

# Screening för svår kombinerad immunbrist

Rekommendation och bedömningsunderlag

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till [alternativaformat@socialstyrelsen.se](mailto:alternativaformat@socialstyrelsen.se)

Artikelnummer 2019-7-6225  
Publicerad [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se), juli 2019

# Förord

I denna rapport ger Socialstyrelsen en rekommendation om ett nationellt screeningprogram för svår kombinerad immunbrist (SCID). Syftet med screening för SCID är att ge alla barn med sjukdomen samma möjlighet till tidig upptäckt och behandling.

Målet med en rekommendation på nationell nivå är att främja en god och jämlik vård. Rekommendationen riktar sig till beslutsfattare, verksamhetsledningar och yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården.

Socialstyrelsens rekommendationer om screeningprogram utgår från myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram. Modellen uppdaterades 2019, men rekommendationen i denna rapport bygger på en tidigare version från 2014.

Regioner och andra intressenter har lämnat värdefulla synpunkter på remissversionen av rekommendationen. Socialstyrelsen har beaktat dessa innan myndigheten slutligt har tagit ställning till den nu aktuella rekommendationen.

Projektledare för utredningen på Socialstyrelsen har varit Lina Keller och ansvarig enhetschef Mattias Fredricson. Socialstyrelsen vill tacka det nationella screeningrådet, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Socialstyrelsens etiska råd samt sakkunniga och experter som har deltagit i detta arbete med stort kunnande och engagemang.

Olivia Wigzell  
Generaldirektör



# Innehåll

Förord .....	3
Sammanfattning .....	7
Inledning .....	8
Sjukdomsutveckling och behandling .....	8
Screening för SCID hittills .....	9
Rekommendation om screeningprogram.....	11
Motivering till rekommendation.....	11
Konsekvenser.....	12
Beskrivning av screeningprogrammet .....	13
Bedömning av screeningprogram.....	15
Bedömningskriterier med slutsatser.....	15
Referenser .....	28
Projektorganisation.....	29
Förteckning över externa bilagor.....	33



# Sammanfattning

Socialstyrelsen rekommenderar att hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för svår kombinerad immunbrist (SCID) till nyfödda barn. SCID är en allvarlig ärftlig sjukdom som karaktäriseras av att immunsystemet fungerar mycket dåligt eller inte alls. Sjukdomen debuterar oftast inom de tre första levnadsåren och de första symtomen är i huvudsak infektioner. Obehandlad leder sjukdomen till döden före två års ålder.

Screening för SCID skulle innebära att två till tre barn årligen kan få en diagnos innan de börjat få allvarliga infektioner. Detta skulle förbättra prognosen för dessa barn väsentligt, eftersom förutsättningarna för att kunna genomföra en stamcellstransplantation medan barnet fortfarande är vid god hälsa ökar.

Stamcellstransplantation är i dag den enda botande behandlingen för barn med SCID. Risken för infektioner kan minimeras med hjälp av isolering och förebyggande behandling. Det är därför särskilt angeläget med tidig upptäckt av dessa barn.

I Sverige genomförs i dag ingen screening för SCID hos nyfödda barn. Socialstyrelsens bedömning av screening för SCID har utgått från att sjukdomen inkluderas i den befintliga screeningen av nyfödda som sker med hjälp av ett blodprov, det så kallade PKU-provet. Dagens screening omfattar 24 allvarliga medfödda sjukdomar och erbjuds till alla vårdnadshavare till nyfödda barn i Sverige.

I en analys för SCID identifieras antalet nybildade T-celler. Analysmetoden har hög tillförlitlighet och innebär en låg sannolikhet för att något sjukt barn missas i screeningen. Vid ett positivt resultat för SCID i screeningen utreds barnet vidare på en av de tre enheter för vård av barn med immunbristsjukdomar som finns i landet. Diagnosen kan då med säkerhet bekräftas eller förkastas inom 24 timmar efter att ytterligare prov har tagits.

Screeningen skulle dock medföra att tio till tjugo barn per år får ett falskt positivt resultat (ett resultat som felaktigt tyder på sjukdomen). Dessa barn kommer därför att behöva återkallas för ytterligare utredning, trots att de inte har sjukdomen. För de vårdnadshavare vars barn blir återkallade till vården kan detta innebära en oro som kan upplevas som stark och bestående, även om barnet sedan friskförklaras. Sammantaget bedömer dock Socialstyrelsen att de positiva effekterna av ett screeningprogram för SCID överväger olägenheten för dem som får ett falskt positivt resultat i screeningen.

# Inledning

Svår kombinerad immunbrist (SCID) är en allvarlig sjukdom som drabbar små barn, och som obehandlad leder till döden före två års ålder. I dag finns möjligheten att bota sjukdomen med hjälp av en hematopoetisk stamcells-transplantation, men detta förutsätter att barnet är fritt från infektioner såväl före som vid själva transplantationen. Risker för infektioner kan minimeras med hjälp av isolering och förebyggande behandling och det är därför angeläget med tidig upptäckt av dessa barn.

Det finns ingen screening för SCID hos nyfödda barn i Sverige i dag, men det finns numera metodik för att identifiera SCID hos nyfödda barn. Mot denna bakgrund har Socialstyrelsen genomfört en bedömning av screening för SCID hos nyfödda barn i syfte att kunna ge en rekommendation om ett nationellt screeningprogram.

Socialstyrelsens bedömning och rekommendation har utgått från myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp olika typer av screeningprogram. En beskrivning av modellen och hur myndigheten tar fram rekommendationer om screening finns i rapporten *Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning* [1]. Sedan 2019 är modellen uppdaterad, men denna bedömning och rekommendation bygger på versionen från 2014.

## Sjukdomsutveckling och behandling

### Ärftlig immunbristsjukdom

SCID är en allvarlig sjukdom som obehandlad leder till döden före två års ålder. I Sverige drabbas två till tre barn varje år av sjukdomen.

SCID är ett samlingsbegrepp för ett antal olika tillstånd som karaktäriseras av att immunsystemet fungerar mycket dåligt eller inte alls. SCID är genetiskt betingad och har flera olika typer av ärftlighetsmönster. En av de vanligaste formerna av sjukdomen ärvs via X-kromosomen medan flera andra former ärvs autosomalt recessivt, det vill säga att det krävs ett anlag från vardera föräldern för att barnet ska få sjukdomen.

Gemensamt för alla typer av SCID är att nybildade T-celler antingen saknas eller endast förekommer i mycket låga antal. T-celler är en typ av vita blodkroppar med betydelse för kroppens försvar mot infektioner som kan orsakas av bakterier, virus, svamp och parasiter.

Utöver den gemensamma avsaknaden av T-celler har olika typer av SCID i varierande utsträckning även påverkan på B-celler, NK-celler och andra vita blodkroppar som också är en del av immunförsvaret. Vid vissa typer av SCID förekommer även symtom från andra organsystem än immunsystemet, som till exempel skelettet och det centrala nervsystemet.



## Sjukdomsutveckling vid SCID

SCID debuterar oftast inom de tre första levnadsmånaderna. Debutsymtomen vid olika typer av SCID är förhållandevis lika, och består i huvudsak av infektioner i luftvägar, hud och slemhinnor, kronisk diarré, hudutslag samt dålig tillväxt. Även smittämnen som hos de flesta är ofarliga kan ge livshotande infektioner hos barn med SCID.

Typiskt för barn med SCID är att de får oväntat lindriga symtom vid allvarliga infektioner, eftersom deras dåligt fungerande immunförsvar reagerar svagt på infektionen. Detta kan försvåra och fördröja diagnosen. Vid de allvarligaste formerna av SCID blir barnen snabbt infekterade och har ofta svåra infektioner med komplikationer redan inom tre månader efter födseln.

Något enstaka barn får i dag en tidig diagnos trots att screening saknas på grund av att ett äldre syskon tidigare insjuknat i SCID, vilket uppmärksammat både vårdnadshavare och hälso- och sjukvården på risken för SCID.

## Behandling med stamcellstransplantation

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är i dag den enda botande behandlingen vid SCID. En förutsättning för att transplantationen ska ge ett gott resultat är dock att barnet är fritt från infektioner och i så god kondition som möjligt. Det är därför viktigt att transplantationen genomförs tidigt, innan barnet fått allvarliga infektioner. Genom tidig upptäckt av sjukdomen kan risken för infektioner minimeras med hjälp av isolering och förebyggande behandling.

Vid transplantationen överförs hematopoetiska (blodbildande) stamceller från en annan person till patienten. Förutom att barnet är fritt från infektioner har även valet av donator stor betydelse för att transplantationen ska vara framgångsrik. Donatorn ska ha en vävnadstyp (HLA-typ, human leukocyte antigen) som är så lik patientens som möjligt. HLA-identiska donatorer kan exempelvis vara syskon eller personer i nationella och internationella register. Det finns även goda möjligheter att använda syskon eller föräldrar som är till hälften HLA-identiska, så kallade haploidentiska, som donatorer. Detta kräver dock att barnet får en modifierad behandling både före och efter transplantationen.

## Screening för SCID hittills

År 2005 publicerades en studie med en metod för upptäckt av barn med SCID genom analys av nybildade T-celler (TREC) som är möjlig att använda vid screening. Den första pilotstudien av screening för SCID startades 2008 i Wisconsin, och sedan 2010 rekommenderas screening för SCID i alla stater i USA. Även Kanada, Israel och Taiwan har infört screening för SCID.

I Europa är Norge först ut med att ta beslut om att införa screening, som initierades i januari 2018. Utredningar och pilotstudier pågår i flera länder i Europa.

En pilotstudie av screening för SCID har genomförts i Stockholm 2013–2016, där strax under 90 000 nyfödda barn deltog [2,3]. Resultaten från denna studie har varit ett viktigt underlag i Socialstyrelsens utredning om screening för SCID.

I studien identifierades totalt fem barn med låg förekomst av TREC. Av dessa barn hade två SCID, ett hade ataxia telangiectasia och två hade okända defekter. I studien återkallades totalt 25 av barnen till hälso- och sjukvården på grund av låg förekomst av TREC. Utifrån dessa erfarenheter är det troligt att vid ett nationellt screeningprogram skulle man kunna sänka referensvärdet för återkallande på grund av låg förekomst av TREC med mindre andel falskt positiva resultat som följd, utan att därmed ge avkall på metodens sensitivitet.

## Koppling till FN:s Agenda 2030

Socialstyrelsen har i uppdrag av regeringen att redovisa hur vårt arbete bidrar till att nå målen i Agenda 2030, som är FN:s handlingsplan för människornas och planetens välbefinnande. Myndighetens rekommendation om screening av nyfödda berör främst mål 3 i Agenda 2030, *Säkerställa hälsosamma liv och främja välbefinnande för alla i alla åldrar*, och då specifikt delmål 3.2. Detta delmål ska säkerställa att inga spädbarn eller barn under 5 år dör av orsaker som hade kunnat förebyggas.

# Rekommendation om screeningprogram

## Rekommendation

Hälso- och sjukvården **bör erbjuda** screening för svår kombinerad immunbrist (SCID) till nyfödda barn med hjälp av analys av TREC i blodprov.

## Motivering till rekommendation

Hälso- och sjukvården bör erbjuda screening för SCID med analys av TREC till nyfödda barn. Socialstyrelsens samlade bedömning är att det rekommenderade screeningprogrammet kommer att ge hälsovinster som överväger de negativa effekterna.

Avgörande för Socialstyrelsens rekommendation är att två till tre barn med SCID varje år skulle kunna få en tidig diagnos, vilket ökar förutsättningarna för att dessa barn ska kunna få behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) innan sjukdomen leder till allvarliga infektioner.

Viktiga faktorer för prognosen är vid vilken ålder en stamcellstransplantation kan genomföras samt förekomst av infektioner före och vid transplantationen. För att kunna skydda barnen från infektioner och kunna genomföra transplantationen så tidigt som möjligt är det därför angeläget med tidig upptäckt av dessa barn. Risken för infektioner kan då minimeras med hjälp av isolering och förebyggande behandling.

En annan viktig aspekt av screeningen är att den även kan förhindra att barn med SCID får så kallade levande vacciner, såsom vaccin mot tuberkulos (BCG) och rotavirus. BCG ges vanligen vid sex månaders ålder till barn med särskild risk för att bli smittad av tuberkulos, men i vissa fall ges vaccinet redan under de första levnadsdagarna. Barn med SCID kan få livshotande BCG-infektion av vaccinationen och i och med screeningen kan detta undvikas. I vissa fall kommer vaccinationen att kunna ges tidigare eftersom misstanke om SCID kan avfärdas redan inom en vecka efter födseln.

Rotavirusvaccination, som inom kort införs i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn, kan hos barn med SCID medföra en allvarlig tarminfektion och därmed fara för barnets liv. En tarminfektion kan också försena och kraftigt försämra förutsättningarna för en stamcellstransplantation. Utan screening har barn med SCID vanligen inte upptäckts vid sex veckors ålder, när den första dosen av rotavirusvaccination ges.

Screening för SCID kommer dock att innebära negativa konsekvenser i och med att tio till tjugio barn per år skulle få ett falskt positivt resultat vid screeningen (ett resultat som felaktigt tyder på sjukdomen). Dessa barn behöver sedan återkallas till hälso- och sjukvården för att lämna ytterligare blodprov. För de vårdnadshavare vars barn blir återkallade till vården kan

detta innebära en oro som kan upplevas som stark och bestående även efter att barnet friskförklarats. Det är därmed av yttersta vikt att hälso- och sjukvården minimerar antalet barn som behöver återkallas till vidare utredning, utan att därmed riskera att missa något sjukt barn.

När barn har återkallats till vården och lämnat ytterligare ett blodprov kan diagnosen SCID med säkerhet bekräftas eller förkastas inom 24 timmar.

Sammantaget bedömer Socialstyrelsen att de positiva effekterna av ett screeningprogram överväger olägenheten för dem som får ett falskt positivt resultat i screeningen.

Screening för SCID kräver att lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. ändras så att det blir möjligt att vävnadsproverna i PKU-biobanken får användas för analyser och andra undersökningar för att spåra och diagnostisera även andra sjukdomar än ämnesomsättningsjukdomar. En sådan lagändring träder i kraft 1 juli 2019.

## Konsekvenser

Ett nationellt screeningprogram skulle innebära att fler barn med SCID kan erbjudas tidig stamcellstransplantation jämfört med i dag. I den internationella litteraturen finns det ett tydligt stöd för att sjukvårdskostnaden per barn med SCID skulle bli lägre om stamcellstransplantationen kan genomföras tidigt och innan barnet drabbats av infektioner. I bedömningen av kostnadseffektiviteten för screening för SCID bör dock dessa minskade kostnader ställas mot kostnaderna för att genomföra screening och kompletterande utredningar. Dessutom bör kostnaderna relateras till förväntade hälsovinster i form av överlevnad och vinster i livskvalitet.

Socialstyrelsens analys av kostnadseffektiviteten vid ett införande av nationell screening för SCID, visar på en måttlig kostnad på 370 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Socialstyrelsen har använt publicerade data från internationella studier som underlag för att beräkna antalet barn som skulle vara behjälpta av screening (utifrån sjukdomsförekomst och antalet barn som skulle upptäckas tidigt av en annan anledning). Ett antagande är dock att dessa siffror är restriktiva för Sverige, och att fler barn troligtvis kommer att upptäckas och vara behjälpta av screening. Det är därmed troligt att den egentliga kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir lägre än 370 000 kronor.

Resultaten är robusta i alla de analyserade scenarier där priset på screeningstest, förekomsten av SCID, överlevnaden för barn med SCID, kostnaderna för vård samt resursanvändningen, har varierats för att belysa vilka faktorer som har störst inverkan på bedömningen av kostnadseffektiviteten.

För regionerna skulle screening för SCID innebära en ökad kostnad per barn som föds. Kostnadsökningen är i nuläget svår att fastställa, men det rör sig inledningsvis om cirka 65 kronor per barn. Sedan antas kostnaden sjunka efter något år till cirka 54 kronor per barn.

Eftersom nyföddhetscreeningen utförs i alla regioner och deltagandet är högt, förväntas screeningen bli landsomfattande och främja en jämlik vård. Eftersom screeningen kommer att införas i den redan etablerade screeningen

av nyfödda, innebär dock rekommendationen inga omfattande organisatoriska konsekvenser. Vård av barn med SCID finns redan i dag vid tre existerande enheter för vård av barn med immunbristsjukdomar: en i Stockholm, en i Göteborg och en i Lund. Dessa enheter kommer att få en något ökad belastning då även barn med falskt positiva resultat återkallas för provtagning, men detta har begränsade konsekvenser för verksamheterna.

## Beskrivning av screeningprogrammet

Socialstyrelsens bedömning av ett nationellt screeningprogram för SCID hos nyfödda barn har utgått från att SCID skulle inkluderas i den befintliga screeningen med PKU-provet. Denna erbjuds redan alla vårdnadshavare till nyfödda barn i Sverige.

Den rikstäckande screeningen av nyfödda med hjälp av PKU-provet har pågått i Sverige i över 50 år. Därmed finns det redan en väl fungerande infrastruktur för denna screening, som omfattar både provtagning och analys på PKU-laboratoriet. Dessutom finns det väletablerade rutiner för att återkalla barn med hög risk för sjukdom, både på laboratoriet och på kliniker över landet som vårdar barn med de sjukdomar som upptäcks i screeningen.

Nedan följer en kort beskrivning av hur screeningprogrammet fungerar.

### 1. PKU-provet tas

PKU-provet tas så fort som möjligt efter 48 timmars ålder, vanligtvis på den förlossningsklinik där barnet fötts. Provtagningen sker genom att en nål införs i en ven på barnets handrygg och blod droppas därefter på ett filterpapper som är fäst vid en remiss (PKU-remiss).

### 2. PKU-laboratoriet analyserar provet

När PKU-remissen med provet anländer till PKU-laboratoriet registreras den i ett datasystem, och därefter klipps ett antal stansar ut från filterpappret. Dessa analyseras i fem olika flöden, där markörer för sammanlagt 24 sjukdomar analyseras. För att införa screening för SCID kommer således ytterligare en stans att behöva tas från det befintliga provet.

### 3. Barn med positivt resultat återkallas till hälso- och sjukvården

Barn som får ett positivt screeningresultat för SCID (det vill säga låg förekomst av TREC) kommer att erbjudas utredning på en av landets enheter för vård av barn med immunbristsjukdomar (immunbristenheter). I dag finns dessa enheter i Stockholm, Göteborg och Lund. På immunbristenheterna finns specialistkompetens om SCID samlad och där kan en eventuell SCID-diagnos fastställas.

Vid låg förekomst TREC kontaktar en av PKU-laboratoriets läkare den ansvariga barnläkaren på den immunbristenhet som barnet hör till, vilket oftast är den som ligger närmast barnets hemort. Utöver barnets TREC-nivå meddelas då även de demografiska data som anges på PKU-remissen (exempelvis födelsedatum, kön, provtagningsdatum och graviditetslängd). Immunbristenheten kontaktar därefter familjen för att ge information och för

att boka in ett återbesök för vidare utredning med provtagning. I de fall familjen inte bor inom ett rimligt geografiskt avstånd kan detta ske i samråd med en lokal barnklinik som ordnar med provtagning.

Det diagnostiska provet är ett vanligt blodprov på 0,5–1 milliliter blod, där man mäter antalet T- och B-celler med hjälp av flödescytometri. Resultatet levereras inom 24 timmar och diagnosen kan då bekräftas eller avfärdas. Resultatet från utredningen meddelas sedan i möjligaste mån familjen av en specialistbarnläkare på immunbristenheten.

#### 4. Barn med SCID läggs in på sjukhuset

Om provet bekräftar diagnosen SCID läggs barnet skyndsamt in på immunbristenheten för att få vård i enlighet med upparbetade rutiner. Profylaktisk behandling mot infektioner och avbrytande av eventuell amning kan vara aktuellt. Graden av isolering bedöms individuellt och avgörs bland annat av hur stor avvikelsen är i analysen av TREC, familjesituationen samt eventuella kliniska symtom.

#### 5. Barn med SCID utreds inför transplantation

I samband med att en SCID-diagnos blir bekräftad påbörjas även förberedelserna inför en stamcellstransplantation. Barnet remitteras då till en transplantationsenhet med erfarenhet av HSCT hos barn med medfödda immunbrister för utredning inför transplantationen. Oftast gör man även en mutationsbestämning riktad mot de gener som har känd koppling till immunbristsjukdomar. För de barn som får diagnosen SCID föreslås både utvidgade genetiska analyser, genetisk vägledning samt anlagsbärartest på avdelning för klinisk genetik.

# Bedömning av screeningprogram

## Bedömningskriterier med slutsatser

I detta avsnitt presenteras ett sammanfattat underlag tillsammans med de bedömningar som Socialstyrelsen gjort utifrån den generiska modellen för nationella screeningprogram från 2014 [1]. Bedömningarna utgår från bästa tillgängliga kunskap, aktuell forskning och beprövad erfarenhet.

Bedömningen av kriterierna 1–10 nedan utgår från det vetenskapliga underlag som redovisas i bilagorna *Vetenskapligt underlag* samt *Etisk analys*. Bedömningen av kriterium 11 utgår från bilagan *Hälsoekonomisk analys*. Kriterierna 12–14 utgår från underlag som sammanställts av experter inom området. Kriterium 15 handlar om en plan för utvärdering och uppföljning. Bilagorna finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats, [www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram).

### 1. SCID är ett viktigt hälsoproblem

Socialstyrelsen bedömer att SCID är ett viktigt hälsoproblem, eftersom sjukdomen obehandlad leder till döden före två års ålder. I Sverige drabbas två till tre barn varje år av sjukdomen.

SCID är ett samlingsbegrepp för ett antal olika tillstånd som karaktäriseras av att immunsystemet fungerar mycket dåligt eller inte alls.

### 2. Naturalförloppet för SCID är känt

SCID debuterar oftast inom de tre första levnadsmånaderna. Obehandlade barn dör före två års ålder. Oavsett genetisk orsak till sjukdomen är debutsymtomen vid olika typer av SCID förhållandevis lika: de består i huvudsak av infektioner i luftvägar, hud och slemhinnor, kronisk diarré, hudutslag samt försämrad tillväxt.

Infektionerna kan vara orsakade av bakterier, virus, svamp och parasiter. Förutom bakterier och virus, som är vanliga agens vid infektioner hos barn med normalt fungerande immunförsvar, kan smittämnen som normalt är ofarliga hos friska barn ge livshotande infektioner hos barn med SCID.

Vanliga infektioner vid SCID är interstitiell pneumoni orsakad av pneumocystis jiroveci och candidainfektioner i hud och slemhinnor, som är mycket ovanliga hos friska barn. Dessa infektioner är svårbehandlade och går ibland inte att behandla alls.

Typiskt för barn med SCID är att de har oväntat lindriga symtom vid allvarliga infektioner, eftersom deras dåligt fungerande immunförsvar reagerar svagt på infektioner. Detta kan försvåra och fördröja utredning och diagnos. Vid de allvarligaste formerna av SCID blir barnen snabbt infekterade och har ofta svåra infektioner med komplikationer redan inom tre månader efter födseln.

Förutom infektionskänslighet kan barn med SCID ha andra symtom som orsakas av ett dåligt fungerande immunsystem. Hudutslag är vanliga och kan antingen bero på att T-celler från mamman läckt över till barnet under

fostertiden och angriper huden eller på en autoimmun inflammation. Andra autoimmuna manifestationer kan vara cytopenier (låga nivåer av olika celler i blodet) samt organspecifik autoimmunitet som leverinflammationer och vitiligo (fläckvis avsaknad av pigment i huden).

Symtom och tecken från andra organsystem än just immunsystemet förekommer också vid SCID. Diagnosspecifika symtom förekommer, som att barn med retikulär dyskinesi, en mycket ovanlig form av SCID, blir döva. Brist på adenosindeaminas (ADA) kan ge neurologiska symtom, framför allt svaga eller förlamade muskler.

Vid ”leaky-SCID” kan symtomen vara mildare och debutera senare, men kan också likna SCID och vara mer komplicerade. Vid Omenns syndrom, som kan orsakas av hypomorfa mutationer (proteinets funktion är delvis bevarat) i flera olika gener relaterade till SCID, är förutom de klassiska infektionerna även inflammatoriska symtom som eksem och allergi dominerande.

### 3. SCID har en symptomfri fas som går att upptäcka

Retrospektiva studier visar att de flesta barn med SCID har en symptomfri fas och vanligen får sina första symtom (svåra infektioner) på sjukdomen vid en till tre månaders ålder. Med traditionell symptom-baserad diagnostik ställs diagnosen emellertid oftast först två till fem månader senare. De första symtomen på sjukdomen är framför allt olika typer av infektioner, men kan också vara diarréer, hudutslag och dålig tillväxt. Sjukdomen går att upptäcka i den symptomfria fasen genom att analysera antalet nybildade T-celler (TREC) eller antalet T-, B- och NK-celler.

### 4. Det finns en lämplig testmetod

Screening för SCID bör inkluderas i den befintliga screeningen med PKU-provet. Blodprovet tas på nyfödda barn så snart som möjligt efter 48 timmas ålder. Denna tidpunkt är en kompromiss avseende sensitiviteten att upptäcka de olika ingående tillstånden och att tillräckligt snabbt identifiera tillstånd med tidig symptomdebut. Blodprovet läggs på ett filtrerpapper och skickas med vanlig post till PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Tiden från provtagning till färdig analys är i dagsläget för de flesta fall sex dagar eller kortare efter födseln.

För att identifiera barn med SCID kommer förekomsten av TREC (T-cell receptor excision circles) att analyseras i PKU-provet. Detta är ett mått på nybildade T-celler, och är en mycket bra markör för att tidigt kunna identifiera barn med SCID. Analysen kan kompletteras med analys av KREC (Kappa-deleting excision circles) som påvisar förekomsten av nybildade B-celler. För barn med ett positivt resultat i screeningen kan KREC-analysen tidigt indikera om barnet har fungerande B-celler eller inte. Vid screening för SCID bör dock inte låg förekomst av enbart KREC utgöra grund för att återkalla barn till hälso- och sjukvården.

Analysen av TREC kan göras på olika sätt, antingen med realtids Polymerase chain reaction (rtPCR), eller med en fluorimetrisk metod som bygger på konventionell PCR-teknik. I Sverige finns erfarenhet av metoden med rtPCR från en pilotstudie som pågick under tre år (2013–2016) där totalt



89 462 barn undersöktes. I denna forskningsstudie mättes både TREC och KREC med metoden rtPCR. Andelen barn som återkallades på grund av låg förekomst av TREC var 0,03 procent (25 av totalt 89 462 barn) och positivt prediktivt värde (PPV) var 8 procent (2 av 25 barn), vilket är i linje med resultat i internationella studier.

Vid ett nationellt screeningprogram kommer nivån för återkallande på grund av låg förekomst av TREC sänkas med mindre andel falskt positiva resultat som följd. Referensvärdet kommer kontinuerligt att utvärderas, och vid behov modifieras, för att aktivt minimera antalet falskt positiva resultat i screeningen utan att ge avkall på metodens sensitivitet. Av de barn som återkallas men senare kan friskförklaras är en stor andel födda för tidigt (före vecka 37).

Vid positivt utfall i analysen av TREC skulle samma analys i första hand upprepas på det ursprungliga blodprovet. Om även den upprepade analysen visar på låg förekomst av TREC meddelas resultatet till en enhet med specialistkompetens avseende barn med medfödda immunbrister, som sedan kontaktar familjerna och driver fortsatt utredning och behandling. Den kliniska bedömningen, eventuell för tidig födsel, annan samsjuklighet och graden av avvikelse av TREC-värdet påverkar handläggningen.

## 5. Det finns åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

I dag är hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) den enda botande behandlingen av SCID. Vid den ovanliga typen av SCID som kallas ADA-brist kan en ersättningsbehandling med dagliga injektioner av ADA kontrollera symtomen, men det botar inte sjukdomen. För vissa typer av SCID pågår studier av genterapi som alternativ botande behandling för barn där HSCT inte är möjlig. I mycket sällsynta fall beror avsaknaden av T-celler på att barnet inte har någon tymus (brästhjärta) där T-cellerna normalt bildas. I dessa fall är behandlingen i stället en tymustransplantation.

Vid HSCT av personer med SCID överförs hematopoetiska stamceller från en annan person till patienten. För att transplantationen ska vara framgångsrik är det av stor vikt att donatorn har en HLA-typ som är så lik patientens som möjligt. HLA-identiska donatorer kan vara syskon eller personer i nationella och internationella register. Det finns nu också goda möjligheter att använda syskon eller föräldrar som är till hälften HLA-identiska, så kallade haploidentiska, som donatorer. Det kräver dock en modifierad behandling av barnet både före och efter transplantationen.

Den initiala sökningen i donatorsregistren kan vanligen göras inom någon vecka, och om man då inte hittar en HLA-identisk givare går man vidare till att använda haploidentiska givare.

Stamcellerna kan tas från donatorns benmärg eller blod, eller från navelsträngsblod som sparats i biobanker. Beroende på bland annat diagnos och typ av givare ges behandling av varierande intensitet både inför och efter transplantationen med olika kombinationer av cellgifter och immunhämmande medel. Detta gör patienten mycket infektiöskänslig tills de nya stamcellerna fått fäste, vilket kan ta allt från några veckor till några månader. Detta innebär att patienten måste hållas isolerad under lång tid både före, under och efter transplantationen. Barnen fortsätter dessutom att vara

infektionskänsliga en period efter transplantationen, dels eftersom det tar tid för stamcellerna att etableras och ge full effekt, dels till följd av behandlingarna som ges för att förhindra avstöttningsreaktioner.

De vanligaste allvarliga komplikationerna efter en HSCT på kort sikt är infektioner, GVHD (graft versus host disease) samt avstötning av transplantatet. Dessa komplikationer kan vara livshotande. Den vanligaste komplikation som leder till att barnet avlider är infektioner. Exempel på vanliga långtidskomplikationer är kronisk GVHD, autoimmunitet, kroniska infektioner med virus och svamp samt frekventa bakteriella infektioner. Även långtidskomplikationer av icke-immunologisk karaktär har beskrivits, som till exempelvis tillväxthämning och utvecklingsförsening.

Sammantaget är dock HSCT en behandling med goda resultat vid behandling av SCID. I stora retrospektiva studier är överlevnaden efter stamcellstransplantation i hela gruppen med SCID ungefär 75 procent. Dessa studier representerar transplantationer gjorda under tidsperioden 1968–2009, och resultaten har märkbart förbättrats både under och efter denna tidsperiod. I dag skulle man därmed med största sannolikhet nå betydligt högre siffror vad gäller överlevnad.

En HSCT görs snarast möjligt efter att diagnosen SCID är fastställd. I väntan på en HSCT skyddas barnet från infektionskällor, ges understödande behandling med immunglobulin samt förebyggande behandling med antibiotika och svampmedel.

De faktorer som har identifierats som avgörande för överlevnaden och förekomsten av allvarliga komplikationer är typ av donator (HLA-identisk mot icke HLA-identisk), typ av SCID, ålder vid transplantationen och förekomst av infektioner före eller vid transplantationen. Flera studier visar på betydelsen av att skydda barnen från infektioner före transplantationen.

## 6. Screeningprogrammet minskar dödligheten i SCID

Det finns inte några randomiserade studier av nyföddhetscreening för SCID, vilket dels beror på det allvarliga sjukdomsförloppet, dels på att sjukdomen är så sällsynt. Kunskapen om hur tidig upptäckt påverkar dödlighet och sjuklighet vid SCID baseras därför till stor del på studier av patienter där tidigare förekomst av sjukdomen i familjen har möjliggjort diagnos före eller i anslutning till födseln.

Studier visar sammanfattningsvis att tidig diagnos och behandling av SCID leder till förbättrad överlevnad och färre antal sena komplikationer, sannolikt på grund av att tidig diagnos och behandling möjliggör en infektionsfrihet före och under HSCT.

En mindre prospektiv studie och ett antal större retrospektiva studier av screening för SCID finns publicerade, men uppföljningstiderna är relativt korta, vilket gör att möjligheterna att studera huruvida screening påverkar sena komplikationer är begränsade. Det finns inte heller några jämförelsegrupper i studierna. Samstämmiga resultat från alla screeningstudier är dock att screeningmetoden har mycket hög sensitivitet, att screeningen leder till en betydligt lägre ålder vid diagnostisering och att fler barn blir föremål för botande behandling än vid symtombaserad diagnostik.

I den största tillgängliga studien av nyföddhetscreening för SCID beskrivs resultaten från screening av drygt tre miljoner nyfödda barn under

åren 2008–2013 i elva olika screeningprogram i USA. Analys av TREC utfördes för att identifiera barn med olika typer av SCID. Totalt identifierades 52 barn, varav 42 hade klassisk SCID och 10 hade andra varianter av SCID. Inga falskt negativa prov identifierades under studietiden. De identifierade barnen skyddades från exponering för infektioner och vaccination med levande vacciner. De fick även profylaktisk antibiotikabehandling och immunglobuliner tills den immunkorrigerande behandlingen genomförts. Flertalet behandlades med HSCT och några fick genterapi eller enzymbehandling. Tre av de 52 barnen dog före behandlingen på grund av perinatale komplikationer. Av de 49 barn som genomgick behandlingen levde 45 (92 procent) vid studiens slut.

## 7. Testmetoden och fortsatt handläggning bedöms kunna accepteras av avsedd population

Screening för SCID bör vara en del av den väletablerade screeningen med PKU-provet. Vårdnadshavarna är ställföreträdare för barnet. Följsamheten till dagens screening med PKU-provet är mycket hög, och nästan alla nyfödda barn deltar i screeningen. Information om nyföddhetscreeningen och de sjukdomar som ingår ska finnas på alla mödravårdscentraler i landet. Familjerna bör dessutom få information om screeningen i samband med att PKU-provet tas.

De 10–20 familjer som får besked om falskt positiva resultat i och med denna screening, kommer att få diagnosen förkastad inom 24 timmar efter att de återkommit till hälso- och sjukvården och lämnat ytterligare prov.

## 8. Åtgärder vid tillståndet är klarlagda och bedöms kunna accepteras av avsedd population

Även när det gäller åtgärder är vårdnadshavarna ställföreträdare för barnet. Vid positivt utfall i analysen av TREC i filterpappersprovet kommer det positiva resultatet att meddelas till en enhet med specialistkompetens avseende barn med medfödda immunbrister. Barnets födelseort avgör vilken enhet som kontaktas. Vårdnadshavarna kommer att kontaktas av respektive enhet, varvid barnen återkallas till sjukhus för klinisk kontroll, ny provtagning och delgivande av ytterligare information till vårdnadshavarna. Den kliniska bedömningen, eventuell prematuritet, annan samsjuklighet och graden av avvikelse av TREC-värdet kommer att påverka den fortsatta handläggningen.

Barn med mycket låga TREC-värden som har stor sannolikhet för SCID kommer att isoleras och få profylaktisk behandling mot infektioner i väntan på analysresultat. Graden av isolering bedöms individuellt och avgörs bland annat av hur stor avvikelsen är i TREC-analysen, familjesituationen och eventuella kliniska symtom. Ofta kan isoleringen ske i hemmet, såvida till exempel kontakt med syskon i förskoleålder kan undvikas.

Vid mycket låga eller omätbara TREC-värden kommer eventuell amning att behöva avbrytas. Detta för att undvika att en infektion med till exempel cytomegalovirus överförs från mamman via bröstmjölken.

För tidigt födda barn med måttligt avvikande TREC-värden kan i första hand lämna ett nytt PKU-prov när de nått motsvarande 40 graviditetsveckors ålder, alternativt när de skrivs ut från neonatalavdelningen.

På alla barn med ett positivt resultat i screeningen tas ett nytt filtrerpappersprov som skickas till PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar på Karolinska Universitetssjukhuset för en ny analys.

Vidare utredning och diagnostik sker vid respektive immunbristenhet. Prover för vidare utredning tas med ledning av klinisk bedömning och analyseras lokalt. Flödescytometrisk analys av lymfocytpopulationernas storlek görs på kliniskt immunologiska laboratorier i Stockholm, Göteborg och Lund.

Om den primära utredningen leder till stark misstanke om SCID tas blodprover för fördjupad diagnostik med funktionella analyser av lymfocyterna. Oftast görs också en mutationsbestämning riktad mot gener med känd koppling till immunbristsjukdomar. Det är dock lymfocyternas antal och funktion som är avgörande för om man går vidare med behandling eller inte.

Vid fastställd SCID remitteras barnet till en transplantationsenhet med erfarenhet av HSCT hos barn med medfödda immunbrister för omedelbar utredning inför transplantation. Hittills finns ingen kännedom om att någon vårdnadshavare önskat avstå behandlingen av sitt barn.

## 9. Hälsovinsterna överväger de negativa effekterna av screeningprogrammet

De huvudsakliga positiva effekterna av screening för SCID kan sammanfattas med att tidig upptäckt leder till minskad dödlighet och sjuklighet vid SCID. Detta genom att tidigt botande behandling med HSCT blir möjlig i en presymtomatisk fas. I Sverige kommer troligtvis minst två till tre barn varje år att upptäckas med SCID.

Vid upptäckt av ett barn med SCID är en viktig del i omhändertagandet att i möjligaste mån undvika att barnet blir infekterat före HSCT. Detta innebär bland annat isolering i olika utsträckning. Också efter en HSCT sker en isolering till dess att transplantatet etablerat sig och börjat ge effekt. Sammantaget kan dessvärre isoleringsperioden bli lång, vilket kan påverka såväl familjesituation som till exempel syskon.

Screening för SCID, liksom screening för andra ovanliga sjukdomar, innebär provtagning av många friska barn, med de obehag och risker som det innebär för barn och vårdnadshavare för att ha möjlighet att identifiera ett mycket litet antal sjuka barn. Men i och med att analysen av TREC kommer att utföras på samma provmaterial som den befintliga nyföddhetscreeningen skulle en introduktion av screening för SCID inte innebära något ytterligare moment som ökar obehag och risker vid provtagning.

Ett annat problem, som screening för SCID delar med existerande nyföddhetscreening, är förekomsten av falskt positiva resultat som leder till att man behöver återkalla friska barn till hälso- och sjukvården för ytterligare provtagning. Detta orsakar, förutom obehag för barnet, eventuellt praktiska problem och kostnader samt oro och stress hos vårdnadshavarna som kan kvarstå långt efter att barnet har förklarats friskt. Dessa konsekvenser har

studerats för en rad andra screeningprogram, framför allt för screening för metabola sjukdomar och cystisk fibros. Resultaten, som sannolikt är överförbara till screening för SCID, visar att friska barn som har återkallats på grund av ett falskt positivt screeningtest har ett ökat antal vårdkontakter och en ökad exponering för stress. Dessa negativa konsekvenser av screening kan dock reduceras med hjälp av tydlig kommunikation och information i samband med uppföljningen.

Referensvärdet för TREC och de algoritmer som används för återkallande är avgörande för hur många falskt positiva resultat som gör att barn behöver återkallas. Det är av stor vikt att försöka minimera antalet som återkallas och de negativa konsekvenserna av falskt positiva resultat. Risken för ett falskt positivt test är högre bland för tidigt födda barn.

En annan faktor som bör beaktas är det planerade införandet av allmän rotavirusvaccination i barnvaccinationsprogrammet. Rotavirus är ett mycket smittsamt tarmvirus som orsakar mag- och tarminfektion. Vaccinet är levande, och den första dosen ges vid sex till tolv veckors ålder. Vid denna ålder är många barn med SCID fortfarande odiagnostiserade och dessutom i den presymtomatiska fasen. En rotavirusvaccination kan leda till en svår tarminfektion hos ett barn med SCID, vilket kan vara livshotande i sig. Tarminfektionen kan också försena och kraftigt försämra förutsättningarna för stamcellstransplantation. Även vaccin mot tuberkulos, som i dag ges till vissa riskgrupper, är farligt för barn med SCID. Ett screeningprogram för SCID skulle innebära att denna typ av vaccinationer i större utsträckning kan undvikas för barn med en allvarlig immunbrist. Screeningen kan också innebära att barn som behöver vaccin kan få det tidigare, eftersom det blir lättare att identifiera barn med SCID, som kan ta skada av vaccinet. Sammantaget bedömer Socialstyrelsen att hälsovinsterna i form av tidig upptäckt och möjlighet till botande behandling av två till tre barn per år överväger de negativa effekterna av screeningprogrammet, såsom risk för ett falskt positivt resultat och den oro ett sådant kan medföra.

## 10. Screeningprogrammet är godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Nyföddhetscreeningen riktar sig mot tillstånd som är ovanliga men som obehandlade ger mycket allvarliga konsekvenser för individens hälsa och livslängd. Nyföddhetscreeningen lever upp till de traditionella villkor som ställs för screening, såsom att det finns lämpliga testmetoder, att tillståndet vanligtvis inte upptäcks i tid utan screening, att tillståndet är allvarligt och att det finns verksamma behandlingar. Socialstyrelsen bedömer att även screening för SCID uppfyller villkoren.

Det är ändå av vikt att noga överväga möjliga utökningar i screeningen. Även om varje ytterligare tillstånd kan verka välmotiverat i sig, så kan screenings rimlighet och allmänna acceptans undergrävas av att den omfattar väldigt många tillstånd, eftersom detta kan medföra exempelvis indikationsglidning.

Som med all screening så medför denna en betydande andel falskt positiva resultat. Detta innebär att barn och deras familjer kommer att bli återkallade till hälso- och sjukvården trots att barnet är friskt, vilket kan upplevas oroande och påfrestande samt försvåra anknytningen mellan vårdnadshavare

och barn. Av stor betydelse för att mildra detta är en väl fungerande kommunikation mellan hälso- och sjukvården och familjerna.

Att organisera erbjudandet om att låta barn delta i screeningen innebär alltid en nackdel ur autonomisynpunkt, i synnerhet när inte individen själv kan ta ställning till erbjudandet (som för nyfödda barn). Detta ska dock ställas i relation till fördelarna som screeningen har för barnet och familjen, som tydligt överväger den negativa aspekten av screeningen.

Andelen barn som genomgår screeningen med PKU-provet i Sverige i dag är nära 100 procent. Så länge den förväntade nyttan av nyföddhets-screeningen överstiger nackdelarna innebär den stora andelen screenade barn en fördel ur såväl jämlikhets- som rättviseperspektiv. De problem som finns ur ett rättviseperspektiv, med olika tillgång till screeningerbjudandet, är begränsade eftersom deltagarsiffran är så hög.

Det finns för tillfället svaga skäl att tro att införandet av SCID i nyföddhetscreeningen skulle leda till en märkbar undanträngning av annan viktig hälso- och sjukvård.

## 11. Screeningprogrammets kostnadseffektivitet har värderats och bedömts vara rimlig

Ett nationellt screeningprogram innebär att fler barn med SCID kan erbjudas stamcellstransplantation tidigt – innan barnet drabbats av infektioner. En hälsoekonomisk analys av att införa nationell nyföddhetscreening för SCID behöver därför belysa eventuella konsekvenser för hälsa och livskvalitet, samt resursanvändning och kostnader av att erbjuda effektiv behandling i ett tidigt skede. I den hälsoekonomiska analysen jämförs följande alternativ:

- nuvarande situation med upptäckt genom familjär historik eller klinisk diagnos baserat på symtom
- erbjudande om screening för SCID med analys av TREC inkluderat i screeningen med PKU-provet, som tas så nära som möjligt efter 48 timmar efter födseln, där i dagsläget 24 andra tillstånd ingår.

Den hälsoekonomiska modellen tar hänsyn till kostnader för hälso- och sjukvård och för produktionsbortfall samt till hälsovinster i form av ökad överlevnad vid SCID och förbättrad livskvalitet tack vare minskade konsekvenser av SCID. Modellen belyser kostnaderna för själva screeningen samt hälsovinster i ett livstidsperspektiv för en födelsekohort, det vill säga alla barn födda under ett år i Sverige.

Analys av kostnadseffektiviteten pekar på en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (370 000 kronor). Resultaten är robusta i alla de analyserade scenarier där priset på screeningtest, förekomsten av SCID, överlevnaden för barn med SCID, kostnaderna för vård samt resursanvändningen, har varierats för att belysa vilka faktorer som har störst inverkan på bedömningen av kostnadseffektiviteten.

I modellen har publicerade data från internationella studier använts för att beräkna antalet barn som skulle vara behjälpta av screening (utifrån sjukdomsförekomst och antalet barn som skulle upptäckas tidigt av en annan anledning). Det finns anledning att tro att dessa siffror är restriktiva för

Sverige. Troligt är därmed att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är lägre än modellen visar.

## 12. Information om deltagande i screeningprogrammet har värderats

PKU-provet är i dag väl etablerat hos allmänheten, och de allra flesta har hört talas om att ett blodprov tas på nyfödda barn i Sverige. Det finns redan informationsmaterial om screeningen som är speciellt riktat till vårdnadshavare till det provtagna barnet. Det finns även en informationsbroschyr som främst erbjuds på mödravårdscentraler vid den sista rutinkontrollen före beräknad nedkomst, och ett blad med information som sitter fäst vid den fysiska remissen och provtagningsmaterialet som rivs av och ges till vårdnadshavare i samband med provtagningen.

I informationsmaterialet finns beskrivet vilka sjukdomar som ingår i screeningen och hänvisning till ytterligare information om dessa sjukdomar. Av informationen framgår även att de sjukdomar som ingår är sådana där tidig diagnostik och behandling spelar en avgörande roll för prognosen.

Informationen till vårdnadshavare beskriver dessutom hur många barn som hittas med någon av sjukdomarna varje år, hur provtagningen går till, och vad som händer vid positivt resultat i screeningen. Den beskriver även vad som händer med provet efteråt (i PKU-biobanken). Det poängteras också att screeningen inte är diagnostik, och att det ibland uppkommer falska resultat. I dag finns informationsbroschyren endast på svenska, medan föräldrainsformationen även finns tillgänglig på engelska.

### *Information om screening för SCID*

När det gäller screening för SCID är det lämpligt att under införandefasen använda ett separat informationsmaterial om SCID, som kan distribueras tillsammans med det nuvarande informationsmaterialet. På sikt borde dock målsättningen vara att sammanfoga informationen så att all information om nyföddhetscreening via PKU-provet sker via ett och samma material.

Att ha ett särskilt informationsmaterial om SCID, åtminstone under införandefasen, har fördelen att det tydliggörs att det är en utökning som inte påverkar nuvarande screening, både för provtagare och vårdnadshavare. Detta kan vara viktigt eftersom screeningen för SCID kommer att handläggas på ett något annorlunda sätt, via särskilda immunbristenheter, vilket kan vara svårt att tydligt förklara om man försöker göra ett samlat informationsmaterial för hela screeningen innan delen för SCID är ordentligt etablerad.

När det gäller information till förlossningsavdelningar, BB, kvinnokliniker med flera har PKU-laboratoriet sedan tidigare upparbetade kanaler, inklusive särskilda provtagarkurser, som fungerar väl.

## 13. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram har klarlagts

I dag är screeningen med PKU-provet rikstäckande, och programmets täckningsgrad är i princip 100 procent. Screeningprogrammet bedöms därför omedelbart nå nationell likvärdighet avseende deltagande. Återkallandet av de barn som får ett positivt resultat i screeningen följer en väletablerad

struktur. Även för omhändertagande av barnen finns redan enheter med specialistkompetens inom vård av barn med SCID.

### *Återkallande av barn med positivt screeningresultat för SCID*

Liksom för de metabola sjukdomar som ingår i screeningen med PKU-provet finns det inom hälso- och sjukvården särskilda enheter, där specialistkompetens om vård av barn med SCID finns samlad.

Vid låg förekomst av TREC kontakter PKU-laboratoriets läkare den ansvariga barnläkaren på den immunbristenhet som barnet tillhör, vilket oftast är den enhet som ligger närmast barnets hemort. Immunbristenheter finns i dagsläget i Stockholm, Göteborg och Lund. Utöver TREC-nivå kommer den demografiska data som anges på PKU-remissen att meddelas. Specialistbarnläkaren vid immunbristenheten kommer därefter att ta kontakt med familjen, dels för att ge information, dels för återkalla dem för ett besök såvida familjen bor inom ett rimligt geografiskt avstånd. Alternativt sker återbesöket i samråd med lokal barnklinik som ordnar med besök för provtagning. Resultatet från provtagningen kommer i möjligaste mån att meddelas av specialistbarnläkaren från immunbristenheten till vårdnadshavarna.

I de fall provet bekräftar diagnosen SCID kommer barnet att läggas in på immunbristenheten och vårdas i enlighet med upparbetade rutiner. Rutiner och resurser för dessa inledande åtgärder finns redan etablerade på immunbristenheterna. Däremot kan det något ökade inflödet av patienter kräva personalförstärkningar på enheterna, och befintlig personal kommer sannolikt att behöva viss utbildning.

### *Likvärdighet över landet*

Dagens screening omfattar redan hela landet, så en nationell likvärdighet kommer att uppnås i analysdelen. De tre immunbristenheterna har ett nära samarbete med varandra och därmed uppnås ett likvärdigt omhändertagande i hela landet.

## 14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet har värderats

### *Resursåtgång för provtagande enheter*

Screeningprogrammet för SCID bygger på att analys för sjukdomen inkluderas i den redan befintliga nyföddhetscreeningen. Denna har pågått i Sverige i 50 år och har därför redan en infrastruktur vad gäller provtagning, transport och analys på laboratoriet. Både på laboratoriet och på kliniker över landet finns det redan väl etablerade rutiner för återkallande av barn med hög risk för sjukdom. Provtagning för SCID och transport av prover skiljer sig inte från nuvarande screeningprogram, och kommer inte heller att kräva några ytterligare resurser för varje provtagande enhet. Däremot kommer kostnaden för nyföddhetscreeningen öka.

Personalen på provtagande enheter kommer att behöva utbildas för att kunna ge information om screeningen för SCID. Detta kan ske i form av att informationsmaterial skickas ut från screeninglaboratoriet innan själva



screeningen startar. På screeninglaboratoriet anordnas även regelbundet kurser som kommer att innefatta information om screening för SCID.

Totalkostnaden per prov för varje region kommer att höjas och belasta provtagande enheter. Exakt hur stor kostnadsökningen blir kan dock inte fastställas i nuläget, men den totala kostnadsökningen rör sig troligen inledningsvis om cirka 65 kronor per prov. Priset antas sjunka efter något år, och förväntas landa på cirka 54 kronor (med förbehåll för prishöjningar). Detta beror på att screeningprogrammet har en uppstartskostnad, vilket påverkar de inledande kostnaderna. På lång sikt kommer troligen kostnaden att bli relativt oförändrad.

### *Resursåtgång för PKU-laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset*

Texten nedan innehåller uppskattningar av kostnaderna som screening för SCID beräknas innebära, räknat på 120 000 nyfödda barn per år. I tabellen återges en sammanfattning av den beräknade resursåtgången för screeningprogrammet (räknat på 125 000 analyser per år för att bland annat inkludera olika typer av omkörningar och kontroller).

Engångskostnader inkluderar inköp av instrument och anpassning av data-system. Dessutom tillkommer en kostnad för anpassning av lokaler, som uppskattas till totalt cirka 250 000 kronor.

I kostnaderna från andra året ingår kostnader för service och underhåll av instrumenten för cirka 200 000 kronor per år (se tabell 1).

#### **Tabell 1. Sammanfattning av beräknad resursåtgång för screeningprogrammet**

Beräkningen är baserad på 125 000 analyser per år.

Post	Pris per prov (kr)	Årlig kostnad (kr)
TREC-analys	40	5 000 000
Personalkostnad	13	1 520 000
Engångskostnader		1 640 000
<b>Totalkostnad 1:a året</b>	<b>65,3</b>	<b>8 160 000</b>
<b>Totalkostnad 2:a året</b>	<b>53,8</b>	<b>6 720 000</b>

#### Personal

Två biomedicinska analytiker behöver rekryteras på grund av den ökade arbetsbelastningen. Därutöver behövs ökad resurs i form av administratör för hantering av kontakter med provtagande enheter, immunbristenheter, lokala barnkliniker och patienter.

Den extra tid som krävs av läkare på PKU-laboratoriet för arbetet med screening för SCID beräknas till cirka 10 procent av en heltidstjänst. Dessutom beräknas drygt 10 procent av en kemisttjänst behöva användas till detta arbete. Den totala kostnaden för personalförstärkningen uppskattas till drygt 1 520 000 kronor per år, inklusive sociala avgifter (se tabell 2).

**Tabell 2. Uppskattad total kostnad för personalförstärkningen (inklusive sociala avgifter)**

Resurs (% av heltidstjänst)	Årlig kostnad (kr)
Biomedicinsk analytiker (200)	1 100 000
Administratör (50)	222 000
Läkare (10)	126 000
Sjukhuskemist (10)	72 000
<b>Totalkostnad</b>	<b>1 520 000</b>

#### Datahanteringssystem

Systemet som används för att registrera prover i dag behöver kompletteras med funktioner för registrering av remisser och analysresultat för screeningen för SCID. Detta kommer sannolikt att kunna göras till en engångskostnad på cirka 100 000 kronor.

#### Laboratorieanalyser

För närvarande finns två olika kommersiella företag som erbjuder utrustning för analys av TREC. En preliminär bedömning av inköpskostnaden för instrument för uppärbetning och analys är 1 300 000. Kit för analys av TREC kostar cirka 40 kronor per prov. Vidare tillkommer en kostnad av cirka 200 000 kronor per år för service och underhåll av instrumenten.

#### Resursbehov för immunbristenheterna

Screeningprogrammet kommer att innebära ett något ökat inflöde av barn till landets tre immunbristenheter. Tabell 3 visar en uppskattning av de totala kostnaderna för omhändertagande och utredning av cirka tio barn per år.

**Tabell 3. Uppskattad total kostnad för omhändertagande och utredning av cirka 10 barn per år**

Resurs (% av heltidstjänst)	Årlig kostnad (kr)
Läkare (5)	53 000
Sjuksköterska (5)	25 000
<b>Övriga kostnader</b>	
Flödescytometri (för 10 barn)	15 000
<b>Totalkostnad</b>	<b>93 000</b>

Av de cirka tio barn som årligen beräknas komma till immunbristcentra kommer sannolikt cirka två till tre att få diagnosen SCID och cirka åtta kommer vid utredning visa sig ha falskt positivt screeningresultat.

Alla tio barn kommer behöva ett vårdsbesök för att verifiera eller avfärda diagnosen. Barnen och familjerna kommer vid besöket träffa en sjuksköterska som tar prover samt en läkare med kunskap om SCID. Vid detta vårdsbesök kommer en klinisk bedömning och en fysisk undersökning att utföras. Dessutom kommer blodprov för flödescytometri samt ett nytt filterpappersprov för ny mätning av TREC att tas. Resultatet av flödescytometrin är avgörande för att kunna fastställa huruvida det rör sig om ett falskt positivt screeningresultat eller om barnet i fråga har SCID. Normalt utfall på flödescytometrin gör att barnet kan friskförklaras. Resultatet kan därmed meddelas familjen inom 24 timmar efter att provet tagits.

### *Resursbehov på avdelningar för klinisk genetik*

För de barn som får diagnosen SCID föreslås både utvidgade genetiska analyser, genetisk vägledning samt anlagsbärartest på avdelning för klinisk genetik. Dessa tester och undersökningar utförs redan, så den nya screeningen skulle endast innebära att detta kommer att ske tidigare. I och med detta krävs inga extra resurser på avdelningar för klinisk genetik.

### *Barn som anländer till Sverige*

Såväl Smittskyddsläkarföreningen som barn- och skolläkarföreningarna har preciserat att PKU-provet bör ingå i provtagningen samt hälsoundersökningen av asylsökande och adopterade barn upp till åtta års ålder.

Eftersom barn med SCID uteslutande upptäcks före två års ålder är det dock lämpligt att screening för SCID inte utförs på barn som är äldre än två år vid ankomst till Sverige. Screening för SCID medför inte någon ökad belastning för de provtagande enheterna, utan endast en extra sållningsprocess för PKU-laboratoriet.

## 15. Det finns en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter

I bilagan *Screening för medfödda sjukdomar hos nyfödda barn;*

*Indikatorer och bakgrundsmått* finns en plan för uppföljning och utvärdering av screeningen med PKU-provet. I samband med att nya sjukdomar inkluderas i screeningen framöver, kommer denna bilaga att utökas med sjukdomsspecifika indikatorer. I den version som publiceras i samband med denna rekommendation återfinns en specifik indikator som har tagits fram för utvärdering av screening för SCID. Indikatorbilagan finns att läsa på Socialstyrelsens webbplats.

# Referenser

1. Nationella screeningprogram. Modell för bedömning, införande och uppföljning. Socialstyrelsen; 2014.

Rapporten finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats, [www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-7-6225.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-7-6225.pdf).

En uppdaterad version av modellen från 2019 finns på [www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram](http://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram).

2. Barbaro M, et. al. *J Clin Immunol. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study*. 2017 Jan;37(1):51-60.
3. Zetterström et. al. *Newborn Screening for Primary Immune Deficiencies with a TREC/KREC/ACTB Triplex Assay—A Three-Year Pilot Study in Sweden*. *Int. J. Neonatal Screen*. 2017, 3, 11.

# Projektorganisation

## *Nationellt screeningråd*

Thomas Lindén	Ordförande, avdelningschef, Socialstyrelsen (fr.o.m mars 2019)
Lars-Torsten Larsson	Ordförande, avdelningschef, Socialstyrelsen (t.o.m feb 2019)
Ami Hommel	Sakkunnig omvårdnad, ordförande Svensk sjuksköterskeförening
Stefan Lindgren	Sakkunnig medicin, ordförande Svenska Läkarsällskapet
Jan Adolfson	Sakkunnig screening, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Malin Blixt	Representant Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket
Anders Tegnell	Representant Folkhälsomyndigheten
Ewa Back	Regionpolitiker Norra sjukvårds-regionen
Denise Norström	Regionpolitiker Uppsala-Örebro sjuk- vårdsregion
Marie Ljungberg Schött	Regionpolitiker Stockholm-Gotland sjukvårdsregion
Mia Frisk	Regionpolitiker Sydöstra sjukvårds- regionen
Cecilia Andersson	Regionpolitiker Västra sjukvårds-regionen
Stefan Lamme	Regionpolitiker Södra sjukvårds-regionen

## *Sakkunnig grupp*

Nicholas Brodzski	Ordförande sakkunniggruppen. PhD, Överläkare, Barnimmunologi och hematologi, Skånes Universitetssjukhus
Jordi Asin Cayuela	Docent, Sahlgrenska Academin, Göteborgs Universitet. Överläkare, Klinisk Kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.
Malin Jansson	Barnmorska, Mödrahälsovården Västra Skaraborg
Helen Sundström	Barnmorska, BB-avdelning samt BB-mottagning Sahlgrenska universitetssjukhuset, Östra sjukhuset

Anders Fasth	Seniorprofessor i pediatrik immunologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Ulrika von Döbeln	Överläkare, F.d. verksamhetschef Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS), Karolinska Universitetssjukhuset
Anna Strandqvist	Doktorand Karolinska Institutet, Psykolog FO medicinsk psykologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Anna Nordenström,	Professor, Kvinnor och Barns Hälsa, Karolinska Institutet. Överläkare, Barnendokrinologi och medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset
Jacek Winiarski	Överläkare och specialist i pediatrik och i klinisk immunologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Yvonne Jostemyr	Barnsjuksköterska, Omvårdnadschef, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset
Kristina Lagerstedt Robinsson	PhD, Sjukhusgenetiker, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset
Farah Ghorbany	Barnmorska, Kvinnokliniken Universitetssjukhuset i Linköping
Inger Öhlund	Dietist, PhD, Umeå Universitet Specialiserad dietist, Barn-och ungdomscentrum, Norrlands Universitetssjukhus
Johan Boström	Överläkare, Barn- och Ungdomscentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Domniki Papadopoulos	Överläkare, Barnkliniken, Skånes universitetssjukhus
Maria Elfving	Docent, Överläkare, VO Barnmedicin Skånes universitetssjukhus
Andreas Ohlin	PhD, Överläkare, Verksamhetschef, Barn och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset Örebro
Annelie Larsson	Patientföreträdare, Verksamhetsansvarig Primär immunbristorganisationen (PIO)
Sven Törnberg	Docent, överläkare, specialistläkare onkologi, verksamhetsutvecklare

screening, Regionalt cancercentrum Stockholm/Gotland

### *Vetenskapligt underlag kriterierna 1–9 (SBU)*

#### *Externa sakkunniga*

Maria Halldin Stenlid,	PhD, Överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Olov Ekwall	Professor, Överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
Rolf Zetterström	PhD, Överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

#### *Från SBU*

Jan Adolfsson	Projektledare
Agneta Brolund	Informationsspecialist
Margareta Hedner	Biträdande projektledare
Anneth Syversson	Projektadministratör

#### *Kriterium 10, Etisk analys*

Niklas Juth	Docent i medicinsk etik, Karolinska Institutet
-------------	--

#### *Hälsoekonomiskt underlag*

Katarina Steen Carlsson	<i>(Huvudansvarig hälsoekonomi)</i> Docent i hälsoekonomi, forskningsledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund Katarina Gralén Ekonomie magister, Projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund
-------------------------	---

#### *Experter organisatoriskt underlag kriterierna 12-14*

Nicholas Brodzki	PhD, Överläkare, Barnimmunologi/hematologi, Skånes Universitetssjukhus
Rolf Zetterström	PhD, Överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

### *Medverkande Socialstyrelsen*

Lina Keller	Projektledare
Anna Mattsson	Projektmedarbetare
Linn Cederström	Redaktör (remissversion)
Sofie Sundholm	Redaktör (slutversion)
Katrin Tonnes	Kommunikatör (remissversion)
Harriet Wennberg	Kommunikatör (slutversion)
Tiina Laukkanen	Produktionsledare (remissversion)
Kajsa Mulder	Produktionsledare (slutversion)
Mattias Fredricson	Enhetschef (fr.o.m. jan 2018)
Erik Åhlin	Enhetschef (t.o.m dec 2017)
Arvid Widenlou Nordmark	Enhetschef (t.o.m. sept 2017)
Maria Stomrud	Pressekreterare



# Förteckning över externa bilagor

Till rekommendationen hör fyra bilagor:

- Vetenskapligt underlag. *Screening för svår kombinerad immunbrist*. Socialstyrelsen och SBU; 2019.
- Etisk analys. *Screening för medfödda sjukdomar hos nyfödda barn*. Socialstyrelsen; 2019.
- Hälsoekonomisk analys. *Screening för svår kombinerad immunbrist*. Socialstyrelsen och IHE; 2019.
- Indikatorer och bakgrundsmått. *Screening för medfödda sjukdomar hos nyfödda barn*. Socialstyrelsen 2019.

Bilagorna finns att ladda ner från Socialstyrelsens webbplats,  
[www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram](http://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram).