

Nyfødtscreening- nye kandidater?

- Arvid Heiberg
- Seksjon for klinisk genetikk
- OUS-RH.
- 10.10 2017

Disclosures

- Jeg har deltatt i symposier/møter innen og utenlands arrangert/sponset av Actelion, Biomarin Europe, Sanofi Genzyme, Shire HTC og Alexion.
- Ingen honorarer.

Wilson-Jungner kriterier for screening- (også kalt WHO –kriterier- 1968)

1. Viktig helseproblem
2. Akseptert behandling
3. Diagnose- og behandlingsfasiliteter tilgjengelig
4. Latent eller tidlig symptomatisk stadium
5. Egnert test
6. Akseptabel for befolkningen
7. Naturlige forløp kjent og forstått
8. Enighet om hvem som skal få behandling
9. Kostnader ved oppsporing og behandling skal være rimelig
10. Kontinuerlig- ikke engangsprosjekt.

Hovedkriterier

- Sykdommens alvorlighetsgrad
- Effektiv behandling
- Tidlig behandling viktig
- Ikke klinisk erkjennbar uten undersøkelse
- Testen ha høy spesifisitet og sensitivitet – «falske» positive må raskt avklares, fortrinnsvis uten tilbakekalling av barnet

Nye kandidater

- Viktig at de som inkluderes ikke bare forsvarer sitt kandidatur, men også lar seg gjennomføre innen det valgte system som er løpende.
- Andres erfaringer
- Hyppighet
- Få pas. som må følges uten å kunne avgjøre om syke eller ikke
- Referansegruppe burde avgjøre dette, men metodevurdering ved Kunnskapssenteret- Tid.

Økende kompleksitet av behandlingen

- Benmargstransplantasjon ved SCID
- Levertransplantasjon ved flere metabolske sykdommer
- Enzymerstatningsterapi
- Genterapi
- NB: Forskjell på eksperimentell og etablert behandling.

Har sjeldne sykdommer lik rett til behandling?

- En del av forskningen på sjeldne sykdommer er kommersielt drevet- Meget dyr behandling- langt over vanlig behandlingstkostnader.
- Livslang behandling.
- Ved kreftsykdommer er kostnadskampen i gang, men Personalized medicine- persontilpasset medisin kommer og er politisk ønsket.
- Vanskelig- men hittil har alvorlig sykdom fått ERT.

Prinsippet om DNA screening

- I forrige Bioteknologilov var det ett prinsipp om at screening på DNA-nivå ikke skulle skje
- Neppe lenger aktuelt(?)- kfr. SCID på PCR
- Prinsippet er at hjemmel for å gjøre screening er **unntak fra forbud**, alt fra PKU til alle andre tilstander det screenes for.
- Definert som presymptomatisk diagnostikk i BTL §5.6

Aktuelle sykdommer

- Lysosomale avleirings sykdommer
 - MPS- gruppen
 - Gaucher
 - Pompe
 - Krabbe
 - Fabry
 - Niemann-Pick type C

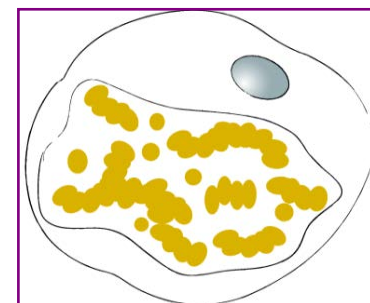
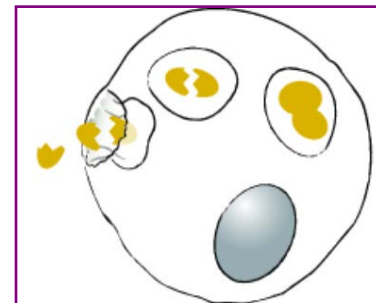
Spinal muskelatrofi

Duchenne muskeldystrofi

Lysosomale avleirings sykdommer

LSD

- Gruppe på mer enn 40-(70?) sykdommer med spesifikk enzymmangel, medfødte, men med startalder i forskjellig alder og alvorlighetsgrad
- Samlet forekomst 1/7000 ?- enkeltvis sjeldne
- Vanligvis fremadskridende, affiserer i forskjellig grad mange organer som sentralnervesystem, hjerte, lever/milt, skjelett.



MPS-Gruppen

Avleirings sykdommer i multiple organer:

Hjerne- utviklingshemning- særlig MPS I, II og III

Skjelett- muskelsystemet- kortvoksthet og
degenerative leddplager event. muskelsvakhet

Lever og milt- forstørrelse og svikt

Hjerte- myokard og hjerteklaffer.

Nyrer- proteinuri og nyresvikt- spes. Fabry

Hud, øye og hørsel

Fremmadskridende

Oftest resessive, unntatt MPS II- Hunter:X-resessive

Mukopolysaccharidose – en oversikt

Navn	Historisk navn	Enzym involvert	Frekvens pr 100 000
MPS I	Hurler/Scheie	α -L-iduronidase	1
MPS II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	1/1-1 bare gutter
MPS III	Sanfilippo	A Heparan-N-sulfatase B α -N-acetylglukosaminidase C Acetyl CoA α glukosamin acetyl-transferase D N-acetylglukosamin-6-sulfatase	sjelden
MPS IV	Morquio	A Galaktose-6-sulfatase B β -galaktosidase	2



MPS I- Hurler syndrome

- Resessiv, oftest alvorlig tilstand- start i tidlig barnealder, men ofte sen diagnose. 2 hyppige mutasjoner gir alvorlig type.
- Sentralnervesystem- forsinket utvikling
- Stor lever
- Forgrovning av trekk, kyfose i Th-L overgangen
- Mye ØLI infeksjoner
- Karpaltunnel symptomer i tidlig alder
- Behandling: Benmargstransplantasjon før 24 måneder, mildner mental retardasjon
- Enzymerstatningsterapi-mildner symptomforverring, men ikke mht. sentralnervesystemet, kostbart og tungvint.

MPS II-Hunter syndrom

X-bundet: Symptomer og funn som MPS I, men uten corneafordunkling

Mindre Ment.Ret? – varierende alvorlighetsgrad

Alle "sin" private mutasjon

Affiserte "bærere" beskrevet/X-krom.inakt?.

ERT gis- som ved MPS I

MPS III- Sanfilipo

- 4 typer-4 forskjellige enzymer
- Først og fremst Sentralnervesymptomer med ADHD/progredierende utviklingshemning/atferdsvansker.
- Intracerebral genterapi og ERT rapportert som mulig behandling
- 4 barn kjent.

MPS IVA -Morquio

- Betydelige skjelettforandringer med degenerasjon av hofter og andre ledd, kortvoksthet
- Relativt hyppigere i Norge enn andre land-ca 20 kjent, mange forskjellige mutasjoner
- Ikke mental påvirkning som regel
- ERT mulig
- Maroteaux-Lamy- MPS VI- liknende bilde og behandling.

Teknikker generelt

- Helst DBS- filterpapir og MS/MS
- Massescreeing mulig.
- Enzymtesting første steg
- Så bekreftelse med sensitive teknikker
- Genbekreftelse dersom mulig.

Konklusjoner MPS gruppen og screening

- Screening med DBS mulig for de viktige sykdommene i gruppen samtidig.
- MPS I under innføring i Nederland og div. stater i USA. Tidlig benmargstransplantasjon antg. mer effektivt. Div. problemer med å avklare syke som sikkert har MPS I fra screening positive- dels etnisk begrunnet hos afro-amerikanere
- MPS II bør vurderes dersom intrathecal-behandling er vellykket
- Ingen empiri for de andre gruppene

Gaucher sykdom

- Stor lever og milt- Hypersplenisme?
- Anemi og lave blodplater
- Smertefulle benkriser i skjelettsystemet
- Ved alvorlige typer sentralnervesystemet
- Flere typer og mutasjoner
- Omkring 15 pas. kjent i Norge- og de fleste er på ERT
- 2 forskjellige mutasjoner vanlig L444P og N370S

Fabry

- Relativt hyppig- omkring 100 kjent. X-bundet.
- Rammer begge kjønn, mildere hos kvinner
- Nyresvikt- proteinuri særlig hos menn
- Hjerte- Kardiomyopati
- Nervesystem- slag- MRI forandringer
- Spes. øyeforandringer, angiokeratomer mm
- Varierende sykdomsforløp, også innen samme familie
- Hyppighet 1/40 000
- ERT mulig- Når?

Konklusjoner Fabry og Gaucher

- Ingen enighet om at tidlig diagnose hos f.eks. barn skal bety behandling
- Må vurderes individuelt.
- Ved Fabry noe vanskelig å forutsi sant affiserte.
- Konklusjon: Ingen screening nå

Pompe sykdom

- Sjelden, resessiv, fremdadskridende nevromuskulær sykdom.
- To hovedtyper: Infantil- før 12 måneder- muskelsvakhhet og hjertesvikt
- Late Onset Pompe Disease –LOPD- muskelsvikt
- Tidlig behandling- ERT gir bedre resultater
- 3 voksne pas i live- ingen infantile, men kjent.

Konklusjon Pompe

- Screening teknisk mulig, men dårlig genotype-fenotype sammenheng.
- Ved infantil type progredierende CNS symptomer- intrathecal behandling?
- Vanskelig å skille LOPD fra infantile- relativt mange må følges ute å vite om de blir syke
- Konklusjon for tidlig(?)

Niemann- Pick C

- Skyldes manglende kolesterol forestring
- Kan starte fra nyfødt til voksenalder
- Variabel symptomatologi fra lever-og lungesvikt til demens og psykiatri i voksen alder
- Vanskelig påvisning, mange mutasjoner i NPC1 og sjelden NPC2. Recessiv.
- Ingen sikker behandling
- Ikke moden for screening.

Det finnes behandling, men disse sykdommene oppdages sent

- Wolman sykdom og Cholesterol Ester Storage Disease- CESD
- Cholesterol avleiring i lever- Wolman dør i løpet av første leveår – hyppighet 1/200 000?
- CESD gir hyperkolesterolemi og leversykdom- tåler ikke statiner. Hyppig?
- Skyldes mangel på LAL-D- Lysosomal Acid Lipase- Hyppighet 1 /100 000?
- Preparatet finnes- ERT.

Det finnes behandling, men sykdommene oppdages sent

- Hypofosfatasi- HPP- mangler alkalisk fosfatase- symptomer fra skjelettsystemet med frakturer- «engelsk syke» etc.
- Alvorlige og milde former- antg meget sjelden, men underdiagnostisert
- Mange forskjellige mutasjoner
- ERT behandling tilgjengelig- kostbar- særlig ved milde former- (høyere vekt)

Spinal Muskel Atrofi-SMA

- SMA starter kontinuerlig fra før fødsel til voksenalder. Type I og II (start i spebarn eller småbarnsalder) aktuelle for behandling. Avgjørelsen ligger i Behandlingsforum, ventes i høst
- Kostnader må betales av RHF- p.t. OUS- omtrent 6 mill første år/pas. Hittil «compassionate use» betalt av farmaceutisk industri
- 8 ?pas. under behandling.

SMA- fortsatt

- Svinn av motoriske celler pga genfeil i SMN 1 i exon 7.
- Anti-Sense-Nukleotider fremmer proteindannelsen av alternativt protein SMN2 som kompenserer for bortfallet av det egentlige proteinet
- Gis intrathecalt ved spinalpunksjon- 4 ganger / første år med Spinraza(Nusinersen), hos de fleste med effekt. Flere preparater er på vei.
- Istedenfor tap, vinner de ferdigheter.

SMA

- Inngår i «nyfødt-pakke» på sterkt hypotone barn sammen med Prader-Willi syndrom og Dystrofia Myotonica, men ikke alle barn med type I og II har sykdomsdebut ved fødsel, men før 18 måneder pr definisjon.
- Jo tidligere start jo raskere forløp, men ikke alltid slik
- Derfor god grunn til screening, men hva med de senere debuterende typene:
- Vanskelig genteknologi, antall SMA2 kopier forutsier hvilken type du får, men stor variasjon innen familien.

SMA frekvens i Norge- Infantil type

- $>1/10\ 000$ - omtrent $1/5000$?): genbærere, totalt hyppigere-
> 2 ganger for alle typer tilsammen?
- «Genfrekvens» av «infantil type» $1/50$ - totalt $1/25$??
- Risiko $1/50$ ganger $1/50$ ganger $\frac{1}{4} = 1/10\ 000$
- Kan gjøres med PCR på filterpapir som andre us. på nyfødte, men må sikres med genanalyse av foreldre og event. søsken.
- Kan risikere å identifisere presymptomatisk søsken som ikke får behandling
- Anbefalt av myndigheter i USA og under vurdering i en rekke andre land
- Vi bør se ordentlig på dette!- Klar kandidat.

Duchenne muskeldystrofi- DMD

- Rammer 1/5000 gutter- X-bundet arv.
- 2/3 av mødrene arvebærere, dvs 1/3 av døtrene bærere og på morssiden kan det være andre affiserte og bærere.
- Mange forskjellige mutasjoner i Dystrofingenet
- Starter langsomt, diagnose vanligvis forsinket til omtrent 5 års alder- høy CK-kreatin-kinase i blod ved fødsel

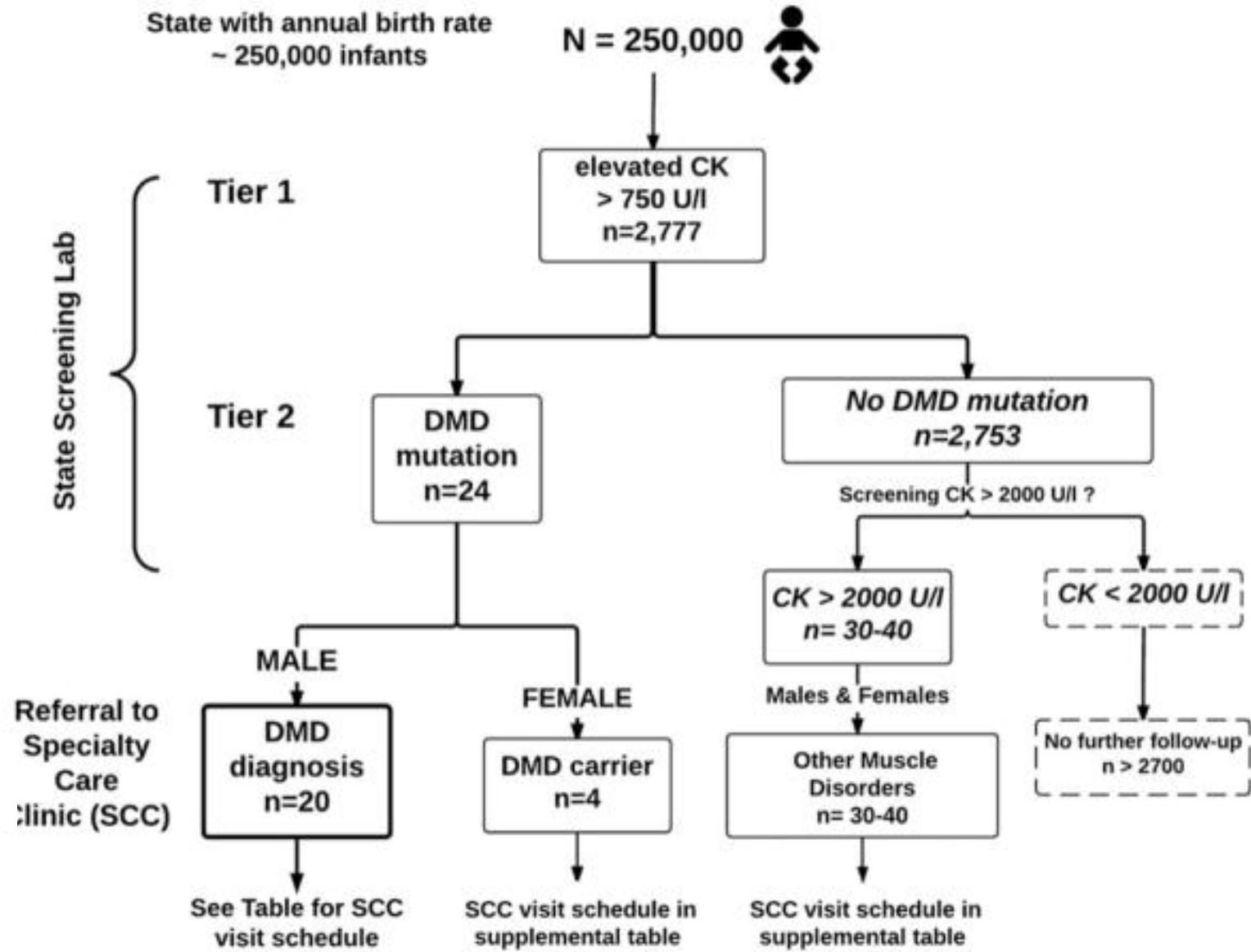
DMD- behandling

- Tidligere begrensede leveutsikter- død «før 20 år» hos de fleste men nå har danskene flere menn over 18 år enn under 18.
- Bedre overlevelse skyldes fysioterapi, hjemmerespirator, tidligere innsatt steroider mm.
- Personalized medicine med 2 preparater- Ataluren(PTC 124/Translarna) 5-7 kjent i Norge og Eteplirsen- (Exon 51 skipping) hos 13% av gutter

Hvordan screening

- 1.trinn CK, så gensekvensering
- Problemet er stort antall falske positive i første trinn- kan være andre muskelsykdommer med senere start og manglende behandling
- Antall som må utredes er stort- ny CK prøve etter en tid- CK alltid skyhøy.
- Ukjent gevinst foreløpig mht ekstra tidlig start
- Forhindre flere tilfelle hos slektninger?

Annual Outcomes of 2-Tier DMD-NBS



Når kommer HTS?

- Dårlige barn på nyfødtintensiv i Houston-25% treff
- Raske svar: Gir diagnoser- avkrefter andre mulige diagnoser
- Konsekvenser for behandling
- Vi kan neppe forvente HTS som screening for alle- må ha ny teknologi
- Neppe heller ønskelig!

Helseøkonomi

- Grenseverdi for QALY : Stortinget fastsatt til 275 000/år for medisinske tiltak
- Finansdepartementet regner 40 mill NOK i tiltak- for eksempel veiulykker.
- Barn og eldre har ingen verdi- (offisielt)
- Kostnader for barnevern pas/urolige psykisk utv.h./autister er ofte >4 mill/år
- Konklusjon: kan ikke forholde seg til dette!

