



Titel:	Neonatal Biokemisk Screening
Forfattergruppe:	Marianne Skov, David Hougaard, Mette Møller Handrup, Kristin Skogstrand, Mette Ørngreen, Ulla Christensen, Stense Farholt, Tania Masmus, Dorte Hansen, Allan M Lund
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Udvalg for klinisk genetik og screening
Tovholders navn og mail:	Allan M. Lund

Neonatal Biokemisk Screening i Danmark

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	3
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	5
Monitorering	5
Diagnosekoder	7
Referencer	8
Interessekonflikter	8
Appendiks	9

Resume

Aktuelle retningslinje beskriver baggrund, arbejdsflow, tidskrav og ansvarsforhold ved neonatal biokemisk screening i Danmark.

Baggrund

Neonatal biokemisk screening (NBS) er et nationalt forebyggende sundhedsprogram iværksat for at diagnosticere behandlelige primært genetisk betingede, fx metaboliske, sygdomme. Tidlig diagnose og behandling i et latent stadie kan forhindre en sygdomsudvikling, som for flertallet af sygdommene i screeningspanelet inkluderer hjerneskade, organskader og død. Internationalt har NBS fungeret i over 50 år, og i Danmark har vi screenet for fenyلكetonuri (PKU) siden 1975. PKU blev paradigmet for en velfungerende, cost-effektiv screening og banede vejen for NBS for hypothyreose fra 1977, udvidet neonatal screening fra 2002, cystisk fibrose (CF) siden 2016 og severe combined immunodeficiency (SCID) siden 2020 samt sidst spinal muskeltrofi (SMA) siden 2023. Der er aktuelt 19 sygdomme på NBS-panelet i Danmark (se tabel under diagnoser, hvori også alle forkortelser af sygdomme er angivet). Andre lande har færre eller flere sygdomme (op til >60 i visse stater i USA) i deres panel, og de inkluderede sygdomme varierer bredt med baggrund i demografi (fx hyppig forekomst af karnitin transporter defekt (CTD) på Færøerne) og lokale udvælgelsesprocedurer, som dog oftest hviler på Jungner og Wilson kriterierne (1):

Sygdommen skal være et alvorligt sundhedsproblem
Der skal være en tilgængelig behandling for sygdommen
Der skal være faciliteter for diagnose og behandling
Sygdommen skal have et latent stadium

Der skal være en tilgængelig test for sygdommen
Testen skal være acceptabel for befolkningen
Sygdommens naturhistorie skal være kendt
Det skal være aftalt, hvem der skal behandles
Udgifterne ved at finde en syg skal være rimelige i forhold til de overordnede sundhedsudgifter
Screening er en fortløbende proces og ikke et engangsprojekt

Udvælgelse af sygdomme til NBS-panelet i Danmark skete i et udvalg nedsat af Sundhedsstyrelsen (2006) med anvendelse af en reviewproces efterfulgt af scoring på 6 parametre, som tog udgangspunkt i Jungner og Wilson kriterierne: Sygdomme, som scorede >75-percentil var primære screeningsmål, mens dem mellem 50-75-percentilen var sekundære. Sygdomme i disse intervaller gennemgik fornyet reviewproces, og endeligt panel af sygdomme blev besluttet ud fra dette (Se rapport (2): <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2008/biokemisk-screening-for-medfoedt-sygdom-hos-nyfoedte>). I dag vurderes eventuelle nye sygdomme i Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer, Sundhedsstyrelsen (se senere).

Neonatal biokemisk screening dækker alle nyfødte (aktuelt ca. 62.000) født i Danmark, på Færøerne og i Grønland, og screeningen udføres på ét screeningslaboratorium: Statens Serum Institut (SSI). Dækningen er >99% af nyfødte. Samlet for alle 19 sygdomme i NBS-panelet diagnosticeres ved neonatal screening ca. 60-70 nyfødte årligt, svt. ca 1:1000 nyfødte; de fordeler sig omtrentligt på følgende måde: Metaboliske sygdomme 25, heraf 8 med PKU; hypothyreose 18; AGS 5; SCID 1; CF 12; SMA 6.

En nylig opgørelse af screening af de første 1 million nyfødte med udvidet screening for metaboliske sygdomme konkluderede (3,4): Blandt de en million screenede nyfødte var 603 screen-positive, og heraf var 354 falsk positive og 249 sandt positive. Den positive prædiktiv værdi i 2018 var 62% og falsk positiv-raten 0.036. Prævalens af sygdommene var 1:3900 og 7.3% havde symptomer før screeningsresultat. Ved opfølgning var 93% af børnene uden klinisk signifikante komplikationer til deres sygdom. Udvidet NBS er således et succesfuldt sygdomsforebyggende program, som muliggør en effektiv behandling i et latent stadium af sygdommen.

Værdien af screening for PKU og hypothyreose er tidligere blevet dokumenteret. Sammenlignelige resultater forventes for dansk neonatal screening for AGS, CF (5), SCID og SMA.

I nogle tilfælde vil prøven være af for dårlig kvalitet, eller resultatet af prøveanalysen vil være inkonklusivt. I de tilfælde vil SSI bede om ny filterpapirblodprøve – det kan dreje sig om situationer med for lidt blod på filterpapiret, forurenede prøver, prøver taget for tidligt, maternel indtag af pivalinsyreholdige antibiotika og præmaturitet. For andre nyfødte gælder, at SSI melder et positivt screenings svar ud, som efterfølgende viser sig at være falsk positivt. De hyppigste årsager til dette er præmaturitet, parenteral ernæring og maternel brug af pivalinsyreholdige antibiotika, samt asymptomatisk bærertilstand for den sygdom, som den nyfødte var screenpositiv for. Den tid, som udredningen af det positive screenings svar tager, er psykologisk belastende for familierne.

Udenlandske data tyder på en risiko for øget antal lægehenvendelser/hospitaliseringer hos denne gruppe nyfødte i første leveår, mens andre undersøgelser ikke har kunnet påvise dette (4). Korrekt information spiller en væsentlig rolle for familiernes reaktionsmønstre; denne information gives af de lokale børneafdelinger med udgangspunkt i materiale udleveret af Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD), Rigshospitalet (RH) (6) og de øvrige kliniske partnere i NBS (se nedenfor under undersøgelser og procedurer). Det er vigtigt, at børneafdelingens kommunikation med familier om screeningsfundet er en prioriteret indsats, medicinsk såvel som psykologisk. Information om muligheden for falsk positive fund gives også i pjece fra SSI samt på instituttets hjemmeside (7).

Den første information til familier med en reelt syg nyfødt er ligeledes vigtig og afgørende for det fremtidige samarbejde med familien. Det samme gælder for familier med klinisk debuterende sygdomme, men udfordringen er anderledes, når barnet ikke har udvist sygdomstegn. Det kan være svært at forstå, at barnet er sygt og har behov for en ret indgribende behandling; ofte kan forældrene ikke associere den sjældne, komplicerede sygdom med nogen for dem kendt tilstand. Det kræver pædagogik og og evt. psykologisk støtte. Patientforeninger kan spille en stor rolle i denne proces.

Symptomer og objektive fund

For de sygdomme, der er i NBS-panelet, beskrives symptomer og sygdommenes naturforløb med og uden screening på CIMDs og SSIs hjemmesider (6,7). Herudover henvises til hjemmesider for de afdelinger, der håndterer de enkelte sygdomme (se nedenfor under undersøgelser og procedurer).

Differentialdiagnoser

Falsk negative resultater for sygdommene i NBS panelet er sjældne, men forekommer (ca. 1 nyfødt årligt i Danmark). Derfor bør et negativt resultat ved NBS ikke bremse for vanlig udredning for NBS sygdommene og deres differentialdiagnoser. Det skal også angives, at for nyfødte med sandt positivt resultat bør alternative diagnoser altid overvejes, såfremt kliniske fund ikke er fuldt forklaret af NBS-diagnosen.

Undersøgelser og procedurer

Organisation af det danske NBS program involverer følgende trin.

Information af forældre om neonatal biokemisk screening: dette sker via pjece udleveret til forældre og via henvisning til SSIs hjemmeside: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/screening-for-medfodte-sygdomme> (7)

Opnåelse af filterpapirblodprøver: i en kontekst af en informeret *dissent*-procedure (dvs. mulighed for aktivt fravalg efter given information via ovenstående informationsmateriale) tages blodprøven ved hjælp 48-72 timer efter fødslen. Ved præmature født før gestationsuge 32, gentages blodprøven, når barnet har en alder af minimum 32 gestationsuger (der skal være minimum 8 dage mellem de 2 prøver). Såfremt tilbud om neonatalscreening afslås af forældre, skal filterpapirblodprøvekortet returneres med barnets data til SSI mhp registrering.

Forsendelse af filterpapirblodprøver til SSI: filterpapirblodprøver er at opfatte som akutte prøver og skal fremsendes snarest, således at prøven er fremme på SSI efter 24 timer (eller max 48 timer for børn født på lørdage). Det skal i den forbindelse nævnes, at SSI udfører analyser og udmelder analysesvar på lørdage (ikke på søndage). Det skal angives, at forsendelse af prøver er den væsentligste forsinkende faktor for rettidigt svar ved Dansk NBS, og indsatsen på dette område bør opprioriteres.

Ansvar for information af forældre, rettidig prøvetagning og rettidig prøveforsendelse til SSI påhviler fødestedet, også selvom fødslen er foregået ambulantly, eller barnet er udskrevet på prøvetagningstidspunktet.

Analyser: alle initiale analyser foregår på SSI, mange via tandem-massespektrometri, andre ved enzybestemmelse, immunofluorescens, TREC's bestemmelse eller molekylærgenetisk analyse. SSI har 24 timer efter modtagelse af prøven til at udføre analysen. Nogle bekræftende analyser

gennemføres på SSI, men de fleste foregår på Molekylærgenetisk Laboratorium på Rigshospitalet (RH), eller Molekylærmedicinsk Forskningsenhed på Aarhus Universitetshospital (AUH). De fleste screeningspositive analyseresultater (i to uafhængige analyser) meldes ud direkte fra SSI i henhold til nedenstående. Alle screen-negative resultater meldes digitalt ud fra SSI.

For de enkelte sygdomme er den overordnede organisation efter et screenpositivt resultat følgende:

Hypothyreose: SSI melder resultat til barnets lokale børneafdeling, som iværksætter lokal udredning. SSI fremsender skema til registrering af resultaterne af den lokale udredning; skemaet sendes til de specialeansvarlige børneendokrinologer og skal returneres snarest muligt til SSI.

Adrenogenitalt syndrom (AGS): SSI melder resultat til lokal børneafdeling, som derefter kontakter afsnit/teams for pædiatrisk endokrinologi i Aarhus, Odense eller København. SSI kontakter også Afsnit for Vækst og Reproduktion, RH til orientering.

Medfødte Stofskiftesygdomme (exkl PKU): SSI melder resultat til CIMD på RH. CIMD kontakter herefter barnets lokale børneafdeling mhp indkaldelse af barnet til klinisk vurdering og opnåelse af prøver til bekræftende analyser på CIMD. Ved kontakten med børneafdelingen oplyses om a) analysesvaret fra SSI; b) information fra CIMD-hjemmesiden om den sygdom, som den nyfødte er screenet positiv for med henvisning til CIMD-hjemmesiden for neonatal screening

<https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/sjaeldne-sygdomme-center-5004/CMS/neonatal-screening/Sider/default.aspx> (6); c) den udredning og behandling, der skal gøres samt oplysninger om hvem på CIMD, der kan kontaktes ved problemer eller ved fremtidig henvisning til CIMD.

De aftalte bekræftende prøver skal fremsendes til CIMD som hastep prøver og skal være CIMD i hænde efter max 24 timer med mindre andet er konkret aftalt; det betyder, at man lokalt skal sikre sig med den lokale klinisk biokemiske afdeling, at forsendelse sker efter hasteprocedurer.

Laboratoriet har efter modtagelse af prøverne i CIMD max 4 dage til at gennemføre analyserne og melde svaret ud. CIMD svarer udelukkende skriftligt vedr. falsk positive, mens sandt positive svar afgives både mundtligt og skriftligt. Den lokale børneafdeling informerer familien om det endelige svar og om evt. videre tiltag.

Ved sandt positive screeningsfund, indkalder CIMD familien snarest og efter højst 2 uger alt efter barnets klinik. Såfremt barn allerede udviser sygdomstegn, bør barnet i mange tilfælde umiddelbart overflyttes til RH. Ved overbevisende og kritiske primære screeningsfund på SSI vil CIMD ved visse sygdomme, herunder MSUD, tyrosinæmi og LCHADD og organiske acidurier, kontakte familien direkte og orientere lokale børneafdeling efterfølgende.

Fenylketonuri (PKU): SSI melder resultat til Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CIMD), Center for PKU, RH, som kontakter familien mhp indkaldelse til udredning direkte på centret <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/klinik-for-pku/om-pku/Sider/nyfoedt-med-pku.aspx>

Cystisk Fibrose (CF): SSI melder børn, som er homozygot for varianten delta F508, til et af de to CF centre (Aarhus <https://www.auh.dk/afdelinger/boern-og-unge/center-for-cystisk-fibrose/> eller København <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/lungesygdomme/Sider/default.aspx>) afhængig af barnets bopæl. CF-centret indkalder herefter barnet til vurdering og bekræftende prøver. Hos børn med anden genotype end ovenfor sker udmelding til relevante CF-center via Molekylærgenetisk Laboratorium på Rigshospitalet. Særligt for CF gælder, at bærere af CF-mutation meldes ud med brev direkte til familierne mhp tilbud om genetisk rådgivning (6)

Severe combined immunodeficiency (SCID):

Primært opkald om SCID-screenings positive barn foregår til TXID-enheden (RH)

(<https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/enheder-og-funktioner/klinikker/Sider/blodcelletransplantation-og-immunsygdomme-klinik-4063.aspx>), der informerer barnets nærmeste universitetshospital med højt specialiseret pædiatrisk immunologisk funktion mhp håndtering samt videreudredning i samarbejde med TXID-enheden.

Se også: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2020/implementering-af-national-screening-for-scid> og <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Graviditet-og-f%C3%B8dsel/Screening-af-nyfoedte/tillæg-til-implementering-af-national-screening-for-SCID.ashx>

Spinal muskelatrofi (SMA): SSI melder børn med homozygot deletion af exon 7 i *SMN1* gen til enten Klinik for Børn og Unge med Hjerne og Nervesygdomme på Afdeling for Børn og Unge, RH <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/enheder-og-funktioner/klinikker/hjerne-og-nervesygdomme-klinik-5004/Sider/default.aspx> (screen-positive prøver fra Region Syddanmark, Region Sjælland og Region Hovedstaden) eller Børn og Unge Klinik, Hjerne- og Nervesygdomme, AUH, <https://www.auh.dk/afdelinger/boern-og-unge/kontakt/boern-og-unge-klinik/> Neurologi (Region Midt og Region Nord). Børnene vil herefter blive indkaldt til en af de 2 neuropædiatriske afdelinger til vurdering, bekræftende prøver og bestemmelse af *SMN2* kopianal.

Opbevaring af filterpapirblodprøver: Alle filterpapirblodprøver opbevares efter endt screeningsanalyse i PKU-biobanken på SSI. Udviklingen af nye screeningsteknologier har været kritisk hjulpet af tilgængeligheden af PKU-biobanken, ligesom den har fundet anvendelse i flere andre kliniske sammenhænge og forskning. Såfremt forældre ikke ønsker prøven anvendt eller opbevaret skal de fravælge dette i Vævsanvendelsesregistret <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/registre-og-services/om-de-nationale-sundhedsregistre/testamenter-og-organdonation/vaevsanvendelsesregisteret> .

Behandling

Akutte behandlingsvejledninger for metaboliske sygdomme findes på

<https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/sjaeldne-sygdomme-center-5004/CMS/klinisk-og-diagnostisk-behandling/Sider/default.aspx>

Øvrig behandling varetages i de for hver sygdom relevante behandlingsmiljøer, dvs

<i>AGS:</i>	Afsnit/Teams for pædiatrisk endokrinologi (OUH, AUH, RH)
<i>Hypothyreose:</i>	Lokale afdelinger for børn og unge
<i>CF:</i>	De to CF centre på RH og AUH
<i>SCID:</i>	TXID-enheden på RH
<i>SMA:</i>	Neuropædiatri på RH, AUH og OUH
<i>PKU:</i>	Center for PKU, RH
<i>Metaboliske sygdomme:</i>	CIMD, RH

Monitorering og opdatering af rutine neonatalscreeningspanel

Supervision af NBS varetages af Udvalg for Klinisk Genetik og Screening under Dansk Pædiatrisk Selskab i samarbejde med Evidensbaseret medicin (EBM), Sundhedsstyrelsen.



Vurdering af evt. nye sygdomme til inklusion i rutine neonatalscreeningspanelet varetages ligeledes af ovenstående udvalg. Forslag om inklusion af nye sygdomme i panelet skal rettes til udvalget. Udvalget vurderer det kliniske argument for samt den teknologiske gennemførlighed af det nye screeningskandidatur i forhold til Jungner og Wilson kriterierne samt lokale demografiske, sundhedsmæssige og overordnede økonomiske (ikke egentlige cost-benefit analyser) forhold i Danmark. Såfremt screeningskandidaturet godkendes i udvalget skrives indstilling til Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer, Sundhedsstyrelsen (<https://www.sst.dk/da/Opgaver/Forebyggelse/Screening>); den videre proces vil typisk forløbe i et samarbejde mellem udvalget og Sundhedsstyrelsen. Indførelse af en given screening, som er fagligt godkendt af Sundhedsstyrelse er en politisk beslutning.


Diagnoser i det danske rutine neonatal biokemisk screenings panel 2023

Primære screeningsmål	
Fedt forbrændingsdefekter	Mellem-kædet acyl-CoA dehydrogenase defekt (MCADD)
	Meget lang-kædet acyl-CoA dehydrogenase defekt (VLCADD)
	Lang-kædet 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase defekt (LCHADD) – inkl. trifunktional protein defekt
	Karnitin transporter defekt (CTD)
Aminoacidopatier	Klassisk fenyلكetonuri (PKU)
	Tyrosinæmi type 1 (HT1)
	Argininosuccinat lyase defekt (ASLD)
	Klassisk ahornsirup urin sygdom (MSUD)
Organic acidæmier	Methylmalonsyreæmi (MMA)(inkl. cobalamin A+B defekt)
	Propionsyreæmi (PA)
	Isovalerianesyreæmi (IVA)
	Glutarsyreæmi type 1 (GA1)
	Holokarboxylase synthase defekt (HLCSD)
	Biotinidase defekt (BIOTD)(profund og partial)
Andre	Kongenit hypothyroidisme (CH)
	Adrenogenitalt syndrom (AGS)
	Cystic fibrosis (CF)
	Severe combined immunodeficiency (SCID)
	Spinal Muskelatrofi (SMA)
Sekundære screeningsmål	
	Biopterin cofactor defekt
	Mild hyperphenylalaninæmi
	Mellem/-kort-kædet L-3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase defekt (M/SCHADD)
	Multiple acyl-CoA dehydrogenase defekt (MADD)
Nye screeningsmål, som er under behandling i Udvalg for Klinisk Genetik og Screening under Dansk Pædiatrisk Selskab	
	Klassisk galaktosæmi (indstillet til indførelse af SST) Mucopolysaccharidose type 1(indstillet til indførelse af SST) Homocystinuri (indstillet til indførelse af SST) Sygdomme i den mitokondrielle karnitin og acylkarnitin transport (indstillet til indførelse af SST) Adrenoleukodystrofi (under udredning) Metakromatisk Leukodystrofi (under diskussion) Pompes sygdom (under diskussion)

Referencer

1. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper. Geneva: 1968.
2. Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte - principper, erfaringer, anbefalinger, Sundhedsstyrelsen, 2008, <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2008/biokemisk-screening-for-medfoedt-sygdom-hos-nyfoedte>
3. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, Skogstrand K, Olsen RK, Jensen UG, Cohen A, Larsen N, Saugmann-Jensen P, Gregersen N, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Nørgaard-Pedersen B. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. Mol Genet Metab, 2012; 107:281-93.
4. Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M Jäpelt RB, Dunø M, Skovby F, Nørgaard-Pedersen B, Gregersen N, Andresen BS, Olsen RKJ, Hougaard D. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. Dan Med J, 2020; 67(1): A06190341.
5. Marianne Skov, Marie Baekvad-Hansen, David M Hougaard, Kristin Skogstrand, Allan M Lund, Tania Pressler, Hanne V Olesen, Morten Duno. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. Pediatr Pulmonol, 2020; 55(2):549-555. doi: 10.1002/ppul.24564. Epub 2019 Nov 4.
6. CIMD hjemmesiden for neonatal screening <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boern-og-unge/sjaeldne-sygdomme-center-5004/CMS/neonatal-screening/Sider/default.aspx>
7. Lind-Holst M, Bækvad-Hansen M, Berglund A, Cohen AS, Melgaard L, Skogstrand K, Dunø M, Main KM, Hougaard DM, Gravholt CH, Hansen D. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Denmark: 10 years of experience. Horm Res Paediatr, 2022; 95(1): 35-42
8. Neonatal screening, Statens Serum Institut: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/screening-for-medfodte-sygdomme>
9. Neonatal screening, Sundhedsstyrelsen: <https://www.sst.dk/da/viden/Foraeldreskab/Graviditet-og-foedse/Undersoegelser-af-gravide-og-nyfoedte/Screening-af-nyfoedte>
10. Neonatal screening, Sundhedsstyrelsen: <https://www.sst.dk/da/Opgaver/Forebyggelse/Screening>

Interessekonflikter

Ingen



Appendiks

KONTAKTDETALJER VEDR. NEONATAL SCREENING

Allan Meldgaard Lund, professor, overlæge dr. med.

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme

Afdeling for Børn og Unge og Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Email: allan.lund@regionh.dk

Telefon: 35452793, 35451303

Fax 35454072

David Hougaard, overlæge, dr.med.

Afdelingschef Medfødte Sygdomme

Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut

Email: DH@ssi.dk

Telefon 32683544

Fax: 32683878