

DNA-teknik i neonatal screening ger mer specifika analyser

■ Neonatal screening för genetiskt betingade sjukdomar bedrivs i Sverige sedan år 1965. Vi har idag 35 års erfarenhet av screening av cirka 100 000 nyfödda barn per år. Det är viktigt att utnyttja denna erfarenhet när vi nu står inför en fas av kraftig utveckling av genetiska test.

På alla nyfödda barn i vårt land tas på 3–5:e levnadsdagen ett blodprov, som består av några droppar blod på ett filterpapper. Rutinmässigt undersöks alla barn för fyra sjukdomar; fenyylketonuri (PKU), galaktosemi, kongenital hypotyreos samt kongenital binjurebarkhyperplasi, och utfallet under perioden 1965–1999 redovisas i Tabell I. Vi har screeningundersökt över 3 miljoner barn, och av dem hade cirka 1 000 någon sjukdom. Det är defekta gener som orsakar PKU, galaktosemi och kongenital binjurebarkhyperplasi – men när det gäller kongenital hypotyreos är en dokumenterad genetisk etiologi ett undantag.

Vi har i den neonatala metabola screeningen inte analyserat relevanta gener med DNA-teknik, utan mätt nivåer av genprodukter (proteiner) eller olika metaboliter. Däremot har vi använt DNA-teknik som ett komplement till screening, till exempel för att bedöma svårighetsgraden hos patienter när diagnosen väl är ställd. Det är klart att DNA-tekniken hör till framtiden inom neonatal metabol screening, men framtiden är precis runt hörnet; i flera andra länder används redan idag DNA-teknik i den neonatala metabola screeningen.

Regler för screening formulerades redan 1968 av Wilson och Jungner [1]. Där stod bland annat att för att motivera screening måste hälsoproblemet vara allvarligt, och att screeningens vinster klart skulle överträffa screeningens kostnader. Det betyder till exempel att det måste finnas en effektiv förebyggande behandling. Nyckelfrågorna är följande:

- Kan vi hitta patienterna?
- Finns vinster med tidig diagnostik?
- Vilka kostnader (biverkningar) uppstår?
- Överväger vinsterna?
- Har vi råd?

När vi vill utveckla screeningmetoder är det klokt att gå tillbaka till Wilson & Jungners kriterier – men räcker de idag, 30 år senare? Svaret är nej. De har reviderats och kompletterats flera gånger. Vi måste betänka att Wilson & Jungners riktlinjer och en rad andra rekommendationer för screening gäller för en rutinmässig allmän screening. Nya riktlinjer för

Tema: Genetisk populationscreening

genetisk screening antogs år 2000 av European Society of Human Genetics («Population genetic screening programmes», se <http://www.eshg.org/screening.htm>). Den kunskap som är en förutsättning för att vi ska kunna leva upp till sådana kriterier måste vi skaffa oss på annat sätt. Hur skulle vi annars kunna ha en uppfattning om till exempel kostnadseffektivitet? Det måste finnas utrymme för forskning och utveckling, och detta har man till exempel beaktat i rekommendationerna från European Society of Human Genetics.

DNA-teknik för neonatal screening

I Sverige finns sedan 1995 en lag om hur man får använda DNA-teknik som »ett led i allmän hälsoundersökning«. Där står bland annat att vi ska ha ett skriftligt medgivande från den som lämnat blodprovet. När det gäller nyfödda barn är detta något som barnets föräldrar tar ställning till. Det föds ungefär 100 000 barn per år, och det skulle vara en så kostsam byråkrati att det i praktiken inte är möjligt att använda DNA-teknik för neonatal metabol screening. Idag gör vi heller inte det. Det är bara att hoppas att lagen blir reviderad den dag då det är effektivare att identifiera potentiella patienter genom att analysera mutationer på DNA-nivå snarare än att mäta förändring i koncentrationen av genprodukt eller metaboliter.

När Wilson och Jungner formulerade sina kriterier för screening var DNA-tekniken en utopi – idag är den en realitet. Vi har varit nöjda med att ge patienter en övergripande diagnos såsom cystisk fibros eller adrenogenitalt syndrom. Idag räcker inte detta, utan vi vill veta vilken eller vilka mutanta alleler som patienten har. Detta är information som inte enbart är av så kallat akademiskt intresse. Den ger den behandlande läkaren en möjlighet att bedöma prognos och därmed erbjuda olika behandlingsformer, prenatal diagnostik samt ibland fetal terapi i kommande graviditeter.

Hög sensitivitet och specificitet har framhållits som viktiga krav, det vill säga med en screening måste vi hitta en stor andel av alla patienter med en viss sjukdom. Om vi inför DNA-teknik i en screening övergår vi från att söka efter en fe-

Tabell I. Sammanfattning av PKU-laboratoriets screeningverksamhet från starten 1965 till och med 1999.

Sjukdom	Antal undersökta barn	Sant positivt test	Falskt positivt test	Falskt negativt test
PKU	3 385 484	181	434	2
Galaktosemi	3 275 529	32	422	0
Kongenital hypotyreoos	2 062 852	651	305	3
Binjurebarkhyperplasi	1 479 317	127	497	10 ¹

¹ Larmgränsen har successivt justerats för att minska risken för falskt negativa analysresultat.

notyp till att försöka spåra en specifik genotyp. Den dag DNA-teknik införs i den neonatala screeningen är det viktigt att detta blir känt av föräldrar och sjukvårdspersonal.

Om vi inför DNA-teknik i den neonatala screeningen blir analyserna mycket mera specifika än de test som hittills har tillämpats. Med DNA-teknik får vi »bara« reda på det vi frågar om, till exempel om en patient har en viss mutant allel. Vi får samtidigt information som vi inte vill ha om vi bedriver screening för att upptäcka patienter som har en recessivt ärftlig sjukdom. Vi får veta inte bara vilka individer som har två defekta alleler – och är potentiella patienter – utan också vilka som är friska anlagsbärare. Anlagsbärarna är betydligt fler än patienterna. Vad ska vi göra med den informationen? Det är en fråga som har betydande etisk laddning.

Framtida perspektiv

Vad kan vi vänta oss av framtiden när det gäller neonatal screening för metabola sjukdomar [2-4]? Tack vare den nya genetiken kommer vi att bli bättre på diagnostik och förhoppningsvis även på terapi. På agendan står en rad sjukdomar som sinsemellan är mycket olika men som har det gemensamt att det finns potentiella vinster om patienterna diagnostiseras tidigare (Fakta 1).

PKU, galaktosemi, kongenital hypotyreoos och kongenital binjurebarkhyperplasi är fyra sjukdomar som vi i Sverige, och i många andra länder, kommer att ha även i framtiden i neonatala screeningprogram. Runt hörnet finns en rad olika tillstånd som inte enbart är genetiska sjukdomar utan också rent miljöbetingade tillstånd, såsom kongenital HIV och toxoplasmos. I den internationella debatten finns två typer av genetiska sjukdomar som har fått högre prioritet än resten: cystisk fibros och fettsyraoxiderationsdefekter.

Det finns ett par stora internationella studier av god kvalitet när det gäller neonatal screening för cystisk fibros som tyder på att vinsterna för patienterna överväger kostnaderna [5], men det råder ännu inte en bred konsensus om detta och därför diskuteras även i vårt land om en neonatal screening för cystisk fibros bör införas.

Fettsyraoxiderationsdefekter finns av flera olika typer. Tidig diagnostik och behandling kan även här vara en vinst för vissa av patienterna. Screening bedrivs med hjälp av tandemmasspektrometri, en teknik som kan avslöja förändring av metabolitnivåer vid en lång rad metabola defekter. Även här finns det olika uppfattningar om balansen mellan kostnader och vinster.

De sjukdomar som det i framtiden kan bli aktuellt att införa i vår neonatala screening är många (Fakta 1); dessa är toppen på ett isberg. I princip kan varje tillstånd som beror på defekta gener identifieras. Men för vilka ska vi införa en allmän screening? Det gäller att vara beredd och antingen kunna utvärdera studier som gjorts i andra länder eller göra egna studier. Det handlar om forskning, och i regel är det fråga om sto-

Fakta 1

Neonatal metabol screening

Neonatal screening idag:

- PKU
- Galaktosemi
- Kongenital hypotyreoos
- Kongenital binjurebarkhyperplasi

Exempel på möjliga tillägg i framtiden

- Cystisk fibros
- Fettsyraoxiderationsdefekter
- Maple-syrup-urine disease
- Tyrosinemi
- Ureacykeldefekter
- Homocystinuri
- Biotinidasbrist
- Hemoglobinopatier
- HIV
- Toxoplasmos
- Familjär hyperkolesterolemi
- Diabetes mellitus typ 1 & 2
- Alfa-1-antitrypsinbrist

ra studier över lång tid, vilket kostar mycket pengar.

Med DNA-teknik, automation, informatik och sist men inte minst kartläggningen av det humana genomet står vi inför en ny era även när det gäller neonatal screening. I framtiden gäller precis samma mål som idag: nämligen »screena lagom«.

Referenser

1. Wilson JM, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: WHO; 1968.
2. Simonsen H, Nørgaard-Pedersen B, editors. Neonatal screening in the new millennium. Proceedings of the 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, Sweden 13-16 June 1999. Acta Paediatr 1999;88 Suppl 432:1-114.
3. Pollitt RJ. Newborn mass screening versus selective investigation: benefits and cost. J Inher Metab Dis 2001;24:299-302.
4. Larsson A. Neonatal screening for metabolic, endocrine, infectious and genetic disorders – Current and future directions. Clin Perinatol 2001;28:449-61.
5. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al, and the Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Pediatrics 2001;107:1-13.