



Årsberetning fra DPS' Klinisk Genetik og Screenings-udvalg

Medlemmer

Allan Lund (2022) allan.lund@regionh.dk (Formand)
Sabine Grønborg sabine.groenborg@regionh.dk (2021)
Mette Høj Lauridsen lauridsen.mette@auh.rm.dk (2023)
Brian Neuheimer brian.andersen@auh.rm.dk (2023)
Henrik Thybo Christensen henrik.christesen@rsyd.dk (2023)
Cecilie Videbæk cecilie.videbaek.01@regionh.dk (2023)

Associerede til udvalget

Kristin Skogstrand, ksk@ssi.dk
Marianne Skov, mskov@dadlnet.dk
Tania Masmus, tania.nicole.masmas@regionh.dk
Peter Born, alfred.peter.born@regionh.dk
Mette Nygaard, MENY@ssi.dk

I perioden har vi fortsat overvåget effekten af de anbefalinger vedr. neonatal screening, som blev udmeldt fra Sundhedsstyrelsen og implementeret dels med virkning fra 020209 og dels i løbet af perioden fra 2009 til nu. Screeningen har forløbet stort set uproblematisk. Efter et par år med stigende falsk positiv rate for den udvidede screening (dvs excl PKU, hypothyreose, og CAH) er udviklingen nu vendt med en relativ høj positiv prædiktiv værdi for det sidste år på ca 70%. Sandt positiv raten for hele screeningen er på 0,025% svt 1:4000 for sygdomme i den udvidede screening – dette uændret fra tidligere, ligesom falsk negativ rate uændret er lav på knapt 1 nyfødt/år.

Screening for CAH fungerer uden problemer efter tidligere års tilpasning. Der er iværksat nationalt CAH PhD-projekt mhp at få et overblik over den danske population af patienter med CAH og tilrette screeningen optimalt. Ligesom det er gældende for for hypothyreose savner organisationen for neonatal screening en overordnet tilbagemeldingsstruktur, som vi kender det for de medfødte stofskiftesygdomme. Vi har således kun begrænsede data om den endelige diagnose, og hvordan det går disse børn på langt sigt for disse to sygdomme. Der mangler således en central, national klinisk koordination og opfølgning. Udvalget arbejder fortsat med og prioriterer højt at forbedre disse forhold, bla ved forbedrede tilbagemeldingsskemaer og direkte henvendelse til pædiatriske endokrinologiske afdelinger. Indtil videre har det resulteret i lidt hyppigere tilbagemeldinger fra de pædiatriske afdelinger, men der er fortsat rum for forbedring.

Neonatal screening for CF startede 2016 og har ind til videre kørt uproblematisk, inkl. de logistiske forhold. Der er identificeret det forventede antal børn og genotyper, men lidt flere bærere end ventet. Familier til nyfødte, der er fundet at være bærere, er blevet informeret om dette via brev og tilbudt genetisk rådgivning. Udvalget har med baggrund i uro med regelmæssige forespørgsler til SSI fra bærerfamilier diskuteret relevansen af at fortsætte med at melde bærere ud (som kun udføres



for CF – ikke for nogen anden sygdom). Vi har spurgt i klinisk genetik om deres holdning, som er at man skal opretholde udmelding om end det faktisk kun er ca 30% som efterfølgende henvises til genetisk rådgivning. Spørgsmålet er uafklaret.

Neonatal screening for severe combined immuno deficiency (SCID) startede Februar 2020. Analyse og infrastruktur fungerer. Der er udarbejdet og indsendt national DPS vejledning for screeningen.

Screening for SMA blev indført 1/1-2023. Screeningen fungerer upåklageligt og har medført identifikation af børn med primært SMA 2, som alle har modtaget tidlig behandling. Det er indtrykket, at en lidt større andel end ventet er symptomatiske på tidspunkt for svar på screeningen.

Screening for galaktosæmi (GALT), homocystinuri (HCU), mukopolysakkaridose type 1 (MPS-1), karnitinpalmitoyltransferase 1a mangel (CPT1a), karnitinpalmitoyltransferase 2 mangel (CPT2) og karnitin-acylkarnitin translokase mangel (CACT) blev indført januar 1/1-2024. Der er endnu ikke fundet positive i de screeninger. Additionen betyder, at der nu er 25 sygdomme på det danske neonatal screeningspanel.

Den overordnede logistik i forhold til screeningen fungerer. Herunder er forsendelse af prøver, som tidligere var et stort problem, nu blevet bedre, om end der fortsat på nogle hospitaler er rum for forbedring. Til de hospitaler, som har arbejdet med dette problem, skal der igen lyde en stor tak – det er virkelig afgørende for nyfødte med sygdomme i neonatal screeningspanelet, at de diagnosticeres så hurtigt som muligt. Som nævnt er der fortsat forsinkelser på forsendelsen fra nogle hospitaler af både filterpapir blodprøverne til SSI fra de lokale prøvetagningssteder, samt forsendelse til Rigshospitalet fra de lokale børneafdelinger af de efterfølgende udredningsprøver. Begge prøvesæt skal i forhold til opfattelsen i udvalget og Sundhedsstyrelsen fremsendes snarest muligt og akut med mindre andet er aftalt med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD). Udvalget fortsætter med at have fokus på området.

I forhold til overordnede og sygdomsspecifikke forhold vedr. screeningen henvises i øvrigt til national klinisk DPS vejledning vedr. neonatal screening, som på DPS hjemmeside.

Udvalget vurderer løbende det faglige grundlag for inklusion af nye sygdomme i screeningspanelet: udvalget har aktuelt ingen anmodning til vurdering hos Sundhedsstyrelsen, men behandler aktuelt det faglige grundlag for indførelse af screening for adrenoleukodystrofi (der pågår PhD-studie om det), metakromatisk leukodystrofi og Turner/Klinefelter.

Udvalget er forsat i dialog med Sundhedsstyrelsen om screening af børn af indvandrere. Sundhedsstyrelsen har vurderet sagen og indstillet til indførelse, og der pågår nu diskussion om praktiske forhold. Vi afventer fortsat afklaring.

Whole-genome-sequencing, exome-sequencing og diverse genpaneler har fyldt ganske meget i det danske klinisk genetiske landskab, og indførelsen af disse metoder forløber meget hurtigt. Som eksempel på anvendt helgenomsekventering kan Rigshospitalets projekt om tidlig diagnostik af metaboliske sygdomme samt neurodegenerative sygdomme/epileptiske encefalopatiser hos akut syge børn nævnes, og dette initiativ er nu blevet tilgængeligt via alle regioners klinisk genetiske afdelinger. Både i ind- og udland opleves en reduktion i svartider og øget diagnostisk rate (ca 30% i ovenstående akut sygt barn WGS). Erfaringer har understreget behovet for en nøje visitation, god klinisk beskrivelse og parallel tilgængelighed af diverse biomarkører (fx metaboliske) for at kunne



kvalificere de molekylær-genetiske fund. Samtidig har udviklingen medført en anbefaling om at reducere antallet af metaboliske analyser udført som initielle analyser, fx ved udredning for lysosomale og mitochondrielle sygdomme.

Udvalget vil gerne (i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens nationale plan for sjældne sygdomme) understrege behovet for registrering, herunder i Centrenes RareDis register og CIMD register for metaboliske sygdomme, - for at bevare det nationale overblik over disse arvelige sygdomme.

Derudover diskuterer udvalget en udvidet anvendelse af de molekylær-genetiske metoder ved neonatal screening, og der er initieret PhD forløb omkring dette.

Udvalget deltager fortsat i arbejdet med det Nationale Genom Center, særligt i forbindelse med helgenom sekventering af patienter (børn og voksne) med sjældne sygdomme.

Uddannelsesmæssigt er udvalget fortsat involveret ved undervisningen på U-kursus for klinisk genetik, neuropædiatri og pædiatrisk nefro-urologi.

På Klinisk Genetik og Screening-udvalgets vegne

Allan M. Lund

Formand for DPS udvalg for Klinisk Genetik og Screening

/14-05-2024