



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 01-04-2022

ZUSA

Sagsnr. 03-0302-6

+4531143009

Indstillingsnotat

Screening af nyfødte for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport

Indstilling

Sundhedsstyrelsen anbefaler Sundhedsministeriets departement, at der indføres screening af nyfødte for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport (CPT1a, CPT2 og CACT).

Sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport skyldes defekter over den ydre og indre mitokondriemembran, herunder mangel på enzymet som regulerer optag af langkædede fedtsyrer i mitokondrierne. Det betyder at mængden af det væsentligste energisubstrat i kroppen er nedsat og for nogen ikke eksisterende. Sygdommen nedarves autosomt recessivt, hvilket vil sige, at en person skal arve to kopier af en genforandring for at udvikle sygdommen. Symptomerne spænder fra fx leverpåvirkning og leversvigt til muskelsygdomme og pludselig død. Nyfødte med sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er normale ved fødslen og i en periode, inden de udvikler symptomer. Sygdommene omfatter CPT1a (karnitin-palmitoyltransferase 1a mangel), CPT2 (karnitin-palmitoyltransferase 2 mangel) og CACT (karnitin/acylkarnitin translokase mangel), og det estimeres, at der årligt fødes ca. 1 til 3 børn med disse sygdomme. Der er endnu ingen kendte tilfælde af CACT i Danmark. Denne variant er sjældent forekommende, men dette er formentlig et udtryk for en underdiagnosticering grundet pludselig neonatal død.

CPT1a, CPT2 og CACT har tidligere været inkluderet i pilot-screeningsprojektet for udvidet neonatal screening (2002-2009). Sygdommene blev imidlertid taget ud af programmet efter få år (2006) og blev fortsat ikke anbefalet ved udfærdigelsen af rapporten omhandlende biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte i 2008. Dette skete med henvisning til høj falsk positiv rate, høj forekomst af benign grønlandsk variant, manglende sensitivitet ved opfølgingsanalyser og til dels uklar naturhistorie. Disse forhold kan nu håndteres via nye screeningsmetoder og forbedrede strategier for opfølgning samt en bedre forståelse for sygdommens naturhistorie og behandling – dette danner baggrund for aktuelle forslag om genindførelse af screeningen.

Den væsentligste begrundelse for, at Sundhedsstyrelsen anbefaler screening af nyfødte for CPT1a, CPT2 og CACT er, at diagnosen kan stilles tidligt i barnets liv, og dermed kan tidlig behandling igangsættes, inden irreversibel skade indtræder.

Sundhedsfaglig vurdering

Diagnosetidspunktet for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er afgørende for behandlingsmulighederne. Sundhedsstyrelsen vurderer, at screeningsprogrammet vil reducere den sygdomsspecifikke sygelighed og dødelighed, da diagnosen kan stilles meget tidligt, allerede før udvikling af symptomer. Behandlingen kan derved igangsættes tidligere end uden screening. For CPT1a, CPT2 og CACT vil tidlig behandling være forenelig med normal udvikling, både somatisk og kognitivt.

Med hensyn til de gavnlige versus skadelige virkninger af screeningprogrammet vurderer Sundhedsstyrelsen, at screeningsprogrammet stort set ingen skadevirkninger har og at den reduktion af alvorlig sygelighed, der kan opnås ved tidlig behandling, er væsentlig og opvejer mulige skadevirkninger ved screeningen.

De fleste af sygdommene er behandlelige med diæt og tilskud af karnitin ved nedsat karnitin. Den ekstremt sjældne dødelige neonatale CPT2 form er ikke behandlelig. I det forslåede screenings-setup vil der ikke blive diagnosticeret et større antal børn med sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport (CPT1a, CPT2 og CACT) end uden screening.

Screeningen skal indgå i samme organisatoriske struktur og metodologisk indgå i samme prøve-flow, som de øvrige sygdomme i det danske nyfødthedsscreeningsprogram. Statens Serum Institut udfører analysen for CPT1a, CPT2 og CACT. Metoderne for prøvetagning og analyse er simple, sikre, præcise, acceptable, og anvendes også til andre nyfødthedsscreeninger. Inden opstart af screeningen gennemfører Statens Serum Institut en validering af analysemetoden.

Der findes en sensitivitet (testmetodens evne til at "finde" de syge) og specificitet (testmetoden evne til at "frikende" de raske) nær 100 procent.

På baggrund af ovenstående samt gennemgangen af Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for vurdering af nationale screeningsprogrammer er det Sundhedsstyrelsens samlede vurdering, at screening af nyfødte for defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport opfylder kriterierne, og at screeningen bør indføres i Danmark.

Der henvises til vedlagte baggrundsnotat (bilag 1) for en mere detaljeret beskrivelse af sygdommen samt en gennemgang af de 10 screeningskriterier.

Organisering af screeningsprogrammet

Screeningen for CPT1a, CPT2 og CACT vil indgå i den eksisterende biokemiske screening af nyfødte, som foretages på hælprøven.

Der anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælblodprøven), som allerede tages til screening for andre sygdomme i 3. levedøgn og indsendes til Statens Serum Institut.

Screeningspositive meddeles til Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, som aftaler opfølgende udredning med den lokale børneafdeling. De konfirmerende analyser

sendes til Rigshospitalets Afdeling for Genetik, som vil give diagnostisk afklaring efter maks. fire dage.

Den biokemiske screening af nyfødte er veletableret og velfungerende med hurtig opfølgning på de screeningspositive resultater. Screeningsanalysen vil blive foretaget af Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut. Resultatet foreligger på samme tidspunkt, som det gør for andre sygdomme, der screenes for i det neonatale screeningsprogram, det vil sige dagen efter, at Statens Serum Institut modtager prøven.

I dag deltager over 99 procent af alle nyfødte i nyfødthedsscreeningen. Ved tidligere udvidelser af screeningsprogrammet har der ikke været ændringer i deltagelsesprocenten.

Økonomi

De estimerede økonomiske omkostninger ved screeningsprogrammet er hovedsageligt forbundet med second-tier-analysen, da first-tier-analysen er omkostningsneutral. Det er estimeret, at der ved screeningen vil findes 1-3 nyfødte med sygdomme i den mitokondrielle karnitin og acylkarnitin transport om året. Det estimeres, at to ud af tre first-tier-prøver vil være falsk positive, hvilket betyder, at ca. 66 procent af de screeningspositive ved first-tier-analysen, alligevel ikke vil have sygdommene. Dermed skal 12-15 nyfødte gennem second-tier-analysen, som koster ca. 3500 kr. per sekventering¹. De estimerede økonomiske omkostninger forbundet med screeningsprogrammet er derfor på ca. 50.000 kr. årligt.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at de økonomiske omkostninger forbundet med indførelse af et screeningsprogram for CPT1a, CPT2 og CACT står i rimeligt forhold til det sundhedsmæssige udbytte.

På sigt kan der formentlig opnås besparelser i form af reducerede udgifter til behandling og understøttende tiltag som følge af reduceret forekomst af somatiske komplikationer og den normale kognitive udvikling. Der må også forventes en gevinst i forhold til livskvalitet.

Det er ikke muligt at tilvejebringe et sikkert og sufficient datagrundlag til beregning af konkrete udgifter og besparelser, blandt andet på grund af det beskedne antal patienter og de forskellige patientforløb.

Nyfødthedsscreeningsprogrammet vurderes internationalt at være en af de sjældne sundhedsydelse, der er til gavn for patienterne samtidig med, at det på længere sigt giver besparelser.

Implementering

Regionerne har ansvaret for den nuværende biokemiske screening af nyfødte og vil også skulle varetage implementeringen og driften af programmets udvidelse med undersøgelse for CPT1a, CPT2 og CACT. Screeningen vil indgå i det allerede eksisterende tilbud om biokemisk screening af nyfødte, hvorfor indførelse af screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport ikke får organisatoriske konsekvenser for selve blodprøvetagningen.

¹ Oplyst af forslagsstillere

Ændringen i det eksisterende tilbud om biokemisk screening af nyfødte består primært i, at der tilføjes en second-tier-test samt den yderligere information om resultatet til forældrene, som regionernes fødesteder vejetager.

Det vurderes, at der vil gå 3 til 6 måneder fra en endelig godkendelse og finansiering af screeningsprogrammet, til det kan implementeres.

I forbindelse med implementering af screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport, vil det eksisterende informationsmateriale til forældrene om nyfødt-hedsscreening blive revideret.

Evaluering/monitorering af screeningsprogrammet

Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening monitorerer nyfødt-hedsscreeningen 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 i disse møder som observatør.

Sundhedsstyrelsen anbefaler screening af nyfødte for CPT1a, CPT2 og CACT som et varigt screeningsprogram.

Perspektivering/andre lande

Screening af nyfødte for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport foregår blandt andet i Norge, Sverige, Finland, Island, Tyskland, Holland, Portugal, Italien, Israel, Slovakiet, Slovenien, Polen, Tjekkiet, Nord Makedonien, Ungarn og Estland.

Der er etableret screening i mange stater i USA, hvor defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er angivet på listen *Recommended Universal Screening Programme (RUSP)*, der angiver hvilke sygdomme, som nyfødte bør screenes for.

Bilag

Bilag 1. Baggrundsnotat om screening af nyfødte for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport.

Zuhreh Sarwari, fuldmægtig