

BIOKEMISK SCREENING FOR MEDFØDT SYGDOM HOS NYFØDTE

2.Del: Faktablade (Bilag til hovedrapport)

2008

Biokemisk Screening for medfødt sygdom hos nyfødte – 2.del: Faktablade.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
URL: <http://www.sst.dk>

Kategori: Redegørelse
Emneord: screening, nyfødte, medfødte sygdomme, Sundhedsstyrelsen
Sprog: dansk

Version: 1.1
Versionsdato: 27.oktober 2008
Format: pdf

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-779-2
Den trykte versions ISBN: 978-87-7676-780-8

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, december 2008
Copyright: Sundhedsstyrelsen; publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Indledning

Arbejdsgruppen vedrørende biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte blev nedsat af Sundhedsstyrelsen i november 2005.

Arbejdsgruppens kommissorium var "at redegøre for erfaringerne med den biokemiske screening for medfødt sygdom blandt nyfødte, herunder vurdere, om der er behov for justering af de nuværende retningslinjer. Der tages udgangspunkt i de eksisterende praktiske, organisatoriske og administrative rammer for aktiviteten."

For at vurdere et større antal hver for sig sjældne sygdommes egnethed som screeningsmål definerede arbejdsgruppen en række variable, som er specielt relevante i lyset af de kriterier, som arbejdsgruppen har opstillet i rapportens hoveddel (DK-kriterierne). Et skema som summarisk belyser disse variable blev udformet for at strukturere arbejdet med det ganske store antal sjældne sygdomme. Skemaet blev derpå udfyldt af medlemmer af arbejdsgruppen med speciel sagkundskab i forhold til de medtagne sygdomme. Arbejdsgruppen har ved sine møder bl.a. taget udgangspunkt i disse skemaer.

De skemavurderede sygdomme er for størsteparten sygdomme, som det ville være muligt at screene for med tandem-massespektrometri (tandem-MS). Metoden muliggør at undersøge for mange sjældne sygdomme på samme analyseplatform. Skemavurderingerne har bidraget til at in- og ekskludere sjældne sygdomme på grundlag af de opstillede kriterier.

I nogle tilfælde har en sygdom måttet ekskluderes af tekniske grunde, selv om sygdommen efter de opstillede kriterier ville være et egnet screeningsmål. Et eksempel herpå er isovalerian acidæmi (IVA), som det ville være ønskeligt at screene for, men hvor anvendelsen i Danmark af såkaldte pivaloylholdige antibiotika forstyrrer analysen. Arbejdsgruppens gennemgang fører til, hvad der under de aktuelt foreliggende omstændigheder må anses for det rigtige "mix" af sjældne sygdomme, som screeningen bør omfatte. Afhængigt af udviklingen vil nogle af de præmisser, som har været lagt til grund, forudseeligt ændre sig, hvilket bør føre til hensigtsmæssige justeringer af det foretagne udvalg. Sådanne ændringer på den samme analyseplatform forudses ikke at have væsentlige økonomiske konsekvenser.

Arbejdsgruppen anbefaler med henblik på ovenstående, at Sundhedsstyrelsen tilrettelægger en tilstrækkeligt smidig vurderings- og godkendelsesprocedure for sådanne mindre ændringer, baseret på det her udviklede skema. En procedure kunne være, at initiativtager til en ændring (den kliniske sektor eller laboratoriesektoren) først forelægger udfyldt/revideret skema med begrundelse for foreslået ændring, og bilagt litteraturgrundlag, for Dansk Pædiatrisk Selskab med henblik på en indstilling herfra, hvorpå sagen forelægges for Sundhedsstyrelsen.

VÆLG SYGDOM VED AT KLIKKE PÅ SIDETAL ELLER PÅ FORKORTEELSE FOR SYGDOMSNAVN

3-MCC	3-METHYLKROTONYL-COA KARBOXYLASE DEFEKT (OMIM 210200, 210210)	3
ARG	ARGINASE MANGEL (OMIM 207800)	7
ASL	ARGINOSUCCINAT LYASE MANGEL (OMIM 207900)	11
BETAKT	BETA-KETOTHIOLASE MANGEL (OMIM 203750)	15
BIOT	BIOTINIDASEMANGEL	19
CACT	KARNITIN/ACYLKARNITIN TRANSLOKASE MANGEL (OMIM 212138)	23
CAH*	ADRENOGENITALT SYNDROM (CAH – CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA)	27
CH	KONGENIT HYPOTHYREOSE	31
CIT	CITRULLINÆMI, ARGINOSUCCINAT SYNTASE DEFEKT	35
CPT1	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE I MANGEL (OMIM 600528)	39
CPT2	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE 2 MANGEL (OMIM 600650)	43
CTD	KARNITIN TRANSPORTER DEFEKT	47
GA1	GLUTARACIDÆMI TYPE 1	51
GA2	GLUTARACIDÆMI TYPE 2 (OMIM231675)	55
GALT	KLASSISK GALAKTOSÆMI (OMIM 230400)	59
HCY	HOMOCYSTINURI: CYSTATIONIN BETA SYNTASE DEFEKT (OMIM 236200)	63
HMG	3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COA LYASE MANGEL (OMIM 246450)	67
IVA	ISOVALERIANE ACIDÆMI	71
LCHADD	LANG-KÆDET 3-OH ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL	75
MCADD	MELLEMKÆDET ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 201450)	79
MCD	HOLOCARBOXYLASE SYNTASE DEFEKT (MULT. KARBOXYL. DEFEKT, OMIM 253270)	83
MCKAT	MELLEMKÆDET KETOACYL-COA THIOLASE MANGEL (OMIM 602199)	87
MMA	METHYLMALONACIDÆMI (OMIM 251100, 251110, 277400, 277410, 251000)	91
M/SCHADD	MELLEM/KORTKÆDET 3-OH ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 607008)	95
MSUD	AHORNSIRUPURI – MAPLE SYRUP URINE DISEASE (OMIM 248600)	99
PA	PROPIONACIDÆMI (OMIM 232000, 232050)	103
PKU	PHENYLKETONURI	107
SCADD	KORTKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 211470)	111
TFP	TRIFUNKTIONAL PROTEIN MANGEL	115
TYR1	TYROSINÆMI TYPE I (OMIM 276700)	119
VLCADD	MEGET LANGKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 201475)	123

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	3-METHYLKROTONYL-COA KARBOXYLASE DEFEKT (OMIM 210200, 210210)	KORT →	3-MCC
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / Organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C5OH, C50H/C0, C6DC		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	166
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET			
<u>Tilstanden</u>						
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus, men der diagnosticeres flere tilfælde ved tandem-MS-screening end klinisk – angivelsen nedenfor baserer sig på klinisk diagnosticerede.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.			
			Ia - do., men af mere begrænset karakter			
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK			
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser			
>1:5M						
>1:25M						
>1:50M						
>1:75M						
>1:100						
<1:100						
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Særdeles få.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer			
			II Andre systematiske undersøgelser			
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	En lille gruppe af børn med sygdommen debuterer i spædbarnsåret med udtalt ketoacidose, hypoglykæmi, hyperammoniæmi med neurologisk skade, koma og død til følge. En anden gruppe kan have sene og mildere symptomer eller være asymptomatiske. Alle vil dog udvikle karmitinmangel. Anslået 10% vil udvikle symptomer.		I Random. kontrollerede undersøgelser			
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering			
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive			
			II.3 Case-control (retrospektive) studier			
			III Store obs forskelle +/- intervention			
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	Mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Hvis behandling startes før neurologisk skade er sket kan forventes næsten fuldstændig forebyggelse af kliniske konsekvenser. Det drejer sig først og fremmest om at forebygge kriser og give karmitintilskud. Der er ikke evidens for leucin restriktion. Uklart om behandling af tilfældigt fundne, asymptomatiske, er nødvendig.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Det er essentielt at starte behandling for neurologisk skade er sket., for de 10% som kan forventes at blive symptomatiske.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	3-METHYLKROTONYL-COA KARBOXYLASE DEFEKT			KORT ->	3-MCC

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten:</u>					
6.Screeningtest---->	Tandem-MS acylkarnitinprofil på PKU-prøven. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK projekt 0.0015% Der er aldrig fundet falsknegative i screeningsprogrammer. Falskpositivraten modsvares især af maternel 3-MCC.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈>90%	FPR%≈0.0015			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer og acylkarnitiner hos barn og mor. Bekræftelse ved bestemmelse af 3-MCC enzymaktivitet. Mutationsanalyser er tilgængelig.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>90% af dem der har biokemisk defekt vil forblive asymptomatiske gennem en årrække. Alle vil dog udvikle karnitinmangel men betydningen heraf ved 3-MCC er uklar.</p> <p>Man må følge screeningen i andre lande før endelig afklaring af hvor mange, der har brug for behandling, hhv forbliver asymptomatiske..</p>	<p>Behandlingen udgøres af mild proteinrestriktion, supplement af karnitin og intensiv akut behandling ved interkurrent sygdom.</p>

TILSTANDEN→	3-METHYLKROTONYL-COA KARBOXYLASE DEFEKT	KORT→	3-MCC
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
REKOMMANDERES IKKE SOM SCREENINGSMÅL			
[Møde 2:]			
Forhåndshypotese: Gul status.			
3-MCC er differentialdiagnose til HMG og til Multipel Carboxylase Defekt (MCD), som selvstændigt anbefales (se denne). Hertil kommer, at ved de neonatale tilfælde af 3-MCC (jf. at screeningstidspunktet også fremrykkes), kan behandling, som er påbegyndt før neurologisk skade er indtrådt, forventes at være effektiv. De øvrige ptt. vil i større eller mindre omfang udvikle karnitinmangel – kan tilbydes kontrol af karnitinstatus og ved behov behandling. Sidstnævnte gælder også for de asymptomatiske mødre, som via barnet ville kunne findes.			
3MCC ville måske derfor kunne accepteres som differentialdiagnostisk screeningsmål.			
[Efter møde 3:]			
Stadler et al (Hum Mut 2006; 27(8):748-759) understøtter gruppens indtryk af, at fundne screenpositive ved screening for 3-MCC dels vil være asymptomatiske nyfødte, dels asymptomatiske mødre, og at 3-MCC er en tilstand med meget lav klinisk ekspressivitet og penetrans. Er drøftet i Tandem-MS gruppen.			
Spm. om 3-MCC opstår kun fordi markøren (C5OH) er den samme som den, som anvendes ved holocarboxylase syntase defekt (MCD) og HMG. Den bedste fremgangsmåde vil være at ved forhøjet C5OH testes som second-tier for den hyppige skandinaviske/færøske mutation i genet for MCD.			
Kun såfremt barnet har denne mutation, kontaktes familien. På den måde undgås at screene for 3-MCC. Screening for HMG må opgives.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	ARGINASE MANGEL (OMIM 207800)	KORT →	ARG
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / urinstofcyklus defekt (IEM/USC)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	ARGININ, ARGININ/ORNITIN RATIO		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	2753
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Nærmest ingen. De fleste får symptomer i løbet af tidlig barndom, nogle fra neonatalperioden.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Progressiv cerebral parese og mental retardering, samt epilepsi og intermitterende encefalopati. Naturhistorie er ikke helt klar.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Formentlig kan tidlig behandling forhindre nogle symptomer, men significant morbiditet består.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Formentlig essentiel, men grundlæggende svært at belyse med tilgængelig litteratur.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	ARGINASE MANGEL			KORT ->	ARG

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---- >	Tandem-MS aminosyreprofil på PKU-prøven med bestemmelse af arginin og ornithin, Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK: ingen observerede.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.		
			II Data fra andre systematiske undersøgelser		
Angiv parametre----->	DR%≈Ukendt	FPR%≈Lav?	III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.		
			II Data fra andre systematiske undersøgelser		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af plasma aminosyrer og urin organiske syrer. Bekræftelse ved			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?

Størstedelen af personer med den biokemiske defekt vil være syge af sygdommen.

10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?

Behandlingen er både diætisk og medikamentel (natriumphenylbutyrat og natriumbenzoat). Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.

TILSTANDEN→	ARGINASE MANGEL	KORT→	ARG
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA FOR DÅRLIG EFEKT AF BEHANDLING, UKLAR NATURHISTORIE			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: tilslutter sig. Kan ikke anbefales.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	ARGINOSUCCINAT LYASE MANGEL (OMIM 207900)	KORT →	ASL
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / urinstofcyklus defekt (IEM/USC)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	ASA3, ASA3/ARG RATIO, CITRULLIN		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	115
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Ganske få. Nogle får symptomer fra 48-72 timers alderen, mens andre kan debutere senere.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Hovedparten af neonatalt debuterende dør og overlevende vil have svære neurologiske handicap pga svær hyperammoniaemi. Senere debuterende har mildere billede, men ikke uden neurologiske problemer.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Afgørende er tidlig behandling og effekten er afhængig af, om der har været neurologisk skade før behandlingsstart. Startes behandling før symptomer kan nogle symptomer reduceres. Nogle neonatalt screenede har udviklet sig normalt.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel – se ovenstående			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	ARGINOSUCCINAT LYASE MANGEL			KORT ->	ASL

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Tandem-MS aminosyreprofil på PKU-prøven med bestemmelse af ASA3 og arginin, samt citrullin. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK: ingen observerede. ACMG angiver høj sensitivitet og specificitet.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈Ukendt	FPR%≈Lav?			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32 uger
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af plasma aminosyrer og uorganiske syrer vil være diagnostisk. Aktivitet af argininosuccinat lyase i fibroblaster vil bekræfte diagnosen.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Størstedelen af personer med den biokemiske defekt vil være syge af sygdommen.</p>	<p>Ved klinisk debut vil den akutte behandling med dialyse pga hyperammoniæmi være potentielt risikabel. Ved screening sigtes på at kunne undgå metabolisk dekomensation, hyperammoniæmi og dermed dialyse. Behandlingen vil herefter være diætisk og medikamentel (natriumphenylbutyrat og natriumbenzoat). Diættebehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.</p>

TILSTANDEN→	ARGININOSUCCINAT LYASE MANGEL	KORT→	ASL
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<p>Revurderet. Ved første vurdering anbefalede den ikke pga tvivl om tidlig påvisning og behandlingseffekt.</p> <p>Det er sandsynligt at gruppen af sent debuterende effektivt vil kunne behandles, hvis diagnosetidspunktet kan fremrykkes vha screening. De tidligt debuterende bliver syge allerede før det nuværende screeningstidspunkt, men hvis screeningstidspunktet fremrykkes = anbefalingerne, ændrer denne forudsætning sig. Samlet anbefales ASL som primært screeningsmål.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	BETA-KETOTHIOLASE MANGEL (OMIM 203750)	KORT →	BETAKT
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom / organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C5:1, C5:1/C0		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	219
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Sjælden. ACMG angiver <1:100000		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --->	Ingen.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling ----->	Oftest ses debut i 1-2 års alderen med metabolisk krise med ketoacidose, encefalopati, koma og høj dødelighed. Hypoglykæmi er hyppig. MR og ataksi forefindes hos 30%. Nogle forbliver asymptomatiske.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min		IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling ->	Tidlig behandling forhindrer de fleste af sygdommens konsekvenser og reducerer mortalitet.		I Random. kontrollerede undersøgelser			
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering			
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.			
			II.3 Case-control (retrospektive) studier			
			III Store obs. forskelle +/- intervention			
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	BETA-KETOTHIOLASE MANGEL			KORT ->	betaKT

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten:</u>					
6.Screeningtest---->	Tandem-MS acylkarnitinprofil for ovenstående analytter på filterpapirblodprøven. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. 1 FP i DK-projekt (0.0005%) Detektionsrate ukendt.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈?	FPR%≈0.0005			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer og plasma acylkarnitiner. Enzymaktivitetsbestemmelse.				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Da en ukendt andel af dem der har den biokemiske defekt forbliver asymptomatiske er der en lille risiko.	Den akutte behandling af ketoacidotiske kriser er iv glucose og bikarbonat indgift. Langtidsbehandlingen består af hyppige måltider med proteinfattig diæt. Faste bør undgås. Diætbehandlingen er moderat kompliceret, og kræver stor compliance. Behandlingen er moderat kontrolkrævende og bør foregå i specialist center.

TILSTANDEN→	BETA-KETOTHIOLASE MANGEL	KORT→	BETAKT
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: der var en længere drøftelse af denne tilstand, hvor der både kan anføres pro et contra. Selv om det ikke kan afvises, at nogle tidligt fundne børn formentligt ville kunne hjælpes, blev det afgørende, at screeningssituationen ikke er tilstrækkeligt afklaret. BKT er heller ikke differentialdiagnose til et primært screeningsmål.			
Anbefales ikke.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	BIOTINIDASEMANGEL	KORT →	BIOT
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→		LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	ENZYM ASSAY		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	BIOTINIDASE AKTIVITET		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	DMH	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	215
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET			
<u>Tilstanden</u>						
1.Forventet incidens (i DK) ----->	For svær biotinidase mangel forventes den at være 1:75.000-100.000 Incidensen af partiel biotinidasemangel er usikker men formodentligt omkring 1:100.000.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.			
			Ia - do., men af mere begrænset karakter			
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK			
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser			
>1:5M						
>1:25M						
>1:50M						
>1:75M						
>1:100						
<1:100						
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Erkendes sjældent inden for de første par uger efter fødslen. Kan debutere efter flere år.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer			
			II Andre systematiske undersøgelser			
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Sygdommen manifesterer sig typisk få måneder efter fødslen (median 4 måneder) med hypotoni, myoklone kramper, ataksi, dermatit, alopeci og metabolisk acidose. Der er risiko for mors i metabolisk acidotisk koma. I længere varende tilfælde uden behandling vil der være forsinket udvikling, tab af hørelse, synsforstyrrelser, risiko for mental retardering og varige neurologiske skader.		I Random. kontrollerede undersøgelser			
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering			
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive			
			II.3 Case-control (retrospektive) studier			
			III Store obs forskelle +/- intervention			
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Alle patienter behandlet med oral biotin har responderet med hurtig forbedring af de fleste symptomer. Opståede neurologiske skader er efter alt at domme mere eller mindre irreversible.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Behandling af nyfødte med svær biotinidase mangel erkendt ved neonatal screening forhindrer efter alt at dømme udvikling af symptomer og skader senere i livet. Det er uklart hvorvidt behandling af symptomfri børn med partiel biotinidase mangel er nødvendig.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	Biotinidasemangel			KORT ->	BIOT

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten:</u>					
6.Screeningtest---->	Der findes veletablerede effektive screeningsmetoder baseret på den i Danmark anvendte neonatale filterpapir blodprøve. Analysen vil uden problemer kunne sættes op i det neonatale screenings laboratorium på Klinisk Biokemisk afdeling, Statens Serum Institut.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈ 99%	FPR%≈ <0,01			
7.- efter evt second-tier ----->	N.A.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈ 99%	FPR%≈ <0,01	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Falsk positive prøver er især associeret til lav fødselsvægt og præmaturitet. En gentaget prøve vil i langt de fleste af disse tilfælde være normal.
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Diagnosen stilles principielt ved bestemmelse af patologisk nedsat biotinidase aktivitet i serum. Der er metoder tilgængelige hertil på Metabolisk Laboratorium, Klinisk genetisk afdeling, Rigshospitalet. Der opereres med svær og partiel nedsat aktivitet, og klinik og prognose af ubehandlede afficerede personer relaterer hertil. Flere identificerede mutationer i genet er associeret til disse gradueringer.				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Børn med svær biotinidase mangel vil uden behandling i langt de fleste tilfælde udvikle alvorlige symptomer på et tidspunkt i barndommen.</p> <p>Der er beskrevet enkelttilfælde af forældre til screen positive børn, der til trods for svær biotinidase mangel tilsyneladende ikke har haft subjektive symptomer.</p> <p>Der vil være grænsetilfælde hvor den resterende enzymaktivitet måske vil være høj nok til at tilvejebringe tilstrækkelige mængder frit biotin. Mængden af frit biotin i føden kan evt. også være usædvanlig høj og dermed være sufficient uden yderligere tilskud.</p>	<p>Behandlingen er praktisk talt problemfri. Består af en daglig oral indtagelse af frit biotin.</p>

TILSTANDEN→	BIOTINIDASEMANGEL	KORT→	BIOT
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALES SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2]			
Svær biotinidasemangel medfører lidelse og irreversibelt handicap, evt.død. Der findes en veletableret, simpel screeningsmetode (selvstændig platform). Behandlingen er ekstremt simpel, billig, og meget effektiv – alle skader kan undgås ved tidlig indsats.			
Der henvises endvidere til MCD (se denne).			
BIOT anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	KARNITIN/ACYLKARNITIN TRANSLOKASE MANGEL (OMIM 212138)	KORT →	CACT
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C16, C18:1, C16/C0, C16/C2		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	523
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET			
<u>Tilstanden</u>						
1.Forventet incidens (i DK) ----->	ACMG angiver <1:100000, men at sygdommen formentlig er underdiagnosticeret. Der er ingen konsensus.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.			
			Ia - do., men af mere begrænset karakter			
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK			
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser			
>1:5M						
>1:25M						
>1:50M						
>1:75M						
>1:100						
<1:100						
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Få.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer			
			II Andre systematiske undersøgelser			
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Hyppigst debut neonatalt med hypoketotisk hypoglykæmi, kramper, hjertearytmi, leverinsufficiens, hyperammoniæmi og høj dødelighed. Enkelte mildere afficerede patienter med højere restaktivitet er rapporteret.		I Random. kontrollerede undersøgelser			
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering			
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive			
			II.3 Case-control (retrospektive) studier			
			III Store obs forskelle +/- intervention			
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandling er kun partiel effektiv og synes ikke at have effekt på arytmier. Der er en vis reduktion af mortalitet, men langtidsdata kendes ikke.		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs. forskelle +/- intervention

Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases
5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig behandling kan formentlig reducere mortaliteten, men det er uvist om der er effekt på langtidskomplikationer.					I	Random. kontrollerede undersøgelser
						II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ----->	Stærk	Nogen	Ingen			IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	KARNITIN/ACYLKARNITIN TRANSLOKASE MANGEL					KORT ->	CACT

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: Tandem-MS forovenstående metabolitter							
6.Screeningtest---->	Tandem-MS acylkarnitinprofil på PKU-prøven. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Ingen falsk positive i DK. Sensitivitet ukendt.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈?	FPR%≈Lav?					
7.- efter evt second-tier ----->	NA					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈				PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme----->	Bestemmelse af U-organiske syrer, plasma acylkarnitiner, fedtsyreoxidation på fibroblaster.					I	RCT
Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen						II.1	CT
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
						IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Usandsynlig</p>	<p>Behandlingen består i hyppige måltider og en diæt baseret på højt karbohydratindhold, lavt indhold af LCT og højt indhold af MCT. Evt behandling med karnitin og medikamina til at behandle hyperammoniaemi. Intensiv behandling af interkurrent sygdom og under metaboliske kriser. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er moderat kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center</p>

TILSTANDEN→	KARNITIN/ACYLKARNITIN TRANSLOKASE MANGEL	KORT→	CACT
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA UKLAR NATURHISTORIE, DÅRLIG EFFEKT AF BEHANDLING OG UKLARE FORHOLD OMKRING SCREENING [Møde 2] Arbejdsgruppen: indstillingen følges – anbefales ikke.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
Pr	
8	
9	
10	

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	ADRENOGENITALT SYNDROM (CAH – CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA)	KORT →	CAH *
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom (defekt i steroid syntesen)	LPR-kode	E250-9
SCREENINGSMETODE→	RIA / TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	17-OH-PROGESTERON		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	TH http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/di	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	4551
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------	------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>		1560					
1. Forventet incidens (i DK) ----->	1:10 000 – 1:15 000 21-hydroxylase defekt udgør omkring 90 % af tilfældene med CAH. 66% af disse vil være salttabere.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l. Ia - do., men af mere begrænset karakter II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Drenge: 0 Piger kan være viriliserede i større eller mindre grad.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer II Andre systematiske undersøgelser III Est. fra kliniske observationer i små serier				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		
3. Prognose uden behandling----->	Prognose uden behandling er død i binyrebarksvigt i svære tilfælde. Mortaliteten er i visse studier opgjort til 9 %. Forsinket kønsbestemmelse hos viriliserede piger. Ved moderate tilfælde (uden salttab) vil diagnosen blive stillet senere evt. ved accelereret pubertetsudvikling eller hirsutisme.		I Random. kontrollerede undersøgelser II.1 Kontroll us uden regelret randomisering II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive II.3 Case-control (retrospektive) studier III Store obs forskelle +/- intervention IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	Mild	Min		

Behandlingen

4. Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandlingen er nemt tilgængelig. Ved behandling med hydrokortison undgås det svære sygdomsbillede med salttab og der opnås normal vækst og udvikling. Viriliseringen hos piger begynder prænatalt hvorfor der hos denne gruppe kan være følger.		I Random. kontrollerede undersøgelser II.1 Kontroll us uden regelret randomisering II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr. II.3 Case-control (retrospektive) studier III Store obs. forskelle +/- intervention
---------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases
5. Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig intervention forhindrer død eller svært sygdomsforløb pga. mgl. steroid-syntese. Normal tilvækst og pubertetsudvikling hos barnet sikres også. Diagnosticering af et barn med CAH vil også kunne hjælpe familien med genetisk rådgivning ved senere graviditeter og evt. prænatal behandling af kvindelige fostre.					I	Random. kontrollerede undersøgelser
						II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen			IV	Ekspertvurderinger mv. se under 4.IV
TILSTANDEN->	ADRENOGENITALT SYNDROM (CAH – CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA)					KORT->	CAH

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
<u>Screeningtesten:</u>							
6. Screeningtest---->	RIA for 17-OH progesteron. Cut-off værdier: CAH: 17-OHP > 90 nmol/l, borderline 30-90 nmol/l medførende re-screening. CAH findes i et kontinuum af sværhedsgrader og screening er kun muligt for de moderate til svære tilfælde. Med de rette cut-off værdier, justeret for gestationsalder er falskpositivtacceptabel.				*Excl. lette tilf.	I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
Angiv parametre----->	DR%≈ 100 % *)	FPR%≈ 0,07%				II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr. tilstanden
7.- efter evt second-tier ----->	Tandem-MS/MS kan anvendes.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr. tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈		FPR%≈			PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		Cut-off værdier hos præmature fastsættes særskilt, jf. rapportens gennemgang af screening for CAH.	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8. Validering af diagnostisk algoritme----->	<ul style="list-style-type: none"> Indkaldelse af muligt afficeret barn til lokal børneafdeling Konfirmation af diagnose ved blodprøver på barnet. Måling af 17-OHP, DHEAS & androstendion samt Na⁺ & K⁺. Opstart af behandling med hydrokortison, fludrocortison og evt. NaCl. DNA analyse for endelig fastlægning af diagnose. 		I	RCT
Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen			II.1	CT
			II.2	Kohorteundersøgelser
			II.3	Case-control studier
			III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Alle med positivt fund vil med meget stor sandsynlighed udvikle symptomer på CAH.</p>	<p>Behandlingen af CAH indebærer tabletbehandling med hydrokortison og evt. fludrokortison. Denne behandling skal følges men er ikke stærkt indgribende eller risikabel for patienten. For piger med stærk virilisering vil der komme feminiserende operationer på tale, hvilket medfører ganske stor indgriben i barnets livsførelse og selvopfattelse.</p>

TILSTANDEN→	ADRENOGENITALT SYNDROM (CAH – CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA)	KORT→	CAH
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<p>ANBEFALES BETINGET AF NEDENSTÅENDE SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL</p> <p>[Møde 2:]</p> <p>Arbejdsgruppen:</p> <p>Død af nogle drengbørn perinatalt pga. salttabende krise, kunne undgås, hvilket taler stærkt for screeningen. Ligeledes kan screening føre til, at forsinkelse ved kønsfastlæggelse hos viriliserede piger undgås.</p> <p>Væsentligste problem har været falskpositivrate. Dette problem ser nu ud til at kunne løses tilfredsstillende, bl.a. med second-tier analyse (Tandem-MS bestemmelse af dehydroepiandrosteron). Screening vil formentlig kunne anbefales.</p> <p>Det anbefales derfor, at der udarbejdes et konkret bud på et program – incl. organisation, forventet fundne, forventet falskpositive.</p> <p>Forny et stillingtagen ved 3.møde.</p> <p>[Møde 3:]</p> <p>Der er storskalaerfaringer fra en række lande med velfungerende programmer. Det afgørende i forhold til de krav vi har opstillet er, om FPR kan nedbringes markant.</p> <p>Det anbefales, at Statens Serum Institut opsætter og validerer en tognet analyse (two-tier), og ved retrospektiv afprøvning – herunder også med prøver fra præmature nyfødte – dokumenterer, at den forventede falskpositivrate vil være < 0,03 procent. Anbefales som primært screeningsmål, såfremt forventningen om FPR holder stik.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1	
2	
3	
4	
5	
6	Ved mild til moderat CAH vil screening ikke detektere tilstanden ved analyse af PKU-kort pga. det valgte cut-off niveau.
7	
Pr	
8	
9	
10	

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	KONGENIT HYPOTHYREOSE	KORT →	CH
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom	LPR-kode	E 03.0 & E 03.1
SCREENINGSMETODE→	TSH – DELFIA ANALYSE		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	TSH		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	TH	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	3293
------------------	----	---------------------------	---------------------------------------------	------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET
<u>Tilstanden</u>		1466	
1. Forventet incidens (i DK) ----->	1:3 000 – 1:4 000 globalt. 1:3 400 i Danmark.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.
			Ia - do., men af mere begrænset karakter
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
>1:5M			
>1:25M			
>1:50M			
>1:75M			
>1:100			
<1:100			
2. Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Kun nogle få procent vil udvise symptomer på hypothyreodisme ved fødslen med karakteristisk udseende, mgl. trivsel og sløvhed, icterus og obstipation.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
			II Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100 <75 <50 <25 0		III Est. fra kliniske observationer i små serier
3. Prognose uden behandling----->	Uden behandling vil børn med CH udvikle svært nedsat stofskifte med svær mental retardering og vækstretardering samt en række andre kliniske symptomer.		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max Svær Mod mild Min		IV Ekspertvurderinger mv. se under 4.IV

Behandlingen

4. Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Rettidig og tidlig behandling vil helt forhindre udviklingen af ovennævnte symptomer. Enkelte vil pga. andre medfødte associerede defekter have et lidt dårligere forløb.		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs. forskelle +/- intervention

Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases
5. Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig intervention vil med sikkerhed forhindre udviklingen af negative konsekvenser af den medfødte mangel på stofskiftehormon.					I	Random. kontrollerede undersøgelser
						II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen			IV	Ekspertvurderinger mv. se under 4.IV
TILSTANDEN->	KONGENIT HYPOTHYREOSE					KORT->	CH

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten:							
6. Screeningtest---->	RIA / DELFIA test for TSH					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈ > 95 %		FPR%≈ < 1 %				
7.- efter evt second-tier ----->						I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr. tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈		FPR%≈			PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120			
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8. Validering af diagnostisk algoritme----->	<ul style="list-style-type: none"> Indkaldelse af barnet til lokal børneafdeling. Konfirmation af diagnose ved blodprøve. Ved positiv biokemisk konfirmation eller stærke kliniske symptomer iværksættes behandling samt yderligere udredning af årsagen til tilstanden. 					I	RCT
Herunder bl.a. anfør kriterium for at stille diagnosen						II.1	CT
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
						IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Alle vil udvikle symptomer i større eller mindre grad. Der findes dog transiente hypothyreotiske tilstande. Disse vil blive diagnosticeret ved screeningen og bør også behandles i 2-3 år inden man kan foretage et seponeringsforsøg.	Behandlingen er hverken kompliceret eller stærkt indgribende men består i daglig indtagelse af tabletter og er heller ikke på nogen måde risikabel.

TILSTANDEN→	KONGENIT HYPOTHYREOSE	KORT→	CH
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<p>[Møde 2]</p> <p>Arbejdsgruppen: mangeårig screening med stor effektivitet, meget effektiv behandling.</p> <p>Opfølgningen af screenpositive (kliniske tilbagemeldinger) skal strammes op.</p> <p>Ingen tvivl om at screeningen skal fortsætte.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	CITRULLINÆMI, ARGINOSUCCINAT SYNTASE DEFEKT	KORT →	CIT
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / urinstofcyklus defekt (IEM/USC)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	CITRULLIN, CITRULLIN/ARGININ RATIO		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	387
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Ganske få. De fleste får symptomer fra 24-72 timers alderen.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Hovedparten dør og overlevende vil have svære neurologiske handicap pga svær hyperammoniæmi.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Afgørende er tidlig behandling og effekten er afhængig af, om der har været neurologisk skade før behandlingsstart. Startes beh. før symptomer kan mange symptomer reduceres og nogle børn har udviklet sig nær-normalt. Et prospektivt behandlet barn i DK (8 mdr) er normalt. Behandlingens effektivitet vil på langt sigt afhænge af at levertransplantation kan gennemføres.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel – se ovenstående			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	CITRULLINÆMI, ARGINOSUCCINAT SYNTASE DEFEKT			KORT ->	CIT

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Tandem-MS aminosyreprofil på filterpapirprøven med bestemmelse af citrullin og arginin. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK: 0.004%. Prospektivt behandlede barn var abnormt på dag 1 ved tandemMS. ACMG angiver høj sensitivitet og specificitet		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈Ukendt	FPR%≈0.004 (?)			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32 uger
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af plasma aminosyrer og u-organiske syrer vil være diagnostisk. Aktivitet af arginosuccinat syntase i fibroblaster vil bekræfte diagnosen.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Alle med den biokemiske defekt vil være syge af sygdommen.</p>	<p>Ved klinisk debut vil den akutte behandling med dialyse pga hyperammoniæmi være potentielt risikabel. Ved screening sigtes på at kunne undgå metabolisk dekomensation, hyperammoniæmi og dermed dialyse. Behandlingen vil herefter være diætetisk og medikamentel (natriumphenylbutyrat og natriumbenzoat). Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.</p>

TILSTANDEN→	CITRULLINÆMI, ARGINOSUCCINATE SYNTHASE DEFECT	KORT→	CIT
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA FOR SEN TEST OG UKLAR EFFEKT AF BEHANDLING			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: indstillingen følges. Anbefales ikke.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
Pr	
8	
9	
10	

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE I MANGEL (OMIM 600528)	KORT →	CPT1
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C0, C0/(C16+C18)		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	485
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET			
<u>Tilstanden</u>						
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Sjælden sygdom. ACMG angiver incidens <1:100000, men flere børn er dog fundet ved tandem-MS screening. Ingen konsensus om reel incidens.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.			
			Ia - do., men af mere begrænset karakter			
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK			
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser			
>1:5M						
>1:25M						
>1:50M						
>1:75M						
>1:100						
<1:100						
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få, men mange debuterer i neonatalperiode.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer			
			II Andre systematiske undersøgelser			
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Kriser med hypoketotisk hypoglykæmi, kramper, koma, renal tubulær defekt og leverpåvirkning. Kriserne er livstruende. Naturhistorien er ikke helt velbelyst. Mødre kan have AFLP.		I Random. kontrollerede undersøgelser			
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering			
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive			
			II.3 Case-control (retrospektive) studier			
			III Store obs forskelle +/- intervention			
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Prospektiv behandling af børn fundet ved screening er effektiv overfor nogle manifestationer og nogle børn har forblevet asymptomatiske.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Det er at forvente, at mortaliteten kan minimeres ved tidlig intervention. Prospektiv behandling tyder også på, at kriser kan undgås effektivt.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE I MANGEL			KORT ->	CPT1

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Tandem-MS acylkarnitinprofil med bestemmelse af ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. I DK-projekt er FP raten 0.005% Andre laboratorier har haft problemer med fortolkningen og i DK-projekt er CPT1, da også en af de mere hyppige		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈>95%	FPR%≈0.005			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer, plasma acylkarnitiner, fedtsyreoxidation i dyrkede fibroblaster. U-organiske syre og acylkarnitinprofil kan være negativ. Mutationsanalyse og enzymaktivitetsbestemmelse også tilgængelig.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?

Næsten alle med den biokemiske defekt er syge af sygdommen, om end enkelte er forblevet asymptomatiske. Er hyppig i inuitbefolkningen (hyppig mutation), men det er uklart om dette er forbundet med sygdom eller om det pga den specielle kost stiller personer med tilstanden bedre.

10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?

Behandlingen består i hyppige måltider og en diæt baseret på højt karbohydratindhold, lavt indhold af LCT og højt indhold af MCT. Intensiv behandling af interkurrent sygdom og under metaboliske kriser. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er moderat kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.

TILSTANDEN→	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE I MANGEL	KORT→	CPT1
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA UKLAR NATURHISTORIE OG UKLAR/PROBLEMATISK SCREENING			
[Møde 2]			
På det foreliggende grundlag: anbefales ikke.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

årsager til falskpositivitet.

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN→	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE MANGEL (omim 600650)	2	KORT→	CPT2
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)		LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS			
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C16, C18:1, C16/C0, C16/C2			

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven→	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	188
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET
Tilstanden			
1.Forventet incidens (i DK) ----->	ACMG angiver <1:100000, men af sygdommen kan være mere hyppig end det – ingen konsensus.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.
			Ia - do., men af mere begrænset karakter
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
>1:5M			
>1:25M			
>1:50M			
>1:75M			
>1:100			
<1:100			
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel ----->	Ca. 10% har svær neonatal ofte lethal debut og nogle har medfødte misdannelser. Resten har debuteret senere.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
			II Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100 <75 <50 <25 0		III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	De neonatalt debuterende vil dø af deres sygdom. For senere debuterende er der risiko for kriser udløst af muskelaktivitet, faste, febrilia etc med muskelsmerte, træthed, nyrsvigt og respiratorisk insufficiens.		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max Svær Mod mild Min		IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling ----->	De fleste med neonatal debut vil formentlig dø uanset behandling. De sent debuterende former vil kunne behandles succesfuldt med beskyttelse mod kriser og nogle symptomer.		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs. forskelle +/- intervention

Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases
5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Hvis de med neonatal debut skal behandles succesfuldt er tidlig behandling essentiel.					I	Random. kontrollerede undersøgelser
						II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ----->	Stærk	Nogen	Ingen			IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE 2 MANGEL					KORT->	CPT2

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: Tandem-MS for ovenstående analytter.							
6.Screeningtest--->	Tandem-MS acylkarnitinprofil på PKU-prøven. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Ingen falsk positive i DK. Der er meget lille erfaring med screening for CPT2. En enkelt er fundet i screeningsprogram. (ej DK).					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈?		FPR%≈lav?				
7.- efter evt second-tier - ----->	NA					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈		FPR%≈			PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algo-ritme--->	Bestemmelse af U-organiske syrer, samt af plasma acylkarnitiner, og enzymaktivitetsbestemmelse på dyrkede fibroblaster.					I	RCT
Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen						II.1	CT
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
						IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Ukendt. En vis andel af potentielt sent debuterende ville formentlig forblive asymptomatiske. Der ville også være risiko for overbehandling af denne gruppe, da skelen efter screening mellem tilstande der ellers ville være debuteret neonatalt, hhv. senere debuterende tilfælde, ville være vanskelig.	Neonatal form: Behandlingen består i hyppige måltider og en diæt baseret på højt karbohydratindhold, lavt indhold af LCT og højt indhold af MCT og tilskud af karnitin. Intensiv behandling af interkurrent sygdom og under metaboliske kriser. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er moderat kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center Senere debuterende former: Undgå faste, ekstra karbohydrat før fysisk anstrengelse.

TILSTANDEN→	KARNITIN-PALMITOYLTRANSFERASE 2 MANGEL	KORT→	CPT2
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA UKLARE FORHOLD OMKRING SCREENING OG NATURHISTORIE [Møde 2:] Arbejdsgruppen: de neonatalt debuterende kan ikke hjælpes af tidlig behandling. Voksenedebuterende uklart om de vil findes ved screeningen. Teenagere med metabolisk myopati drøftedes – kunne måske have gavn af tidlig diagnose, så myopathien kunne undgås/begrænses. Når skaden først er sket, er der formentlig mindre behandlingseffekt. Anbefales ikke.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	KARNITIN TRANSPORTER DEFEKT	KORT →	CTD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C0, C5		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	329
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET					
<u>Tilstanden</u>								
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Mangel på konsensus. ACMG angiver 1:100000.Japan 1:40000. På Fæøerne meget hyppig med prævalens på 1:1300 og bærerhyppighed på 5%.							
DK								
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	I	Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.
							Ia	- do., men af mere begrænset karakter
							II	Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK
							III	Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få.						I	Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
							II	Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		III	Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Mange præsenterer mellem 3 måneder og 3 år med metabolisk krise med kardiomyopati, hypoglykæmi, koma og død. Andre har senere debut med kardiomyopati og generelt mildere forløb. Nogle er asymptomatiske.						I	Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2	Kohorteus., prospektive eller retrospektive
							II.3	Case-control (retrospektive) studier
							III	Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min		IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandling iværksat før der er indtrådt sequelae efter krise kan helt forhindre symptomer og forhindre kriser. Dette er også set efter opfølgning af screenede børn, som på karnitin behandling forbliver asymptomatiske. Langtidsdata er begrænsede.						I	Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2	Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
							II.3	Case-control (retrospektive) studier
							III	Store obs. forskelle +/- intervention
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen			I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel for at hindre kriser. Børn fundet ved screening forbliver asymptomatiske			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	KARNITIN TRANSPORTER DEFEKT			KORT ->	CTD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for frit karnitin og acylkarnitin. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK-projekt: 0.001% Sensitiviteten er ukLAR. Med aktuelle cut-off i DK ville 85% blive diagnosticeret.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈85%	FPR%≈0.001			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	P-karnitin, karnitin uptake studier i fibroblaster, molekylær-genetisk analyse.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?

Nogle afficerede kan ubehandlet være asymptomatiske i lange perioder – også de patienter, der pludselig dør efter interkurrent infektion, anæstesi ell.lign.

Behandling af alle diagnosticerede er med nuværende viden et sine qua non, selv om det ikke er afklaret om fx livslangt asymptomatiske tilf. helt eller delvis skyldes skjult biologisk variabel, eller blot at disse individer (endnu) ikke har mødt den relevante exogene provokation.

10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?

Tilskud af karnitin. Det kræver indtag af medicin 2-3 gange dagligt og regelmæssig kontrol af plasma karnitin. Således meget lidt indgribende behandling. Kontrol 1 gang årligt i specialist center.

TILSTANDEN→	KARNITIN TRANSPORTER DEFEKT	KORT→	CTD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2]			
Arbejdsgruppen: forhåndshypotese – gul status, tæt på cut-off. På Færøerne meget hyppig med bærerhyppighed på 5%. Effektiv behandling hvis den følges, men compliance er erfaringsmæssigt ikke altid god nok.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	GLUTARACIDÆMI TYPE 1	KORT →	GA1
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C5DC, C5DC/C3 C5DC/C2		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	560
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Screeningsdata viser 1:100000, og ACMG angiver >1:75000		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få. Mange har dog makrocefali, men dette overses oftest. De fleste debuterer fra 3-37 måneders alderen.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Efter akut encefalopatisk krise efterlades patienterne med svære neurologiske skader (især dystoni og dyskinesi pga basalganglieskade) eller dør. Intellectet kan forblive normalt efter krisen. Enkelte får ikke metabolisk krise og kan være asymptomatiske livet ud.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Hvis behandling iværksættes præsymptomatisk kan behandling forebygge basalganglie skade og død hos mange.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Hvis behandling iværksættes efter skade er sket har den kun liden effekt, mens den har et godt potentiale for at virke hvis den iværksættes præsymptomatisk.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	GLUTARACIDÆMI TYPE 1			KORT ->	GA1

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET
Screeningtesten: Tandem-MS			
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK projekt 0% Sensitivitet sværere at angive. Nogle falsknegative er fundet i screeningsprogrammer, men sensitiviteten sættes af Pollitt et al . til >95%.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈ >95% FPR%≈ lav i DK??		
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈ FPR%≈		PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER
Prøvetagn optim (timer)	<24 24-72 72-120 >120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24 24-72 72-120 >120		

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer , plasma acylkarnitiner, og glutaryl-CoA dehydrogenase aktivitet i leukocyter. Mutationsanalyse ligeledes tilgængelig. Konfirmerende udredning bør foregå umiddelbart efter første positive screeningsresultat og ikke efter indhentning af nr. 2 filterpapirblodprøve, som kan være negativt og udsætte behandlingen, som bør iværksættes straks.	I	RCT
		II.1	CT
		II.2	Kohorteundersøgelser
		II.3	Case-control studier
		III	Store observerede forskelle +/- intervention
		IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Kan ikke udelukkes, da få patienter kan forblive asymptomatiske. Der er tale om meget få patienter – drejer sig måske om de patienter, som netop ved sin levevis undgår den metaboliske krise, fx manglende faste, manglende katabolisme under febril sygdom etc.</p>	<p>Behandling består i proteinrestriktion og evt. speciel restriktion af lysin og - i mindre eller måske ingen grad –af tryptofan. Alle patienter bør have karnitintilskud og et behandlingsforsøg med riboflavin bør gennemføres om end eksistensen af riboflavin-responsiv GA1 betvivles. Faste gennem længere tid bør undgås. Interkurrent sygdom bør behandles intensivt for at undgå katabolisme og evt neuroprotektive medikamina kan anvendes hos patienter, der endnu ikke har basalganglie skade. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center</p>

TILSTANDEN→	GLUTARACIDÆMI TYPE 1	KORT→	GA1
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: Forhåndshypotese: grøn status. Helt afgørende ved denne sygdom at forhindre den metaboliske krise, der typisk indtræder fra 3-37 måneders alderen. Når først den er indtrådt, med basalganglieskader mv, er der ikke så meget at gøre. God mulighed for at forhindre udvikling af krisen ved tidlig indsat påvisning og behandling. Man kan gøre noget for disse børn.Selv om enk. forbliver asymptomatiske, og diætbehandlingen er kompliceret og indgribende, er der et behandlingsmæssigt imperativ.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	GLUTARACIDÆMI TYPE 2 (OMIM231675)	KORT →	GA2
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygodm, defekt fedtsyre oxidation og defekt aminosyre metabolisme (IEM/FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C4, C5, C5DC, C8, C14:1, C16, C18:1		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	550
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus. UK data 1:50000 (ud fra klinisk diagnosticerede). ACMG angiver <1:100000 ud fra screeningsdata.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Børn med den svære perinatale form vil have symptomer fra fødsel med kongenitte misdannelser. Andelen af disse er ukendt, men sættes af ACMG til <25%.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Der er 3 typer: 1) Perinatal type med misdannelser især af nyrer; alle med denne type dør. 2) Neonatal form uden misdannelser, hvor kriser med hypoketotisk hypoglykæmi og lever og hjertepåvirkning dominerer. 3) Senere debuterende form, hvor intermitterende kriser og myopati er fremtrædende.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandling påvirker ikke den perinatale type. For den neonatal og senere debuterende type har behandling kunne reducere mortalitet og nogle af de kliniske problemer.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel for overlevelsen af børn med neonatale type.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	Glutaracidæmi type 2			KORT ->	GA2

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET
<u>Screeningtesten:</u>			
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. 2 falskpositive i DK-projekt (0.001%) Sensitivitet angives i Pollitt rapport til >90%. ACMG finder specificitet og sensitivitet ukendte.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈>90%? FPR%≈0.001		
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈ FPR%≈		PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER
Prøvetagn optim (timer)	<24 24-72 72-120 >120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24 24-72 72-120 >120		

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer, plasma acylkarnitiner og fedtoxidation i fibroblaster. Mutationsanalyse er nationalt tilgængelig.	I	RCT
		II.1	CT
		II.2	Kohorteundersøgelser
		II.3	Case-control studier
		III	Store observerede forskelle +/- intervention
		IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Usandsynlig. Andelen af klinisk afficerede angives til >90% i Pollitt rapporten.	Behandlingen består i hyppige måltider og en diæt baseret på højt karbohydratindhold, lavt indhold af fedt og protein. Supplement af karnitin og riboflavin. Intensiv behandling af interkurrent sygdom og under metaboliske kriser. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.

TILSTANDEN→	GLUTARACIDÆMI TYPE 2	KORT→	GA2
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET MEN KUN SOM SEKUNDÆRT SCREENINGSMÅL (DIFFERENTIALDIAGNOSTISK)			
[Møde 2:]			
Differentialdiagnostisk til vigtige primære screeningsmål.			
Arbejdsgruppen: mere kompliceret og indgribende behandling end GA1 – mindre effektiv end behandling af GA1. Man kan dog i nogle tilfælde gøre noget. De perinatale, som man ikke kan hjælpe, vil alligevel observeres (misdannelser).			
Vigtigt, at nogle børn trods alt vil kunne hjælpes. Kan accepteres som sekundært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	KLASSISK GALAKTOSÆMI (OMIM 230400)	KORT →	GALT
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / defekt karbohydrat stofskifte (IEM/KAR)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	HEXOSE MONO FOSFAT		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	2993
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Data fra flere screeninger verden over er enige om en incidens >1:50000		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få, men de fleste får symptomer i løbet af første leveuge.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Over halvdelen vil dø af leversvigt eller sepsis. Overlevende vil have kronisk leversygdom, cirrhose, catarakt og moderat-svær MR.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohortest., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Leverpåvirkning, katarakt og dårlig trivsel kan forhindres effektivt, men varierende grader af MR og ovarie insufficiens består. I alle fald 70-80% har fortsatte intellektuelle problemer, specielt taleproblemer .		I Random. kontrollerede undersøgelser
			I I . 1 Kontroll us uden regelret randomisering
			I I . 2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
			I I . 3 Case-control (retrospektive) studier
			I I I Store obs. forskelle +/- intervention

Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I	V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases
5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig behandling øger overlevelsen, men har måske ikke afgørende betydning for den kognitive langtidsprognose.					I		Random. kontrollerede undersøgelser
						II.1		Kontroll us uden regelret randomisering
						II.2		Kohorteundersøgelser
						II.3		Case-control studier
						III		Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ----->	Stærk	Nogen	Ingen			IV		Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	KLASSISK GALAKTOSÆMI						KORT->	GALT

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: Tandem-MS							
6.Screeningtest---->	Bestemmelse af hexose mono fosfat på PKU-prøven. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK: 0.01%, men dette kan reduceres ved at lægge cut-off, så Duarte galaktosæmi ikke erkendes.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈>90%		FPR%≈0.01				
7.- efter evt second-tier ----->	NA					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈		FPR%≈			PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32 uger	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme----->	Bestemmelse af Gal-1-P i erythrocytter og molekylær-genetisk analyse af <i>GALT</i> -genet.					I	RCT
Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen						II.1	CT
						II.2	Kohorteundersøgelser
						II.3	Case-control studier
						III	Store observerede forskelle +/- intervention
						IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Såfremt cut-off i DK-projekt blev videreført ville der være en risiko for unødigt behandling af børn med Duarte-galaktosæmi.	Behandlingen er diætetisk og moderat indgribende. Den er ikke risikabel.

TILSTANDEN→	KLASSISK GALAKTOSÆMI	KORT→	GALT
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL PGA FOR DÅRLIG EFEKT AF BEHANDLING OG FOR SEN DIAGNOSE			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: Man kan øge overlevelsen i første omgang, men erfaringerne er nedslående quo ad langtidsprognose – det lykkes ikke selv ved intensiv behandling at afværge gradvis jævnt fald i IK over tid, specielt ikke med den i DK prævalente mutation. Endogen galaktoseproduktion.			
Endvidere er der tvivl om betydningen af tidlig påvisning trods fremrykket diagnosetidspunkt. Specielt pga. den utilfredsstillende behandlingseffekt er der ikke tilstrækkeligt grundlag for at anbefale den som primært screeningsmål.			
Anbefales ikke			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN→	HOMOCYSTINURI: CYSTATIONIN BETA SYNTASE DEFEKT (omim 236200)	KORT→	HCY
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom/defekt aminosyre metabolisme (IEM/AA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	METIONIN (totalt homocystein ville være bedre)		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	1804
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET
Tilstanden			
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Begrænset konsensus. ACMG angiver <1:100000 (screeningsstudier). Studier ud fra mutationsprævalens peger på større incidens, fx i DK 1:20000, Norge: 1:6400.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.
			Ia - do., men af mere begrænset karakter
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK
M =10 ³			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
>1:5M			
>1:25M			
>1:50M			
>1:75M			
>1:100			
<1:100			
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel ----->	Meget få (næsten ingen).		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
			II Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100 <75 <50 <25 0		III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Størstedelen vil udvikle tromboembolier og 50% vil dø af dette før 25 års-alderen. 60-80% vil udvikle mental retardering (MR). Psykiatriske abnormiteter, linselukation, osteoporose og skeletabnormiteter er andre kliniske problemstillinger. Prognosen er bedre for patienter med vitamin B6 respons end for dem uden.		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max Svær Mod mild Min		IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling ----->	Forekomst af tromboembolier reduceres og dermed reduceres mortalitet og morbiditet betydeligt. Udvikling af MR kan reduceres, men både MR og skeletabnormiteter vil bestå i en vis udstrækning. Prognose afhænger meget af patientens respons på vitamin B6, hvorfor der nedenfor er markeret både i "fleste" og "nogle".		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			I I I Store obs. forskelle +/- intervention
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle Fleste Nogle Ingen		I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5. Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Data tyder på, at reduktion af forekomsten/sværhedsgrad af tromboembolier og MR afhænger af tidlig intervention.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
			III	Store observerede forskelle +/- intervention	
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	HOMOCYSTINURI: CYSTATIONIN BETA SYNTASE DEFEKT			KORT->	HCY

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten:							
6.Screeningtest--->	Tandem-MS med bestemmelse af metionin. DR og FPR er ikke angivet: DR er høj for svær HCY, men lav for B6-responsiv type. Ved cut-off, der kun identificerer svær HCY vil FPR være under 0.03%, mens den vil være højere, hvis B6 responsiv type skal kunne identificeres.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Angiv parametre----->	DR%≈?	FPR%≈?					
7.- efter evt second-tier - ----->	Totalt homocystein kan bestemmes i second-tier analyse.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
						III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Samlet teststyrke->	DR%≈>95%	FPR%≈<0.001				PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		Ukendt	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8. Validering af diagnostisk algo-ritme----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af plasma aminosyrer, U-organiske syrer og totalt P-homocystein. Molekylær-genetisk udredning er nationalt tilgængelig.				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Nogle patienter med mild sygdom karakteriseret ved godt respons på vitamin B6 behandling kunne måske have forblevet varigt symptomfrie.</p>	<p>Behandling af cystationin beta syntase vil variere med sværhedsgraden af sygdommen.</p> <p>Nogle patienter kan således behandles udelukkende med vitamin B6 (ca 50% af patienterne).</p> <p>Andre patienter har brug yderligere medikamentel behandling med betain og folsyre samt diætetisk proteinrestriktion evt med metioninrestriktion og cystin supplement; hydroxycobalamin lægges til ved defekter i cobalaminmetabolismen. For denne gruppe patienter er behandlingen kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.</p>

TILSTANDEN→	HOMOCYSTINURI: CYSTATIONIN BETA SYNTASE DEFEKT	KORT→	HCY
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<ol style="list-style-type: none"> 1) Ved screeningen anvendes metionin som primær analyt om end metionin kun er en sekundær biokemisk markør for HCY; bla derfor ses høj falskpositiv og falsknegativ rate; i særdeleshed vil falsknegativ raten være høj ved vitamin B6 responsiv HCY. Børn med vitamin B6 responsiv HCY har det bedste respons på behandling og synes at være det bedste mål for neonatal screening for HCY, men disse børn kan kun findes såfremt en høj falskpositiv rate accepteres. 2) En øget koncentration af metionin ses ikke hos alle med cystationin beta syntase defekt 24 – 72 timer postnatalt og screening for cystationin beta syntase defekt er formentlig mere effektiv på et senere tidspunkt, såfremt metabolitten metionin anvendes ved screeningen. 3) Flere differentialdiagnoser eksisterer ved positivt screeningsresultat og komplicerer konfirmerende udredning. Omvendt vil screening med metionin som metabolit ikke identificere alle med forhøjet homocystein. Differentialdiagnoser inkluderer leversygdom, B12 mangel og defekter i metabolismen af metionin. 4) Behandlingen er for ca. 50% relativt simpel, men kompliceret og indgribende for resten af patienterne. 5) Der er overbevisende effekt af behandlingen for en stor del af patienterne. <p>[Møde 2]</p> <p>Den gode effekt af en relativt simpel behandling for størstedelen af patienterne er et meget solidt argument for indførelse af neonatal screening for HCY. Imidlertid er problemerne omkring høj falsknegativ rate, høj falskpositiv rate og prøvetagningstidspunkt så store, at man ikke kan anbefale screening for HCY som et primært screeningsmål. Screening for HCY med anvendelse af totalt homocystein som primær analyt kan løse ovenstående problemer, men kan ikke aktuelt implementeres i det nuværende screeningsprogram. Man foreslår, at tandem-MS gruppen og DPS udvalget for screening og klinisk genetik overvåger den internationale udvikling i anvendelsen af totalt homocystein som primær analyt mhp evt. senere addition af screening for HCY til det danske screeningspanel.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COA LYASE MANGEL (OMIM 246450)	KORT →	HMG
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom / Organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C5OH, C5OH/C0, C6DC		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	8
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	---

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	ACMG angiver <1:100000		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
			III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få, men 20-50% debutere i første leveuge og alle før 2 års alderen.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Svær hypoketotisk hypoglykæmi, acidose og hyperammoniæmi med død hos 20%. og risiko for neurologisk skade hos resten.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min		IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Om end der ikke er konsensus, tyder data på at tidlig iværksat behandling effektivt forhindrer død og neurologisk skade.		I Random. kontrollerede undersøgelser			
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering			
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.			
			II.3 Case-control (retrospektive) studier			
			III Store obs. forskelle +/- intervention			
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen		I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Formentlig essentiel, se punkt 4			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COA LYASE MANGEL (OMIM 246450)			KORT ->	HMG

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK projekt: 0.0015% Sensitivitet sværere at angive præcist, men angives af Pollitt et al . til 90%		I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.	
			II	Data fra andre systematiske undersøgelser	
Angiv parametre----->	DR%≈ 90%	FPR%≈ 0.0015%	III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden	
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.	
			II	Data fra andre systematiske undersøgelser	
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af organiske syrer i urin, plasma acylkarnitiner og HMG-CoA lyase aktivitet.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Størstedelen af personer med den biokemiske defekt vil udvikle sygdom.</p>	<p>Behandlingen består i proteinrestriktion, fedtrestriktion, at undgå faste og evt give karnitintilskud. Intensiv behandling med iv glucose under interkurrent sygdom. Diætbehandlingen er kompliceret og indgribende. Behandlingen er relativt kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.</p>

TILSTANDEN→	3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COA LYASE MANGEL	KORT→	HMG
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<p>ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL, men se nedenstående efter yderligere drøftelse.</p> <p>[Møde 2:]</p> <p>Arbejdsgruppen:</p> <p>Enig i indstillingen. Anbefales som primært screeningsmål.</p> <p>Afgørende den effektive behandlingsmulighed og forventet lav FPR (i projekt udvidet screening var FPR = 0).</p> <p>Efterfølgende diskussion: 3-MCC, som er differentialdiagnose til HMG, kan ikke opretholdes som sekundær screeningsmål og ulemperne ved screening for 3-MCC er større end fordelene ved screening for 3-MCC. HMG anbefales ikke som primært screeningsmål ved den aktuelle udformning af tandem-MS screeningen.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	ISOVALERIANE ACIDÆMI	KORT →	IVA
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom/organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C5		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	129
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	ACMG angiver < 1:100000, men der er ingen reel konsensus.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få har symptomer ved fødslen.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	De fleste debuterer i løbet af den første måned med akut metabolisk krise med ketoacidose og hyperammoniæmi; børnene udvikler efterfølgende dårlig trivsel, MR og hypotoni. Har karakteristisk lugt.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Tidlig indsat behandling reducerer effektivt både morbiditet og mortalitet, samt nye metaboliske kriser.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	ISOVALERIANE ACIDÆMI			KORT ->	IVA

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Der screenes på isovalerylkarnitin. FP rate i lande uden for DK lav. I DK anvendes pivaloylholdige antibiotika , som interferer med tandem-MS analysen med høj FP-rate til følge. Sensitivitet sættes til >90%		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈>90	FPR%≈høj i DK			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af organiske syrer i urin , plasma acylkarnitiner samt molekylær-			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Langt størstedelen vil være symptomatiske	Behandlingen består i proteinrestriktion og supplement med glycin og evt. karnitin. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er kun moderat kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.

TILSTANDEN→	ISOVALERIANE ACIDÆMI	KORT→	IVA
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA OVENSTÅENDE INTERFRENS MED ANTIBIOTIKA GIVET TIL MATER. SÅFREMT DETTE KUNNE OMGÅS VILLE IVA VÆRE SÆRDELES GODT SCREENINGSMÅL.			
[Møde 2]			
Arbejdsgruppen: forhåndshypotese grøn status. Tidlig behandling effektiv især mhp. at undgå metaboliske kriser. Ville kunne anbefales, men problemet i DK er behandlingen med pivaloylholdige antibiotika til en del gravide op mod fødselstidspunktet (typisk cystitbehandling), hvilket betyder for stor FPR.			
Anbefalet primært screeningsmål (med bemærkning om, at testen ikke er egnet pga ovenst.)			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	LANG-KÆDET 3-OH ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL	KORT →	LCHADD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C16OH, C18:1OH		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	67
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus. ACMG opgiver		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Næsten ingen. HELLP og AFLP optræder hos nogle mødre til LCHADD-børn		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Høj mortalitet pga leversvigt og kardiomyopati. På længere sigt kronisk leversygdom, kardiomyopati og myopati samt retinopati, samt i mindre grad og afhængig af omfang af metabolisk krise MR.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Kun få rapporter om prospektivt behandlede patienter, men der er betydelig evidens at tidlig behandling forhindrer leversvigt og kardiomyopati og dermed reducerer morbiditeten. Retinopati (ej synshæmmende) og myopati (mild) består. 4 tidligt behandlede patienter i DK udvikler sig normalt (obs .tid 2-9 år). Af 2 ikke screenede børn i DK døde 1 og 1 nåede at udvikle kardiomyopati (rask nu).		I Random. kontrollerede undersøgelser
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
			II.3 Case-control (retrospektive) studier
			III Store obs. forskelle +/- intervention

Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste DK,UK	Nogle Gl. Litt.	Ingen	I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases
5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Af afgørende betydning for overlevelsen, mens data for betydning				I	Random. kontrollerede undersøgelser
					II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ----->	Stærk	Nogen	Ingen		IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	LANG-KÆDET 3-OH ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL				KORT ->	LCHADD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten: Tandem-MS</u>					
6.Screeningtest---->	prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er Ingen falsk positive i DK. To børn (ej screenet primært) havde diagnostisk acylkarnitinprofil i det neonatalt opnåede filterpapir prøven. Ved sen prøvetagning falder sensitiviteten		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈>95%	FPR%≈lav?<0.04?			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme----->	Bestemmelse af u-organiske syrer og plasma acylkarnitinprofil . Begge kan være negative på opfølgningstidspunktet (hvis barnet er forblevet rask). Man må overveje om mutationsanalyse bør indgå som standard i udredningen af screenpositive, med testning af hyppige mutation i position 1528 af genet for LCHADD. Dette er dog ikke standard ved kendte screeninger fra udlandet endnu. Det er aktuelt implementeret i DK.	I RCT II.1 CT II.2 Kohorteundersøgelser II.3 Case-control studier III Store observerede forskelle +/- intervention IV Ekspertvurderinger mv se 4.IV.
Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen		

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Alle med den biokemiske defekt vil med stor sandsynlighed blive syge af sygdommen.</p>	<p>Behandlingen består i hyppige måltider og en diæt baseret på højt karbohydratindhold, lavt indhold af LCT og højt indhold af MCT. Det er diskutabelt om der bør gives supplement af karnitin og DHA, men karnitinniveau i plasma bør følges nøje. Intensiv behandling af interkurrent sygdom og under metaboliske kriser. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er betydeligt kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center.</p>

TILSTANDEN→	LANG-KÆDET 3-OH ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL	KORT→	LCHADD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2]			
Arbejdsgruppen: forhåndshypotese: grøn status. Alt tyder på, at tidlig behandling har stor betydning for barnets prognose.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	MELLEMKÆDET ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 201450)	KORT →	MCADD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C8, C8/C10, C8/C0		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	674
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET			
<u>Tilstanden</u>						
1.Forventet incidens (i DK) ----->	1:8000-1:15000. Internationalt set er tilstanden hyppigst blandt Nordeuropæer DK data fra projekt udvidet screening: 1/10000.	1799	I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l. Ia - do., men af mere begrænset karakter II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser			
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Næsten aldrig debut ved fødslen. Et tilfælde kendes herhjemme og enkelte fra udlandet.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer II Andre systematiske undersøgelser III Est. fra kliniske observationer i små serier			
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	
3.Prognose uden behandling----->	Såvel øget dødelighed, som øget sygelighed. Ofte debut i metabolisk krise udløst af faste eller infektion. Dødelighed i sådanne kriser 20-30% og risiko for neurologisk skade 20-30% . Oftets debut i tidlig barnealder, men voksen debut er set. Årsag til SID. En livet.		I Random. kontrollerede undersøgelser II.1 Kontroll us uden regelret randomisering II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive II.3 Case-control (retrospektive) studier III Store obs forskelle +/- intervention IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV			
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandling er simpel: undgå lang faste, Evidensniveau III us. omfatter kohorteopfølgning u/kontroller samt overbevisende før-efter studier. dødsfald blandt screenede MCADD-børn. Alle MCADD-børn i DK-program lever og udvikler sig normalt.		I Random. kontrollerede undersøgelser II.1 Kontroll us uden regelret randomisering II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr. II.3 Case-control (retrospektive) studier III Store obs. forskelle +/- intervention I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases	
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig intervention forebygger dødsfald og neurologisk sygdom. Svære metaboliske kriser i tidlig barnalder kan stort set undgås. Evidensen bygger især på overbevisende niveau II.2 samt III studier.			I	Random. kontrollerede undersøgelser	
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering	
				II.2	Kohorteundersøgelser	
				II.3	Case-control studier	
				III	Store observerede forskelle +/- intervention	
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	
TILSTANDEN->	MELLEMKÆDE ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL				KORT ->	MCADD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: Tandem-MS							
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. DK-projekt FP 1:197000 screenede Ingen kendte falsknegative.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
Angiv parametre----->	DR%≈HØJ>95	FPR%≈<0.0005				III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
7.- efter evt second-tier ----->	Ej nødvendig med henvisning til teststyrke af primær test.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
Samlet teststyrke->	DR%≈>95	FPR%≈>0.01				III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120			

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Diagnosekriterier				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
					IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>De fleste afficerede kan ubehandlet være asymptomatiske i lange perioder – også de patienter, der pludselig dør efter faste+provokation fx</p> <p>non, selv om det ikke er afklaret om fx livslangt asymptomatiske tilf. helt eller delvis skyldes skjult biologisk variabel, eller blot at disse individer (endnu) ikke har mødt den relevante exogene provokation</p>	<p>Behandlingen er ufarlig og enkel, men repræsenterer – ikke mindst pga konstant agtpågivenhed og foranstaltninger ved intercurrent sygdom - en utvivlsom stressfaktor i barnets og familiens liv, hvilket ser ud til at kunne påvises med fintmærkende psykologiske tests (parental stress, parent-child dysfunction tests). God information og vejledning (kontakt med specialafdeling) ser ud til at mindske parental stress. I relation til psykosociale konsekvenser kan også nævnes, at man her vil anbefale testning af evt. søskende o.a. familiemedlemmer.</p>

TILSTANDEN→	KORT→	MCAD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING		
<p>ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL</p> <p>[Møde 2:]</p> <p>Arbejdsgruppen: Internationalt bred enighed om, at MCADD opfylder alle etablerede krav til neonatal screening.</p> <p>Anbefales som primært screeningsmål.</p>		

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	HOLOCARBOXYLASE SYNTASE DEFEKT (MULT. KARBOXYL. DEFEKT, OMIM 253270)	KORT →	MCD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom/organisk aciduri	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C50H, C50H/C0		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	174
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Lav i Syddanmark (<1:100000), men høj på Færøerne, hvor bærerhyppighed af abnormt allel er beregnet til 5% (svt prævalens på 1/1700)		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Kun meget få har symptomer ved fødsel, men de fleste vil udvikle det i løbet af de første 1-2 måneder.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Gentagne tilfælde af ketoacidose med dehydrering og koma. Komplikationer i form af MR. Hudforandringer og hårtab.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Biotintilskud reverterer hos hovedparten alle kliniske problemstillinger (både mortalitet og morbiditet), hvis givet tidligt.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Helt essentiel. Hvis iværksat senere efter klinisk debut kan biotin ikke forventes at påvirke bestående neurologiske skader.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	HOLOKARBOXYLASE SYNTASE DEFEKT			KORT ->	MCD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående metabolitter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. I DK projekt er FP rate for C5OH markøren 0.0015% I ACMG-review angives høj sensitivitet, men i DK er en pt negativ ved retrospektiv analyse.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈ukendt	FPR%≈ <0.01			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af urin-organiske syrer, plasma acylkarnitiner og HLCS-mutationer (en prævalent færøsk mutation).			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Enkelte asymptomatiske personer med den biokemiske defekt er beskrevet, men hovedparten vil udvikle kliniske symptomer.	Behandlingen består af daglig biotin supplement. Kontrolprogram er begrænset og det vil være sufficent med en årlig kontrol i specialist center.

TILSTANDEN→	HOLOKARBOXYLASE SYNTASE DEFEKT	KORT→	MCD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: forhåndshypotese grøn status. Tommerfingerreglen er, at hvis tilstanden diagnosticeres tidlig nok, så forhindrer biotin behandling de fleste af sygdommens skadevirkninger. Behandlingen er simpel og effektiv.			
Anbefales som primært screeningsmål.			
[Efter møde 3:]			
Den fortsatte diskussion af 3-MCC (som har samme markør) fører til at anbefale følgende fremgangsmåde ved screeningen for MCD: ved forhøjet C5OH testes som second-tier for den hyppige skandinaviske/færoske mutation i genet for MCD.			
Kun såfremt barnet har denne mutation, kontaktes familien.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	MELLEMKÆDET KETOACYL-COA THIOLASE MANGEL (OMIM 602199)	KORT →	MCKAT
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom /defekt fedtsyre oxidation (IEM/FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C10, C12		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	23
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Meget sjælden. Kun et barn er beskrevet. ACMG angiver < 1:100000.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Den ene patient debuterede dag 2.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Patienten debuterede med opkastning, dehydrering, acidose, leverinsufficiens, rhabdomyolyse og døde slutteligt.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Ukendt – måske som for andre kort/mellemkædede FAO.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Ukendt – måske som for andre kort/mellem kædede FAO.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	MELLEMKÆDET KETOACYL-COA THIOLASE MANGEL			KORT ->	MCKAT

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten:Tandem-MS</u>					
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Specificitet og sensitivitet ukendt.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈?	FPR%≈?			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer og plasma acylkarnitiner. Enzymaktivitetsbestemmelse. Validitet ukendt.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Ukendt.	Muligvis undgåelse af faste og intensiv behandling af interkurrent sygdom.

TILSTANDEN→	MELLEMKÆDET KETOACYL-COA THIOLASE MANGEL	KORT→	MCKAT
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALES IKKE SOM PRIMÆRT ELLER SEKUNDÆRT SCREENINGSMÅL PGA DE MANGE UKLARHEDER OMKRING SYGDOMMEN OG SCREENINGEN FOR DEN			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: C12 ikke nødvendig i første trin – derfor reklassificeres som ikke differentialdiagnostik til et primært screeningsmål.			
Anbefales ikke – heller ikke som diff. jf ovenstående.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	METHYLMALONACIDÆMI (OMIM 251100, 251110, 277400, 277410, 251000)	KORT →	MMA
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom / organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	PROPIONYLCARNITIN. C3, C3/C2 RATIO, C4DC		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	>2000
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus, men data fra flere mellem 1:25000 og 1:50000.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	II Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få; enkelte med Cbl C+D kan have symptomer.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Afhængig af undertype. Forsinket psykomotorisk udvikling, dårlig trivsel, hypotoni og betydelig morbiditet dels af metaboliske kriser, dels på længere sigt		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Afhængig af undertype. Cbl A: fuld respons. Cbl B: 1/3 fuld respons, 1/3 resterende problemer og 1/3 død. Cbl C+D begrænset respons. Mutase-defekt: nogle konsekvenser kan undgås ved tidlig behandling og evt. lever/nyre transplantation. Helt afhængig af ovenstående:		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Af meget stor betydning .			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	METHYLMALONACIDÆMI			KORT ->	MMA

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest--->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Der screenes på propionylkarnitin. FP rate i DK projekt 0.011% Sensitivitet sværere at angive, fordi nogle milde former og Cbl C-defekter evt kan blive overset. Angives dog til		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈ >90%	FPR%≈ 0.011			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af organiske syrer i urin (methylmalonat, propionat og enzymaktivitetsanalyse eller se af relevante enzym/gen kan raffinere/bekræfte diagnosen. Et antal med meget mild MMA forbliver uklassificerede, men med de nuværende danske cut-off værdier er det usandsynligt, at de vil blive fundet.	I	RCT
		II.1	CT
		II.2	Kohorteundersøgelser
		II.3	Case-control studier
		III	Store observerede forskelle +/- intervention
		IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
>99% af personer med den biokemiske defekt, som bliver fundet ved screening, bliver syge af sygdommen, hvis de danske cut-off værdier anvendes.	og diæt. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance. Behandlingen er særdeles kontrolkrævende både klinisk og biokemisk og bør foregå i specialist center. Lever/nyre transplantation kan komme på tale.

TILSTANDEN→	METHYLMALONACIDÆMI	KORT→	MMA
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL MEN MED ANMÆRKNING OM AT SCREENINGSPOTENTIALET FØRST OG FREMMEST GÅR PÅ CBLA, CBLB OG DELVIS MUTASE PATIENTERNE			
[Møde 2:]			
Forhåndshypotese(r): Cbl A,B grøn status; MUT grøn status; Cbl C,D gul status. Cbl C,D ekstra sjælden. Det er de samme metabolitter der måles – derfor rimeligt at bedømme samlet (MMA). Behandlingen effektiv hos en del især Cbl A, hvor alle kan hjælpes, essentielt hvis de diagnosticeres tidl.nok. Markant bedre udsigter for ptt med mutase-defekten.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
Pr	
8	
9	

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	MELLEM/KORTKÆDET 3-OH ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 607008)	KORT →	M/SCHADD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom / defekt fedtsyre oxidation (FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C4OH, C8OH, C8		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	11
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Meget sjælden (kun 5 publicerede tilfælde). ACMG angiver <1:100000.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Infektions og stressudløst hypoketotisk hypoglykæmi. Evt debut som pludselig uventet spædbarnsdød.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandling kan forventes at minimere mortalitet og morbiditet, men antallet af data er for få til at kunne udtale sig med nogen sikkerhed om det.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Formentlig essentiel.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	MELLEM/KORTKÆDET 3-OH ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL			KORT ->	M/SCHAD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: Tandem-MS							
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Ingen data vedr. specificitet og sensitivitet.					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
Angiv parametre----->	DR%≈?	FPR%≈?				III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
7.- efter evt second-tier ----->	NA					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈				III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	U-organiske syrer, plasma acylkarnitiner og molekylær-genetiske test. Validiteten ikke kendt.				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
					IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Ukendt	Behandlingen består i hyppige måltider med undgåelse af faste kombineret med intensiv behandling af metaboliske kriser. Kræver kontrol i specialist center.

TILSTANDEN→	MELLEM/KORTKÆDET 3-OH ACYL COA DEHYDROGENASE MANGEL	KORT→	M/SCHAD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET MEN KUN SOM SEKUNDÆR SYGDOM PGA DE MANGE UKLARHEDER OMKRING SYGDOMMEN OG SCREENING FOR DEN.			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: forhåndshypotese: gul status. Svag dokumentation (ekstrem sjælden sygdom), - jf FAO ville et sådant barn sandsynligvis kunne hjælpes hvis beh. tidligt.			
Kan accepteres som differentialdiagnostisk (sekundært) screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NE

DENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

7

Pr

8

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	AHORNSIRUPURI – MAPLE SYRUP URINE DISEASE (OMIM 248600)	KORT →	MSUD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom/ defekt aminosyre metabolisme (IEM/AA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	XLEU, XLEU/PHE, XLEU/ALA		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	936
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus. USA: 1:230028 blandt		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få, men symptomer ses fra 4-7 dages alder.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	intermitterende og tiamin-responsiv. Ved den hyppige klassiske form: koma og død i første levemåned. Ved de andre typer ses mildere og mere neurologisk påvirkning.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Såfremt behandlingen kan iværksættes tidligt og overholdes nøje kan normal vækst og psykomotorisk udvikling opnås hos mange.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidligere behandling giver bedre IQ og overlevelse			I	Random. kontrollerede undersøgelser	
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering	
				II.2	Kohorteundersøgelser	
				II.3	Case-control studier	
				III	Store observerede forskelle +/- intervention	
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	
TILSTANDEN->	Ahornsirupuri, maple syrup urine disease				KORT ->	MSUD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET			
Screeningtesten: Tandem-MS						
6.Screeningtest---->	Tandem-MS for ovenstående aminosyrer. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK projekt 0.011% og den er ligeledes lav i udenlandske studier. Sensitivitet sværere at angive. Nogle intermitterende former vil blive overset.		I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.		
	Angiv parametre----->	DR%≈80%	FPR%≈0.01	II	Data fra andre systematiske undersøgelser	
7.- efter evt second-tier ----->	NA		III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
	Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	II	Data fra andre systematiske undersøgelser
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
				PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen					I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>>99% af personer med den biokemiske defekt bliver syge af</p>	

TILSTANDEN →	Ahornsirupuri, maple syrup urine disease	KORT →	MSUD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<p>ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL</p> <p>[Møde 2]</p> <p>Arbejdsgruppen: forhåndshypotese grøn. En af de klassiske stofskiftesygdomme. Tidl behandling med høj compliance kan sikre mange af dem normal udvikling (især via at forebygge den leucinforårsagede encefalopati). Stort set ingen asymptomatiske.</p> <p>Anbefales som primært screeningsmål.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	PROPIONACIDÆMI (OMIM 232000, 232050)	KORT →	PA
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom/organisk aciduri (IEM/OA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C3, C3/C2, C4DC		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	413
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Begrænset konsensus. Høj incidens i Grønland (1:1000).		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget få, men mange (ca 25%) debuterer i neonatal perioden.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	De fleste udvikler svær metabolisk acidose og hyperammoniæmi med efterfølgende neurologisk skade, koma og død. Enkelte mildere afficerede patienter er identificeret ved screening. Den grønlandske type har meget tidlig debut og svært forløb og resulterer hos alle i død.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Behandling kan reducere intellektuelle og neurologiske problemer, men det afhænger af sværhedsgraden og fuldt respons kan ikke forventes. Mortalitet kan hos mange forhindres.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig behandling er essentiel og reducerer morbiditet. Mortalitet kan måske forhindres.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	Propionacidæmi			KORT ->	PA

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
Screeningtesten: Tandem-MS					
6.Screeningtest---->	Tandem-MS for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. FP rate i DK projekt 0.01% Sensitivitet formentlig høj.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈ >90%	FPR%≈ 0.01			
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer , enzymaktiviteten af propionyl-CoA karboxylase. Mutationsanalyse også mulig.			I	RCT
				II.1	CT
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
			IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
>99% af personer med den biokemiske defekt, som bliver fundet ved screening, bliver syge af sygdommen.	Ved klinisk debut vil den akutte behandling med dialyse være potentielt risikabel. Ved screening sigtes på at kunne undgå vil herefter være diætetisk og medikamentel. Diætbehandlingen er kompliceret, indgribende og kræver stor compliance.

TILSTANDEN→	PROPIONACIDÆMI	KORT→	PA
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL, MEN MED ANMÆRKNING OM BEGRÆNSET BEHANDLINGSRESPONS			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: forhåndshypotese: grøn. Den tidlige debut er dog et problem især for mange grønlandske (tidsfaktoren) – optimal logistik vigtigt for at minimere tidsfaktoren. Det er tvivlsomt om de grønlandske børn vil kunne gavnnes af screeningen. Markørerne er de samme som for MMA.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

10

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	PHENYLKETONURI	KORT →	PKU
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt omsætning af aminosyren phenylalanin	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	PHENYLALANIN, TYROSIN		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	JBN	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	> 5000
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	--------

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	1:11.000 med behandlingskrævende PKU/HPA. 1:33.000 med ikke-b		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Erkendes normalt ikke ved fødslen.		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Varierende grad af mental retardering afhængigt af sværhedsgraden. Enkelte kendte tilfælde med næsten normal udvikling trods manglende behandling. Levealder nedsat, men tilstanden er ikke uforenelig med opnåelse af høj alder.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Diætbehandling med stærkt kontrolleret indtag af phe indledt inden for første levemåned forebygger effektivt mental retardering. Korrelation mellem compliance og IQ.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Diætbehandling indledt så tidligt som muligt forebygger mental retardering. Ved den tidligere benyttede urinscreening blev diagnosen ofte først stillet, når barnet var flere måneder gammelt, med reduceret intellektuel udvikling til følge.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	phenylketonuri			KORT ->	PKU

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten:</u>					
6.Screeningtest---->	Koncentration af phenylalanin, tyrosin samt ratio phe/tyr målt ved MS. Optimalt 60.000 –70.000 prøver årligt. Enkelt og robust assay. Diagnosekriterium: Phe > 172 µmol/L OG Ratio phe/tyr ≥ Den lave tærskel for ratio phe/tyr giver		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈ > 99,9	FPR%≈ < 0,1			
7.- efter evt second-tier ----->	Resultatet kontrolleres på blodprøve taget på barnet på KI ved sikkert		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈ >99,9	FPR%≈ <0,1	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Nedsat omsætning af phe pga. umoden funktion af leverenzymet kan give lettere forhøjelse af phe. Specielt problemer ved ernæring med aminosyrer IV, hvor testen også kan give falsk positivt resultat.
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	kun for coenzymdefekter, hvis der ikke påvises mindst 1 mutation.	I	RCT
		II.1	CT
		II.2	Kohorteundersøgelser
		II.3	Case-control studier
		III	Store observerede forskelle +/- intervention
		IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

<p>9.Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?</p>	<p>10.Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?</p>
<p>Det kan ikke udelukkes, at vi overbehandler i enkelte tilfælde, men der indledes ikke diætbehandling for de letteste forhøjelser medmindre S-phe er > 420 µmol/l i 3 på hinanden følgende uger. Dette er langt over detektionsgrænsen ved screeningen.</p> <p>Da de letteste grader af hyperphenylalaninæmi ikke kræver behandling, vil en fejlfri diagnostik ikke medføre at for mange kommer i behandling.</p>	<p>Diætbehandlingen er indgribende i barnets livsførelse, og den kræver medvirken af hele patientens nærmeste familie. Det er nødvendigt med hyppig kontrol af S-phe, samt regelmæssig</p>

TILSTANDEN→	PHENYLKETONURI	KORT→	PKU
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
<p>ANBEFALES FORTSAT SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL.</p> <p>[Møde 2:]</p> <p>Arbejdsgruppen: status grøn – screeningsparadigme.</p> <p>Anbefales.</p>			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	KORTKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 211470)	KORT →	SCADD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C4, C4/C3, C4/C2		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	194
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET					
<u>Tilstanden</u>								
1.Forventet incidens (i DK) ----->								
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	I	Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.
							Ia	- do., men af mere begrænset karakter
							II	Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK
							III	Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Nærmest ingen.						I	Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
							II	Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		III	Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Meget varierende fænotype med en klassisk, variant og asymptomatisk type. Ved den klassiske ses MR, hypotoni, kramper, perioder med acidose og opkastning, samt dårlig trivsel. Det kliniske billede er uklart og naturhistorien følgelig ikke kendt præcist. Om en diskret SCAD-profil (forårsaget af hyppige polymorfier i <i>ACLD5</i>) har klinisk korrelat er uklart.						I	Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2	Kohorteus., prospektive eller retrospektive
							II.3	Case-control (retrospektive) studier
							III	Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min		IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Indgift af glukose og udgæelse af faste er eneste egentlige behandlingsmuligheder sammen med almindelig understøttende				I	Random. kontrollerede undersøgelser
					II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
					II.2	Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
					II.3	Case-control (retrospektive) studier
					III	Store obs. forskelle +/- intervention
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Behandling mhp at forhindre kriser er formentlig vigtig og understøtter det gavnlige af tidlig behandling, men data er meget få og der er ingen konsensus.			I	Random. kontrollerede undersøgelser	
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering	
				II.2	Kohorteundersøgelser	
				II.3	Case-control studier	
				III	Store observerede forskelle +/- intervention	
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	
TILSTANDEN->	KORTKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL				KORT ->	SCADD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET		
<u>Screeningtesten:</u>					
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. 1 falskpositiv i DK-projekt (0.0005%) Detektionsrate ukendt og afhænger af hvem man vil finde.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Angiv parametre----->	DR%≈?	FPR%≈0.0005			
7.- efter evt second-tier ----->	NA.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden		
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER		
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120	Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer. Mutationsanalyse. Plasma-acylkarnitiner. Undersøgelserne vil ikke altid være konklusive.				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Der er formentlig betydelig risiko for behandling af asymptomatiske.	Behandlingen består i at undgå faste, indgift af glukose, samt almindelig understøttende behandling ved kriser. Hverken specielt indgribende eller risikabel.

TILSTANDEN→	KORT-KÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL	KORT→	SCADD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
EJ ANBEFALET PGA UKLAR NATURHISTORIE OG FORMENTLIG MANGE ASYMPOTOMATISKE			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen : anbefales ikke som screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	TRIFUNKTIONAL PROTEIN MANGEL	KORT →	TFP
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C16OH, C18:1OH		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	29
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	Ingen konsensus. ACMG opgiver <1:100000.		I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Næsten ingen		I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer				
			II Andre systematiske undersøgelser				
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0	III Est. fra kliniske observationer i små serier	
3.Prognose uden behandling----->	Hypoketotisk hypoglykæmi med kardiomyopati og neuromuskulær sygdom. Leversvigt med pludselig død. Evt.også mildere fænotyper.		I Random. kontrollerede undersøgelser				
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering				
			II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive				
			II.3 Case-control (retrospektive) studier				
			III Store obs forskelle +/- intervention				
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min	IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->	Kun få rapporter om prospektivt behandlede patienter, men data tyder på at nogle konsekvenser kan afbødes og mortaliteten minimeres.		I Random. kontrollerede undersøgelser		
			II.1 Kontroll us uden regelret randomisering		
			II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.		
			II.3 Case-control (retrospektive) studier		
			III Store obs. forskelle +/- intervention		
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen	I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Afgørende betydning for overlevelsen, mens data for betydningen for langtidsaspekter mangler.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ----->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	TRIFUNKTIONAL PROTEIN MANGEL			KORT ->	TFP

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
<u>Screeningtesten:</u>				
6.Screeningtest---->	MS/MS acylkarnitinprofil på PKU-prøven. Med høj ekspertise og stort		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden	
Angiv parametre----->	DR%≈ >95	FPR%≈ lav?		
7.- efter evt second-tier ----->			I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden	
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen					I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Alle med den biokemiske defekt vil med stor sandsynlighed være syge af sygdommen om end enkelte med mild sygdom er beskrevet.	

TILSTANDEN→	LANG-KÆDET 3-OH ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL/TRIFUNKTIONAL PROTEIN MANGEL	KORT→	TFP
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen: LCHADD-lignende sygdom. Næppe tvivl om at der er gode behandlingsmuligheder i forhold til at undgå den hypoketotiske hypoglykæmi herunder kardiomyopati mv, mens der er manglende viden om langtidseffekten. Under DK-kriterierne klart anbefalelsesværdig. Også forhåndshypotese grøn.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN	TYROSINÆMI TYPE I (OMIM 276700)	KORT →	TYR1
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskifte sygdom/ defekt aminosyre metabolisme (IEM/AA)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	TYROSIN (SUCCINYLLACETONE VILLE VÆRE BEDRE)		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	551
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
<u>Tilstanden</u>							
1.Forventet incidens (i DK) ----->		1257	I Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.				
			Ia - do., men af mere begrænset karakter				
			II Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK				
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	III Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Meget sjælden .						I Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
							II Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		III Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	Akutte form: størstedelen dør af leversvigt i løbet af de første levemåneder. Kroniske form: de fleste dør pga leversvigt eller hepatocellulært carcinom i løbet af første 10 leverår Mange i både akutte og kroniske gruppe får neurologiske kriser.						I Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2 Kohorteus., prospektive eller retrospektive
							II.3 Case-control (retrospektive) studier
							III Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min		IV Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->							I Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1 Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2 Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
							II.3 Case-control (retrospektive) studier
							III Store obs. forskelle +/- intervention
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen			I V Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases


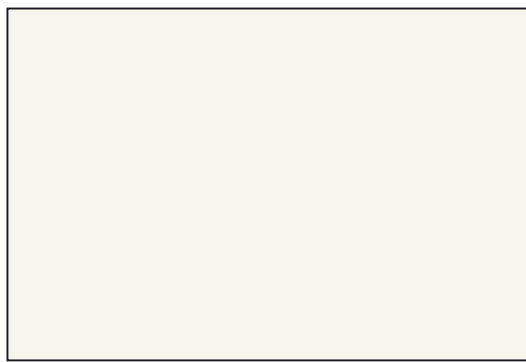
5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Uden behandling vil mange med akutte form dø i første levemåned. Det er vist, at effekten af NTBC er bedre jo tidligere den startes, spec. mhp at forhindre leverskade og hepatocellulært karcinom.			I	Random. kontrollerede undersøgelser	
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering	
				II.2	Kohorteundersøgelser	
				II.3	Case-control studier	
				III	Store observerede forskelle +/- intervention	
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV	
TILSTANDEN->	TYROSINÆMI TYPE I				KORT ->	TYR1

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN				SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: Tandem-MS							
6.Screeningtest---- >	Tandem-MS sædvanligt med måling af tyrosin. Man må forvente: 1) At falsk negativ raten vil være stor pga af måling af parameter meget proximalt for enzymblokket 2) At falsk positiv raten vil være høj pga transitorisk tyrosinæmi. Forsøg med succinylacetone baseret screening har givet bedre resultater, men ikke etableret					I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
Angiv parametre----->	DR%≈50-70?	FPR%≈5??				III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
7.- efter evt second-tier ----->						I	Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv.
						II	Data fra andre systematiske undersøgelser
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈				III	Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120		PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120		Prøve ved 24-72 timer + på tidspunkt for GA=32	

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Påvisning af succinylacetone i urin er diagnostisk. Måling af aktiviteten af fumarylacetoacetase og påvisning af mutationer i FAH-genet kan yderligere bruges til at bekræfte diagnosen.				I	RCT
					II.1	CT
					II.2	Kohorteundersøgelser
					II.3	Case-control studier
					III	Store observerede forskelle +/- intervention
				IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
	

TILSTANDEN→	TYROSINÆMI TYPE I	KORT→	TYR I
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2:]			
Arbejdsgruppen. Forhåndshypotese grøn status. Stort problem de mange falskpositive, som reelt umuliggør tandem-MS diagnostikken. Tvivl om tryosin overhovedet er egnet som analyt for denne tilstand.			
NTBC ser ud til at være meget effektivt i forhold til forhindre udvikling af det hepatocellulære karcinom, men mangeårigt opfølgende observationer heraf foreligger af gode grunde ikke.			
En enk. rapport om mulighed for bestemmelse af succinylacetone foreligger helt nyligt – udføres i tandem-MS men separat kørsel kræves. Vigtigt at følge erfaringer fra praktisk afprøvning heraf.			
Beskrivelsen uddybes i rapportens hoveddel.			
Anbefales som: 'primært screeningsmål (ingen test)'.			
[Møde 3:]			
Der er gode data for at sygdomsprognosen afhænger af tidlig start på NTBC-behandlingen. Sander's nyligt offentliggjorte data dokumenterer høj DR og lav FPR med tandem MS for succinylacetone. Hvis optimal test stiger ACMG-scoren (DK-kriterie vægtning) for TYR I til 0.8.			
Arbejdsgruppen anbefaler på denne baggrund, at SSI påbegynder arbejde med opsætning af en tandem-MS for succinylacetone og at tyrosinæmi inkluderes som primært screeningsmål, så snart det teknisk kan lade sig gøre.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

9

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN →	MEGET LANGKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL (OMIM 201475)	KORT →	VLCADD
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	Medfødt stofskiftesygdom, defekt fedtsyre oxidation (IEM, FAO)	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	TANDEM-MS		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→	C14:1, C14:1/C0, C14:1/C2		

Screenetesten:	Kan udføres på PKU-prøven->	J	N	Bestemmelsen sker i multiplex platform----->	J	N
----------------	-----------------------------	---	---	----------------------------------------------	---	---

Udfyldt af----->	AML	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	325
------------------	-----	---------------------------	---------------------------------------------	-----

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET					
<u>Tilstanden</u>								
1.Forventet incidens (i DK) ----->								
M =10 ³	>1:5M	>1:25M	>1:50M	>1:75M	>1:100	<1:100	I	Pop.screening i DK, syst.nationale surveys o.l.
							Ia	- do., men af mere begrænset karakter
							II	Extrapol. fra (I) i populationer som ligner DK
							III	Antal diagn. i DK/tilsv pop., bærerfrekvenser
2.Andel med klinisk fænotype v/ fødsel --- ----->	Nærmest ingen.						I	Retrospektive screeningstudier i DK ell. tilsv. populationer
							II	Andre systematiske undersøgelser
Procent af nyfødte -->	100	<75	<50	<25	0		III	Est. fra kliniske observationer i små serier
3.Prognose uden behandling----->	50% har infantil svær form: debut i første leveuge med hypoglykæmi, kardiomyopati og myopati samt leverpåvirkning med høj dødelighed.						I	Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2	Kohorteus., prospektive eller retrospektive
							II.3	Case-control (retrospektive) studier
							III	Store obs forskelle +/- intervention
Graduering ----->	Max	Svær	Mod	mild	Min		IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV

Behandlingen

4.Effektivitet af (kendt) behandling - ---->							I	Random. kontrollerede undersøgelser
							II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
							II.2	Kohorteundersøgelser, pro- eller retro + kontr.
							II.3	Case-control (retrospektive) studier
							III	Store obs. forskelle +/- intervention
Forhindrer negative konsekvenser ----->	Alle	Fleste	Nogle	Ingen			I V	Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Tidlig behandling er essentiel for at reducere dødeligheden af kardiomyopati.			I	Random. kontrollerede undersøgelser
				II.1	Kontroll us uden regelret randomisering
				II.2	Kohorteundersøgelser
				II.3	Case-control studier
				III	Store observerede forskelle +/- intervention
Vidensk.evidens ---->	Stærk	Nogen	Ingen	IV	Ekspertvurderinger mv se under 4.IV
TILSTANDEN->	MEGET LANGKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL			KORT ->	VLCADD

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningtesten: TANDEM-MS				
6.Screeningtest---->	Acylkarnitinprofil for ovenstående analytter på filterpapir prøven. Med høj ekspertise og stort prøveflow (optimalt ca 60.000/år) er testen simpel og robust. Der er fundet 4 FP i DK-projekt (0.002%). Ved sen prøvetagning falder sensitiviteten eventuelt som ved LCHADD.		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden	
Angiv parametre----->	DR%≈ >95%	FPR%≈lav? 0.002?		
7.- efter evt second-tier ----->	NA		I Data fra screeningsprogram i DK eller tilsv. II Data fra andre systematiske undersøgelser III Estimeret fra biokemiske data vedr tilstanden	
Samlet teststyrke->	DR%≈	FPR%≈	PRÆMATURE: EVT BEMÆRKNINGER	
Prøvetagn optim (timer)	<24	24-72	72-120	>120
- hvis FV<1500 gram:	<24	24-72	72-120	>120

Diagnostisk afklaring

8.Validering af diagnostisk algoritme-----> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	Bestemmelse af U-organiske syrer, acylkarnitinprofil i plasma, og fedtsyreoxidation i fibroblaster.	I	RCT
	Der er usikkerhed om sikkerheden ved ovenstående analyser, da nogle VLCADD børn har haft normale resultater. Det er muligt at mutationstestning, som er tilgængelig	II.1	CT
		II.2	Kohorteundersøgelser
		II.3	Case-control studier
		III	Store observerede forskelle +/- intervention
	IV	Ekspertvurderinger mv se 4.IV.	

Særlige forhold, herunder genotype-fænotype korrelation.

9. Kan evt. konsekvens af fejlfri diagnostik være at der tilrådes behandling af et barn, som kunne være forblevet symptomfrit uden behandling?	10. Er behandlingen kompliceret eller stærkt indgribende i barnets livsførelse, og/eller er den potentielt risikabel?
Der kendes til milde VLCADD-fænotyper, herunder de 20%, der debuterer sent, men helt asymptomatiske personer med den biokemiske defekt er formentlig sjældne.	Behandlingen består i hyppige måltider og en diæt baseret på højt karbohydratindhold, lavt indhold af LCT og højt indhold af MCT. Supplement af karnitin. Intensiv behandling af

TILSTANDEN→	MEGET LANGKÆDET ACYL-COA DEHYDROGENASE MANGEL	KORT→	VLCADD
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING			
ANBEFALET SOM PRIMÆRT SCREENINGSMÅL			
[Møde 2]			
Arbejdsgruppen. Forhåndhypotese: grøn status. Effektiv behandling, tidlig påvisning af stor betydning.			
Anbefales som primært screeningsmål.			

[Exec Summary Vol 1: No. 11. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: a systematic review](#)

[Exec Summary Vol 1: No. 7. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome](#)

[Health Technology Asses 2004;8\(12\):1-134 \(ajourføring af 1997 HTA\)](#)

[Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Federal Register: March 8, 2005 \(Volume 70, Number 44\).](#)

[Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency](#)

NEDENSTÅENDE FELTER ER AUTOMATISKE OVERLØBSBOKSE, KÆDET TIL INDTASTNINGSFELTER PÅ SIDE 1-3.

1

2

3

4

5

6

7

Pr

8

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
www.sst.dk