

Meddelelse til landets obstetriske, pædiatriske, klinisk genetiske og klinisk immunologiske afdelinger, m.fl. om implementering af national screening for SCID via hælblodprøven hos nyfødte per 1. februar 2020

11. december 2019

Et nationalt screeningsprogram for SCID (svært kombineret immundefekt) og andre alvorlige immundefekter hos nyfødte indføres fra 1. februar 2020.

Sagsnr. 03-0502-1
Reference CHB
T 7222 7824
E fob@sst.dk

Screening for SCID vil indgå i det allerede eksisterende program for biokemisk screening for medfødte sygdomme hos nyfødte. Programmet hviler på det velfungerende samarbejde mellem fødeafdelingerne, hvor blodprøvetagningen finder sted, Statens Serum Institut (SSI), hvor de indsendte prøver analyseres, den lokale børneafdeling samt Enhed for hæmatopoietisk stamcelletransplantation og immundefekt (TXID enheden)¹ på Rigshospitalet og Klinisk Immunologisk afdeling (Vævstypelaboratoriet) på Rigshospitalet, hvor den videre udredning og behandling af screen-positive børn foretages. Alle nyfødte screenes rutinemæssigt for 17 alvorlige medfødte stofskiftesygdomme. Screening for SCID bliver således den 18. sygdom, som nyfødte screenes for ved analyse af hælblodprøven.

SCID-screeningen vil kunne baseres på den allerede eksisterende organisation for indsamling og håndtering af prøverne. Det samme gælder i vid udstrækning det videre forløb i forbindelse med opfølgning af screeningsresultater og den nødvendige regelmæssige validering og justering af screeningen.

Dansk Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut, TXID enheden, Vævstypelaboratoriet og Center for Medfødte Stofskiftesygdomme på Rigshospitalet, samt Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Screening og Genetik har bidraget til den samlede implementeringsplan og tilkendegivet, at de er klar til at implementere screeningen per 1. februar 2020.

¹ Enheden for Pædiatrisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation og Primær Immundefekt (TXID enheden) på Rigshospitalet varetager som det eneste sted i landet den højt specialiseret funktion vedr. behandling af børn og unge med henblik på transplantation med fremmede bloddannende stamceller (allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation, såkaldt ”knoglemarvstransplantation”), jf. Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for Pædiatri (www.sst.dk). Desuden tager enheden sig af at udrede og behandle børn og unge med en lang række hver for sig sjældne medfødte og erhvervede sygdomme med nedsat immunforsvar.

Effekten af screeningen for SCID

SCID (svær kombineret immundefekt) er en sjælden arvelig livstruende sygdom medførende alvorlig immundefekt. Patienter med SCID er modtagelige overfor livstruende bakterie-, svampe- og virusinfektioner fra fødslen. Uden tidlig behandling i form af allogen hæmatopoietisk celle transplantation ("knoglemarvstransplantation"), enzymsubstitution eller genterapi vil børn med SCID dø inden for første leveår. Jo tidligere behandling indsættes, desto bedre er behandlingsresultaterne. Overlevelsen efter knoglemarvstransplantation af spædbørn med SCID øges fra ca. 60% til over 90% ved tidlig diagnostik og behandling.

Ved at screene alle nyfødte for SCID kan sygdommen opdages tidligere end i dag. Det vil forbedre behandlingsmulighederne og dermed sikre bedre overlevelse, mindre sygelighed og færre senfølger blandt screenede børn.

Det forventes, at man ved at screene for SCID årligt vil identificere ca. en nyfødt med SCID og 7-8 nyfødte med andre alvorlige immundefekter.

Læger bør dog have in mente, at ikke alle typer immundefekter opspores ved screeningen, så et barn vil kunne have en alvorlig immundefekt, selvom det er screen-negativ.

Organisering af screeningen

Kort om sygdommens genetiske årsag:

SCID udgøres af en række sjældne monogenetiske sygdomme med manglende eller ikke-fungerende T celle immunitet samt eventuel manglende eller ikke-fungerende B og/eller NK celle immunitet afhængig af den genetiske baggrund. Det er således det adaptive immunsystem, der er ramt. Derudover kan en række af SCID sygdommene være associeret til anden morbiditet eller evt. indgå i et syndrom. Der er for tiden ca. 10 kendte genetiske variationer, der kan medføre klassisk SCID, men der er flere andre genetiske variationer, der medfører anden form for alvorlig immundefekt.

Overordnet organiseres screeningen som følger:

1. Screening for SCID foretages via hælblodprøven, der tages på den nyfødte på **fødeafdelingen** 48-72 timer efter fødslen.
2. **Statens Serum Institut** varetager screeningsanalysen (måling af T-celle receptor excision cirkler (TRECs)) på alle blodprøver. Ved fund af konklusivt lav TRECs-niveau kontaktes TXID enheden på Rigshospitalet.

3. **De lokale pædiatriske afdelinger** modtager en opringning fra TXID enheden om et screen-positivt barn og varetager den primære kliniske vurdering, som inkluderer akut indlæggelse under isolation og evt. den primære udredning og prøvetagning i samråd med TXID enheden på Rigshospitalet.
4. **TXID enheden, BørneUngeKlinikken på Rigshospitalet** varetager med henblik på definitiv behandling af sygdommen (fx hæmatopoietisk celle transplantation) den videre kliniske udredning og behandling af de ca. 8 screen-positive børn, der diagnosticeres årligt. Lægen på TXID enheden er tovholder på plan og udredning. Opgaverne er de samme som hidtil, men skal varetages fra et tidligere tidspunkt, idet diagnosen nu stilles ved fødslen.
5. **Klinisk immunologisk afdeling, Vævstypelaboratoriet, Rigshospitalet**, varetager den immunologiske udredning, herunder måling af T, B og NK celler, recent thymic emigrants, samt oprensning af DNA til senere genetisk undersøgelse. Opgaverne er de samme som hidtil, men skal varetages fra et tidligere tidspunkt, idet diagnosen nu stilles ved fødslen.
6. **De regionale kliniske genetiske afdelinger** varetager den genetiske rådgivning af forældrene til de afficerede børn. Eventuel undersøgelse af forældre, søskende og evt. andre familiemedlemmer for immunodefekt varetages **i samarbejde mellem regionale klinisk immunologiske afdelinger, kliniske genetiske afdelinger og TXID enheden**. Det drejer det sig ikke om nye opgaver, da der primært er tale om tidligere diagnostik af sygdommene.

For nærmere beskrivelse af prøvetagning, differentialdiagnoser og kontakt-oplysninger til TXID enheden henvises til guideline fra Dansk Pædiatrisk Selskab om neonatal screening for SCID (tilgængelig på <http://www.paediatrici.dk/> i januar 2020).

Obstetriske afdelingers ansvar for information, prøvetagning, mv.

Indførelsen af screening for SCID i det eksisterende screeningsprogram af nyfødte medfører ikke organisatoriske ændringer på fødeafdelingerne.

Det er uændret *fødeafdelingens ansvar*, at alle mødre/forældre får information om nyfødt-screeningen, herunder nu også screening for SCID, og tilbud om blodprøven ("hælblodprøven"). Det henstilles, at fødestederne opdaterer deres skriftlige og elektroniske information til forældre med oplysning om SCID-screening i det omfang, det er relevant.

SSI opdaterer forældre-pjecen "Blodprøve fra nyfødte" med et afsnit om SCID. Pjecen vil kunne downloades fra 1. februar 2020 på <http://www.ssi.dk/nyfoedte>

Sundhedsstyrelsen opdaterer ultimo januar 2020 egen hjemmeside med information målrettet forældre om screening for SCID. Informationen kan også benyttes af fødestederne. <https://www.sst.dk/da/Viden/Graviditet-og-foedse/Undersoegelser-af-gravide-og-nyfoedte/Screening-af-nyfoedte>
Sundhedsstyrelsen vil i 2020 udarbejde en pjece til forældre om det samlede tilbud om screening af nyfødte.

Det er endvidere fortsat *fødeafdelingens ansvar* at effektuere prøvetagning, hurtigst mulig forsendelse m.m. samt at dokumentere afslag på prøvetagning over for SSI. Hælblodprøver fra nyfødte indsendes som hidtil fra fødeafdelingen til Dansk Center for Neonatal Screening, SSI, med henblik på at analysere blodprøven for 18 medfødte sygdomme, herunder SCID.

Statens Serum Instituts ansvar for screeningsanalysen og svarafgivelse, mv.

Dansk Center for Neonatal Screening på SSI varetager måling af T-celle receptor excision cirkler (TRECs).

Alle nyfødte får målt TRECs i hælblodprøven (også kaldet filterpapir blodprøven). Svarafgivelsen for SCID screeningen følger de etablerede principper for de 17 sygdomme, der allerede screenes for.

Screen-negativ fund

Såfremt prøven er screen-negativ (TRECs koncentration over cut-off), meddeles dette skriftligt (digitalt) til fødestedet 2-4 hverdage efter modtagelsen af blodprøven.

Screen-positiv fund

Ved fund af konklusivt lave TRECs niveau kontakter Statens Serum Institut telefonisk og via mail vagthavende læge på TXID enheden på Rigshospitalet (pædiatrisk specialist i immundefekt og knoglemarvstransplantation).

Præmature børn med gestationsalder $\leq 35+0$ uger

Ved fund af lave TRECs niveau hos præmature børn med gestationsalder (GA) under 35 uger skal prøven gentages. Børn født efter GA 35 uger skal ikke have gentaget hælblodprøven.

For børn født i GA 32-35 uger skal der tages en ny prøve to uger senere. Statens Serum Institut kontakter fødeafdeling eller lokal neonatal-/børneafdeling mhp information og kontakt til forældre vedrørende gentagelse af filterpapir blodprøve.

For børn født før 32. uge gælder den generelle regel, at filterpapir blodprøven gentages i alle tilfælde, når barnet når en alder svarende til 32. uge, dog tidligst en uge efter første prøve. Dette gælder for alle de 18 sygdomme, der screenes for uanset screeningsresultatet fra første prøve.

Inkonklusiv prøve

Statens Serum Institut kontakter fødeafdeling mhp information og kontakt til forældre vedrørende gentagelse af hælblodprøve.

Pædiatriske afdelingers ansvar for indkaldelse og primær vurdering af screen-positive børn, mv.

Ved screen-positiv fund kontakter TXID enheden telefonisk den lokale børneafdeling, som barnet hører til, med henblik på at der tages omgående kontakt til forældrene. Det er vigtigt, at forældrene oplyses om, at det er et screeningsresultat og, at diagnosen først vil blive endelig stillet efter yderligere undersøgelser på børneafdelingen og/eller TXID enheden.

Alle screen-positive børn indkaldes til akut indlæggelse under isolation med henblik på opfølgning på screeningsresultatet. Børneafdelingen varetager den primære kliniske vurdering af barnet og i samråd med TXID enheden på Rigshospitalet planlægges videre udredning og prøvetagning, jf. nedenstående. Se desuden guideline fra Dansk Pædiatrisk Selskab om neonatal screening for SCID (tilgængelig på <http://www.paediatri.dk/> i januar 2020).

Indførelsen af systematisk screening medfører ikke flere opgaver for børneafdelingerne, tværtimod. Børnene ville alligevel hurtigt være blevet indlagt på grund af gentagne infektioner. Nu bliver de diagnosticeret inden de bliver kritisk syge.

Rigshospitalets TXID enhedens ansvar for klinisk udredning, behandling og opfølgning af børn med SCID og andre alvorlige immundefekter

TXID enheden er tovholder og har den koordinerende funktion under udredningsforløbet.

TXID enheden får straks besked om alle screen-positive fund fra Statens Serum Institut og kontakter barnets lokale børneafdeling, som indkalder forældrene, jf. ovenstående. TXID enheden koordinere og forestår den videre udredning med henblik på confirmatorisk diagnostik og ved behov behandling med hæmatopoietisk celle transplantation. Diagnosen bekræftes ved diagnostiske tests på vævstypelaboratoriet, jf. nedenstående og ved genetisk undersøgelse.

De patienter, der diagnosticeres med SCID som følge af den systematiske screening, vil blive udredt, behandlet og fulgt på TXID enheden i henhold til afdelingens retningslinjer.

TXID enheden informerer barnets lokale børneafdeling og praktiserende læge om SCID-fundet. TXID enheden henviser evt. i samarbejde med lokale børneafdelinger også forældre og søskende til børn med SCID til den lokale klinisk genetiske afdeling med henblik på genetisk rådgivning og evt. testing (jf. nedenstående).

Indførelsen af systematisk screening medfører ingen organisatoriske ændringer for TXID enheden.

Rigshospitalets Vævstypelaboratoriet, klinisk immunologisk afdelings ansvar for diagnostiske analyser m.m.

Vævstypelaboratoriet, klinisk immunologisk afdeling, Rigshospitalet, varetager de diagnostiske analyser, herunder måling af T, B, og NK celler, recent thymic emigrants, samt oprensning af DNA til senere genetisk undersøgelse. Vævstypelaboratoriet varetager også den efterfølgende udvidede immunologisk udredning og formidler genetisk analyse.

Regionale kliniske genetiske afdelingers ansvar for genetisk rådgivning og molekylær-genetisk testning af forældre til nyfødte med SCID eller anden immundefekt identificeret ved screeningen

De regionale klinisk genetiske afdelinger forestår den genetiske rådgivning og den molekylær-genetisk testning af forældre (og evt. andre familiemedlemmer) til en nyfødt med SCID eller med anden immundefekt identificeret ved screeningen.

Forældre og søskende til nyfødte med SCID og andre alvorlige immundefekter

Forældre til børn med SCID eller andre alvorlige immundefekter tilbydes genetisk rådgivning på den klinisk genetiske afdeling, som ligger i forældrenes bopælsregion. Det er TXID enhedens opgave at udfærdige henvisningen dertil, evt. i samarbejde med den lokale børneafdeling, når den diagnostiske udredning af barnet er afsluttet.

Søskende tilbydes genetisk testning for at udelukke en ikke-diagnosticeret immundefekt, da symptomerne kan variere meget selv ved de almindelige genotyper.

Andre familiemedlemmer

Det kan være relevant at tilbyde andre familiemedlemmer til nyfødte med SCID eller med anden immundefekt identificeret ved screeningen (fx forældres søskende) genetisk rådgivning og evt. testning, særligt i forbindelse med graviditetsønske. Dette må bero på en individuel lægefaglig vurdering samt afdelingernes visitationsretningslinjer.

Christine Brot
Overlæge, Ph.d.