. [updated Sep 19 2024; accessed Mar 5 2025]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT05368038>
 40. Zhou J, Lian Q. A Phase I/II Clinical Trial of Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Treatment of Developed Metachromatic Leukodystrophy and Adrenoleukodystrophy. 2015 NCT02559830. [updated May 31 2022; accessed Mar 5 2025]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02559830>
 41. Armstrong N, Olaye A, Noake C, Pang F. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):248. Available from:
<https://doi.org/10.1186/s13023-023-02814-2>
 42. Helsedirektoratet 2023:Vurdering av soknad om endring av nasjonal og flerregional behandlingstjeneste 2023. Helsedirektoratet. [accessed Mar 5 2025]. Available from:
<https://www.regjeringen.no/contentassets/33b9ed287add413aaa40dca6d7e533fd/nyfodt-direktoratets-vurderinger-31-jan-og-27-feb.pdf>
 43. LOVDATA. Helse- og omsorgsdepartementet; 2024. Forskrift om endring i forskrift 29. juni 2007 nr. 742 om genetisk masseundersøkelse av nyfødte. Available from:
<https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2024-06-25-1223>
 44. Medical C. Screening for Metachromatic Leukodystrophy. London: Department of Health and Social Care; 2023. [accessed February 19 2025]. Available from: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/document/626/download>
 45. Committee UNS. Newborn screening programme Metachromatic leukodystrophy. GOV.UK; 2023. UK NSC Recommendations. [accessed February 18 2025]. Available from: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/metachromatic-leukodystrophy/>

11. Bilagor

- Appendix 1 Search strategies
- Appendix 2 Excluded references
- Appendix 3 Risk of Bias in included studies
- Appendix 4 Characteristics of included studies

[Till bilagorna](#)