Screening för svår kombinerad immunbrist

Vetenskapligt underlag
Bilaga

Socialstyrelsen

STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING

Externa sakkunniga

Olov Ekwall, Professor, Överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Halldin Stenlid, Med Dr, Överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Rolf Zetterström, Med Dr, 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

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

Förord

Denna bilaga har tagits fram av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) på uppdrag av Socialstyrelsen. Arbetet har letts av en separat projektorganisation på SBU där flera sakkunniga deltagit i arbetet. Projektorganisationen finns beskriven i slutet av huvuddokumentet. Socialstyrelsens rekommendation om screening för svåra kombinerade immunbrister och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram finns publicerad på myndighetens webbplats, www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

Innehåll

Förord 3

Sammanfattning 7

Inledning 8

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem 9
2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt 11
3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka 13
4. Det ska finnas en lämplig testmetod 14
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt 16
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet 20
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population 22
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population 23
9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet 25

Ordförklaringar 27

Referenser 29

Litteratursökning 35

Sammanfattning

Screening av nyfödda för svår kombinerad immunbrist (SCID)

Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem	Svår kombinerad immunbrist Brist på nybildade T-celler (och B-celler i olika grad) Pilotstudie under tre år, 20132016, i Stockholm Strax under 90 000 nyfödda barn screenades 2 fall av SCID upptäcktes Förekomst i västvärlden Cirka 2/100 000 nyfödda barn Vanligare i vissa befolkningar (Navajo nation, ursprungsbefolkningen i Kanada) Underliggande mutationer i ett 20-tal gener med olika uttryck – gemensamt att immunförsvaret fungerar dåligt eller inte alls Adenosindeaminasbrist (ADA) mycket ovanligt i Sverige men ca 20% i världen
Tillståndets naturalförlopp ska vara känt	Uttalad infektionskänslighet – leder utan behandling till döden före 2 års ålder. Svårt sjuka inom 13 månader, ger dåligt uttryck för det pga. att immunförsvaret inte reagerar normalt, infektioner i luftvägar, tarm och slemhinnor Infekterade med agens som friska barn normalt inte blir infekterade av Virus Svampinfektioner Parasiter etc Andra uttryck som diarré, hudmanifestationer, dålig viktuppgång, etc. Levande vaccin, BCG och Rota, kan ge livshotande infektioner Obestrålat blod kan ge livshotande avstötningsreaktion
Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka	Ja, men barnen blir snabbt infekterade.
Det ska finnas en lämplig testmetod	Blodfläck på filtrerpapper Analys av antalet nybildade vita blodkroppar (TREC) PPV i pilotstudien i Stockholm 8% (2/25).
Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt	Hematopoetisk stamcellstransplantation – botande Viktigt med infektionsfrihet Bra HLA-match – numera goda resultat också utan perfekt match Enzymtillförsel vid adenosindeaminasbrist - ej botande
Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet	Inga randomiserade eller på andra sätt jämförande studier – klinisk erfarenhet Andra fallet i en familj klarar sig bättre än det första fallet Tidig behandling innan allt för infekterade kan idag ge bot i de flesta fall Fortfarande viss risk att dö av infektioner och kroniska avstötningsreaktioner
Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population	Föräldrar ställföreträdare Samma prov som i den övriga nyföddhetsscreeningen (blodfläck på filtrerpapper)
Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population	Föräldrar ställföreträdare Isolering, förebyggande antibiotika och immunglobuliner Transplantationsutredning
Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet	Utgående från pilotstudie i Stockholm Kan undvika död hos cirka 2 barn per år i Sverige Cirka 25 barn och familjer återkallas för ny provtagning utan att vara sjuka Falskt positivt test kan orsaka oro – ökad sjukvårdskonsumtion

Inledning

Nationell nyföddhetsscreening sker i de flesta länder i västvärlden. Dock varierar de tillstånd man screenar för mellan länderna [1]. Nyföddhetsscreening för fenylketonuri (PKU) startades i Sverige 1965 och har med tiden utvidgats till flera sjukdomar. Idag (2017) screenas för 24 behandlingsbara metabola (22st) eller hormonella (2st) sjukdomar som alla är ovanliga och i de flesta fall ärftliga. Sedan 1975 sparas alla prover som tas i screeningen.

Nu finns förslag om att införa nationell screening för svår kombinerad immunbrist (SCID) som en del av nyföddhetsscreeningen i Sverige. SBU har av Socialstyrelsen fått i uppdrag att ta fram ett vetenskapligt underlag för Socialstyrelsens bedömning av om screening för SCID bör erbjudas av hälso- och sjukvården i Sverige eller inte. Underlaget baseras på punkterna 1–9 i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram i Sverige.

Tabell 1 sammanfattar underlaget kortfattat.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser, men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

Svår kombinerad immunbrist (SCID) är ett samlingsbegrepp för ett antal olika tillstånd som karaktäriseras av att immunsystemet fungerar mycket dåligt eller inte alls, och som obehandlade i de flesta fall leder till döden före 2 års ålder. Gemensamt för alla typer av SCID är att nybildade T-celler saknas eller endast förekommer i mycket låga antal. T-celler är en typ av vita blodkroppar med betydelse för kroppens försvar mot infektioner mot i första hand virus, svamp och parasiter. Utöver den gemensamma T-cellsdefekten har olika typer av SCID i varierande utsträckning påverkan på B-celler, NK-celler och andra vita blodkroppar som också är en del av immunförsvaret. Vid vissa sjukdomar förekommer även symtom från andra organsystem än immunsystemet som till exempel skelettet och det centrala nervsystemet [2].

Samtliga typer av SCID är ärftliga med förändringar i olika gener. Idag (2017) är mutationer i ett 20-tal gener som kan orsaka SCID kända. Två huvudformer av ärftlighet finns, autosomal recessiv nedärvning och kromosom X-bundna tillstånd. Olika genetiska förändringar förekommer i varierande frekvens i olika delar av världen. Till exempel är SCID till följd av brist på enzymet adenosindeaminas (ADA) mycket ovanlig i Sverige men anses utgöra upp till 20 procent av alla fall i resten av världen [3, 4]. På grund av att förekomsten av olika tillstånd varierar geografiskt, blir talen för förekomsten i olika delar av världen inte direkt jämförbara. Med den migration som sker kan de SCID-typer som förekommer i Sverige komma att ändras i framtiden.

Då det idag inte finns någon screening upptäcks SCID när barnen får symtom vilket ställer höga krav på utbildning och observans bland hälso- och -sjukvårdens personalkategorier som kommer i kontakt med barn för att hitta barn med SCID så tidigt som möjligt.

I en pilotstudie under åren 2013 till 2016 screenades strax under 90 000 nyfödda barn i Stockholm, och man fann två fall av SCID (motsvarar en incidens på 1/45 000, det vill säga cirka 2/100 000 nyfödda [5] Utgående från pilotstudien i Stockholm skulle det betyda att man hittar 2-3 barn i genomsnitt per år i Sverige. I områden med en stor andel invandrade personer kan sifforna vara annorlunda.

I världen rapporteras förekomsten av SCID vara mellan 1,5-2/100 000 födda barn [6-10]. Det finns befolkningar där SCID är betydligt vanligare till exempel i ursprungsbefolkningen i Kanada [11, 12] och hos Navajoindianer (Navajo Nation) i USA [13].

De klassiska formerna av SCID orsakas av mutationer som leder till att proteinet som respektive gen kodar för saknas eller inte har någon kvarvarande funktion [14]. Det förekommer också så kallade hypomorfa mutationer som leder till varierande kvarstående funktion i proteinet vilket kan resultera i kombinerade immunbrister av olika svårighetsgrad vilka gemensamt kallas ”leaky SCID”.

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

SCID debuterar oftast inom de tre första levnadsmånaderna. Obehandlade barn dör vanligen före 2 års ålder. Oavsett genetisk orsak till sjukdomen är debutsymtomen vid olika typer av SCID förhållandevis lika och består i huvudsak av infektioner i luftvägar, hud och slemhinnor, kronisk diarré, hudutslag samt dålig tillväxt.

Infektionerna kan vara orsakade av bakterier, virus och svamp. Förutom bakterier och virus som är vanliga hos barn med normalt fungerande immunförsvar kan även smittämnen som normalt är ofarliga ge livshotande infektioner hos barn med SCID. Vanliga infektioner 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. Typiskt är att barn med SCID har oväntat lindriga symtom vid allvarliga infektioner eftersom deras dåligt fungerande immunförsvar reagerar svagt på infektionen. Detta kan försvåra och fördröja diagnosen. Vid de allvarliga formerna av SCID blir barnen snabbt infekterade och har ofta svåra infektioner med komplikationer redan inom tre månader efter födseln. Obehandlat leder SCID i de allra flesta fall till döden inom ett á två år till följd av infektioner och komplikationer till dessa. På grund av tillståndets art finns inga prospektiva studier av det obehandlade naturalförloppet vid SCID, men i en retrospektiv studie av 117 patienter med SCID dog alla 22 patienter som inte genomgick hematopoetisk stamcellstransplantation före ett års ålder [15].

Förutom infektionskänsligheten kan barn med SCID även ha andra symtom som orsakas av ett dåligt fungerande immunsystem. Hudutslag är vanliga och kan bero på att T-celler från mamman som läckt över till barnet under fostertiden angriper huden. Utslag och rodnad kan också bero på en autoimmun inflammation. Andra sådana manifestationer kan vara autoimmuna cytopenier som trombocytopeni och hemolytisk anemi, men även organspecifik autoimmunitet som leverinflammationer och vitiligo (fläckvis avsaknad av pigment i huden) kan förekomma. Autoimmuna fenomen är vanligare vid ”leaky SCID” och Omenns syndrom än vid klassisk SCID.

Även symtom och tecken från andra organsystem än immunsystemet förekommer vid SCID. Diagnosspecifika symtom förekommer, som att barn med retikulär dyskinesi, en mycket ovanlig form av SCID, blir döva.

Adenosindeaminas (ADA)-brist kan ge neurologiska symtom, framför allt svaghet i eller förlamning av muskler.

Vid ”leaky-SCID” kan symtomen vara mildare och debutera senare, men de kan också likna SCID och vara mer komplicerade. Vid Omenns syndrom, vilket kan orsakas av hypomorfa mutationer i flera olika SCID-gener, är förutom de klassiska SCID-associerade infektionerna även inflammatoriska symtom som eksem och allergi dominerande. Dessa symtom anses vara orsakade av kvarvarande T-celler som inte fungerar som de ska.

För barn med obehandlad SCID medför transfusioner med obestrålat blod och vaccination med levande vacciner fara för livet. Obestrålat blod innehåller levande T-celler som hos barn med SCID kan ge upphov till en livshotande avstötningsreaktion. De vaccinationer som i första hand är farliga är de som innehåller levande agens som mot tuberkulos (BGC) [16-18] och rotavirus (mag/tarminfektioner) [19-21]. I Sverige ges idag BCG bara till riskgrupper medan det finns förslag om allmän nationell rotavirusvaccination och sådan pågår redan i flera landsting. Första rotavirusvaccinationen ges tidigast vid 6 men helst före 12 veckors ålder vilket innebär att en immunbrist ännu inte alltid har uppmärksammats kliniskt vid första vaccinationstillfället. Rotavirusvaccination av ett barn med oupptäckt SCID kan leda till en livshotande infektion.

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda, måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latenta eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Retrospektiva studier visar att de flesta barn med SCID har en symtomfri fas och vanligen får sina första symtom (svåra infektioner) på sjukdomen vid en till tre månaders ålder. Med traditionell symtombaserad 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 [15]. Sjukdomen går att upptäcka i den symtomfria fasen genom att analysera antalet nybildade T-celler (TREC) eller antalet T-, B- och NK-celler [22, 23]. I en prospektiv studie av 50 barn med SCID som diagnostiserats både med screening och med traditionella metoder fick de screenade barnen sin diagnos vid 15 dagars ålder i genomsnitt, att jämföra med 179 dagar för de icke-screenade barnen [24].

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

Test för SCID är föreslaget att ingå som en del i den nyföddhetscreening som redan sker. I denna tas blodprov 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 Stockholm. Tiden från provtagning till färdig analys är idag för de flesta fall sex dagar eller kortare efter födelsen. PKU-laboratoriet svarar på resultatet senast dagen efter provets ankomst och för prov som kommer in på fredagar meddelas positiva svar samma dag.

För att identifiera barn med SCID analyseras förekomsten av T-cell receptor excision circles (TREC) i provet [22]. Detta är ett mått på nybildade T-celler och är en mycket bra markör för att tidigt identifiera barn med SCID [1, 25-29]. Kappa-deleting excision circles (KREC) är ett mått på nybildade B-celler [30]. Man kan öka prestandan i diagnostiken genom att tidigt få en uppfattning om det rör sig om en SCID med eller utan fungerande B-celler [31] För att finna fall med SCID är det dock primärt T-cellsmarkören TREC man mäter och det kan göras på olika sätt, antingen med realtids Polymerase chain reaction (rtPCR), [32] eller med en fluorometrisk metod som bygger på konventionell PCR-teknik [25, 33-35]. I Sverige har man under tre år (2013–2016) gjort en pilotstudie där totalt 89 462 barn undersöktes. I denna forskningsstudie mätte man både TREC och KREC med rtPCR [5, 36]. I studien sattes gränsen för TREC och KREC ganska högt eftersom det saknades stora prospektiva studier där man använt både TREC och KREC i kombination. Andelen barn som återkallades på grund av ett TREC-fynd var 0,03 procent (25/89 462) och PPV 8 procent (2/25) [5, 36]. Andelen återkallade barn i pilotstudien är jämförbar med de man tidigare sett i publicerade studier från Wisconsin (0,07 %) [32] respektive Kalifornien (0,09 %) [27] där man bara letat efter låga TREC. Ser man på siffrorna för ett flertal delstater i USA så varierar PPV för SCID stort, och för Kalifornien och Wisconsin är PPV 11 respektive 3,7 procent, då är det baserat på barn där man utfört flödescytometri vilket är färre barn än de som man tagit ett

uppföljande filtrerpappersprov på [35]. Inga kända fall av SCID har i dessa screeningprogram missats. En stor del av falskt larmade barn i de publicerade studierna består av för tidigt födda barn (före vecka 37). Vilken analysmetod av TREC som skulle användas i ett rutinsammanhang är ännu inte bestämt.

Vid positivt utfall av TREC-analysen repeteras först analys av TREC på andra ”cirklar” på det ursprungliga filtrerpappersprovet. Om även den upprepade analysen utfaller positivt meddelas det positiva resultatet till ett centrum med specialistkompetens avseende barn med medfödda immunbrister som 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 ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symtom för att screening ska vara aktuellt. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt

Vid bedömning av behandlingsresultaten vid SCID bör beaktas att sjukdomen obehandlad leder till döden före 2 år hos i princip alla patienter. Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är den enda allmänt tillgängliga botande behandlingen av SCID. Vid den ovanliga SCID-typen ADA-brist kan ersättningsbehandling med dagliga injektioner av ADA kontrollera symtomen, men botar inte sjukdomen. För vissa typer av SCID pågår studier av genterapi som alternativt botande behandling i fall där HSCT inte är möjligt. I ytterst enstaka fall beror avsaknaden av T-celler på att barnet inte har någon tymus (bräss) där T-cellerna normalt bildas och då är behandlingen en tymustransplantation.

HSCT görs snarast möjligt efter diagnosen av SCID. I väntan på HSCT skyddas barnet från infektionskällor, ges understödjande behandling med immunglobulin och förebyggande behandling med antibiotika och svampmedel.

Vid HSCT av personer med SCID överförs hematopoetiska stamceller från en annan person till patienten. Det är av betydelse för att transplantationen ska vara framgångsrik 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 också möjligheter att använda syskon eller föräldrar som är till hälften HLA-identiska, så kallade haploidentiska, som donatorer, men det kräver en modifierad behandling 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 fås från givarens benmärg, blod eller från navelsträngsblod som sparats i biobanker. Beroende på bland annat diagnos och typ av givare ges behandling av varierande intensitet inför och efter transplantationen med olika kombinationer av cellgifter och immunhämmande medel. Detta gör patienten mycket infektionskänslig tills dess att de nya stamcellerna har fått fäste, vilket kan ta veckor till månader. Detta innebär att patienten måste hållas isolerad under lång tid före, under och efter transplantationen.

Den första stamcellstransplantationen vid SCID gjordes år 1968 [37]. Sammantaget är HSCT en behandling med bra resultat vid behandling av SCID. I stora retrospektiva studier är överlevnaden efter stamcellstransplantation i hela gruppen SCID ungefär 75 procent [38-40]. Dessa studier representerar transplantationer gjorda under tidsperioden 1968–2009 och resultaten har märkbart förbättrats under och efter denna tidsperiod. I dag har man också mycket goda resultat även om givaren inte är HLA-identisk [41]. De vanligaste allvarliga komplikationerna på kort sikt är infektioner, GVHD (graft versus host disease) och avstötning av transplantatet som alla kan vara livshotande. Barnen fortsätter att vara infektionskänsliga en period efter transplantationen på grund av att det tar tid innan stamcellerna är etablerade och ger full effekt samt också till följd av de behandlingar som ges för att förhindra avstötningsreaktioner. Den vanligaste komplikationen som leder till döden är infektioner. Exempel på vanliga långtidskomplikationer är kronisk GVHD, autoimmunitet, kroniska infektioner med virus och svamp och frekventa bakteriella infektioner, men även långtidskomplikationer av icke-immunologisk karaktär har beskrivits som till exempel tillväxthämning, utvecklingsförsening och ADHD [39, 42].

Randomiserade studier av hur olika tillvägagångssätt vid HSCT vid SCID påverkar behandlingsresultaten saknas. Kunskapen om faktorer som påverkar behandlingsresultaten baseras framför allt på retrospektiva studier. Eftersom SCID är ett ovanligt tillstånd ingår förmodligen ett antal patienter i flera av de tillgängliga studierna, varför de inte kan sägas vara helt oberoende av varandra. Resultaten från studierna är överlag samstämmiga, och de faktorer som har identifierats som avgörande för överlevnaden och förekomsten av allvarliga komplikationer är typ av donator, typ av SCID, ålder vid transplantation och förekomst av infektioner före eller vid transplantationen. De studier som identifierats beskrivs nedan.

European Society for Immunodeficiencies (ESID) har ett register där cirka 1 500 patienter ingår som genomgått HSCT i Europa sedan 1968. Ett flertal retrospektiva studier av resultaten av HSCT vid SCID baserade på registret har publicerats. I den senaste publikationen från registret av Gennery och medarbetare från 2010 [43] studerades 699 personer med SCID som genomgick HSCT mellan åren 1968 och 2005. När det gäller överlevnad identifierades årtal för HSCT, donatortyp (HLA-identisk vs. icke HLA-identisk), typ av SCID (B- vs. B+), ålder vid transplantation och förekomst av infektioner som faktorer med signifikant påverkan. Vid HSCT efter 1995 var 5-årsöverlevnaden i hela gruppen 70 procent jämfört med 56 procent vid HSCT före 1995. Användandet av en HLA-identisk donator resulterade i 84 procent 10-årsöverlevnad, att jämföra med 54–66 procent vid transplantationer med icke HLA-identisk donator. HSCT före 6 månaders ålder gav en 10-årsöverlevnad på 68 procent totalt jämfört med 59 procent vid 6–11 månader och 51 procent för >12 månader. Treårsöverlevnaden för 25 patienter med SCID som transplanterats under åren 2000–2005 med en besläktad HLA-identisk donator var 90 procent och 69 procent för de 46 patienter som transplanterats med en icke besläktad HLA-matchad donator.

I en tidigare publikation av Antoine och medarbetare år 2003 [38] utgående från samma register, rapporterades att i gruppen av 92 patienter

som genomgått HSCT med en HLA-identisk donator under perioden 1968–1999 var överlevnaden 85 procent om HSCT gjordes före 6 månaders ålder, 73 procent mellan 6–11 månaders ålder och 53 procent vid mer än 12 månaders ålder.

Pai och medarbetare publicerade år 2014 en retrospektiv studie av 240 barn med SCID som transplanterades i USA mellan 2000–2009 [40]. I hela gruppen var 5-årsöverlevnaden 77 procent, och de faktorer som påverkade överlevnaden var typ av donator, ålder vid HSCT, symtom i form av infektion före eller vid HSCT och typ av förbehandling. De starkaste faktorerna för överlevnad var ålder vid HSCT och infektionsstatus. Barn som transplanterades före 3,5 månaders ålder och som var utan infektioner vid transplantationstillfället hade en 5-årsöverlevnad på 94 procent. Hos barn som var äldre än 3,5 månader var överlevnaden 90 procent om de var infektionsfria och 50 procent om de hade en infektion vid transplantationen.

I en retrospektiv studie av Brown och medarbetare från 2011 [44] jämfördes behandlingsresultaten hos barn med SCID i familjer där fler än en familjemedlem (vanligen ett äldre syskon) tidigare fått en SCID-diagnos (indexfall). De 60 barn hos vilka en möjlig diagnos var känd före eller vid födelsen, på grund av att en tidigare familjemedlem hade diagnosen, diagnosticerades inom 0–29 dagar efter födelsen. Hos de 48 indexfallen i familjerna var medianåldern vid diagnos 143 dagar. Bland indexfallen dog 17/48 barn (35 %) redan före HSCT jämfört med 1/60 (1,8 %) av de senare syskonen. Av de 31 indexfall som behandlades med HSCT var överlevnaden 61 procent att jämföra med överlevnaden hos de senare syskonen som var 91,5 procent. Den totala överlevnaden i syskongruppen var 90 procent jämfört med 40 procent hos indexfallen, vilket av författarna i första hand tolkades vara orsakat av att den tidiga diagnosen möjliggjorde att barnen kunde skyddas från infektioner och genomgå en tidig HSCT [44].

På liknande sätt studerade Myers och medarbetare [45] utfallet av 117 konsekutiva stamcellstransplantationer på grund av SCID vid ett center, och jämförde utfallet hos 21 barn som transplanterades före 28 dagars ålder med 95 barn som transplanterades efter 28 dagars ålder. När studien gjordes levde 20/21 (95 %) av de tidigt transplanterade barnen jämfört med 71/96 (74 %) av de sent transplanterade. Man såg också att de tidigt transplanterade patienterna hade en bättre immunologisk funktion efter HSCT jämfört med de sent transplanterade.

De flesta uppföljningsstudier av HSCT vid SCID har fokuserat på allvarliga utfall som överlevnad och på immunologisk funktion, men det finns några bredare kliniska långtidsuppföljningar. Studierna tillåter inte att man särskiljer vad som är sena komplikationer till behandlingen och vad som är symtom från grundsjukdomen som inte botats av transplantationen.

Railey och medarbetare [46] följde 111 patienter med SCID som överlevt efter HSCT, 86 procent av dessa uppfattades av sig själva och sin familj som friska. De senaste två åren rapporterade 36 procent av patienterna att de inte haft några hälsoproblem. De vanligaste problemen som rapporterades var kvarstående behov av immunglobulinbehandling (58 %), förebyggande antibiotikabehandling (27 %), hudutslag (25 %), ADHD (21%), återkommande infektioner (5–20 %), astma (14 %), diarré (14 %),

tillväxthämning (12 %), vårtor (12 %) och utvecklingsförsening (10 %). Generellt hade patienter som transplanterats före 3,5 månaders ålder färre långtidskomplikationer än de som transplanterats vid >3,5 månader.

I en artikel av Neven och medarbetare från 2009 [42] beskrivs en retrospektiv långtidsuppföljning av 90 patienter med SCID som alla levde två år efter HSCT. Medianuppföljningstiden var 14 år. Ungefär hälften av patienterna (52 %) saknade kliniska problem under uppföljningstiden. Hos de 43 patienter (48 %) som hade sena komplikationer dog 8 patienter (9 %) 2,5–11 år efter transplantationen. De vanligaste kliniska problemen var HPV-orsakade vårtor (25 %), behov av näringstillskott (20 %), tillväxthämning (18 %), autoimmuna sjukdomar (13 %), infektioner (12 %) och persisterande GVHD.

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen. Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

Vi har inte kunnat identifiera någon randomiserad studie av nyföddhetsscreening för SCID och sådana torde vara närmast omöjliga att göra. Detta beror på det allvarliga sjukdomsförloppet och att det lilla antalet fall. Effekten av en screening för SCID måste därmed bedömas utifrån observationsdata från ofta få fall.

Kunskap kring hur tidig upptäckt påverkar dödlighet och sjuklighet vid SCID, baseras till stor del på studier av patienter där tidigare förekomst av sjukdom i familjen har möjliggjort diagnos före eller i anslutning till födelsen. Som redovisats under punkt 5 visar dessa studier 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 infektionsfrihet före och under HSCT.

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

I den största tillgängliga studien av nyföddhetsscreening för SCID av Kwan och medarbetare från 2014 [35], beskrivs resultaten från screening av drygt tre miljoner nyfödda under perioden 2008–2013 i 11 olika screeningprogram i USA. Studier som är baserade på flera av dessa screeningprogram finns även rapporterade separat, men kan då inte anses vara oberoende från den stora studien. Analys av TREC gjordes för att identifiera barn med klassisk SCID, ”leaky SCID” och Omenns syndrom. Totalt identifierades 52 barn, varav 42 hade klassisk SCID, 9 ”leaky SCID” och 1 barn hade Omenns syndrom. Inga falskt negativa prov identifierades under studietiden. De identifierade barnen skyddades från exposition för

infektioner och vaccination med levande vaccin och fick profylaktisk antibiotikabehandling och immunglobuliner fram till genomförd immunkorrigerande behandling. Flertalet behandlades med HSCT och några fick genterapi eller enzymbehandling. Tre av de 52 patienterna dog före behandlingen på grund av perinatala komplikationer. Av de 49 patienterna som genomgick behandlingen levde 45 (92 %) vid studiens slut.

Navajoindianer i USA har på grund av en founder-effekt en mycket hög förekomst av SCID orsakat av mutationer i Artemis (*DCLRE1C*). Vid screening av 7 900 nyfödda under 2012–2014 identifierades 4 barn med SCID innan de fått kliniska symtom, och dessa barn genomgick HSCT vid 1–3 månaders ålder [13].

Dvorak och medarbetare [24] visar i en mindre prospektiv studie av 50 barn med SCID, att medianåldern för HSCT hos barn som identifieras via screening var 67 dagar, att jämföra med 214 dagar för de som identifierats på grund av kliniska symtom. Studien är pågående och det är för tidigt att göra jämförelser av behandlingsresultaten mellan grupperna.

I Stockholm screenades strax under 90 000 nyfödda barn under en treårsperiod (2013–2016) för SCID genom att mäta TREC och KREC på provet från nyföddhetsscreeningen [5, 36]. Fem barn med primär immunbrist identifierades av TREC, varav två hade SCID, ett ataxia telangiectasia och två okända defekter. Inget barn med SCID missades så vitt man vet. Då det rör sig om bara två barn med SCID med idag kort uppföljningstid kan någon mer utförlig analys av behandlingsresultaten inte göras men båda barnen har genomgått HSCT med gott resultat vid senaste uppföljningen i studien. De övriga tre barnen behandlades med immunglobuliner.

I en handfull mindre studier beskrivs screening av olika populationer där man inte har identifierat något barn med SCID, sannolikt på grund av att antalet screenade barn var lågt. Gemensamt för studierna är att inga falskt negativa fall rapporterades från sjukvården, det vill säga sensitiviteten i metoden verkar vara 100 procent, vilket är en viktig observation [47, 48].

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

Om screening för SCID rekommenderas kommer det att ske som en del av nyföddhetsscreeningen. Föräldrarna är ställföreträdare för barnet och tar beslut om provtagning eller inte. Följsamheten till dagens nyföddhetsscreening är mycket hög och det tas prov på nästan alla nyfödda barn. Information om nyföddhetsscreeningen och de ingående sjukdomarna ges på alla mödravårdscentraler i landet. Familjerna får dessutom information om nyföddhetscreeningen samband med att provet tas.

I pilotstudien i Stockholm gavs skriftlig information om studien samtidigt som man informerade om den övriga nyföddhetsscreeningen. Deltagandet påverkades inte.

8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Det ska finnas allmänt accepterade riktlinjer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks av screeningprogrammet. Åtgärderna måste accepteras av de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

Föräldrarna är ställföreträdare för barnet. Vid positivt utfall av TREC analysen i flitrerpappersprovet meddelas det positiva resultatet till ett centrum med specialistkompetens avseende barn med medfödda immunbrister. Barnets födelseort avgör vilket center som kontaktas. Familjerna kontaktas av respektive center och barnen återkallas till sjukhus för klinisk kontroll, ny provtagning och information till föräldrarna. Den kliniska bedömningen, eventuell prematuritet, annan samsjuklighet och graden av avvikelse av TREC-värdet påverkar den fortsatta handläggningen.

Barn med mycket låga TREC-värden som har stor sannolikhet för SCID isoleras och ges 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 om till exempel kontakt med syskon i förskoleåldern kan undvikas. Vid mycket låga eller omätbara TREC avbryts amningen för att undvika att infektion med till exempel cytomegalovirus överförs från mamman via bröstmjölken. För prematurfödda barn med måttligt avvikande TREC-värden kan i första hand PKU-provet tas om när barnet nått motsvarande 40 graviditetsveckors ålder eller 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 ny analys.

All vidare utredning och diagnostik sker vid det kliniska centrum med specialistkompetens avseende barn med medfödda immunbrister dit barnet hänvisats. 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 nya blodprover för fördjupad diagnostik med funktionella analyser av lymfocyterna vid den utredande kliniken. Oftast görs också en

mutationsbestämning riktad mot gener med känd koppling till immunbristsjukdomarna. 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 transplantationsenhet med erfarenhet av HSCT hos barn med medfödda immunbrister för omedelbar utredning inför transplantation.

9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

De huvudsakliga positiva effekterna av screening med TREC beskrivs i Kapitel 6 och kan sammanfattas med att tidig upptäckt leder till minskad dödlighet och sjuklighet vid SCID genom att möjliggöra tidigt botande behandling med HSCT i en presymtomatisk fas.

En faktor som är viktig att beakta är det planerade införandet av allmän rotavirusvaccination, vilket är ett levande vaccin där den första vaccinationen ska ges vid 6 till 12 veckors ålder. Vid denna ålder är många barn med SCID fortfarande odiagnostiserade, och i den presymtomatiska fasen. En vaccination kan hos ett barn med SCID leda till en svår tarminfektion som i sig kan vara livshotande. Infektionen kan också försena och kraftigt försämra förutsättningarna för en HSCT [20, 21]. Även vaccination av barn mot tuberkulos med BCG som idag görs i vissa riskgrupper är farlig för de med SCID.

En viktig del i omhändertagandet är att i görligaste mån undvika att barnet blir infekterat innan HSCT. Detta innebär bland annat isolering i olika utsträckning. Också efter en HSCT sker en isolering till dess att transplantatet tagit och ger den effekt det ska. Sammantaget kan isoleringsperioden bli lång vilket kan påverka familjesituationen med till exempel syskon.

Screening för SCID, liksom screening för andra mycket ovanliga sjukdomar, innebär provtagning av många friska barn, med de obehag och risker som det innebär för barn och föräldrar, för att identifiera ett mycket litet antal sjuka barn. I och med att TREC-analysen görs på samma provmaterial som den befintliga nyföddhetsscreeningen skulle introducerande av SCID-screening inte innebära något ytterligare moment som ökar obehag och risker vid provtagning.

Ett annat problem som screening för SCID delar med existerande nyföddhetsscreening är förekomsten av falskt positiva resultat som föranleder att man kallar in friska barn för ytterligare provtagning. Detta orsakar, förutom obehag för barnet, praktiska problem och kostnader, oro och stress hos föräldrarna som kan kvarstå långt efter att barnet har förklarats friskt. Detta har studerats för en rad andra screeningprogram, framför allt för screening för metabola sjukdomar och cystisk fibros [49, 50]. Resultaten, som sannolikt är överförbara till SCID-screening, visar att friska barn som

har återkallats på grund av ett falskt positivt screeningtest har ett ökat antal sjukvårdskontakter och en ökad stressexposition [49]. Dessa negativa konsekvenser av screening kan reduceras med hjälp av tydlig kommunikation och information i samband med uppföljningen. Antalet falskt positiva resultat varierar mycket med PPV-värden på mellan 0,8–11,2 procent bara i de olika amerikanska screeningprogrammen [35]. Avgörande för PPV är testmetod samt vilka gränsnivåer för TREC och algoritmer som används för återkallande. Det är av stor vikt att försöka höja PPV för att minimera de negativa konsekvenserna av falska positiva resultat [9]. Risken för falskt positiva test är högre bland för tidigast födda barn (före vecka 37). I den pilotstudie som gjorts i Stockholm och som omfattade strax under 90 000 barn, återkallades 25 barn på grund av positivt utfall i TREC och två av dessa hade SCID. I denna studie var därmed PPV för SCID 8 procent. Om detta också skulle vara fallet i en rutinmässig nationell screening skulle alltså drygt 20 barn per år återkallas för provtagning utan att de har sjukdom. I studien identifierade TREC-analysen ytterligare 3 barn med immundefekter som inte var SCID. Dessa barn fick behandling men immunglobuliner.

Ordförklaringar

Autosomalt recessiva sjukdomar: De flesta sjukdomsanlag är *recessiva* och det räcker vanligen inte med man har ett sådant anlag för att sjukdomen ska utvecklas. Man måste ärva anlaget från båda föräldrarna för att sjukdomen ska visa sig. I de flesta fall är föräldrarna friska bärare av sjukdomsanlaget till dessa sjukdomar. Varje barn löper då 25 procents risk av få anlaget i dubbel uppsättning och därmed utveckla sjukdomen,
Hematopoetiska stamceller: Ursprungsceller i benmärgen som ger upphov till olika blodceller.
Founder effect: Bristfällig genetisk variation som uppstår när ett fåtal individer är grunden för en hel befolkningsgrupp.
Haploidentisk donator: Person vars uppsättning av uppsättning av humant leukocytantigen (HLA) är till hälften är likt patients. Sådana personer kan vara patientens förälder, syskon eller barn.
HLA: humant leukocytantigen.
Hypomorf mutation; En mutation som ger en funktionspåverkan som inte är total. En del av funktionen kan därför finnas kvar.
Lymfopeni: För få vita blodkroppar i blodbanan.
Neonatolog; barnläkare med speciell inriktning på nyfödda barn
Trombocytopeni: för få trombocyter (blodplättar) i blodbanan
Positivt prediktivt värde (PPV): Andelen av de med positivt test som verkligen har tillståndet.
Prospektiv: Tidsmässigt framåtblickande, studie som går framåt i tiden, det vill säga man börjar samla in data om varje deltagare vid den tidpunkt han eller hon tas in i undersökningen.
Randomisering: Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringen har dessutom förutsättningar att fördela okända störfaktorer (confounders) lika mellan grupperna samt göra grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader.
Retrospektiv Tidsmässigt bakåtblickande, studie som studerar redan inträffade händelser. Data samlas ofta från journaler, ur register, etc.
Screening: Systematisk undersökning av hela eller en definierad del av befolkningen med avsikt att sålla fram dem som har en viss sjukdom eller tillstånd**.**
Sensitivitet: Känslighet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat (a/a+c (se tabell nedan))
Specificitet: Träffsäkerhet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat) (d/b+d) (se tabell nedan))

	Positiv (sjukdom förekommer)	**Negativ (sjukdom förekommer inte)**	**Summa**
Testresultat positivt	sant positiv (a)	falskt positiv (b)	alla positiva testresultat (a + b)
Testresultat negativt	falskt negativ (c)	sant negativ (d)	alla negativa testresultat (c + d)
Summa	a + c	b + d	a + b + c + d

Referenser

1. Therrell, BL, Padilla, CD, Loeber, JG, Kneisser, I, Saadallah, A, Borrajo, GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol. 2015; 39(3):171-87.
2. Picard, C, Al-Herz, W, Bousfiha, A, Casanova, JL, Chatila, T, Conley, ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. 2015; 35(8):696-726.
3. Fasth, A. Svår kombinerad immunbrist. Socialstyrelsen. 2016; http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/svarkombineradimmunbrist.
4. Hassan, A, Booth, C, Brightwell, A, Allwood, Z, Veys, P, Rao, K, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. Blood. 2012; 120(17):3615-24; quiz 26.
5. Zetterström, RH, Barbaro, M, Ohlsson, A, Borte, S, Jonsson, S, Winiarski, J, et al. Newborn Screening for Primary Immune Deficiencies with a TREC/KREC/ACTB TriplexAssay—A Three-Year Pilot Study in Sweden. Int J Neonatal Screen. 2017; 3(2(1;):doi:10.3390/ijns3020011.
6. Chien, YH, Chiang, SC, Chang, KL, Yu, HH, Lee, WI, Tsai, LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2015; 114(1):12-6.
7. 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. European journal of pediatrics. 2015; 174(9):1183-8.
8. Somech, R, Lev, A, Simon, AJ, Korn, D, Garty, BZ, Amariglio, N, et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2013; 15(8):404-9.
9. 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):416-30.
10. Yee, A, De Ravin, SS, Elliott, E, Ziegler, JB. Severe combined immunodeficiency: a national surveillance study. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2008; 19(4):298-302.
11. Jilkina, O, Thompson, JR, Kwan, L, Van Caeseele, P, Rockman-Greenberg, C, Schroeder, ML. Retrospective TREC testing of newborns with Severe Combined Immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. Molecular genetics and metabolism reports. 2014; 1:324-33.
12. Rozmus, J, Junker, A, Thibodeau, ML, Grenier, D, Turvey, SE, Yacoub, W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in

Canadian children: a national surveillance study. J Clin Immunol. 2013; 33(8):1310-6.
13. Kwan, A, Hu, D, Song, M, Gomes, H, Brown, DR, Bourque, T, et al. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2015; 158(1):29-34.
14. Villa, A, Notarangelo, LD, Roifman, CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008; 122(6):1082-6.
15. Stephan, JL, Vlekova, V, Le Deist, F, Blanche, S, Donadieu, J, De Saint-Basile, G, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. The Journal of pediatrics. 1993; 123(4):564-72.
16. 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. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014; 133(4):1134-41.
17. Roxo-Junior, P, Silva, J, Andrea, M, Oliveira, L, Ramalho, F, Bezerra, T, et al. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency. Italian journal of pediatrics. 2013; 39:54.
18. Sarmiento, JD, Villada, F, Orrego, JC, Franco, JL, Trujillo-Vargas, CM. Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies. Vaccine. 2016; 34(13):1611-6.
19. Bakare, N, Menschik, D, Tiernan, R, Hua, W, Martin, D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Vaccine. 2010; 28(40):6609-12.
20. Patel, NC, Hertel, PM, Estes, MK, de la Morena, M, Petru, AM, Noroski, LM, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. The New England journal of medicine. 2010; 362(4):314-9.
21. Kaplon, J, Cros, G, Ambert-Balay, K, Leruez-Ville, M, Chomton, M, Fremy, C, et al. Rotavirus vaccine virus shedding, viremia and clearance in infants with severe combined immune deficiency. The Pediatric infectious disease journal. 2015; 34(3):326-8.
22. Chan, K, Puck, JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005; 115(2):391-8.
23. Hague, RA, Rassam, S, Morgan, G, Cant, AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. Archives of disease in childhood. 1994; 70(4):260-3.
24. Dvorak, CC, Cowan, MJ, Logan, BR, Notarangelo, LD, Griffith, LM, Puck, JM, et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. J Clin Immunol. 2013; 33(7):1156-64.
25. Adams, SP, Rashid, S, Premachandra, T, Harvey, K, Ifederu, A, Wilson, MC, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using

a duplex TREC screening assay. J Clin Immunol. 2014; 34(3):323-30.
26. Bausch-Jurken, MT, Verbsky, JW, Routes, JM. Newborn screenig or severe combined immunodeficiency - A history of the TREC assay. Int J Neonat Screen. 2017; 3 (14):doi:10.3390/ijns3020014.
27. Kwan, A, Church, JA, Cowan, MJ, Agarwal, R, Kapoor, N, Kohn, DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. The Journal of allergy and clinical immunology. 2013; 132(1):140-50.
28. Chien, Y-H, Yu, H-H, Lee, N-C, Ho, H-C, Kao, S-M, lLu, M-Y, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan. Int J Neonat Screen. 2017; 3(16):doi:10.3390/ijns3030016.
29. Dorsey, M, Puck, J. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in the US: Current status and appoach to management. Int J Neonat Screen. 2017; 3(15):doi:10.3390/ijns3020015.
30. Nakagawa, N, Imai, K, Kanegane, H, Sato, H, Yamada, M, Kondoh, K, et al. Quantification of kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011; 128(1):223-5 e2.
31. Borte, S, Von Döbeln, U, Fasth, A, Wang, N, Janzi, M, Winiarski, J, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. Blood. 2012; 119(11):2552-5.
32. Verbsky, JW, Baker, MW, Grossman, WJ, Hintermeyer, M, Dasu, T, Bonacci, B, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). J Clin Immunol. 2012; 32(1):82-8.
33. 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 (Orlando, Fla). 2017; 180:106-10.
34. Rechavi, E, Lev, A, Saraf-Levy, T, Etzioni, A, Almashanu, S, Somech, R. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Israel. Int J Neonat Screen. 2017; 3(13):dio:10.3390/ijns3020013.
35. Kwan, A, Abraham, RS, Currier, R, Brower, A, Andruszewski, K, Abbott, JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. Jama. 2014; 312(7):729-38.
36. 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. J Clin Immunol. 2017; 37(1):51-60.
37. Gatti, RA, Meuwissen, HJ, Allen, HD, Hong, R, Good, RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet. 1968; 2(7583):1366-9.

38. Antoine, C, Muller, S, Cant, A, Cavazzana-Calvo, M, Veys, P, Vossen, J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. Lancet. 2003; 361(9357):553-60.
39. Buckley, RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. Immunologic research. 2011; 49(1-3):25-43.
40. Pai, SY, Logan, BR, Griffith, LM, Buckley, RH, Parrott, RE, Dvorak, CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. The New England journal of medicine. 2014; 371(5):434-46.
41. Shah, RM, Elfeky, R, Nademi, Z, Qasim, W, Amrolia, P, Chiesa, R, et al. T-cell receptor alphabeta+ and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2017.
42. Neven, B, Leroy, S, Decaluwe, H, Le Deist, F, Picard, C, Moshous, D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. Blood. 2009; 113(17):4114-24.
43. Gennery, AR, Slatter, MA, Grandin, L, Taupin, P, Cant, AJ, Veys, P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? The Journal of allergy and clinical immunology. 2010; 126(3):602-10.e1-11.
44. Brown, L, Xu-Bayford, J, Allwood, Z, Slatter, M, Cant, A, Davies, EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. Blood. 2011; 117(11):3243-6.
45. Myers, LA, Patel, DD, Puck, JM, Buckley, RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. Blood. 2002; 99(3):872-8.
46. Railey, MD, Lokhnygina, Y, Buckley, RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. The Journal of pediatrics. 2009; 155(6):834-40.e1.
47. de Felipe, B, Olbrich, P, Lucenas, JM, Delgado-Pecellin, C, Pavon-Delgado, A, Marquez, J, et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2016; 27(1):70-7.
48. Kanegae, MP, Barreiros, LA, Mazzucchelli, JT, Hadachi, SM, de Figueiredo Ferreira Guilhoto, LM, Acquesta, AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. Jornal de pediatria. 2016; 92(4):374-80.
49. Hewlett, J, Waisbren, SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices

in newborn screening. Journal of inherited metabolic disease. 2006; 29(5):677-82.
50. DeLuca, JM, Kearney, MH, Norton, SA, Arnold, GL. Parents' experiences of expanded newborn screening evaluations. Pediatrics. 2011; 128(1):53-61.

Tabell 1. Sammanfattning av epidemiologi, naturalförlopp, test, behandling, effekt och åtgärder vid positivt test för screening för SCID.

1. Epidemiologi antal screening-upptäckta nyfödda/år Omkring 120 000 nyfödda per år	2. Naturalförlopp	4. Test	5. Behandling	6. Effekt screening	8. Åtgärder vid positivt test
2 av 89 462 barn i 3 års pilot i Stockholm	Symtomdebut vid 1–3 månaders ålder med infektioner, diarré, hudutslag samt dålig tillväxt. Blir oftast under det första levnadsåret gradvis allt mer infekterade och får till slut kroniska virus- och svampinfektioner. Obehandlade dör alla barn före 2 år ålder till följd av infektioner och komplikationer till dessa. Infektionerna ofta relativt symtomlösa då immunförsvaret inte fungerar. Risk vid vaccination med levande vaccin (BCG och Rotavirus).	RT-qPCR. T-cell receptor excision circle (TREC) PPV för SCID (TREC) i Stockholms pilotstudie av 89 462 nyfödda barn 8 % falskt positiva vanligt hos prematura barn, och barn till mödrar som behandlas med immunosuppression – dessa återgår spontant till normalvärden. Generellt låga TREC värden, dock oftast inte patologiska, hos barn med trisomi 21 Sensitiviteten rapporteras vara 100 % i ide flesta studier	Hematopoetisk stamcellstrans-plantation är botande Genterapi i enstaka fall Enzymbehandling vid vissa tillstånd	Undviker/minskar sjukdomsrelaterad död och symptom. Bra prognos om tidig transplantation med bra HLA match – detta är dock inte alltid möjligt. Idag bättre resultat också med icke HLA-identisk givare.	Nytt filtrepapper sprov Klinisk kontroll Ny analys av TREC och lymfocyt-antal Riktad diagnostik mot kända SCID-gener

Litteratursökning

Litteratursökningen gjordes I Pubmed, Embase och Cochrane Library. totalt identifierades 2 348 abstrakt och av dessa bedömdes 38 vara relevanta för något av de avsnitt som ingår i underlaget. Ytterligare 11 artiklar identifierades av experterna.
Sökstrategierna som använts i respektive databas redovisas nedan.

PubMed via NLM 05 April 2017

Title: SCID Severe Combined Immunodeficiency

Search terms	Items found
Population: SCID "Severe Combined Immunodeficiency"	
"Severe Combined Immunodeficiency"[Mesh]	3641
Limits:	
(animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	
Combined sets	
1 NOT 2	3314
4 AND 3	2542
Population: SCID "Severe Combined Immunodeficiency"	
"Severe Combined Immunodeficiency"[Mesh]	3641
scid[Title/Abstract] OR severe combined immunodeficienc*[Title/Abstract] OR severe combined immune deficienc*[Title/Abstract] OR severe combined immunologic deficienc*[Title/Abstract] OR bare lymphocyte syndrome*[Title/Abstract] OR omenn syndrome*[Title/Abstract] OR omenn's syndrome* [Title/Abstract] OR familial reticuloendothelios*[Title/Abstract] OR scid[Other Term] OR severe combined immunodeficienc*[Other Term] OR severe combined immune deficienc*[Other Term] OR severe combined immunologic deficienc*[Other Term] OR bare lymphocyte syndrome*[Other Term] OR omenn syndrome* [Other Term] OR omenn's syndrome*[Other Term] OR familial reticuloendothelios*[Other Term]	19070
6 OR 7	20726
Intervention: Screening	
"Mass Screening"[Mesh] OR "Neonatal Screening"[Mesh]	110723
((newborn*[Title/Abstract] OR new born*[Title/Abstract] OR neonatal*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract]) AND (screen*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR diagnos*[Title/Abstract])) OR ((newborn*[Other Term] OR new born*[Other Term] OR neonatal*[Other Term] OR infant*[Other Term]) AND (screen*[Other Term] OR detect*[Other Term] OR diagnos*[Other Term]))	129424
9 OR 10	230633
Limits:	
(animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	
Combined sets	
8 AND 11	654
14 NOT 12	609
15 AND 13	565
5 OR 16	2877

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Embase via Elsevier 06 April 2017

Title: SCID Severe Combined Immunodeficiency

Search terms		Items found
Population: SCID "Severe Combined Immunodeficiency"		
1.	'severe combined immunodeficiency'/exp	3900
2.	scid:ab,ti OR (severe NEXT/2 combined NEXT/2 immunodeficienc*):ab,ti OR (severe NEXT/2 combined NEXT/2 immune NEXT/2 deficienc*):ab,ti OR (severe NEXT/2 combined NEXT/2 immunologic NEXT/2 deficienc*):ab,ti OR (bare NEXT/2 lymphocyte NEXT/2 syndrome*):ab,ti OR (omenn NEXT/2 syndrome*):ab,ti OR (omenns NEXT/2 syndrome*):ab,ti OR (familial NEXT/2 reticuloendothelios*):ab,ti	29278
3.	1 OR 2	30114
Intervention: Screening		
4.	'mass screening'/de OR 'newborn screening'/exp	66599
5.	(neonatal NEAR/7 (screen* OR diagnos*)):ab,ti OR (newborn NEAR/7 (screen* OR diagnos*)):ab,ti OR ("new born" NEAR/7 (screen* OR diagnos*)):ab,ti OR (infant* NEAR/7 (screen* OR diagnos*)):ab,ti OR (early NEXT/2 (diagnos* OR detect*)):ab,ti	205222
6.	4 OR 5	257854
Limits:		
7.	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
8.	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim	
Combined sets		
9.	3 AND 6	748
10.	9 NOT 7	732
11.	10 AND 8	324

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 05 April 2017 (CDSR, DARE & CENTRAL)

Title: SCID

Search terms		Items found
Population: SCID Severe Combined Immunodeficiency		
12.	[mh "severe combined immunodeficiency"]	6
13.	scid or "severe combined immunodeficiency" or "severe combined immunodeficiencies" or "severe combined immune deficiency" or "severe combined immune deficiencies" or "severe combined immunologic deficiency" or "severe combined immunologic deficiencies" or "bare lymphocyte syndrome" or "bare lymphocyte syndromes" or "omenn syndrome" or "omenn syndromes" or "omenn's syndrome" or "omenn's syndromes" or "familial reticuloendotheliosis" or "familial reticuloendothelioses":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	347
14.	1 OR 2	347
Combined sets		
15.		CDSR/0 DARE/0 Central/342 CRM/1 HTA/2 EED/2

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase
CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments