

NEONATAL SCREENING – SKEMA I: SCREENINGSKANDIDATUR
1

SYSTEMATISK BETEGNELSE FOR TILSTANDEN→	Cystisk FIBROSE	KORT→	CF
KATEGORI (Fx Medfødt stofsk.sgd/undergruppe)→	GENETISK SYGDOM	LPR-kode	
SCREENINGSMETODE→	IMMUNOREAKTIVT TRYPSINOGEN + SECOND-TIER GENOTYPE		
VIGTIGSTE BIOKEMISKE ANALYT(ER)→			

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

Udfyldt af----->	CF CENTRE, AL, SSI	OMIM link	Antal PubMed referencer [primo 2006]:----->	
------------------	--------------------	---------------------------	---------------------------------------------	--

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET				
Tilstanden							
1.Forventet incidens (i DK) ----->	1:4850		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 ----->	Andel med meconium-ileus i DK = 13%						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----->	Se synopsis fra CF-centrene. Ganske kort: prognosen er klassificeret som svær, bla pga multiple infektioner, pancreas-insufficiens, dårlig trivsel, forsinket motorisk og psykisk udvikling, lungeinsufficiens, betydelig påvirkning af psyko-sociale forhold og tidlig 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 ----->	Se synopsis fra CF-centrene. Ganske kort: ved tidlig indsat behandling er der god evidens for bedre vækst, ernæring, kognitiv udvikling, reduktion af mortalitet og bedring af lungefunktion. Der er generelt nedsat morbiditet og reduceret intensitet af 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	IV Ekspertvurderinger bas på klinisk erfaring ell deskriptive studier, teoretisk rationale, cases		

5.Betydning for barnet af tidlig intervention----->	Se synopsis fra CF-centrene, men der er god evidens for at tidlig start på behandling forbedrer behandlingseffekt på punkterne nævnt i punkt 4. Nogle få undersøgelser er randomiserede, men de fleste ligger i de øvrige markerede grupper. Overordnet er evidensen tættest på at være stærk i nedenstående graduering.			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->				KORT->	

KRITERIUM	DET FAGLIGE UDSAGN	SCORE i ACMG	KARAKTERISTIK AF EVIDENSGRUNDLAGET	
Screeningstesten: OBS Se document fra David Hougaard, SSI				
6.Screeningstest--->	1) Bestemmelse af Immunoreaktiv trypsinogen. Prøve positiv hvis resultat >99-percentil. 2) Positive i forhold til punkt 1 undersøges på SSI for ΔF508 mutationen i samme filterpapir-blodprøve. Prøve er positiv ved fund af 1 eller 2 mutationer.		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 - ----->	3) Positive i forhold til punkt 2 videreudredes molekylær-genetisk på RH for de 50 hyppigste mutationer med udgangspunkt i samme filterpapirblodprøve. 4) Fail safe procedure: IRT > 99,9% uden tilstedeværelse af ΔF508 udredes molekylær-genetisk.		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 algo-ritme---> Herunder bla. anfør kriterium for at stille diagnosen	En klar patogen genotype fundet primært på SSI og bekræftet ved molekylær genetisk test på RH konfirmerer diagnosen. Klinisk stillingtagen til svedtest. Ovenstående giver sensitivitet på 92,5% og PPV på 100% og NPV på 99,9. Der vil findes 12,4 barn med CF. Der vil være et falsk negativt CF barn årligt (0,33 med alvorlig CF/mekonium-ileus, og 0,66 med mild CF). Fail safe procedure vil reducere FN med 0,3 barn (reduktion inkluderet i ovenstående. Screeningen identificerer ca. 40 CF-genbærere. Ovenstående punkter 6-8 forudsætter cut-off på 99 percentil, men dette er til diskussion, jævnfør dokumentet "Neonatal screeningsalgoritme for cystisk fibrose"		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>Risikoen vil være lille og kun tilstede ved fund af mutationer, som vi ikke kender den fulde betydning af. Risikoen for det er i DK lille pga. den CF-genetiske homogenitet. Herudover vil alle patienters behandling også delvist hvile på en klinisk vurdering om end formål for behandling efter neonatal screening vedblivende vil være forebyggelse.</p>	<p>Behandlingen er omfattende og dybt indgribende i barnets liv. Den vil forde regelmæssig evaluering på de to danske landscentre for CF.</p> <p>Der er data, der tyder på, at behandlingen er mindre intensiv, når diagnosen er stillet ved screening.</p>

TILSTANDEN →	CYSTISK FIBROSE	KORT →	CF
--------------	-----------------	--------	----

ARBEJDSGRUPPENS SAMMENFATTENDE VURDERING OG ANBEFALING

Ved det tidligere neonatal screenings evalueringsarbejde 2005-2007 opnåede CF 60% af scoresummen og var derfor ikke placeret i den øvre kvartil, som definerede et godt target for screening ud fra et barnets tarv synspunkt. Baggrunden for den lave scoring var primært pga. insufficiante data vedr. tidlig iværksat behandlingseffektivitet samt en antagelse af, at diagnosen i DK blev gjort tidligt. Vi ved nu, at diagnosen mediant stilles sent ved ca. 12 måneders alderen og mest betydningsfuldt er der kommet flere udenlandske, herunder randomiserede undersøgelser, der nu dokumenterer med en høj evidens, at neonatal screening med efterfølgende tidlig iværksat behandling er forbundet med en forbedret langtidsprognose som nævnt i ovenstående og den vedhæftede synopsis fra de to danske CF-centre. Det betyder, at CF nu opnår ca. 77 % af scoresummen og dermed er et primært target for neonatal screening.

De danske screeningstekniske forhold har været udviklet gennem længere tid og data er publiceret (B Nørgaard-Petersen, SSI). Screeningsmetoden er umiddelbart anvendelig uden yderligere væsentlige modifikationer; det gælder både undersøgelser for immunoreaktivt trypsinogen, de efterfølgende molekylær-genetiske test samt kliniske undersøgelser.

En hyppigt diskuteret problemstilling er fund af heterozygote for CF-mutationer (genbærere), som ikke er mål for screeningen, men en uundgåelig konsekvens. Andelen vil udgøre ca. 40 årligt. Hvordan og om disse genbærere skal informeres er op til diskussion. Såfremt der opnås enighed om, at de skal informeres om deres genetiske status, bør informationens ordlyd forud være nøje gennemtænkt og alle bør tilbydes genetisk rådgivning.

Der vil være ca. et falsk negativt CF-barn årligt, og det vil ikke være muligt at nedbringe dette nævneværdigt ved at nedsætte cut-off til fx 98% percentil, og det vil samtidig generere en fordobling af molekylær-genetiske test og identificerede bærere. På hvilket niveau cut-off skal ligges er dog fortsat op til diskussion, jævnfør gennemgangen i "neonatal screeningsalgoritme for cystisk fibrose". Det er en vigtig informationsopgave at formidle forekomsten af falsk negative for CF til børneafdelingerne mhp fortsat undersøgelse for CF ved klinisk mistanke.

Vi foreslår, at cystisk fibrose indføres som primært screeningsmål ved den rutinemæssige biokemiske screening for medfødte sygdomme hos nyfødte.

Allan M Lund, overlæge, dr.med.

Formand, DPS udvalget for Screening og Klinisk Genetik

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Der henvises i øvrigt til følgende dokumenter 1) Neonatal screeningsalgoritme for cystisk fibrose, 2) Neonatal screening for cystisk fibrose i Danmark og 3) kopi af scoring i ACMG-baserede matrix.

NEONATAL SCREENING – SKEMA I: SCREENINGSKANDIDATUR

[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

A large, empty rectangular box with a thin black border, positioned horizontally in the upper middle section of the page.A second large, empty rectangular box with a thin black border, identical in size and style to the one above, positioned horizontally in the lower middle section of the page.