

# Tre år med utvidet nyfødtscreening i Norge

## ■ TRINE TANGERAAS

Overlege PhD, Oslo Universitetssykehus HF, Kvinne- og barneklirikken. Nyfødtscreeningen, Rikshospitalet

## ■ JENS JØRGENSEN

Overlege, Oslo Universitetssykehus HF, Kvinne- og barneklirikken. Nyfødtscreeningen, Rikshospitalet

## ■ ROLF PETERSEN

Dr Philos, siviling, Oslo Universitetssykehus HF, Kvinne- og barneklirikken. Nyfødtscreeningen, Rikshospitalet

**Teknologisk utvikling og bedre behandling har lagt grunnlaget for nyfødtscreening for mange tilstander som hver for seg er sjeldne, men som sammen utgjør et betydelig helseproblem.**

### Fra Følling til massespektrometri

I 1934 påviste sivilingeniøren og legen Asbjørn Følling påfallende lukt og økt utskillelse av fenylketoner (fenylpyrodruesyre) i urinen hos et søskenpar med alvorlig utviklingshemning (1): Føllings pionerarbeid med påvisning av sammenhengen mellom en biokjemiske defekt og hjerneskade, la grunnlaget for nyfødtscreening.

Føllings sykdom (fenylketonuri; PKU) er en tilstand med manglende omsetning av fenylalanin til tyrosin grunnet defekt i enzymet fenylalaninhydroksylase. Tidlig og effektiv diettbehandling med fenylalanin-reduert kost sikrer normal utvikling for barn som er født med PKU. På 1960-tallet utviklet mikrobiologen Robert Guthrie en enkel metode til screening av nyfødte for fenylketonuri ved å bruke blodprøver tatt på filterkort. I Norge startet screening for PKU på 1960-tallet (landsdekkende fra 1976), etterfulgt av screening for medfødt hypotyreose i 1977. Screening påviser årlig fire til fem barn med PKU og 20–25 barn med medfødt hypotyreose.

Teknologisk utvikling og bedre behandling har lagt grunnlaget for nyfødtscreening for mange tilstander som hver for seg er sjeldne, men som sammen utgjør et betydelig helseproblem. Med tandem massespektrometri kan man enkelt teste en prøve for mer enn 40 metabolske sykdom-

mer i blod utstempet fra en filterblodprøve tilsvarende tre mikroliter fullblod i løpt av tre timer.

Rikshospitalet søkte om å utvide tilbudet om nyfødtscreening fra juni 2006. Basert på anbefalinger fra en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet i 2008 vedtok regjeringen i 2011 å utvide screeningtilbudet til 23 sykdommer (2). Etter at forskriften som regulerer nyfødtscreening kom i revidert utgave januar 2012, ble oppstart av utvidet screening satt til 1. mars 2012.

Utvidet nyfødtscreening omfatter 23 medfødte stoffskiftesykdommer (ni defekter i fettstoffs brytning, fire defekter i omsetning av aminosyrer og syv organiske acidurier), to hormonsykdommer (medfødt hypotyreose og medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH)) og, som det eneste land i Norden, testes nyfødte for cystisk fibrose. Nyfødtscreening er organisert som en nasjonal tjeneste i programmet Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer ved Oslo Universitetssykehus (OUS).

### Nyfødtscreening i praksis

Blodprøve til nyfødtscreening tas på et filterkort fra den nyfødte så snart som mulig 48 timer etter fødsel (se bilde under).

Prøvekortet sendes til Rikshospitalet og daglig analyseres ca. 250 prøver. Normalt foreligger prøvesvar innen 24 timer etter ankomst. Transporttiden fra landets 53 fødeavdelinger er avgjørende for hvor fort analyseresultatet kan formidles ved funn av patologi. Ved positiv testing for cystisk fibrose og medfødt binyrebarkhyperplasi utføres en ny og mer spesifikk kontrollanalyse («2. tier test»). Viser disse undersøkelser fortsatt mistanke om patologi, varsles sykdommen til vakthavende barnelege. Etter positiv test for cystiske fibrose utføres DNA-analyser av inntil 92 CFTR-mutasjoner. Nyfødte med to sykdomsfremkallende mutasjoner meldes til Norsk senter for cystisk fibrose (Ullevål) eller Haukeland Universitetssykehus i Bergen, som kaller inn barnet til diagnostiske undersøkelser.

Syke eller stressede nyfødte og spesielt premature, kan teste falskt positivt for enkelte sykdommer. Screening for CAH hvor 17-OH-progesteron er hovedmarkør, er et godt eksempel på det. Vi finner hvert år flere hundre barn som tester positivt på primærscreening for CAH. Etter oppfølgende ny test (2. tier test) av 17-OH-progesteron, androstendion og kortisol fra filterkortet, var det kun behov for å varsle mindre enn ni barn med mistanke om CAH i 2014.

Forskriften som regulerer masseunder-





**Nyfødscreeningen**

RF-LABNUMMER: 13-700059

PF3-1.0-1-1

MORS FØDSELSNUMMER: 120482 12345

BARNETS FØDSELDATO: 270813

MORS FORNAVN: KARI

MORS ETTERNAVN: NORDMANN

TIDSPUNKT: 1930

ADRESSE 1: NORGEVEIEN 1

ADRESSE 2:

PROVETAKINGSDATO: 230813

POSTNUMMER: 9999

POSTSTED: OSLO

TIDSPUNKT: 1500

TELEFON / MOBIL: 77777777

REKVIRENTKODE: FØDS4

GESTASJONS-ALDER (UKER): 40

VENDS ART:  GUTT  PIKE

PROVETAKER: ATO

FØDSELSVEKT: 3500

FLER-FØOSEL:

TPN:

TRANS-FUNDERT:

SAMTYKKE: OKR

FØDESTED, ADRESSE: RIKSHOSPITALET

Blodprøve til nyfødscreening tas på et filterkort fra den nyfødte så snart som mulig innen 48 timer etter fødsel.

søkelser for genetiske tilstander, tillater lagring av resterende prøvemateriale i seks år. Prøven lagres avidentifisert i en diagnostisk biobank ved minus 20 grader. Formålet med lagring er helsehjelp, kvalitets sikring og metodeutvikling. Foreldre kan reservere seg mot lagring av prøvekortet og mot bruk av prøver til forskning ved å fylle ut reservasjonsskjema, som kan lastes ned fra nyfødscreeningens nettside (2).

**Håndtering av positive screeningsvar**

Normale screeningresultater meldes ikke til foreldre, men det sendes alltid skriftlig rapport tilbake til fødested som rekvirerer screeningprøven. Nyfødscreeningens barneleger formidler avvikende screeningre-

sultater både telefonisk og skriftlig til barneleger ved tilhørende barneavdeling. Deretter innkalles barnet til diagnostisk undersøkelse og behandling ved bekreftet diagnose. Den nasjonale behandlingstjenesten har utarbeidet utrednings- og behandlingsprotokoller for alle tilstander i screeningpanelet som barnelegen skal bruke i utredning og oppfølging. Protokollene finnes på Nyfødscreeningens nettside (2). I de tilfeller hvor barnet er født ved Universitetssykehus i Oslo, eller for tilstanden PKU – som OUS Rikshospitalet har nasjonal behandlingstjeneste for – kontaktes foreldrene direkte av nyfødscreeningens leger og kalles inn til undersøkelse ved OUS Rikshospitalet.

Spesielt for CF kommuniseres informa-

sjon om positive funn via leger ved CF-sentra ved OUS og Haukeland.

**Hva forventet vi å finne?**

Basert på internasjonale rapporter forventet arbeidsgruppen som anbefalte utvidet nyfødscreening å finne ca. 10–15 nye metabolske tilstander i tillegg til de fire til fem tilfeller av PKU som oppdages i Norge hvert år. Særlig for mellomkjedet fett-syreoksidasjonsdefekt (MCADD) ble det forventet å finne like mange som for PKU. Basert på tall

fra Sverige var det en forventning om å finne årlig ca. fem CAH. For cystisk fibrose var forventningene ca. ti tilfeller pr. år.

**Funn etter tre år med utvidet nyfødscreening**

Fra 1. mars 2012 til 31. januar 2015, har ca. 177 000 nyfødte blitt screenet for 23 sykdommer. For de 20 metabolske tilstandene finner vi ett barn med en av tilstandene pr. 3540 nyfødte. Det er diagnostisert 26 barn med PKU som er i overkant av gjennomsnittet for tidligere år. Av de andre 19 metabolske sykdommene har 24 barn fått påvist en metabolsk tilstand (1/7300). Dette er et lavere insidenstall enn funn i Dan-



ILLUSTRASJONSPHOTO: COLOURBOX

mark og Sverige og trolig fordi vi så langt finner færre med MCADD enn våre nordiske naboland (vi har funnet fem med MCADD). Av de 24 non-PKU med metabolsk sykdom hadde 1 av 4 utviklet symptomer når screeningresultatet forelå. To av barna hadde alvorlig kardiomyopati fra fødselen på grunn av en svært alvorlig fett-syreoksidasjonsdefekt. Begge døde i første levehalvår til tross for tett oppfølging og behandling. To barn med alvorlig organisk aciduri viser forsinket utvikling ved to års alder. De øvrige barna med metabolske sykdommer viser normal utvikling.

På samme måte som i Danmark finner vi færre CAH enn i Sverige: Vi har påvist seks barn med CAH (1/29 500 fødte). Nyfødtscreeningens mål er å finne barn med den salttapende formen som kan være dødelig. Før screening var det større sannsynlighet for at gutter med tilstanden døde uventet som følge av en alvorlig og ikke erkjent elektrolyttforstyrrelse. Også for cystisk fibrose, er det påvist færre enn forventet. I 2014 fikk 6 barn diagnosen sikker cystisk fibrose basert på mutasjoner og svettetest.

### Oppfølging av nyfødte påvist ved nyfødtscreeningen

Oslo universitetssykehus har nasjonal behandlingstjeneste for PKU, som diagnostiseres og følges klinisk ved Rikshospitalet. Barn med mistenkt cystisk fibrose får tilbud om oppfølging ved CF-senteret OUS Ullevål/ evt. Haukeland Universitetssykehus i Bergen. Om lag to tredjedeler av barna med påviste metabolske sykdommer, fødes i og omkring østlandsområdet og føl-

ges av nyfødtscreeningens leger, enten ved OUS alene eller i samarbeid med barneleger ved lokalsykehus. Barn født utenfor Helse Sør-Øst følges av barneleger i deres respektive helseregioner.

### Utfordringer/ etiske betraktninger

Det er stor forskjell på hvor mange tilstander man screener for i verden. I USA screenes det i alle delstater for flere enn 54 tilstander, mens England har vært av de mer restriktiv og screener for 9 tilstander. Nyfødtscreening medfører at milde grader av sykdommer oppdages hvor det naturlige forløpet uten behandling ikke er kjent, men hvor det er sannsynlig at noen ville kunne forbli asymptomatisk uten behandling. Et eksempel gjelder utredning av nyfødte mistenkt for å ha cystisk fibrose, hvor det hos noen påvises to mutasjoner, men hvor svettetesten ikke er konklusiv. En omdiskutert mutasjon (R117H) har vært årsaken i disse tilfellene og vil bli tatt ut av screeningprogrammet. Vi har også eksempler på barn med milde fett-syreoksidasjonsdefekter; disse barna spiser vanlig kost unntatt ved sykdom/feber hvor spesialregimer (glukosepolymer) brukes som forebyggende tiltak mot metabolsk krise.

Positiv prediktiv verdi (PPV) varierer mye mellom screeningstilstandene og spesifisitet av propionsyre og metylmalonsyre kan være så lav som < 10 prosent blant annet på grunn av falskt positive når mor har maternell B12-mangel. Ved et par tilfeller har asymptomatisk stoffskiftesykdom blitt avdekket hos mor (en fett-syreoksidasjonsdefekt og en organisk aciduri) gjen-

nom at mors avvikende metabolitter er avspeilet hos barnet. Antall utmeldte nyfødte med falskt positiv test er betydelig redusert siden oppstarten i 2012. Erfaringen vår er at så lenge foreldre får god informasjon av kyndig barnelege og får mulighet til rask avklaring ved falskt positive resultater, er forståelsen god fra foreldre ved falsk alarm.

### Konklusjon og fremtid

Implementering av utvidet nyfødtscreening i Norge har etter vår erfaring forløpt uten stor belastning for foreldre. Det er svært få reservasjoner mot testing. Vi påviser flere sykdommer hvor alvorlige konsekvenser kan forebygges og behandling starte tidlig. Sett tilstandene under ett, bekreftes sykdommen det screenes for hos hver tredje nyfødt som innkalles. Nyfødtscreeningen arbeider kontinuerlig for å forbedre det eksisterende tilbudet og det er viktig med fortløpende evaluering av screeningprogrammet. I løpet av våren 2015 starter et pilotprosjekt ved Oslo Universitetssykehus for screening av medfødt immunsvikt (SCID – Severe Combined Immunodeficiency): Å påvise immunsvikt før barnet rekker å utvikle kroniske infeksjoner, er avgjørende for overlevelsen ved disse tilstandene.

#### REFERANSER

1. Lie SO, Folling's Disease. Tidsskr Nor Legeforen 2000; 120: 3042–3.
2. [www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/\\_avdelinger/\\_nyfodtscreening\\_](http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_avdelinger/_nyfodtscreening_)

■ TTANGERA@OUS-HF.NO