



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 01-04-2022

ZUSA

Sagsnr. 03-0302-6

+4531143009

## **Baggrundsnotat om screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport**

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet dette baggrundsnotat indeholdende gennemgang og vurdering af forslaget om screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for vurdering af screeningsprogrammer, det fremsendte materiale i forslaget fra Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening, 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 14. december 2021 stillet forslag om indførelse af screening af nyfødte for defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport, CPT1A, CPT2 og CACT. Forslaget blev forelagt Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer den 1. februar 2022, hvor baggrunden for ansøgningen blev kvalificeret af repræsentanter fra Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening og 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 sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport var fyldestgørende, såfremt der bliver udarbejdet et valideringsstudie inden implementering. Udvalget var generelt positivt indstillet over for forslaget, da evidensen peger på, at tidligt diagnostisk og efterfølgende tidlig behandling af børn med sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport for størstedelen af patienterne er forenelig med normal udvikling både somatisk og kognitivt. Desuden er behandlingen simpel og billig. Sundhedsstyrelsen har i januar 2022 indhentet svar fra forslagsstillerne på supplerende spørgsmål til forslaget.

Defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport omfatter tre sygdomme - CPT1a (karnitin-palmitoyltransferase 1a mangel), CPT2 (karnitin-palmitoyltransferase 2 mangel) og CACT (karnitin/acylkarnitin translokase mangel). Sygdommene har tidligere været inkluderet i pilot-screeningsprojektet for udvidet neonatalscreening (2002-2009), med henvisning til det overbevisende kliniske argument for, at prognosen blev forbedret ved tidlig diagnose. Sygdommene blev imidlertid taget ud af programmet efter få år (2006) og blev ikke anbefalet ved udfærdigelsen af rapporten vedrørende biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte i 2008. Dette skete med henvisning til en høj falsk positiv rate, høj forekomst af godartet variant blandt den grønlandske befolkning, manglende sensitivitet ved opfølgingsanalyser og til dels uklar naturhistorie. Disse forhold kan nu håndteres via nye screeningsmetoder, forbedrede strategier for opfølgning samt større forståelse for sygdommen og dens behandling.

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

Sundhedsstyrelsen har i anbefalingerne vedrørende nationale screeningsprogrammer udarbejdet 10 kriterier (der bygger på WHO's principper) for vurdering af befolkningsrettede screeningsprogrammer. I det følgende fremstilles de 10 kriterier for forslaget om indførelse af screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport.

### ***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 tidligt, og dermed medføre tidligere opstart af behandling (1).

For størstedelen af patienter med de tre sygdomme forårsaget af defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport, vil tidlig behandling være foreneligt med normal udvikling, både somatisk og intellektuelt. Uden behandling vil formentlig alle patienter med patogene varianter i relevante gener for CPT1a og CACT samt en andel af patienter med varianter i CPT2 dø tidligt (2).

### ***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, som udgør et alvorligt sundhedsproblem selvom sygdommene er sjældne. For alle tre sygdomme, CPT1a, CPT2 og CACT estimeres en prævalens på mindre end 1:100.000. Kun i enkelte befolkningsgrupper, som eksempelvis i Færøerne, er hyppigheden højere (3, 4).

Over de sidste 30 år kendes kun til tre tilfælde af CPT1a (karnitin-palmitoyltransferase 1a mangel) i Danmark. Hos Inuitbefolkninger (særligt Grønland og Canada) er CPT1a en meget hyppig variant, som dog nu opfattes som benign (godartet). I Danmark er prævalensen af sygdommen mindre end 1:100.000 (3-10). Der kendes ca. 10 patienter i Danmark med CPT2 (karnitin-palmitoyltransferase 2 mangel). CACT (karnitin/acylkarnitin translokase mangel) er en ekstrem sjælden sygdom, hvor der på verdensplads kun kendes 30-50 børn. Der er endnu ikke diagnosticeret nogen børn i Danmark med denne sygdom (11-12).

Både i Danmark og internationalt er forekomsten af de tre sygdomme formentlig undervurderet, da nogle nyfødte som dør pludseligt neonatalt ikke får nogen diagnose (11-12).

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

De tre 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 mitokondriet (13-16). 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 kunne udvikle sygdommen.

Børn med CPT1a (karnitin-palmitoyltransferase 1a mangel) debuterer i det tidlige barneliv med lavt blodsukker, fedtlever, leversvigt og urinvejssygdom, ofte i forbindelse med tilstødende sygdomme (interkurrente sygdomme). Børnene er normale ved fødslen, og der vil således være et asymptomisk stadie af varierende længde (16-18). Der findes en CPT1a variant

som er hyppig blandt Inuit-befolkninger, dog uden eller med meget begrænset klinisk betydning.

CPT2 (karnitin-palmitoyltransferase 2) har tre forløbsformer, hvoraf to er meget sjældne og tidligt debuterende.

- en dødelig neonatal type med svære manifestationer (leversvigt, sygdom i hjertemusklen, kramper, migrationsdefekt<sup>1</sup> og misdannelser) med debut umiddelbart efter fødsel. Stort set alle med denne type dør.
- en infantil hepatokardiomuskulær type med pludselig død, leversvigt, sygdom i hjertemusklen, lavt blodsukker, leverpåvirkning og muskelpåvirkning med debut i første leveår efter latent stadium og med mulighed for behandling, såfremt diagnosen er kendt.
- en type med præsentation i alderen 0-12 år (70 procent) og før 30 års alderen (30 procent) (14), hvor der forekommer muskelsvaghed, som karakteriseres ved gentagne tilfælde med muskelsmerter, rhabdomyolyse<sup>2</sup>, muskelsvaghed ofte i forbindelse med fysisk aktivitet eller tilstødende sygdomme (interkurrente sygdomme), herunder risiko for nyresvigt.

CACT (karnitin-acylkarnitin translokase) har to forløbsformer:

- en neonatal fænotype med lavt blodsukker, forhøjet ammonium, hjertemuskelsygdom.
- en mildere, senere debuterende fænotype med lavt blodsukker ved tilstødende sygdom (interkurrent sygdom) og faste og med debut tidligt i barndommen efter latent stadium (19-21).

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

Screeningen tilføjes til det eksisterende neonatale biokemiske screeningsprogram, som foretages på filterpapirblodprøve (hælblodprøven). Screeningen skal således indgå i samme organisatoriske infrastruktur og metodologisk indgå i samme prøve-flow, som allerede er tilfældet for de andre sygdomme.

Testen for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport involverer bestemmelse af frit karnitin, hexadecanoylkarnitin og octadecenoylkarnitin, samt en ratio af disse værdier som first-tier. First-tier-analysen udføres i forvejen for andre sygdomme i nyfødthedsscreeningen, mens en second-tier molekylærgenetisk-analyse vil skulle tilføjes og udføres i samme infrastruktur som øvrige fedtforbrændingsdefekter. For CPT1a er second-tier-analyserne nødvendige for at kunne frasortere den hyppige godartede variant, der primært forekommer i inuit-befolkninger og for at kunne af- eller bekræfte CPT1a hos de øvrige nyfødte med positiv first-tier-analyse. Screeningen svares først ud efter gennemført second-tier-test, hvor falsk positiv raten vil være tæt på nul.

Testmetoden er simpel, da det som ved de øvrige nyfødthedsscreeninger drejer sig om en hælblodprøve. Screeningen vil foregå ved anvendelse af filterpapirblodprøve, som ved den øvrige neonatalscreening, og metoden for prøvetagningen ændres ikke, ej heller det volumen blod

---

<sup>1</sup> Defekt opstået under hjernen dannelse. Hjernecellerne dannes ved ventriklerne, og vandrer derefter ud og danner hjernebarken. Ved migrationsdefekt stopper denne vandring et forkert sted (22).

<sup>2</sup> Nedbrydning af muskelvæv (23).

der tages. Der er stort set ikke risiko for komplikationer. Der vil ikke være længere ventetid på testresultatet end ved de øvrige neonatalscreeninger, og indførelse af screeningen vil ikke forlænge svartider på de øvrige neonatalscreeninger. Screeningen skal implementeres som del af det øvrige neonatale screeningsprogram, som der er stor tilslutning til. Der forventes ingen yderligere barrierer ved tilføjelse af screening for de tre defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport. Såfremt screeningen implementeres, vil der forinden blive udført et valideringsstudie.

Cut-off værdierne i first-tier for frit karnitin (C0), hexadecanoylkarnitin (C16) og octadecanoylkarnitin (C18:1) er dem der blev anvendt i pilotstudiet fra 2002 til 2006 og er fastlagt til følgende<sup>3</sup>:

- CPT1:  $C0 > 67$  micromol/L og  $C0/(C16+C18) > 30$
- CPT2 og CACT:  $C16 > 6,4$  micromol/L,  $C18:1 > 3,9$  micromol/L,  $C16/C0 > 0,12$  og  $C16/C2 > 0,17$

Cut-off værdierne vil blive valideret inden opstart af screeningen.

Testmetoden forventes at være præcis med en forventet falsk positiv rate på 0-1:60.000 og en falsk negativ rate nær 0 procent. Specificiteten er dermed tæt på 100 procent og sensitiviteten er ligeledes tæt på 100 procent (14). Data for sensitivitet og specificitet er baseret på resultaterne fra screeningen fra 2002 til 2006 (hvor der er set bort fra grønlænderne) samt hvad forslagsstillere estimerer, at den nye second-tier-analyse af de tre relevante gener vil resultere i. Testmetoden bliver som nævnt valideret før implementering. Som ved de øvrige neonatalscreeninger, er antal uegnede resultater ved first-tier-bestemmelserne afhængige af at blodspots er gennemvædet. Hvis dette ikke er tilfældet anmodes om ny prøve. Det sker kun i 0,59% af tilfældene.

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

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

Metoderne til udredning er acceptable, da det drejer sig om confirmerende analyser som sendes til Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet. Confirmerende analyser vil omfatte bestemmelse af acylkarnitiner og evt. re-sekventering af relevante gener. Analyserne er rutineanalyser på Center for Medfødte Stofskiftesygdomme og vil medføre diagnostisk afklaring efter maksimum fire dage. Med molekylær-genetisk-analyse allerede udført på det initiale blodprøve-filterpapir vil diagnosen dog stort set være sikker ved henvisning og falsk positiv raten således tæt på nul. Der forventes ingen skadevirkninger ved det videre udredningsforløb, som kun vil involvere en ny blodprøve. Barn og forældre er hjemme i udredningsperioden. Såfremt diagnosen bekræftes vil barnet udredes i et program, som ikke er forskelligt fra det anvendt ved klinisk debuterende børn.

Effekten af tidlig behandling af de tre defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er veldokumenteret og overbevisende. Behandlingen af de tre sygdomme fokuserer på reduktion af langkædede fedtstyre (LCT) i kosten og supplement af mellemkædet fedt

---

<sup>3</sup> Oplyst af forslagsstillere

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

(MCT/eller kulhydrat) forud for fysisk aktivitet samt fastsættelse af acceptable fastetider (grundet reduceret fastetolerance). Derudover gennemføres akutregime under tilstødende sygdomme (interkurrente sygdomme), fx feber og opkastning, hvor der gives store mængder sukker. For patienter med CPT2 og CACT gives tilskud af karnitin ved nedsat p-frit karnitin. Den sjældne dødelige neonatale CPT2 form er ikke behandlelig. Patienter med CPT1a, CPT2 og CACT vil skulle have behandlingen livslangt og være i livslang monitorering i henhold til international erfaring og guidelines (13, 16).

Der er formentlig en underdiagnosticering af nyfødte med de tre defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport. For CPT2 kan der være meget få patienter som kan være asymptomatiske i lang tid. Af ubehandlede eller ikke-screenede vil ca. 70 procent debutere i 0-12 årsalderen (2), mens resten kan præsentere sig senere i barnealder/ungt voksenliv og i lighed med disse sidste er der formentlig nogle få af de screenede med CPT2, som først vil debutere sent. Overordnet set kendes (ud over den variant, som er hyppig blandt inuit-befolkninger) ikke varianter i CPT2, som er forbundet med et godartet forløb.

Der er gode biokemiske og kliniske monitoreringsværktøjer, som ved de tre defekter sikrer mod under- og overbehandling. Væsentligste risiko er fejllernæring, og jævnlig klinisk og ernæringsmæssig monitorering er vigtig; hertil kommer et lægeligt monitoreringsprogram, som typisk vil involvere ambulant kontrol med blodprøver hvert halve år eller årligt.

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

Sundhedsstyrelsen vurderer, at screeningsprogrammet stort set ingen skadevirkninger har. Screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport bliver udført på det prøvemateriale, der allerede nu udtages i forbindelse med nyfødthedsscreeningen. Ved indførelse af screening for CPT1a, CPT2 og CACT, opstår således ikke yderligere ubehag for barnet i forbindelse med screeningstesten. Den bekymring, der kan være i ventetiden på det primære testresultat eller på resultatet af de konfirmerende undersøgelser, vil ikke være forskellig fra den, der hos nogle forældre opleves ved nyfødthedsscreening generelt. Data tyder på, at denne ængstelse er kortvarig og afhængig af god kommunikation omkring processen for neonatalscreeningen (24, 25). For størstedelen af patienter med ovenstående tre sygdomme vil tidlig behandling være foreneligt med normal udvikling og en god langtidsprognose. Der vil ikke blive overdiagnosticeret børn med defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport, da det vurderes, at alle med sygdommen vil få symptomer. Second-tier analysen vil effektivt reducere antallet af falsk positive. Der forekommer aktuelt formentlig en underdiagnosticering af patienter med de tre sygdomme, CPT1a, CPT2 og CACT, grundet pludselig neonatal død uden diagnosticering af sygdom.

***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 sundhedsydelse.***

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 sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport sjældne, og derfor kan det ikke forventes at befolkningen er bekendt med disse sygdomme. Hvis forældrene skal træffe en beslutning om at deltage på et informeret grundlag, er det derfor vigtigt med god kommunikation og information omkring processen for neonatalscreeningen.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at den samlede fordeling af anvendte sundhedsydelse er retfærdig. På trods af at sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er sjældne, 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 analysen for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport til at stå mål med effekten af behandlingen.

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

Sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er meget sjældne (estimeret incidens i Danmark er 1-3 nyfødte pr år), men tidlig diagnostik og behandling kan gøre en stor forskel for den enkelte.

Den umiddelbare udgift i forbindelse med indførelse af screening for de tre sygdomme, CPT1a, CPT2 og CACT, er udelukkende for second-tier-analysen, som tilføjes til den nuværende nyfødthedsscreening. Der 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 sekventering<sup>5</sup>. De estimerede økonomiske omkostninger forbundet med screeningsprogrammet er derfor på ca. 50.000 kr. årligt.

Opfølgende udredning og efterfølgende behandling af børn med sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport 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. Det forudses ikke, at der i foreslåede screenings set-up vil blive identificeret et større antal børn med sygdommene end ved klinisk debut.

Behandlingen af patienter med defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport, omfatter hovedsageligt tilskud af karnitin og tilskud af energi (mellemkædet fedt og/eller kulhydrat) forud for fysisk aktivitet.

Der findes ingen danske sundhedsøkonomiske analyser af neonatalscreening for de tre defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport. På sigt kan der opnås besparelser i forhold til de formodet 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 samt i forhold til et øget antal overlevende med normale fremtidsudsigter.

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 (26).

---

<sup>5</sup> Oplyst af forslagsstillere

***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 hælbloodprøven og det tilknyttede screeningsprogram. Hvis screening for sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport indføres i Danmark, vil der blive screenet for 19 medfødte sygdomme på hælbloodprøven. 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 deltageren skal informeres om de enkelte sygdomme, som er så sjældne. Tidspunktet, hvor forældrene får informationen, er også en udfordring. Dette er nemlig 1-2 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 sygdomme i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport, 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.

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 testen for 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.

**Screening for defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport i 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 (27).

De fleste stater i USA har etableret screening. Screening for defekter i den mitokondrielle karnitin- og acylkarnitin transport er på listen Recommended Universal Screening Programme (28). Forslagsstillerne oplyser, at de fleste centre anvender de beskrevne metoder.

## Referencer

- (1) Sorcha A. Collins, S. E.-R.-G. Association of the CPT1A p.P479L Metabolic Gene Variant With Childhood Respiratory and Other Infectious Illness in Nunavut. *Frontiers in Pediatrics*, juli 6. 2021.
- (2) Tajima, G., et al., *Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity*. *Mol Genet Metab*, 2017. **122**(3): p. 67-75.
- (3) Gessner, B. et al. Prevalence and distribution of the c.1436C→T sequence variant of carnitine palmitoyltransferase 1A among Alaska Native infants. *The journal of pediatrics*, 2011 januar 2011, s. 124-9.
- (4) Simonsen, E. Ó., 21. april 2004, *Karnittransportdefekt hos to færøske børn*.
- (5) Gillingham, M.B., et al., Impaired fasting tolerance among Alaska native children with a common carnitine palmitoyltransferase 1A sequence variant. *Mol Genet Metab*, 2011. **104**(3): p. 261-4.
- (6) Dykema, D.M., Carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency: a look at classic and arctic variants. *Adv Neonatal Care*, 2012. **12**(1): p. 23-7.
- (7) Collins, S.A., et al., Association of the CPT1A p.P479L Metabolic Gene Variant With Childhood Respiratory and Other Infectious Illness in Nunavut. *Front Pediatr*, 2021. **9**: p. 678553.
- (8) Collins, S.A., et al., Neonatal hypoglycemia and the CPT1A P479L variant in term newborns: A retrospective cohort study of Inuit newborns from Kivalliq Nunavut. *Paediatr Child Health*, 2021. **26**(4): p. 218-227.
- (9) Fohner, A.E., et al., Carnitine palmitoyltransferase 1A P479L and infant death: policy implications of emerging data. *Genet Med*, 2017. **19**(8): p. 851-857.
- (10) Skotte, L., et al., CPT1A Missense Mutation Associated With Fatty Acid Metabolism and Reduced Height in Greenlanders. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017. **10**(3).
- (11) Nuoffer, J.M., et al., *Familial neonatal SIDS revealing carnitine-acylcarnitine translocase deficiency*. *Eur J Pediatr*, 2000. **159**(1-2): p. 82-5.
- (12) Chalmers, R.A., et al., *Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death*. *J Pediatr*, 1997. **131**(2): p. 220-5.
- (13) Wieser, T., *Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle.



- (14) Fingerhut, R., et al., *Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific*. Clin Chem, 2001. **47**(10): p. 1763-8.
- (15) Tajima, G., K. Hara, and M. Yuasa, *Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening*. J Hum Genet, 2019. **64**(2): p. 87-98.
- (16) Bennett, M.J. and A.B. Santani, *Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle.
- (17) Bonnefont, J.P., et al., *Carnitine palmitoyltransferase deficiencies*. Mol Genet Metab, 1999. **68**(4): p. 424-40.
- (18) Bonnefont, J.P., et al., *Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects*. Mol Aspects Med, 2004. **25**(5-6): p. 495-520.
- (19) Ryder, B., et al., *New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches*. J Inher Metab Dis, 2021. **44**(4): p. 903-915.
- (20) Yan, H.M., et al., *Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(45): p. e8549.
- (21) Vitoria, I., et al., *Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature*. JIMD Rep, 2015. **20**: p. 11-20.
- (22) Helle Hjalgrim, K. J. (2014). Epilepsisyndromer. Socialstyrelsen.
- (23) Lægehåndbogen, 02. februar 2019, *Rabdomyolyse og myoglobinuri*.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) Carroll AE et al. *Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies*. Pediatrics. 2006 May;117(5 Pt 2):S287-95. doi: 10.1542/peds.2005-2633H.
- (27) J. Gerard Loeber, Dimitris Platis, Peter C.J.I. Schielen. (2021). Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. Hentet fra International Journal of Neonatal Screening: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006225/#!po=16.6667>.
- (28) U.S. Dept. of Health & Human Services, 22. juni 2020, *Recommended Uniform Screening Panel*.