

HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET  
Postboks 8011 Dep  
0030 OSLO  
Att: Geir Helgeland/Elisabeth Vigerust

Vår referanse:  
10/00502-47

Deres referanse:  
23/4541

Dato:  
05.03.2024

Saksbehandler:  
Ulrich Spreng, +47 984 99 184

## Søknad om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte sykdommen metakromatisk leukodystrofi MLD – avklaring

Viser til brev fra Helse- og omsorgsdepartementet datert 9. februar 2024 hvor dere ber om avklaring i forbindelse med søknad om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte sykdommen metakromatisk leukodystrofi (MLD).

Helse Sør-Øst RHF har vært i dialog med Oslo universitetssykehus HF og fått en avklaring derfra.

Det er visse svært godt dokumenterte og "prevalente" genotyper som er nær 100% korrelert til sen-juvenil og voksen MLD. Som nevnt i søknad foreslås det ikke å melde ut disse da ex vivo genterapi ikke er tilgjengelig for disse gruppene per nå.

Hos et mindre antall av MLD pasienter, fagekspertene anslår 20%-30%, så vil genotype alene ikke kunne gi overveiende sannsynlig MLD fenotype, primært fordi 1/3 av nye MLD pasienter har missense mutasjoner som tidligere ikke er beskrevet, såkalte private mutasjoner. Disse må man ta enzymtest av for å med større sikkerhet bestemme grad av enzymdefekt og sannsynlig fenotype. For å ta enzymtest må disse meldes ut (enzymtesting i filterkort, må gjøres i leukocytt), og er således å anse som screening positive. Det er denne "undergruppen" som er nevnt i figur 14, og som da har BÅDE ikke konklusiv genotype OG ikke konklusiv enzymundersøkelse og vil følges med watchful waiting mtp rask oppstart genterapi hvis de får symptomer innen tidsrammene for å starte genterapi. Det kan nevnes at fagekspertene våre nå avventer en publikasjon fra en forskningsgruppe i Seattle som har kjørt enzymtesting av samtlige teoretisk mulige missensemutasjoner i ARSA genet (>4000), denne svært viktige publikasjonen blir publisert i 2024 og vil ytterligere øke kunnskapen om patogenesitet til nyoppstatte og tidligere ukjente missense mutasjoner og følgelig redusere den allerede lille gruppen med inkonklusiv genetikk som meldes ut.

Undergruppen som havner i en watchful waiting vil uansett profittere på dette da regelmessig MR caput av disse vil kunne avsløre MLD forandringer som vil forutgå kliniske symptomer og derfor sikre raskest mulig oppstart genterapi. I Milanostudien klarer de tidlig juvenile pasienter

seg dårligere med behandling sammenlignet med de infantile, grunnen selvfølgelig at disse får behandling etter kliniske symptomer. Dette vil en kunne unngå med denne strategien.

Når dette er sagt har eksperter fra OUS deltatt på flere MLD møter i Europa i etterkant av at søknad ble sendt, og fått tilgang til en del erfaringer fra andre behandlingssentra. Dette er også et felt hvor kunnskapen er i relativt rask utvikling akkurat nå. Mange behandlingssentre har erfaringer med at pasienter med voksen MLD ofte får symptomer, diffuse, i sene tenår i form av kognitive/psykiatriske symptomer ofte med svært forsinket diagnose (2-3-4 år). Når disse får riktig diagnose er cerebral skade ofte så framtreden at allogen stamcelleterapi kan være for sent å tilby. Hvis disse pasientene hadde fått allogen stamcelleterapi (dvs voksen og sen-juvenil) på et langt tidligere tidspunkt er det grunn til å tro at kognitiv svekkelse kunne vært bremsset i langt større grad. Det er nok også grunn til å tro at denne pasientgruppens noe mindre alvorlige enzymdefekt profiterer bedre på standard allogen SCT enn infantil MLD. Til forskjell fra tidlig MLD vil pasienter med sen-juvenil og voksen MLD få typiske MLD forandringer på hjernen før kliniske symptomer utvikles. MR caput kan derfor brukes som et troverdig redskap for å definere sykdomsdebut hos denne gruppen, og derfor brukes til å bestemme tidspunkt for tilbud om allogen stamcelletransplantasjon.

Med bakgrunn i dette kan man argumentere for å anse såkalt voksen MLD som screening positive. Fageksperter har dog vært bekymret for at man ved en slik strategi vil finne såkalte biokjemiske fenotyper som aldri vil utvikle kliniske symptomer, men som tidligere ikke har vært beskrevet fordi ingen har screenet for dette tidligere. Våre fageksperter har derimot ingen grunn til å tro at man vil finne biokjemiske fenotyper innenfor rammene av foreslått screeningstrategi. Mulig risiko for biokjemiske fenotyper i voksen MLD gruppen, sammen med at vi ikke har hatt tradisjon for å screene for sykdom som først rammer i tidlig voksenalder, har gjort at voksen MLD har blitt foreslått å anse som screening negative. Men dette er vanskelige vurderinger hvor det er gode argumenter både for og mot, og som må diskuteres og vurderes fortløpende.

Oppsummert foreslås det i søknad inntil videre å anse genotyper som gir "sikker" sen-juvenil og voksen MLD som screening negative. Men at en ved sulfatider over cut-off og usikker genotype (i praksis tidligere ubeskrevet missense mutasjon) må melde ut for å unngå å miste behandlingkandidater for ex vivo genterapi, og at en undergruppe av disse heller ikke vil ha konklusiv enzymtesting og således gå over i et tett oppfølgingsløp i regi av Rikshospitalet mtp tidligst mulig oppstart behandling ved manifeste tegn på MLD, i praksis debut av MLD karakteristiske MR forandringer i hjernen.

Håper dette ga den informasjonen dere trengte.

Med vennlig hilsen  
Helse Sør-Øst RHF



Ulrich Johannes Spreng  
direktør medisin og helsefag

Anne Hilde Bjøntegård  
konst. avdelingsdirektør