

## Notat til Beslutningsforum i Nye Metoder - 05.09.17.

### **Utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til å omfatte alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) og andre alvorlige T-celle defekter samt 3-OH 3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG)**

#### Bakgrunn

Beslutning i Bestillerforum RHF (21.08.2017): Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet gjøre en rask og forenklet prosess i vurderingen av utvidet Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte. Folkehelseinstituttet involverer fagekspertgruppen og utarbeider et notat som ferdigstilles så snart som mulig og som kan brukes som beslutningsgrunnlag. Ref ID2017\_009.

#### Introduksjon

I Norge er det etablert et nasjonalt tilbud om screening av alle nyfødte (nyfødtscreeningen). Dagens tilbud omfatter testing for 23 alvorlige tilstander, men det vurderes kontinuerlig om man burde screene for flere tilstander enn de nyfødtscreeningen inneholder i dag. Nå vurderes det utvidelse av tilbudet med to nye tilstander: alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) og 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzyme A lyase defekt (HMG).

SCID og andre alvorlige T-celle defekter er en gruppe sjeldne, medfødte sykdommer som gir nedsatt forsvar mot infeksjoner. Barnet mangler en viktig del av immunforsvaret (T-cellene). Dersom sykdommen ikke blir oppdaget og behandling startet, vil mange av barna dø i løpet av det første leveåret. Om sykdommen blir diagnostisert tidlig, er det stor sannsynlighet for vellykket behandling og at barnet overlever (1).

HMG er en sjelden sykdom med feil i nedbryting av organiske syrer. Ubehandlet fører sykdommen til alvorlige nevrologiske skader, som blant annet epilepsi. Ca. 20 prosent av barna dør. Enkel og effektiv behandling er tilgjengelig ved kjent diagnose (1).

Nasjonalt behandlingstjeneste for screening av nyfødte er organisatorisk forankret i Barne- og ungdomsklinikken ved OUS og har nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av nyfødte (1). Tjenesten er regulert av «Forskrift om endringer i forskrift 29. juni 2007 nr. 742 om genetisk masseundersøkelse fra 1. januar 2012». Formålet med forskriften er å legge til rette for en faglig forsvarlig gjennomføring av genetisk masseundersøkelse av nyfødte for alvorlige medfødte sykdommer. Formålet er også å legge til rette for overvåking og kvalitetssikring av helsehjelpen som gis for disse sykdommene. Dagens tilbud omfatter testing for 23 alvorlige sykdommer basert på anbefalinger fra en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet mai 2008. Utvidelse av testing fra 2 tilstander (Fenylketonuri og medfødt hypotyreose) til 23 tilstander ble implementert fra 1. mars 2012 (1).

Nyfødtscreeningen er basert på informert samtykke og det er betydelig fokus på informasjon til foreldre, fagpersoner og allmenheten. I samarbeid med Helsedirektoratet er det utarbeidet informasjonsbrosjyrer på 9 språk, tjenesten har egen nettside med detaljerte

informasjon om formål, sykdomsbeskrivelser, behandling av de ulike tilstander og rutiner ([www.oslo-universitetssykehus.no/nyfodtscreeningen](http://www.oslo-universitetssykehus.no/nyfodtscreeningen)). Nettsiden har også egen informasjonsvideo om tilbudet (1).

Vurdering av tilstander i henhold til screeningkriterier.

Utvidelsen av nyfødtscreeningen legger til grunn de samme prinsipper for vurdering av om en tilstand er aktuell for nyfødtscreening som beskrevet i arbeidsgruppens rapport fra 2009 (1):

**Hovedkriterier for at sykdom skal tas i betraktning ligger i hvor høy grad de tilfredsstillende følgende fem kriterier:**

1. At det er en alvorlig sykdom
2. At det finnes en effektiv behandling for de alvorligste symptomene
3. At behandlingene er mer effektiv jo tidligere sykdommen oppdages
4. At sykdommen ikke kan sees ved fødselen med mindre det spesifikt undersøkes for den
5. At det finnes en tilfredsstillende test som kan avsløre sykdommen med høy spesifisitet (lav falsk positiv rate) og sensitivitet (lav falsk negativ rate)

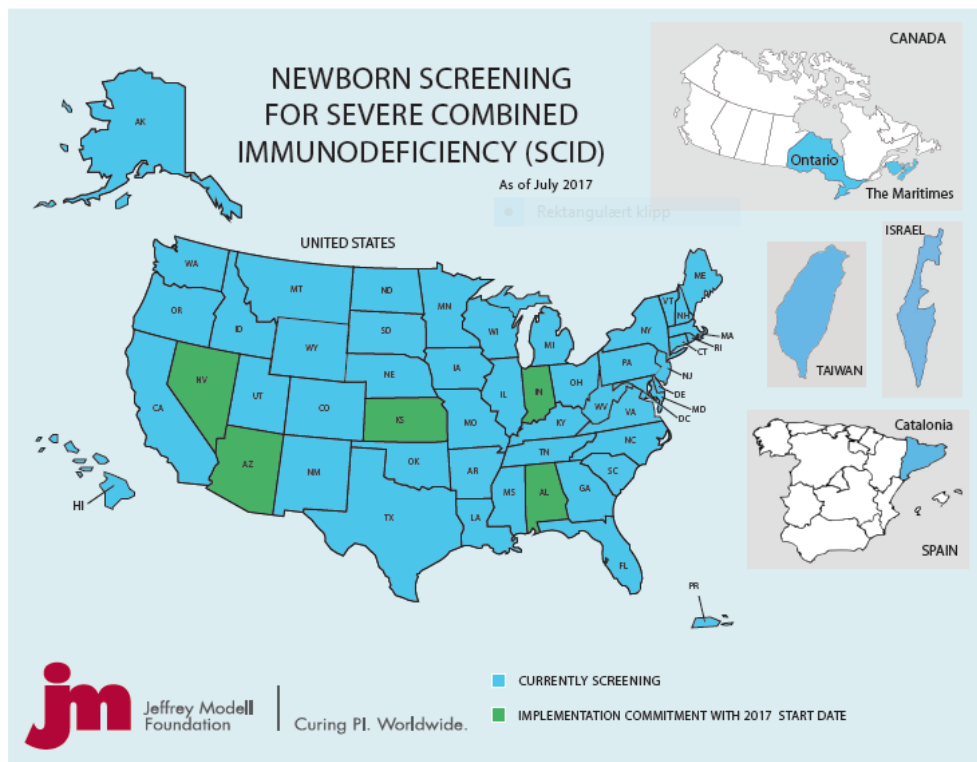
I dette korte notatet vurderer vi dokumentasjon om nyfødtscreening for:

- 1) Alvorlig Kombinert Immunsivikt (SCID) ved bruk av TREC-analyse og 2. tier gentest
- 2) 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase defekt (HMG) ved bruk av massespektometri MS/MS (samme metode som benyttes for de andre metabolske sykdommene det testes for i dag)

### [Innføring av nyfødtscreening for SCID i andre land.](#)

I USA er det satt som mål å etablere nyfødtscreening for SCID i alle stater i løpet av 2017 (2). Fra august 2017 er SCID screening innført i 47 stater, mens syv stater holder på å innføre nyfødtscreening for SCID (2-4). Av andre land/regioner som har innført nyfødtscreening for SCID fra juli 2017 er Israel, Taiwan, Ontario i Canada og Catalonia i Spania nevnt av Jeffery Modell foundation (2), som vist i figur 1. Europa har ingen konsensus for et bestemt panel av tilstander nyfødte skal eller burde screenes for, det er derfor store variasjoner mellom de ulike landene om hvilke tilstander det screenes for (5). Sverige planlegger å innføre nyfødtscreening for SCID i løpet av 2017 (6). Statens Serum Institutt i Danmark har søkt Sundhedsstyrelsen om å innføre nyfødtscreening for SCID (mail fra SSI) og UK har nylig sagt ja til nyfødtscreening for SCID (7). I Nederland tyder studier på at også det planlegges å innføre SCID screening (8, 9).

Figur 1. Antall land som har innført SCID screening fra juli 2017 (2).



## Metode

Vi søkte systematisk etter litteratur i 8 databaser (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials Register (CENTRAL), Medline (Ovid), Embase (Ovid), ISI Web of Science, DARE (Database of abstracts of reviews of effects), HTA, Swemed, og Cinahl). For å bli inkludert måtte studiene være systematiske oversikter (HMG og SCID) eller studier av store kohorter (SCID) som omhandlet screening av nyfødte.

For inklusjon måtte studiene ha rapportert om håndtering av falske positive.

Helseøkonomiske studier fra land som kan sammenlignes med Norge ble inkludert.

Sammendrag og fulltekstartikler ble gjennomgått og vurdert av to forskere, uavhengig av hverandre. Vi oppsummerte og sammenstilte relevant informasjon og data i tekst og tabeller.

## Resultater

### HMG

HMG er svært sjelden (< 1:100.000) og ligner de øvrige organiske aciduriene som inngår i dagens nyfødtscreening. Inklusjon av HMG i nyfødtscreeningen vil ikke innebære innføring av ny teknologi i norsk helsetjeneste. HMG-analyseresultatene foreligger allerede gjennom de analysene som utføres i dag på alle nyfødte ved MS-MS av acylcarnitiner. Siden man i praksis allerede detekterer markørene for denne sykdommen i dagens screeningprogram, er

det vanskelig å la være å forholde seg til funnene uten å rapportere, når hjerneskade og tidlig død kan forhindres. Behandlingen er nemlig enkel og effektiv ved tilpasset ernæring og raskt riktig væske og ernæringsbehandling ved akutt sykdom.

Da utvidelse av nyfødtscreeningen ble vurdert av en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet (rapport mars 2009) konkluderte gruppen at HMG ikke burde inkluderes fordi man ikke kunne skille HMG fra de andre tilstandene (3MCC og 3MGA) med økt C5OH (hovedmarkør) påvist ved MS/MS analyser. Som det fremgår av søknaden om utvidelse av nyfødtscreeningen fra den 29. november 2016 gjelder ikke lenger denne begrunnelsen med dagens metodologi. I kan man sikre diagnosen ved sekvensering av *HMGCL*-genet (2.tier DNA-analyser) når C5OH og C6DC påvises forøkt (1). Det forventes å meldes ut 0-1 sikre tilfeller per år på tilsvarende måte som for andre metabolske sykdommer og lavt nivå av falske positive og falske negative.

Kvantitering av markørene C5OH og C6DC med MS/MS inngår allerede som del av etablert screeningprogram og vil ikke gi ekstra kostnader. Kostnader for 2.tier DNA-analyser for HMG vil utgjøre ca. kr. 100 000,- årlig (1). Det vil ikke være behov for ekstra utstyr eller personell til screening for HMG.

Vi har hverken funnet oppsummert forskning eller studier som vurderer nyfødtscreening for sykdommen isolert ved bruk MS/MS fulgt av 2. tier gentest, men målrettede 2. tier DNA analyser er allerede i bruk for flertallet av de sykdommene det screenes for i dag. Gentestingen for HMG vil kun gjelde få nyfødte per år og vil ikke medføre merkbart økt ressursbruk i forhold til nåværende screening. Alt ligger således til rette for å inkludere HMG i programmet, og dette innebærer i praktisk arbeid veldig få endringer (1).

## SCID

Vi inkluderte dokumentasjon fra en systematisk oversikt (10) og en stor svensk kohortstudie (11, 12) (se tabell 1).

Den vanligste metoden for screening av SCID er T cell receptor excision circles (TREC)-metoden, ved bruk av en kvantitativ PCR-basert metode på DNA ekstrahert fra blodprøven på prøvekortet. Dette er en ny metode i norsk sammenheng, men den bruker den samme blodprøven som ved screening for de andre 23 tilstandene. Det trengs med andre ord ikke noe ekstra blod eller ekstra blodprøve. TREC-verdien blir analysert samtidig som det utføres en analyse som bekrefter at det forøvrig foreligger normal mengde DNA i den aktuelle prøven (beta-actin-test). Barn uten immunsvikt har gjerne høye TREC-verdier (over 250/ $\mu$ l). TREC-testen vil også finne noen andre T cellesvikter, som i de fleste tilfeller ikke vil få samme behandling som reelle SCID, men ofte annen behandling.

Den systematiske oversikten (10) er fra 2015, med litteratursøk som dekker inntil 2014. Oversikten oppsummerer resultater fra 13 studier (både kasuistikkserier og kohortstudier) og er basert på screening av 3,15 millioner nyfødte.

Oversikten er delt i to resultatbolker hvorav en resultatbolk viste til syv kasuistikkserier (pilotstudier) som bekreftet 89 kjente SCID med TREC metoden. Den andre bolken inkluderer resultater fra kohort-studier, som påviste 53 nyfødte med SCID. De fleste kohortstudiene var fra USA, mens to var fra Taiwan. Studiene viste en insidens på 1.7:100 000 nyfødte. Positive prediktive verdier for store kohorter var på 0,8-11,2 % for SCID og høyere for T-cellesvikt; 18,3-81,0 %. Variasjonen var forklart med forskjellige screening algoritmer, hvor det i varierende grad er gjort en ny DNA-test for de med positivt resultat (En 2.tier DNA-test er tiltenkt å gjøres i Norge, jmf. OUS pilotstudie avsnitt). Samlet viste de til at raten for å reteste var 0,20-3,26%, men for å innhente nye blodprøver var raten fra 0,0-0,41 %. Oppfølgingsraten på alle med lave TREC verdier varierte fra 0,01-1,35%. Sensitiviteten var 100 %. Forfatterne av oversikten konkluderte med at alle de nyfødte med SCID hadde TREC verdier under 25/μl.

Fra søket identifiserte vi i tillegg en svensk stor 3-årig screeningstudie (kohort) (11, 12). Studien gjorde en kombinert TREC-test og KREC-test (kappa-deletion recombination excision circle) samtidig med kvantitativ PCR fra blodprøver som allerede var tatt i nyfødtscreeningen. Fem nyfødte ble fanget opp i denne svenske kohortestudien hvor to barn fikk diagnosen SCID og ble tilbudt hematopoetisk stamcelle behandling, mens tre barn hadde annen immunsvikt sykdom. Totalt 89 462 blodprøver fra nyfødte ble testet. De fleste var normale, men 696 prøver fikk unormale verdier, ved retesting var 608 normale. For 276 nyfødte var resultatene usikre, men ved re-testing var 256 normale og kun 15 nye blodprøver måtte innhentes på nytt. Totalt var det da 93 som fikk en oppfølging for å identifisere årsaker til lave verdier. Lave verdier skyldtes hovedsakelig at de nyfødte var premature, hadde trisomi 21, eller immunsuppressiv behandling av mor. Ingen barn med normale nivåer har til nå, blitt identifisert med immunsvikt sykdom. Studien viste en insidens på 1:50 000 nyfødte.

Tabell 1. Oversikt over utvalgte studier fra søket.

STUDIE EVT LAND	STUDIER	METODE	ANTALL SCREENEDE	OPP- FØLGNING*	IMMUNSVIKT BEKREFTET POSITIVE	SENSITIVITET
<b>SYSTEMATISK OVERSIKT 2015 (REF)</b>	13	TREC	3,15 mill	0.01-1.35 %	53 SCID	100 %
<b>COHORT FRA SVERIGE 2017 (11, 12)</b>	1	TREC KREC	89 462	93 fikk oppfølging	2 SCID 3 CID	Ikke oppgitt

\* Oppfølging; alle de som fikk lavere TREC-verdier som ble fulgt opp. CID= kombinert immunsvikt.

Basert på studiene i tabell 3 konkluderes det med at en TREC-test med en cut-off på 25/μl vil oppdage SCID. Det påpekes dog at ingen av studiene har utført screeningen akkurat slik det er tiltenkt i Norge (se avsnitt OUS pilotprosjekt), men det endrer ikke på konklusjonene vi trekker ut ifra disse.

Det finnes også andre tilstander enn medfødt immunsvikt som kan gi lavt TREC resultat, slik som hos premature eller kritisk syke nyfødte (10). TREC-testen vil også finne andre T-

cellesvikter, som i noen tilfeller vil benmargstransplanteres, i andre tilfeller thymustransplanteres eller behandles på andre måter, for eksempel med forebyggende antibiotika og/eller antistofftilførsel eller enzymterapi. T-celledefekter oppdaget på screeningen vil altså ikke alltid få samme behandling som klassisk type SCID. Mye forskning gjøres på non-SCID T-celledefekter i USA. TREC-testen vil blant annet detektere nyfødte med ataxia-telangiectasia (AT) der det per i dag ikke finnes helbredende behandling. Immunsvikten ved AT er mildere og en del av et større bilde med fremadskridende nevrologisk sykdom. Forekomsten av AT er ca. 1:100 000 i Norge. I den svenske kohortstudien hadde en av de fem nyfødte med påvist immunsvikt AT (12).

En annen undergruppe, såkalt ADA-SCID fanges ikke nødvendigvis opp med TREC. Derimot kan ADA-SCID detekteres med MS/MS. Dette kan gjøres som del av undersøkelsen for flesteparten av de 23 tilstandene som allerede inngår i nyfødtscreeningen (13). I den svenske studien som kombinerer TREC/KREC-testen vil ADA-SCID kunne fanges opp (12).

Behandlingen av disse barna identifisert ved nyfødtscreeningen vil være den samme som gjøres i dag for barn med immunsvikt diagnostisert senere, men vil kunne gis tidligere da barna blir oppdaget før de får infeksjoner, og dette øker betraktelig sjansene få et godt resultat. For barn med SCID vil det gis hematopoetisk stamcellebehandling. Barn med SCID har rundt 90 % overlevelse hvis transplantasjonen utføres før barnet får alvorlige infeksjoner. Dette er grunnen til at det er viktig å stille diagnosen tidligst mulig, og da helst før pasienten får symptomer. Viktigheten av tidlig diagnose sees allerede i familier der det første SCID barnet døde, mens det har vært mulig å redde yngre søsken med SCID fordi de fikk stilt diagnosen tidlig nok. Imidlertid vet vi fra studier i Norge og utlandet at færre enn 20 % av de barna som blir diagnostisert med sikker SCID har en familiehistorie med immunsvikt (1).

Det finnes også andre tilstander enn medfødte som kan gi lave TREC-verdier, slik som premature (for tidlig født) eller kritisk syke nyfødte (10). Rotavirus- og BCG-vaksinasjon (ved 6 uker) vil kunne gi alvorlige komplikasjoner for barn som har en medfødt immunsvikt som ennå ikke er diagnostisert (14-17). Nyfødtscreening vil fange opp barn med SCID før en eventuell vaksinasjon i Norge.

## Oppsummering av relevante helseøkonomiske vurderinger

Behandling av barn med SCID medfører store kostnader. At man fanger disse barna opp tidlig er derfor viktig også i et helseøkonomisk perspektiv. Det er blitt gjort ulike beregninger i andre land, blant annet i New Zealand (18), Sverige (19), Frankrike (20) og USA (21).

I dette kapittelet omtaler vi fire utvalgte helseøkonomiske studier som vi anser som relevante for beslutningsprosessen i Norge.

Tabell 2. Oversikt over utvalgte økonomiske studier

Studie	Land	Type analyse
Health Partners Consulting Group (2014), Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency (18)	New Zealand	Kostnadseffektivitetsanalyse
Gardulf et al. (2016), Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency – rationale for newborn screening in Sweden (19)	Sverige	Kostnadsanalyse
Clement et al. (2015), Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data (20)	Frankrike	Kostnadseffektivitetsanalyse
Kubiak et al. (2014), Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency (21)	USA	Kostnadsanalyse

1. Studien fra New Zealand «Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency» er utført av Health Partners Consulting Group på oppdrag fra the National Screening Unit, publisert i 2014, og er en kostnadseffektivitetsanalyse (18).

**Metode og antakelser:** Analysen er basert på et beslutningstre for å sammenligne dagens praksis med opportunistisk klinisk diagnostisering av SCID (uten screening for SCID) med screening for SCID inkludert i det nasjonale programmet med screening av nyfødte for medfødte metabolske sykdommer. Kostnader til både diagnose og behandling ble inkludert.

Hovedantakelser til base case analyse:

Antall fødsler (årlig): 59 431

Forekomst: 1 barn per 104 000 fødsler

Testens sensitivitet: 0,999

Testens spesifisitet: 0,996

Kostnad per test: \$ 5,22

Kostnad tidlig HSCT: \$ 70 194

Kostnad sen HSCT: \$ 254 938

Utfallsmål: Inkrementell kostnadseffektivitetsratio i form av kostnader per vunnet leveår ved introduisering av rutinetesting av alle nyfødte. Sensitivitetsanalyse var utført for å undersøke hvordan variasjon i hovedparameterne påvirker resultatene.

**Resultater:** Inkludering av test for SCID i det nasjonale nyfødtscreening programmet medførte 303 073 New Zealand dollars (NZD), som tilsvarer ca. 1 717 590 norske kroner (ref. XE converter) i merkostnader for helsetjenester og av 10 vunnete leveår (diskontert) sammenlignet med opportunistisk klinisk diagnostisering av SCID. Merkostnaden per vunnet leveår var 30 409 NZD (ca. 172 300 norske kroner)

Sensitivitetsanalysen viste at resultatene var mest følsomme for variasjoner i forekomst og prisen til testen. Resultatene er presentert i tabell 3 nedenfor:

Tabell 3. Resultater av kostnadseffektivitetsanalyse fra Health Partners Consulting Group (2014) (18).

Resultater	Kostnader	Vunnede leveår	Kostnad/vunnet leveår
Dagens praksis uten screening	\$ 157 092	4.1	
Screening	\$ 460 166	14.0	
Netto	\$ 303 073	10.0	\$ 30 409
ICER (kostnad per leveår)			\$ 30 409

2. Studien fra Sverige utført av Gardulf et al. 2016 (19): Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency – rationale for newborn screening in Sweden, er en kostnadsanalyse som sammenlignet kostnader knyttet til tidlig ( $\leq 6$  mnd.) behandling av barn med kostnader ved sen behandling ( $>6$ mnd.)

**Metode:** Reelle kostnadsdata gjeldende alle barn med SCID behandlet med HSCT (hematopoetisk stamcelletransplantasjon) mellom 2000 og 2014 ble samlet og analysert. Andre utfallsmål: antall dager på sykehus og kontroller ved sykehus i et 5-års perspektiv.

**Resultater:** Total gjennomsnittlig kostnad var EUR 301 832 for tidlig behandling og EUR 423 642 for sen behandling. Antall dager i sykehuset og oppfølgingstimer var også betydelig lavere ved tidlig behandling. Samtlige resultater er presentert i Tabell 4 nedenfor:

Tabell 4. Resultater fra kostnadsstudie utført av Gardulf et al. (2016) (19).

Resultater	Tidlig behandling ( $\leq 6$ mnd.)	Sen behandling ( $> 6$ mnd.)
Gjennomsnittlige behandlingkostnader	EUR 301 832 (144 229 – 529 817)	EUR 423 642 (242 946 – 616 932)
Innleggelse dager i 5-års perspektivet	EUR 663	EUR 1 461
Antall oppfølgings/kontrolltimer (5-år)	EUR 302	EUR 787

3. Den franske studien til Clement et al. (2015) (20): “Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data” er en kostnadseffektivitetsanalyse basert på data fra CEREDIH (French National Reference Center for Primary Immune Deficiencies), mellom 2006 og 2010.



**Metoder:** Analysen inkluderte både kostnader knyttet til testing og behandlingskostnader. Reelle kostnader knyttet til testing og behandling (tidlig versus sen behandling) var beregnet. Pasientdata ble også brukt i analysen.

**Resultater:** Den gjennomsnittlige kostnaden per test varierte mellom EUR 4,69 og EUR 6,79. Kostnaden knyttet til sen behandling (>3 mnd.) var EUR 195 776 mens ved tidlig behandling (≤3 mnd.) var den EUR 86 179. Av 30 pasienter som var inkludert, fikk 27 en HSCT etter de var 3 mnd. gamle og 3 pasienter var behandlet tidlig. Ti pasienter fra den sene gruppen døde innen ett år etter HSCT. Det var ingen dødsfall i den tidlige gruppen. Resultatene er samlet i Tabell 5.

Tabell 5. Resultater av kostandseffektivitetsanalyse utført av Clement et al. (2015) (20).

Resultater	Tidlig behandling (≤ 3 mnd.)	Sen behandling (> 3 mnd.)
Enhets kostnad per 1 test	EUR 4.69 – 6.79	
Gjennomsnittlige behandlingskostnader	EUR 86 179	EUR 195 776
Ettårs overlevelse etter gjennomgått HSCT	3/3	17/27

4. Studien til Kubiak et al. 2014 (21): “Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency” fra USA er en retrospektiv analyse av kostnader sammenlignede ved tidlig (<3,5 mnd.) behandling av barn med SCID sammenlignet med kostnader ved sen behandling ved tre sentra i et 5-årsperspektiv. **Metoder:** Kostnader knyttet til behandling av barn med SCID med HSCT fra tre sentra i California, Florida og Pennsylvania samt pasient data var samlet og sammenlignet **Resultater:** De gjennomsnittlige kostnadene av sen behandling var fire ganger høyere enn ved tidlig behandling. Resultatene er presentert i Tabell 6.

Tabell 6. Resultater av kostandsstudie utført Kubiak et al (2014) (21).

Resultater	Tidlig behandling (< 3,5 mnd.)	Sen behandling (≥ 3,5 mnd.)
Gjennomsnittlige behandlingskostnader	\$ 365 785	\$ 1 458 046

## OUS pilotprosjektet

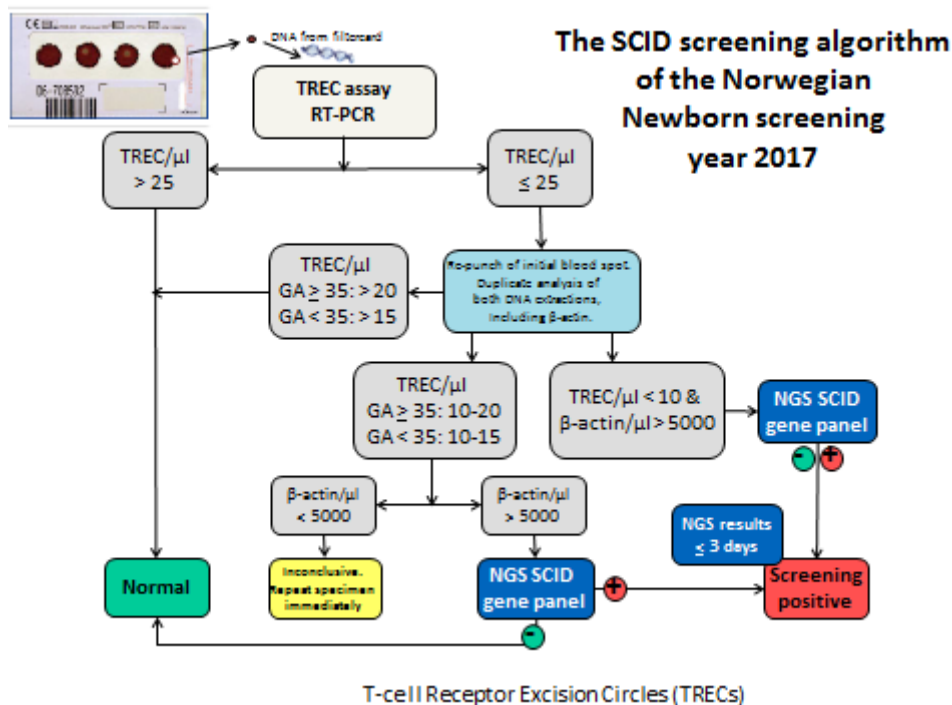
I et pilot-prosjekt fra 2015 ved OUS er 14 900 barn blitt testet så langt. Av disse hadde 21 barn lave TREC nivåer. Av de 21 barna viste det seg at 19 lå på intensivavdeling grunnet

annen alvorlig sykdom, mens 2 var symptomfrie. DNA-testen var positiv (SCID) for disse to barna. Således har man ikke opplevd noe falske positive hittil i Norge.

### Prosedyren

Første trinn består i uttrekk av DNA fra blodprøven på prøvekortet, og en analyse som ved bruk av Q-PCR påviser mengde TREC-verdier fra T-cellene i blodprøven. Ved funn av lav TREC-verdi blir det utført en analyse som bekrefter at det for øvrig foreligger normal mengde DNA i den aktuelle prøven (Beta-actin-test). Dersom DNA mengden i prøven er normal og TREC-verdien under cut-off blir det utført sekvensering av alle kjente gener forbundet med alvorlig immunsvikt (trinn 2/2.tier) for å redusere antall falske positive. Svar på TREC-testen foreligger innen 1 dag etter mottak, svar på gentesten foreligger innen ca. 2-3 dager. Avhengig av TREC-verdien er det ulike regimer vedrørende varsling. Dersom nivået er under 10/μl varsles det og det blir tatt en ny prøve, uavhengig av svaret på gentesten. Er nivået mellom 10-20/μl varsles det ikke, med mindre gentesten påviser mutasjon i et av immunsviktgenene. Med gentest reduseres antall falske positive samtidig som atypisk/leaky SCID og andre alvorlige T celledefekter oppdages og meldes ut og kan følges opp av barnelege og få behandling.

Figur 2. Screeningalgoritme fra pilotstudie OUS.



Per 15.august 2017 er 14 900 nyfødte blitt screenet med måling av TREC-testen.

### Resultater så langt

Følgende 17 nyfødte er varslet ut som positive evt bedt om nytt filterkort i pilotprosjektet. De tre i oransje er det tre SCID pasientene som er funnet. Alle øvrige var innlagt nyfødt intensiv pga. annen alvorlig sykdom (tarm, hjerte, prematur), dvs til nå er ingen falske positive varslet til «friske barn hjemme».

Tabell 7. Tabell over nyfødte varslet som positive i OUS pilotstudie.

TREC/ $\mu$ l	Melding ut	Innlagt intensivavd i nyfødtp perioden	Kjent sykdom ved prøvetidspunkt:
0	Varslet barneimmunolog	Ja	Tarmmisdannelse ++
0	Varslet barneimmunolog	Nei	Nei
2	Bedt om nytt filterkort	Ja	Tarmmisdannelse ++
9	Bedt om nytt filterkort	Ja	Tarmmisdannelse ++
10	Varslet barneimmunolog	Nei	Nei
11	Bedt om nytt filterkort	Ja	Prematur
15	Varslet - nytt kort via barneimmunolog	Ja	Medfødt alvorlig hjertefeil
15	Varslet - nytt kort via barneimmunolog	Ja	Medfødt alvorlig hjertefeil
18	Bedt om nytt filterkort	Ja	Prematur
19	Varslet - nytt kort via barneimmunolog	Ja	Alvorlig syk nyfødt
19	Bedt om nytt filterkort	Ja	Prematur, hjertesykdom
22	Bedt om nytt filterkort	Ja	Medfødt alvorlig hjertefeil
22	Varslet - nytt kort via barneimmunolog	Ja	Tarmmisdannelse
22	Bedt om nytt filterkort	Ja	Medfødt alvorlig hjertefeil
23	Bedt om nytt filterkort	Ja	Tarmmisdannelse og medfødt hjertefeil
24	Informert barneimmunolog	Ja	Tarmmisdannelse
26	Bedt om nytt filterkort	Ja	Prematur

## Kort oppsummering

HMG screening kan inngå i nåværende tandem massespektroskopi screening av nyfødte, med innføring av en 2. tier gentest for å bekrefte eller avkrefte mulige positive.

SCID screening kan gjøres ved å innføre en metode som baserer seg på kvantitativ PCR (TREC-test) kombinert med en 2. tier gentest for å verifisere sykdommen. Studier fra andre land har vist at barna med SCID tilfellene er fanget opp, slik at de har fått tilgang til tidlig behandling. Ved at flere får behandling tidligere vil dette medføre lavere kostnader for helsetjenesten. Helseøkonomiske vurderinger fra land med helsesystem som vi kan sammenlignes fant lave total kostnader ved innføring av nyfødtscreening av SCID med TREC, og lave kostnader per vunnet leveår.

## Bidragstere

### **Faggruppen:**

Terje Rootwelt, klinikkleder, professor, dr. med, Barne- og ungdomsklinikken, OUS og UiO, Oslo

Tore G. Abrahamsen, professor/forsker, Barne- og ungdomsklinikken, Rikshospitalet OUS, Oslo

Einar Klæboe Kristoffersen, avdelingssjef/professor, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin Helse Bergen HF, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Claus Klingenberg, professor, Institutt for klinisk medisin, seksjonsoverlege, UNN, Tromsø

Asbjørg Stray-Pedersen, overlege/forsker, MD PhD, spesialist medisinsk genetikk, Nyfødtscreeningen, Barne- og ungdomsklinikken, Rikshospitalet OUS, Oslo

Trine Prescott, overlege, spesialist medisinsk genetikk og barnesykdommer, Seksjon for Medisinsk Genetikk, Sykehuset Telemark, Skien

Janne Strand, overingeniør og molekylærbiolog, PhD, Nyfødtscreeningen, Barne- og ungdomsklinikken, Rikshospitalet OUS, Oslo

Cathrine Lund Myhre, brukerrepresentant i Referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer

### ***Fra folkehelseinstituttet (FHI):***

Lene K. Juvet, PhD molekylærbiologi, seniorforsker og prosjektleder

Katrine B. Frønsdal, PhD molekylærbiologi, seniorforsker

Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom

Elisabeth Hafstad, informasjonsspesialist/forskningsbibliotekar

### Referanser:

1. Søknad om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til å omfatte alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) og andre alvorlige T-celle defekter samt 3-OH 3-metylglytaryl-CoA lyasedefekt (HMG).
2. Jeffrey Modell foundation. Tilgjengelig fra: <http://www.info4pi.org/>.
3. Newsrepps. Screened Conditions Report pr August 2017 Tilgjengelig fra: <https://data.newsteps.org/newsteps-web/reports/screenedConditions/list.action>.
4. Newborn Screening Translational Research Network (NBSTRN). Tilgjengelig fra: <https://nbstrn.org/facilitated-researchs/severe-combined-immunodeficiencies>.
5. EU Tender. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member State of the European Union, 2012. Tilgjengelig fra: [http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Expert\\_opinion\\_document\\_on\\_NBS\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf).

6. Sosialstyrelsen kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser. Svår kombinerad immunbrist. . Tilgjengelig fra:  
[http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/svarkombineradimmunbrist#anchor\\_6](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/svarkombineradimmunbrist#anchor_6).
7. SCID UK Newborn Screening Programme. . Tilgjengelig fra:  
<http://www.piduk.org/advocacy/involvementincampaigns/sciduknewbornscreeningprogramme>.
8. Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, Boelen A, Bredius RGM, van der Burg M, et al. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clinical Immunology* 2017;180:106-110.
9. de Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr* 2015;174(9):1183-1188.
10. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol* 2015;35(4):416-430.
11. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterstrom RH, King J, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *Journal of Clinical Immunology* 2017;37(1):51-60.
12. Zetterstrom RHB, M; Ohlsson, A; Borte S; et al. Newborn Screening for Primary Immune Deficiencies with a TREC/KREC/ACTB Triplex Assay—A Three-Year Pilot Study in Sweden. *International Journal of Neonatal Screening* 2017;3(11):DOI:10.3390/ijns3020011.
13. la Marca G, Giocaliere E, Malvagia S, Funghini S, Ombrone D, Della Bona ML, et al. The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2014;88:201-206.
14. Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine Weekly, *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, Centers for Disease Control and Prevention June 11, 2010 / 59(22);687-688. Tilgjengelig fra:  
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5922a3.htm>.
15. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1134-1141.
16. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Slatter M, Nademi Z, Flood T, Valappil M, et al. Rotavirus vaccine serotype infection in SCID Patients Following Introduction of Universal Rotavirus Vaccination in UK - 4 cases. *Journal of Clinical Immunology* 2014;1):S293-S294.

17. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennery AR. Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2015;34(9):1040-1041.
18. Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency. A report prepared for the National Screening Unit. Health Partners consulting group limited. New Zealand.: 2014. (Tomorrow's health today ).
19. Gardulf A, Winiarski J, Thorin M, Heibert Arnlind M, von Döbeln U, Hammarstrom L. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency-rationale for newborn screening in Sweden. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2017;139(5):1713-1716.e1716.
20. Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2015;135(6):1589-1593.
21. Kubiak CD, Trotter JR, Petrovic A, Leiding JW. The success of newborn screening for severe combined immunodeficiency, our hospital's experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;2:697.