



## SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 01-04-2022

CHUE

Sagsnr. 03-0502-8

+45 23200733

### *Bilag 1*

## **Baggrundsnotat om screening af nyfødte for klassisk homocystinuri**

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet dette baggrundsnotat indeholdende en gennemgang og vurdering af forslaget om screening af nyfødte for klassisk homocystinuri med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for vurdering af nationale screeningsprogrammer, det fremsendte materiale i forslaget fra Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening og Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut, en supplerende litteratursøgning samt en vurdering af den foreliggende evidens.

### **Sagsgang**

Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening og Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut har den 26. januar 2021 stillet forslaget om indførelse af screening af nyfødte for klassisk homocystinuri (cystationin-beta-syntetase defekt). Forslaget blev forelagt Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer den 28. maj 2021, hvor baggrunden for ansøgningen blev kvalificeret af repræsentanter fra Dansk Pædiatrisk Selskab samt Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut.

På mødet i Det Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer var der enighed om, at beslutningsgrundlaget for vurdering af forslaget om at indføre et nationalt screeningsprogram for klassisk homocystinuri var fyldestgørende. Udvalget var desuden positivt indstillet over for forslaget, da evidensen peger på, at tidlig diagnostik og efterfølgende tidlig behandling af børn med klassisk homocystinuri kan sikre dem stort set normal udvikling og levealder (1-3). Desuden er behandlingen simpel og billig. Sundhedsstyrelsen har i december 2021 og januar 2022 indhentet svar fra forslagsstillerne på supplerende spørgsmål til forslaget.

Forslagsstiller foreslår, at screeningen tilføjes til det eksisterende neonatale biokemiske screeningsprogram, som foretages på hælblodprøven. Screeningen skal indgå i samme organisatoriske infrastruktur og metodologisk indgå i samme prøve-flow, som de øvrige sygdomme i det udvidede danske nyfødthedsscreeningsprogram. Der anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælblodprøven), som allerede tages for andre sygdomme.

Klassisk homocystinuri blev i 2008 i forbindelse med en rapport fra Sundhedsstyrelsen vurderet som kandidat til at indgå i det danske nyfødthedsscreeningsprogram (4). Om end der var et stærkt klinisk argument for at indføre screeningen, blev den ikke accepteret med henvisning

til de formodede relativt høje falsk positiv og negativ rater. De tekniske muligheder er nu ændret, således at screening kan gennemføres med lave falsk positiv rater til følge.

### **Kriterier for vurdering af et nationalt screeningsprogram**

Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for vurdering af nationale screeningsprogrammer bygger på Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) principper (5). I det følgende gennemgås de 10 kriterier for forslaget om indførelse af nyfødthedsscreening for klassisk homocystinuri.

#### ***Kriterium 1: Screeningsprogrammet skal reducere den sygdomsspecifikke dødelighed og /eller sygelighed***

Sundhedsstyrelsen vurderer, at screeningsprogrammet vil reducere den sygdomsspecifikke sygelighed og dødelighed, da diagnosen kan stilles meget tidligt, allerede før udvikling af symptomer, og behandlingen derved kan iværksættes langt tidligere end uden screening.

Sygelighed og dødelighed for personer med klassisk homocystinuri er tæt knyttet til risikoen for blodpropper, og ca. 50 procent af alle ubehandlede patienter vil have haft et tilfælde med blodprop før 30-årsalderen (6). Tidlig diagnostik og behandling reducerer signifikant dødeligheden forårsaget af hjertekarsygdomme. Alle nyfødte, der diagnosticeres med klassisk homocystinuri og behandles, kan forvente at udvikle sig normalt – både somatisk og kognitivt (1,7) – og vil have en meget reduceret risiko for vaskulære events (2). Irland har udført screening af nyfødte for klassisk homocystinuri i over 30 år, og data herfra dokumenterer, at børn identificeret ved nyfødthedsscreening og behandlet fra nyfødthedsperioden udvikler sig normalt og har normal livslængde (1,3). Der er ikke tilgængelige danske mortalitetsdata.

#### ***Kriterium 2: Tilstanden der screenes for, skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem.***

Sundhedsstyrelsen vurderer, at der for det enkelte barn og den enkelte familie er tale om en alvorlig lidelse med mange behandlinger, hospitalsindlæggelser og kontroller, og at sygdommen dermed er et væsentligt sundhedsproblem. Tilstanden er dog meget sjælden.

Der er begrænset konsensus om forekomsten af klassisk homocystinuri. Internationalt anslås klassisk homocystinuri generelt til at forekomme hos 1:344.000 personer (7). Der kendes omkring 40 patienter med sygdommen i Danmark<sup>1</sup> og den observerede prævalens er dermed omkring 1:145.000. Generelt er forekomsten formentlig undervurderet, da der kan være et antal ikke-diagnosticerede og endnu asymptomatiske pyridoxin-responsive patienter (8).

Ud fra analyser af allehyppigheden for den hyppigste danske variant estimeres den årlige incidens (nye tilfælde) i Danmark til 1:20.500 nyfødte (6), hvilket svarer til 2-3 børn årligt. Prævalens og incidens antages at have været konstante gennem de seneste 10 år.

#### ***Kriterium 3: Tilstandens naturhistorie skal være tilstrækkeligt kendt, og tilstanden skal kunne påvises på et latent eller asymptomatisk stadie.***

Klassisk homocystinuri skyldes en defekt i CBS-genet, hvilket forårsager nedsat aktivitet af enzymet cystationin beta-syntase (CBS), der omsætter aminosyren homocystein. Dermed kommer der et forhøjet niveau af homocystein i blodet, hvilket resulterer i udskillelse af homocystin (di-homocystein) i urinen. Nyfødte med klassisk homocystinuri er alle raske, og

---

<sup>1</sup> Registreret over de sidste 30 år på Center for Medfødte Stofskiftesygdomme på Rigshospitalet. Forslagsstillerne vurderer, at der kan være flere, som følges i andet regi, men at dette vil være begrænset.

symptomer på sygdommen debuterer fra tidlig barnealder til voksenlivet. Sygdommen kan således ved nyfødthedsscreening påvises i et latent, asymptomatisk stadie. Generelt vil nogle først i voksenalderen opleve blodpropper, mens den hårdest ramte gruppe helt fra tidlig barnealder kan få nethindeløsning, grå stær, fuglebryst, krogede fingre, blodpropper, samt mentalt handicap, såfremt sygdommen forbliver ubehandlet (1).

Klassisk homocystinuri kan groft set inddeles i pyridoxin-responsiv og pyridoxin non-responsiv, hvor fordelingen er omkring 50 procent for hver gruppe. Pyridoxin er en form for vitamin B6. Pyridoxin-responsive kan være asymptomatiske indtil voksenalderen – de kan utilsigtet være selvbehandlede med indtag af pyridoxin gennem kosten – og vil primært debutere med blodpropper (1,8,9). Dette omfatter formentlig en gruppe af patienter, som er ekstremt responsive på pyridoxin. Pyridoxin non-responsive patienter debuterer primært i tidlig barnealder, men grundet den brede variation i debutalder med blodpropper, kan få non-responsive også teoretisk debutere i voksenalderen.

De væsentligste risikofaktorer er tidspunkt for diagnose (jo senere des værre), og om patienten er pyridoxin-responsiv eller ej (10,11). Der er ingen kønsforskelle i risiko. Der vil være sædvanlige risikofaktorer i forhold til manifestationerne hjertekarsygdomme og knogleskørhed.

***Kriterium 4: De anvendte testmetoder skal være simple, sikre, præcise, validerede og acceptable.***

Analysen for klassisk homocystinuri involverer bestemmelse af metionin, metionin/fenylalanin-ratio og totalt homocystein. Ved screeningen anvendes tandem massespektrometri for metionin og fenylalanin som first-tier, hvilket allerede delvist udføres som del af den øvrige nyfødthedsscreening; måling af totalt homocystein som second-tier-analyse kræver et separat væskechromatografi-massespektrometri set-up. Analysen har en relativt lav sensitivitet overfor pyridoxin-responsive patienter. Specificiteten af forhøjet metionin er relativt lav grundet øgning af metionin ved flere andre tilstande, men dette problem elimineres stort set ved anvendelse af totalt homocystein som second-tier analyse (1,7). Inden opstart af screeningen gennemfører Statens Serum Institut en validering af analysemetoden.

Metoden for prøvetagning er simpel, da det som ved de øvrige nyfødthedsscreeninger drejer sig om en hæl-blodprøve. Metoden for blodprøvetagningen ændres ikke, ej heller det volumen blod der tages. Der er stort set ikke risiko for komplikationer. Der vil ikke være længere ventetid på resultatet end ved de øvrige nyfødthedsscreeninger, og indførelse af screeningen vil ikke forlænge svartider på de øvrige screeninger. Screeningen indgår i samme organisation som den øvrige nyfødthedsscreening og vil ikke kræve ændringer, herunder ny uddannelse eller inddragelse af andre personalegrupper. Filterpapirblodprøvekortet sendes til Statens Serum Institut, Dansk Center for Neonatal Screening, som udfører analyserne.

Metoden for prøvetagning er sikker, da hælblodprøven er en simpel blodprøve stort set uden risiko for komplikationer. Indførelse af screening af nyfødte for klassisk homocystinuri vil ikke medføre, at der udføres yderligere prøvetagning end ved den sædvanlige hælblodprøve.

Analysen forventes at være præcis, men den varierer for de to typer klassisk homocystinuri:

- 1) Pyridoxin non-responsiv (debuterer i tidlig alder): der forventes tæt på ingen falsk negative og kun meget få falsk positive (0-2:20.000). Både sensitiviteten og specificiteten er dermed tæt på 100 procent.<sup>2</sup>
- 2) Pyridoxin-responsiv: der forventes ca. 20 til 30 procent falsk negative og kun meget få falsk positive (0-2:20.000). Sensitiviteten er dermed 70 til 80 procent og specificiteten er tæt på 100 procent.<sup>3</sup>

Ud fra litteraturen og andre landes erfaringer er cut-off for metionin, metionin-fenylalanin og totalt homocysteine fastlagt til henholdsvis >40umol/L, >0,8, og >12umol/L (7). Der vil løbende foregå en justering og yderligere validering af disse grænser, når det bliver muligt at validere dem på danske data.

Metoden for prøvetagning er acceptabel, da det er en forholdsvis ukompliceret og smertefri prøve i forhold til sygdommens alvorlighed. Den høje deltagelsesprocent i nyfødthedsscreeningsprogrammet på over 99 procent er med til at understrege dette<sup>4</sup>.

***Kriterium 5: Der skal findes effektive og acceptable metoder til udredning og behandling, som giver bedre resultat, hvis tilstanden opdages før den bliver symptomgivende.***

Effekten af tidlig behandling af både pyridoxin responsiv og pyridoxin non-responsiv klassisk homocystinuri er veldokumenteret og overbevisende (1,7). Der er også data for den gode langtidsprognose ved tidlig iværksat behandling (2,3). Ved at sætte ind med tidlig behandling vil også de hårdest ramte børn kunne få en normal udvikling og en normal livslængde (1). Behandling formodes at nedsætte risikoen for blodpropper til samme niveau som baggrundsbefolkningens (1).

Behandlingsregimerne er forskellige for de to typer af klassisk homocystinuri:

- Pyridoxin-responsiv  
Behandling af pyridoxin-responsive patienter er tilskud af pyridoxin, hvilket ofte er eneste nødvendige behandling (1,12). Pyridoxin gives sammen med vitamin B12 og folinsyre, da mangel på disse kan reducere responsen på pyridoxintilskud. Patienter skal have behandlingen livslangt og være i livslang monitorering i henhold til europæiske guidelines (1). En gruppe patienter kan teoretisk være selvbehandlende via kosten, men det vurderes, at alle patienter med klassisk homocystinuri på et tidspunkt vil få symptomer.
- Pyridoxin non-responsiv  
For pyridoxin non-responsive patienter er det nødvendigt med proteinrestriktion og behandling med betain for at øge remethyleringen og dermed nedbringe homocystein. Alle med klassisk pyridoxin non-responsiv homocystinuri behandles med en eller flere af følgende behandlinger afhængig af sværhedsgraden (1,7,13):
  - Pyridoxin (nogle er delvist responsive)
  - Særlig diæt med restriktion af protein og metionin
  - Betain (donerer methylgrupper ved remethylering af homocystein til metionin)
  - B12 (øger aktivitet af metionin-syntase)Ifølge internationale vejledninger vil behandling initialt være pyridoxin, vitamin B12 og diæt, hvor betain først tillægges senere, hvis homocystein ikke er i terapeutisk ni-

---

<sup>2</sup> Oplyst af forslagsstiller

<sup>3</sup> Oplyst af forslagsstiller

<sup>4</sup> Opgørelse leveret af Statens Serum Institut.

veau (7). Blandt de pyridoxin non-responsive får 61 procent af patienterne en kombination af særlig diæt og betain, 34 procent får kun betain, mens 5 procent kun får særlig diæt (små børn) (7).

Monitorering sker ved måling af totalt homocystein og p-aminosyrer, samt vurdering af barnets trivsel.

Metoderne til udredning er acceptable, da det drejer sig om konfirmerende analyser som sendes til Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet. Konfirmerende udredning vil omfatte bestemmelse af totalt homocystein i plasma, bestemmelse af p-aminosyrer og sekventering af CBS-genet. Analyserne er rutineanalyser hos Center for Medfødte Stofskiftesygdomme og vil medføre diagnostisk afklaring efter højst fire dage. Der forventes ingen skadevirkninger, da det videre udredningsforløb kun vil involvere en ny blod- og urinprøve. Programmet for udredning ved screeningspåvist klassisk homocystinuri afviger ikke fra programmet anvendt ved klinisk debuterende børn. Det formodes ikke, at der i det foreslåede screenings-setup vil blive identificeret et større antal børn med homocystinuri end ved klinisk debut. Dette skyldes, at analysen har en relativt lav sensitivitet hos patienter, der er (formentlig ekstremt) pyridoxin-responsive. Analysen identificerer derfor ikke nødvendigvis alle dem, der alligevel først debuterer i voksenalderen.

***Kriterium 6: Gavnen af screeningsprogrammet skal opveje mulige skadevirkninger.***

Sundhedsstyrelsen vurderer, at screeningsprogrammet stort set ingen skadevirkninger har. Screeningen for klassisk homocystinuri bliver udført på det prøvemateriale, der allerede nu udtages i forbindelse med nyfødthedsscreeningen. Ved indførelse af screening for klassisk homocystinuri opstår således ikke yderligere ubehag for barnet i forbindelse med screeningen. Den ængstelse, der kan være i ventetiden på det primære resultat eller på resultatet af konfirmerende undersøgelser, vil ikke være forskellig fra den, der hos nogle forældre opleves ved nyfødthedsscreening generelt. Der er data for screening af nyfødte for cystisk fibrose, der tyder på, at ængstelsen ved enten falsk positive eller inkonklusive prøvesvar er kortvarig og afhængig af god kommunikation om processen for nyfødthedsscreeningen (14,15). Alle patienter med klassisk homocystinuri forventes at have gavn af tidlig behandling (1). Der er også data for den gode langtidsprognose ved tidlig iværksat behandling for klassisk homocystinuri (2,3).

Der vil ikke blive overdiagnosticeret børn med klassisk homocystinuri, da det vurderes, at alle med sygdommen vil få symptomer. Second-tier analysen for totalt homocystein vil effektivt reducere antallet af falsk positive og ikke-intenderede fund i forhold til enzymet CBS (1,16). Derimod er underdiagnosticering af pyridoxin-responsive patienter et større problem, grundet den relativt lave sensitivitet over for denne type (se kriterium 4).

Umiddelbart får alle med klassisk homocystinuri symptomer, men teoretisk kan der være en risiko for overbehandling, da en lille andel (som er ekstremt responsive for pyridoxin) kan forblive asymptomatiske, jævnfør den uoverensstemmelse som findes mellem den observerede forekomst og den danske analyse af allehyppigheden (8). Det er velkendt, at personer, som er ekstremt responsive, alligevel kan få alvorlige og svære symptomer<sup>5</sup>. Den potentielle skadevirkning af overbehandling vil være begrænset, da eneste behandling for denne gruppe er pyridoxin-tilskud i en dosis, som ikke er forbundet med bivirkninger. Derudover vil syg-

---

<sup>5</sup> Oplyst af forslagsstiller

dommen løbende blive monitoreret, hvilket typisk involverer ambulant kontrol med blodprøver hvert halve år/årligt. En mulig skadevirkning kan være den belastning, som adhærens til behandling kan medføre for patienten, særligt hvis der kræves diætrestriktioner.

Ved pyridoxin non-responsiv homocystinuri er der biokemiske og kliniske monitoreringsværktøjer, som sikrer mod under- og overbehandling. Den væsentligste risiko er fejlernæring, og jævnlig klinisk og ernæringsmæssig monitorering er derfor vigtig.

Samlet set vurderer Sundhedsstyrelsen, at gavnen ved tidlig diagnosticering gennem nyfødthedsscreening og efterfølgende behandling opvejer risikoen for skade i form af overbehandling (som særligt vedrører personer med ekstremt pyridoxin-responsiv homocystinuri).

***Kriterium 7: Den enkeltes autonomi og integritet skal respekteres under hensyntagen til en overordnet anbefaling om at deltage i screeningen, og programmet skal samlet set give en retfærdig fordeling af anvendte sundhedsydelser.***

Sundhedsstyrelsen anbefaler nyfødthedsscreeningsprogrammet, men det er valgfrit at deltage. Det er ikke muligt at fravælge enkelte analyser fra nyfødthedsscreeningen. Som de andre sygdomme i nyfødthedsscreeningen er klassisk homocystinuri en sjælden sygdom, som det ikke kan forventes, at befolkningen generelt er bekendt med. Derfor kan forældre have svært ved at træffe en beslutning om deltagelse på et informeret grundlag. Forældre får udleveret informationsmateriale udarbejdet af Statens Serum Institut indeholdende information om nyfødthedsscreeningen med information om prøvetagningen samt hvilke sygdomme, deres barn screenes for.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at den samlede fordeling af anvendte sundhedsydelser er retfærdig. På trods af at klassisk homocystinuri er en meget sjælden sygdom, er der et stort forebyggelsespotentiale og som tidligere anført kan både patienternes somatiske helbred og kognitive evner bevares, hvis sygdommen diagnosticeres og behandles tidligt. Derudover vurderes de lave omkostninger ved at udføre den ekstra analyse til at stå mål med effekten af behandling.

***Kriterium 8: De økonomiske omkostninger forbundet med screeningsprogrammet skal stå i rimeligt forhold til det sundhedsmæssige udbytte.***

Klassisk homocystinuri er en meget sjælden sygdom (estimeret incidens i Danmark er 2 til 3 tilfælde årligt), men tidlig diagnostik og behandling kan gøre en stor forskel for den enkelte. Sundhedsstyrelsen vurderer, at de lave omkostninger ved at udføre analysen for klassisk homocystinuri står mål med effekten af behandling.

Den umiddelbare udgift i forbindelse med indførelse af screening for homocystinuri er udelukkende for den ekstra analyse. Analysen for klassisk homocystinuri koster 8 kr. pr. nyfødt. Der vil anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælblodprøven), som allerede tages for andre sygdomme.

Opfølgende udredning og efterfølgende behandling af børn med homocystinuri vil være identisk med udgifter ved selektiv screening og den efterfølgende behandling. Der vil dog formentlig være flere måneder med behandling, da diagnosen stilles tidligere. Der vil i foreslåede screenings set-up ikke identificeres et større antal børn med homocystinuri ved nyfødthedsscreening end ved klinisk debut.

Behandlingen af personer med pyridoxin-responsiv homocystinuri omfatter hovedsageligt tilskud af vitamin B6. Prisen for dette kan estimeres til 1 til 2 kr. pr. dag<sup>6</sup>. Personer med pyridoxin non-responsiv homocystinuri vil ud over tilskud af vitamin B6 hovedsageligt indeholde betain og vitamin B12. Betain koster 181,69 kr. pr. dag, mens vitamin B12 koster 4,20 kr. pr. dag. For tidligt diagnosticerede børn med non-responsiv homocystinuri kan det ofte være relevant kun med ændret diæt og vitamin B12.

På sigt kan der formentlig opnås besparelser i forhold til de formodede reducerede udgifter til behandling og understøttende tiltag som følge af reduceret forekomst af somatiske komplikationer (formodet reduceret til baggrundsbefolknings risiko) og den normale kognitive udvikling, som potentielt kan medføre besparelser i forhold til eksempelvis støtteordninger, uddannelse og øget sandsynlighed for, at personen kan være selvforsørgende. Der må også forventes en gevinst i forhold til livskvalitet. Der findes ikke danske sundhedsøkonomiske analyser af indførelsen af nyfødthedsscreening for klassisk homocystinuri.

Nyfødthedsscreeningen vurderes internationalt at være en af de sjældne sundhedsydelse, der er til gavn for patienterne samtidig med, at den på længere sigt giver besparelser (17). Ved udvidelsen af det engelske nyfødthedsscreeningsprogram med blandt andet screening af nyfødte for klassisk homocystinuri viste cost-benefit-analyser, at screening for sygdommen var både effektivt og med besparelser sammenlignet med ikke at screene for sygdommen (18).

***Kriterium 9: Invitationen til screeningsprogrammet skal give en forståelig og nuanceret information om fordele og ulemper ved deltagelse, skal informere om mulighed for at framelde programmet samt informere om alternativer til screening.***

Statens Serum Institut har udfærdiget informationsmaterialet om hælblodprøven og det tilknyttede screeningsprogram. Hvis screening for klassisk homocystinuri indføres i Danmark, vil der blive screenet for 19 medfødte sygdomme på hælblodprøven. De fleste sygdomme er meget sjældne og ukendte i offentligheden. Dette er en udfordring i forhold til information til forældrene, særligt med hensyn til hvor deltageret der skal informeres om de enkelte sygdomme, som er så sjældne (mellem 0,5 og 5 tilfælde om året i Danmark). Tidspunktet, hvor forældrene får informationen, er også en udfordring. Dette er nemlig 1 til 2 dage efter fødslen, hvor mange andre ting optager forældrene. Det betyder, at der bør være øget opmærksomhed på, hvordan information om screeningsprogrammet bedst formidles. I forbindelse med implementering af screening for klassisk homocystinuri, vil det eksisterende informationsmateriale til forældrene om nyfødthedsscreening blive revideret.

***Kriterium 10: Der skal sikres monitorering og kvalitetssikring af screeningsprogrammet med klar ansvarsplacering ift. behov for ændringer og afvikling.***

Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening monitorerer nyfødthedsscreeningen i Danmark. Det sker blandt andet ved regelmæssige møder med deltagelse af repræsentanter fra de kliniske partnere involveret i den givne screening og Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut. Sundhedsstyrelsen deltager fra november 2021 som observatør på disse monitoreringsmøder.

Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut indgår i proficiency tests med ekstern kontrol af den amerikanske myndighed, Centers for Disease Control. Disse tests sikrer korrekte analyser af de indkomne prøver.

---

<sup>6</sup> Oplyst af forslagsstiller

Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet indgår ligeledes i proficiency tests via European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism (ERNDIM). Her testes præcisionen af de konfirmerende analyser.

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme på Rigshospitalet er medlem af det Europæiske Reference Netværk for Metaboliske Sygdomme, MetabERN, som på et overordnet niveau monitorerer blandt andet screening og behandling af patienter med metaboliske sygdomme.

Der foregår desuden en løbende vurdering i det europæiske register for homocystinuri, E-HOD, som Center for Medfødte Stofskiftesygdomme deltager i. Det primære fokus for dette netværk er at forbedre de tekniske muligheder i forhold til at kunne måle totalt homocystein som first-tier analyse. Dette ville medføre en højere sensitivitet, særligt for pyridoxin-responsiv klassisk homocystinuri. Sundhedsstyrelsen vil følge denne udvikling for at sikre, at screeningen har en acceptabel sensitivitet for de pyridoxin-responsive patienter.

### **Screening for klassisk homocystinuri i andre lande**

Irland har udført screening af nyfødte for klassisk homocystinuri i mere end 30 år. Irske data dokumenterer, at børn diagnosticeret gennem nyfødthedsscreeningen og behandlet udvikler sig normalt somatisk og kognitivt (3,10).

Sverige har siden 2010 udført nyfødthedsscreening for homocystinuri (19), og der screenes for sygdommen i Norge (20) samt andre europæiske lande, eksempelvis, Belgien, Finland, Holland, Island, Israel, Italien, Polen, Portugal og Storbritannien, Østrig (21). Forslagsstiller oplyser, at de fleste centre anvender de metoder til screening, som er præsenteret i forslaget.

Der er etableret screening i mange stater i USA, hvor klassisk homocystinuri er angivet på listen Recommended Universal Screening Programme (RUSP), der angiver hvilke sygdomme, som nyfødte bør screenes for (22).



## Referencer

- (1) Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017 Jan;40(1):49-74.
- (2) Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Dec;21(12):2080-2085.
- (3) Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001 Aug;24(4):437-447.
- (4) Sundhedsstyrelsen. Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte - Principper, erfaringer, anbefalinger. 2008.
- (5) Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. 2014.
- (6) Gaustadnes M, Ingerslev J, Rütiger N. Prevalence of congenital homocystinuria in Denmark. *N Engl J Med* 1999 May 13;340(19):1513.
- (7) Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015 Nov;38(6):1007-1019.
- (8) Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010 Jan;99(1):1-3.
- (9) Magner M, Krupková L, Honzík T, Zeman J, Hyánek J, Kožich V. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inherit Metab Dis* 2011 Feb;34(1):33-37.
- (10) Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998 Oct;21(7):738-747.
- (11) Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr* 1998 Apr;157 Suppl 2:S84-7.
- (12) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985 Jan;37(1):1-31.
- (13) Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. *Mol Genet Metab* 2013 Dec;110(4):454-459.

- (14) Hayeems RZ, Miller FA, Barg CJ, Bombard Y, Kerr E, Tam K, et al. Parent Experience With False-Positive Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016 Sep;138(3):e20161052. doi: 10.1542/peds.2016-1052. Epub 2016 Aug 2.
- (15) Hayeems RZ, Miller FA, Barg CJ, Bombard Y, Carroll JC, Tam K, et al. Psychosocial Response to Uncertain Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2017 May;184:165-171.e1.
- (16) Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 Feb 15;157C(1):3-32.
- (17) Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006 May;117(5 Pt 2):S287-95.
- (18) Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The Cost-Effectiveness of Expanding the UK Newborn Bloodspot Screening Programme to Include Five Additional Inborn Errors of Metabolism. *Int J Neonatal Screen* 2020 Nov 20;6(4):93. doi: 10.3390/ijns6040093.
- (19) Socialstyrelsen. Homocystinuri. 2020; Available at: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/homocystinuri/>. Accessed februar, 2022.
- (20) Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte. 2021; Available at: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-06-29-742>. Accessed februar, 2022.
- (21) Loeber J, Platis D, Zetterström R, Almashanu S, Boemer F, Bonham J, R, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. 2021.
- (22) U.S. Dept. of Health & Human Services (USA). Recommended Uniform Screening Panel. 2020; Available at: <https://www.hhs.gov/guidance/document/recommended-uniform-screening-panel>. Accessed februar, 2022.