

Helseeffekt av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22-2007

Kunnskapsoppsummering



||| kunnskapssenteret

Om rapporten: Det utføres screening av nyfødte som standard i Norge i dag for to sykdommer: medfødt hypotyreose og Føllings sykdom (fenyلكetonuri). Det er foreslått å utvide nyfødtscreeningen med ytterligere 19 medfødte, sjeldne stoffskiftesykdommer som kan få svært alvorlige konsekvenser, også død, om de forblir ubehandlet. De fleste av disse medfødte stoffskiftesykdommene behandles med tilpasset diett. **Konklusjon:** Vi vet ikke hva effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer kan forventes å bli. **Metode:** Vi søkte i seks databaser etter systematiske oversikter om nyfødtscreening av de to sykdommene som vi allerede screener for i Norge i dag, og de 19 foreslåtte. **Resultater:**

- For 17 av de medfødte stoffskiftesykdommene fant vi ikke oppsummert dokumentasjon om effekten av nyfødtscreening.
- For fire av de medfødte stoffskiftesykdommene, Føllings sykdom, tyrosinemi, MCAD og CAH, var informasjon om nyfødtscreening oppsummert i systematiske oversikter. Bare for MCAD og CAH var det rapportert om effekten på dødeligheten. Livskvaliteten til de screenede barna ble ikke rapportert i noen av de inkluderte oversiktene. Den

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-185-8 ISSN 1890-1298

nr 22-2007

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

samlede dokumentasjonen om effekten av screening på endepunktene er sparsom og av veldig lav kvalitet. **Sykdommene er:** • Maple Syrup Urine Disease, MSUD • Tyrosinemi (type 1 og 2), TH1 og 2 • Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU • Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA • Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA • Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/ BIOT • Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1 • Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt, HMG/ 3MGA • 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC • 3-ketothiolasedefekt, BKT • Isovaleriansyreemi, IVA • Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD • Very long chain acyl CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD • Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD • Multippel acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2 • Carnitin transporterdefekt, CTD • Carnitin palmitoyl-transfereasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2 • Carnitin acylcarnitin translokasedefekt, CACT • Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH.

Tittel	Helseeffekt av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Gunn E Vist (prosjektleder) Katrine B. Frønsdal Marit Johansen Bjørn Hofmann Atle Fretheim, forskningsleder
ISBN	978-82-8121-185-8
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 22, 2007
Prosjektnummer	415
Rapporttype	Kunnskapsoppsummering
Antall sider	71 (95 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet
Sitering	Vist GE, Frønsdal KB, Johansen M, Hofmann B, Fretheim A. Helseeffekt av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer. Rapport nr 22-2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, desember 2007

1-side oppsummering

Det utføres screening av nyfødte som standard i Norge i dag for to sykdommer: medfødt hypotyreose og Føllings sykdom (fenyلكetonuri).

Det er foreslått å utvide nyfødtscreeningen i Norge med ytterligere 19 medfødte stoffskiftesykdommer:

- Maple Syrup Urine Disease, MSUD
- Tyrosinemi (type 1 og 2), TH1 og 2
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA
- Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/ BIOT
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt, HMG/ 3MGA
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC
- 3-ketothiolasedefekt, BKT
- Isovaleriansyreemi, IVA
- Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD
- Very long chain acyl CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD
- Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD
- Multippel acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2
- Carnitin transporterdefekt, CTD
- Carnitin palmitoyl-transfereasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2
- Carnitin acylcarnitin translokasedefekt, CACT
- Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH

Disse er sjeldne sykdommer i Norge og kan få svært alvorlige konsekvenser, inkludert død, om de forblir ubehandlet. De fleste av disse medfødte stoffskiftesykdommene behandles med tilpasset diett.

For 17 av de medfødte stoffskiftesykdommene fant vi ikke oppsummert dokumentasjon om effekten av nyfødtscreening.

Informasjon om nyfødtscreening for fire av de medfødte stoffskiftesykdommene; Føllings sykdom, tyrosinemi, MCAD og CAH var oppsummert i systematiske oversikter. Kun for MCAD og CAH var det rapportert om effekten på dødeligheten. Den samlede dokumentasjonen om effekten av screening på endepunktene er sparsom og av veldig lav kvalitet.

Vi vet ikke hva effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer kan forventes å bli.

Sammendrag

BAKGRUNN

Det utføres screening av nyfødte som standard i Norge i dag for to sykdommer: medfødt hypotyreose og fenylketonuri (Føllings sykdom).

Det er foreslått å utvide nyfødtscreeningen i Norge med ytterligere 19 medfødte stoffskiftesykdommer. Disse er sjeldne sykdommer i Norge. De foreslåtte sykdommene kan få svært alvorlige konsekvenser, inkludert død, om de forblir ubehandlet. De fleste av disse medfødte stoffskiftesykdommene behandles med tilpasset diett.

Blodprøve til screening blir tatt 60 til 72 timer etter fødsel ved å stikke barnet i hælen. Ved utvidet nyfødtscreening vil blodprøven være den samme som i dag. Ved å bruke tandem massespektrometri kan man få en metabolsk profil av aminosyrer og acylcarnitiner på to minutter.

Hensikten med nyfødtscreening er å identifisere barn med sykdom, de "sanne positive". Men screeningstester vil også kunne gi "falske positive", det vil si at testen noen ganger gir galt svar og slår ut hos en frisk person. "Sanne negative" er de personene som ikke er syke og som testen sier ikke er syke. Det kan også forekomme at testen gir feil svar ved at syke personer bedømmes friske: da kaller vi det "falske negative".

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk forespørsel fra Sosial og helsedirektoratet om kunnskapsoppsummering av dokumentasjonen om effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer. Det var samtidig ønske om raskt svar. Da 21 systematiske oversikter ville ta for lang tid så vi ble enig om å begrense denne rapporten til å oppsummere allerede publiserte systematiske oversikter.

METODE

Vi søkte i seks databaser etter systematiske oversikter om nyfødtscreening av de to sykdommene som vi allerede screener for i Norge i dag, og de 19 foreslåtte i utvidet screeningsprogram. Søket ble utført i juli 2007.

Nyfødtscreening for de to sykdommene som det allerede screenes for:

- Medfødt (kongenitt) hypotyreose, CH
- Fenyلكetonuri (Føllings sykdom), PKU

Nyfødtscreening for de medfødte stoffskiftesykdommer som er blitt foreslått inkludert i et utvidet nyfødtscreeningsprogram:

- Maple Syrup Urine Disease, MSUD
- Tyrosinemi (type 1 og 2), TH1 og 2
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA
- Multipl carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/ BIOT
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt, HMG/ 3MGA
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC
- 3-ketothiolasedefekt, BKT
- Isovaleriansyreemi, IVA
- Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD
- Very long chain acyl CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD
- Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD
- Multipl acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2
- Carnitin transporterdefekt, CTD
- Carnitin palmitoyl-transfereasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2
- Carnitin acylcarnitin translokasedefekt, CACT
- Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH

Endepunktene vi inkluderte var dødelighet, tre kritiske kliniske utfall typisk for hver av de aktuelle stoffskiftesykdommene, livskvalitet, andel falske positive tester målt mot referansestandard, andel falske negative tester målt mot referansestandard, sensitivitet og spesifisitet målt mot referansestandard.

De identifiserte systematiske oversiktene ble kritisk vurdert ved hjelp av vår sjekklister for systematiske oversikter. Vi inkluderte systematiske oversikter av høy kvalitet. Vi vurderte den samlede dokumentasjonen i de inkluderte studiene for hvert av hovedutfallsmålene ved hjelp av GRADE.

RESULTATER

Vi vurderte 170 artikler ut fra tittel og sammendrag, og inkluderte åtte systematiske oversikter.

For 17 av de medfødte stoffskiftesykdommene fant vi verken oppsummert dokumentasjon om testegenskapene eller effekten av nyfødtscreening.

Informasjon om nyfødtscreening for fire av de medfødte stoffskiftesykdommene; PKU, tyrosinemi, MCAD og CAH var oppsummert i systematiske oversikter. Alle resultatene kommer fra observasjonsstudier, og den samlede dokumentasjonen om effekten av screening på endepunktene er sparsom og av veldig lav kvalitet for alle de fire medfødte stoffskiftesykdommene.

Kun for MCAD og CAH var det rapportert om effekt på dødeligheten, men resultatene er vanskelig å tolke i og med at tallmaterialet er sparsomt.

Livskvalitet til de screenede barna var ikke rapportert i noen av de inkluderte oversiktene.

Testegenskapene som er rapportert er vanskelige å tolke på grunn av variasjon i tidsepoke for studiene, testpopulasjoner, sammenligningspopulasjoner, testgrenser og analysekombinasjoner.

DISKUSJON

I denne oversikten over systematiske oversikter fant vi lite oppsummert kunnskap om nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer, og den dokumentasjonen vi fant, var av veldig lav kvalitet.

Oversikter over oversikter og systematiske oversikter generelt kan raskt bli utdaterte da det publiseres nye studier hele tiden.

Informasjonen for de fire medfødte stoffskiftesykdommene hvor vi fant dokumentasjon, var oppsummert i gode systematiske oversikter publisert i 2007. Men dokumentasjonsgrunnlaget, resultatene fra de inkluderte studiene, var sparsommelig og av veldig lav kvalitet.

KONKLUSJON

Vi vet ikke hva effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer kan forventes å bli.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det er behov for oppdaterte systematiske oversikter som vurderer effekten av nyfødtscreening for flere av de medfødte stoffskiftesykdommene.

Om utvidet nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer innføres, er det ønskelig at effekten av screeningprogrammet evalueres.

Key messages

Newborn screening for inborn errors of metabolism

Currently in Norway, we screen our newborn for two inherited metabolic disorders: Congenital hypothyroidism (CH) and Phenylketonuria (PKU).

There is now a proposal to expand the newborn screening program with an additional 19 inherited metabolic disorders:

- Maple syrup urine disease, MSUD
- Tyrosinemia type 1 and 2, TH1 and 2
- Homocystinuria, HCU
- Propionic acidaemia, PA
- Methylmalonyl- CoA mutase deficiency, MMA
- Multiple carboxylase deficiency, MCD/ BIOT
- Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency, GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyase deficiency, HMG/ 3MGA
- 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, 3-MCC
- 3-Ketothiolase deficiency, BKT
- Isovaleric acidaemia, IVA
- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCAD
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD
- Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, LCHAD
- Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, GA2
- Carnitine transporter defect, CTD
- Carnitine palmitoyl transferase deficiency 1 and 2, CPT1 and 2
- Carnitine acylcarnitine translocase deficiency, CACT
- Congenial adrenal hyperplasia, CAH

These are rare diseases in Norway. The proposed disorders can cause serious morbidity including mortality if left untreated. The majority of these diseases can be treated by customized diets.

For 17 of the inherited metabolic disorders, we did not find summarized documentation describing the effect of newborn screening.

We found systematic reviews regarding newborn screening for four of the inherited metabolic diseases; PKU, tyrosenemia, MCAD and CAH. Mortality was reported only for MCAD and CAH. The overall quality of the evidence is very low.

We do not know what effect to expect from newborn screening for inherited metabolic disorders.

Executive summary

Newborn screening for inborn errors of metabolism

BACKGROUND

Currently in Norway, we screen our newborn for two inherited metabolic disorders: Congenital hypothyroidism and Phenylketonuria.

There is now a proposal to expand the newborn screening program with an additional 19 inherited metabolic disorders. These are rare diseases in Norway. The proposed disorders can cause serious morbidity including mortality if left untreated. The majority of these diseases can be treated by customized diets.

A blood sample is collected between 60 and 72 hours after birth by the heel prick method. An expanded newborn screening program will require the same blood sample as during current practice. Using tandem mass spectrometry (MS/MS) a metabolic profile of amino acids and acylcarnitines is available in two minutes.

The main aim of newborn screening is to detect children with the disease, the 'true positive'. But screening tests may also find 'false positive', which means that sometimes the test gives the wrong answer and is positive for a healthy person. 'True negative' are those who are well and the test say are well. It is also possible that the test gives the wrong answer to someone who has the disease, this is called 'false negative'.

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was requested by the Directorate for Health and Social Affairs to summarise the available systematic reviews on the effect of newborn screening for inherited metabolic diseases.

METHOD

In July 2007 we searched in six databases for systematic reviews on newborn screening for the two inborn metabolic diseases we currently screen for and for the 19 disorders that are proposed in the extended screening program.

Currently in Norway, we screen our newborn for two inherited metabolic disorders: Congenital hypothyroidism (CH) and Phenylketonuria (PKU).

There is now a proposal to expand the newborn screening program with an additional 19 inherited metabolic disorders:

- Maple syrup urine disease, MSUD
- Tyrosinemia type 1 and 2, TH1 and 2
- Homocystinuria, HCU
- Propionic acidaemia, PA
- Methylmalonyl- CoA mutase deficiency, MMA
- Multiple carboxylase deficiency, MCD/ BIOT
- Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency, GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyase deficiency, HMG/ 3MGA
- 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, 3-MCC
- 3-Ketothiolase deficiency, BKT
- Isovaleric acidaemia, IVA
- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCAD
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD
- Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, LCHAD
- Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, GA2
- Carnitine transporter defect, CTD
- Carnitine palmitoyl transferase deficiency 1 and 2, CPT1 and 2
- Carnitine acylcarnitine translocase deficiency, CACT
- Congenital adrenal hyperplasia, CAH

The main outcomes we included were mortality, up to three critical clinical outcomes (specific to each disease), quality of life, proportion of false positive tests measured against a reference standard, proportion of false negative tests measured against a reference standard, sensitivity and specificity.

We critically appraised the identified systematic reviews using our check lists. We included systematic reviews of high quality. We assessed the overall quality of the evidence for each of the main outcomes using GRADE.

RESULTS

We assessed 170 articles based on titles and abstract, and included eight systematic reviews.

For 17 of the inherited metabolic disorders, we did not find summarized documentation describing the effect of newborn screening.

We found systematic reviews regarding newborn screening for four of the inherited metabolic diseases; PKU, tyrosinemia, MCAD and CAH. All the results were from

observational studies, the available information about the effect of newborn screening is sparse, and of very low quality of evidence for all of these four inherited metabolic diseases.

Mortality was reported only for MCAD and CAH. The results are difficult to interpret because of the sparseness of information.

Quality of life was not reported in any of the included systematic reviews.

The test qualities that are reported are difficult to interpret because of variation in the timing of the studies, differences in test populations, control groups, cut off limits and test combinations.

DISCUSSION

In this overview of systematic reviews we only found sparse amounts of summarised information about newborn screening for inherited metabolic diseases. The information that we did find was of very low quality.

Overviews of reviews are prone to quickly go out of date as new studies are published continuously.

The information on the four inherited metabolic diseases for which summarised documentation was found, was summarised in systematic reviews published in 2007. However, the included evidence, the results from the studies included in the systematic reviews was sparse and of very low quality.

CONCLUSION

We do not know what effect to expect from newborn screening for inherited metabolic disorders.

NEED FOR FURTHER RESEARCH

There is a lack of systematic reviews on the effect of newborn screening for the majority of the inherited metabolic diseases.

If the newborn screening program is expanded, its effectiveness should be evaluated.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

FORORD	14
PROBLEMSTILLING	15
INNLEDNING	16
Bakgrunn	16
Forekomst av de aktuelle medfødte stoffskiftesykdommene	16
Generelt om de aktuelle medfødte stoffskiftesykdommene	18
Praktisk om screeningstesten	23
Generelt om screeningsundersøkelser	26
METODE	31
Litteratursøk	31
Inklusjonskriterier	31
Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter	33
Gradering	33
RESULTAT	34
Litteratursøket	34
Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene	37
Resultater fra nyfødtscreening	41
ETISKE UTFORDRINGER	48
Generelle moralske spørsmål	48
Spørsmål knyttet til ulike interessenter	54
Spørsmål knyttet til tiltaket	55
Moralske aspekter ved metodologiske valg	56
Spørsmål knyttet til kunnskapsoppsummeringen	56
DISKUSJON	59
Hovedfunnene	59
Styrker og svakheter ved denne rapporten	60
Styrker og svakheter ved oversikter over oversikter	60

Rapporten i relasjon til annen litteratur	61
Bruk av denne rapporten	62
KONKLUSJON	63
BEHOV FOR VIDERE FORSKNING	64
TAKK	65
REFERANSER	66
VEDLEGG	72
Vedlegg 1: Ekstra bakgrunnsinformasjon om medfødte stoffskiftesykdommer	72
Vedlegg 2: Søkestrategier	80
Vedlegg 3: Sjekkliste for systematiske oversikter	89
Vedlegg 4: Tabell over ekskluderte artikler	92
Vedlegg 5: Kort introduksjon til GRADE	93

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk forespørsel fra Sosial og helsedirektoratet om kunnskapsoppsummering av dokumentasjonen om effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer. Det var samtidig ønske om raskt svar. Da 21 systematiske oversikter ville ta for lang tid så vi ble enig om å begrense denne rapporten til å oppsummere allerede publiserte systematiske oversikter.

Det ble opprettet en intern arbeidsgruppe som bestod av:

- Gunn E Vist (prosjektleder)
- Katrine B. Frønsdal
- Marit Johansen
- Bjørn Hofmann
- Atle Fretheim

Ekstern fagfelleevaluering av:

- Terje Rootwelt, Rikshospitalet
- Gunnar Houge, leder Norsk forening for medisinsk genetikk
- Arvid Heiberg, Rikshospitalet
- Sissel Rogne, Bioteknologinemda
- Berit Woldseth, Rikshospitalet
- Bengt Frode Kase, Senter for sjeldne diagnoser, Rikshospitalet
- Kristian S. Bjerve, St. Olavs Hospital
- Bent Nørgaard-Pedersen, Statens Serum Institutt i Danmark
- Rolf D. Pettersen, Rikshospitalet

Hanne Thürmer
Avdelingsdirektør

Atle Fretheim
Forskningsleder

Gunn E Vist
Prosjektleder

Problemstilling

En gruppe ledet av klinikkssjef Terje Rootwelt ved barneklubben på Rikshospitalet har søkt Sosial- og helsedirektoratet om utvidelse av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer i Norge. Disse sykdommene er resultater av genetiske feil og faller inn under bioteknologiloven. Hver tilstand det skal screenes for, krever unntak fra kravet i loven om skriftlig samtykke og genetisk veiledning og må forskriftfestes. Screening av medfødte stoffskiftesykdommer er en genetisk masseundersøkelse. Sosial- og helsedirektoratet ønsker en gjennomgang av dokumentasjonen om de foreslåtte screeningstestene.

Kunnskapsoppsummeringen vil være en del av bakgrunnsdokumentasjonen som Sosial- og helsedirektoratet vil bruke i behandling av saken og i sine vurderinger knyttet til spørsmålet om innføring av nye screeningstester for medfødte stoffskiftesykdommer hos nyfødte.

Innledning

BAKGRUNN

Det utføres i dag nyfødtscreening som standard for to sykdommer i Norge: medfødt hypotyreose (CH) og fenykletonuri (Føllings sykdom, PKU).

Det foreligger et forslag om å utvide nyfødtscreeningen i Norge med ytterligere 19 medfødte stoffskiftesykdommer. De medfødte sykdommene som det ønskes å screenes for er sjeldne sykdommer i Norge. En sykdom regnes gjerne som sjelden når forekomsten er lavere enn 1 per 2.000 i en populasjon⁽¹⁾. Sykdommene kan få svært alvorlige konsekvenser, inkludert død, om de forblir ubehandlet. De fleste av disse stoffskiftesykdommene behandles med tilpasset diett.

Screening er ment å være et helsefremmende tiltak som utføres på befolkningsgrupper der alle personer i den aktuelle befolkningsgruppen blir testet. De fleste personene vil i utgangspunktet være friske og teste negativt på screeningen. Hensikten er vanligvis å identifisere sykdom før kliniske symptomer fremkommer. Det er underforstått at en tidlig diagnose vil resultere i raskere igangsetting av behandling, som igjen skal gi bedre helse.

Hensikten med denne rapporten er å oppsummere tilgjengelige systematiske oversikter om effekten av nyfødtscreening for de aktuelle medfødte stoffskiftesykdommer.

FOREKOMST AV DE AKTUELLE MEDFØDTE STOFFSKIFTESYKDOMMENE

Forekomsten av de ulike stoffskiftesykdommene som det screenes for i dag og som det er blitt forespurt om å innføre screening for varierer mellom befolkningsgrupper. For noen sykdommer har vi ikke funnet opplysninger om forekomst i Norge. For å få en idé om forekomsten her til lands, har vi søkt etter forekomsten i land det er naturlig å sammenligne oss med. Tallene er samlet i tabell 1. De ulike kildene og bakgrunnen for tallmaterialet i tabellen er beskrevet i Vedlegg 1.

Tabell 1. Forekomst av medfødte stoffskiftesykdommer

Sykdom	Forkortelse	Ca. forekomst i Norge eller ekstrapolert (*)	Ca. forekomst verdensbasis (NIH)	Gjennomsnittlig ca antall nye tilfeller i Norge
Medfødt hypotyreose	CH	1:3200	1:4500	17 per år
Fenylketonuri	PKU	1:13000	1:12000	4 per år
Tyrosinemi 1	TH1	1:100000 ^(a)	1:100000	1 hvert 1.-2. år
Tyrosinemi 2	TH2	1:250000	1:250000	1 hvert 4.-5. år
Maple Syrup Urine Disease	MSUD	1:500000	1:200000	1 hvert 8.-9. år
Cystathionin beta-syntasemangel	HCU	1:200000	1:350000	1 hvert 3.-4 år
Propionyl-CoA carboxylasedefekt	PA	1:30000	1:100000	1-2 per år
Metylmalonyl-CoA mutasedefekt	MMA	1:30000	1:75000	1-2 per år
Multipel carboxylasedefekt	BIOT (MCD)	1:60000	1:60000	1 per år
Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt	GA1	1:30000	1:100000	1-2 per år
3-OH-methylglutaryl-CoA lyasedefekt	HMG (3MGA)	<1:1000000	<1:1000000	1 hvert 20. år
3-methylcrotonyl-CoA carboxylase 1- defekt	3-MCC	1:40000	1:50000	1-2 per år
3/beta-keto thiolase-defekt (BKT)	BKT	<1:1000000	<1:1000000	1 hvert 20. år
Isovaleriansyreemi (IVA)	IVA	1:60000	1:50000	1 per år
Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt	MCAD	1:10000	1:10000	5-6 per år
Very long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt	VLCAD	1:125000	1:80000	1 hvert 2. år

Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt	LCHAD	1:40000	1:200000	1-2 per år
Multipel acyl-CoA dehydrogenasedefekt	GA2 (MADD)	1:400000	1:400000	1 hvert 6. år
Carnitin transporterdefekt	CTD	1:300000	1:100000	1 hvert 5. år
Carnitin palmitoyltransferasedefekt 1	CPT1	<1:1000000	<1:1000000	1 hvert 20. år
Carnitin palmitoyltransferasedefekt 2	CPT2	<1:1000000	<1:1000000	1 hvert 20. år
Carnitin acylcarnitin translokasedefekt	CACT	<1:1000000	<1:1000000	1 hvert 20. år
Kongenitt adrenal hyperplasi	CAH	1:10000	1:15000	6-7 per år
TOTALT (alle)		1:1200	1:1700	Ca. 47 per år
TOTALT (nåværende = CH + PKU)		1:2600	1:3300	Ca. 21 per år
TOTALT (nåværende + MCAD + CAH)		1:1700	1:2100	Ca. 34 per år

(*) For kildene for forekomsttallene, se Vedlegg 1.

(a) Forekomsten er trolig høyere (Holme referert av Rootwelt, Woldseth og Heiberg i sin fagfelleevaluering)

GENERELT OM DE AKTUELLE MEDFØDTE STOFFSKIFTE - SYKDOMMENE

De fleste sykdommene som det foreslås å innlemme i eksisterende screeningsprogram, er veldig alvorlige og kan medføre død, alvorlige nevrologiske skader m.m. dersom de ikke behandles. Tabell 2 gir litt informasjon om de ulike sykdommene og litt om behandlingen av disse (hva som er optimal behandling er ikke alltid klarlagt, og behandlingsanbefalinger kan variere fra ett senter til et annet).

Tabell 2: Generell informasjon om de medfødte metabolske sykdommene^{(9, 16, 23, 44, 49,}

80 + personlig kommunikasjon med Rootwelt og Woldseth på Rikshospitalet).

Sykdom	Kjennetegn ved de aktuelle medfødte stoffskifte - sykdommene	Tidspunkt for første kliniske symptomer	Sykelighet og dødelighet	Behandling (langtidsbehandling)
CH	Endokrinologisk (for lav sekresjon av skjoldbruskkjertel, hormoner oftest p.g.a. defekt i utviklingen av kjertelen)	Nyfødtperioden	Hjerneskader (mental retardasjon), vekstforstyrrelser	Substitusjonsbehandling = hormon behandling (tyroksinanalog)
PKU	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer aminosyrestoffskiftet	ca. 6 mnd.	Alvorlig nevrologiske skader som rammer kognitiv utvikling, tidlig død	Diett: lavt innhold av fenylalanin
TH1	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer aminosyrestoffskiftet	Nyfødtperioden eller senere / snikende sykdomsbilde	Alvorlig med kritisk leversykdom, tidlig død, senere: veksthemning, krampeanfallo, nyresvikt, leversvikt/leverkreft og rakkitt	Diett: lavt innhold av tyrosin og fenylalanin; NTBC (nitison): blokkerer dannelse av toksiske mellomprodukter
TH2	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer aminosyrestoffskiftet	Opptil flere år etter fødsel	Øye- og hudaffeksjon	Diett: protein restriksjon og proteinerstatning)
MSUD	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer aminosyrestoffskiftet	Nyfødtperioden eller senere ved evt. infeksjon (omgangssyke)	Ulik alvorlighet, evt. tidlig død, alvorlig nevrologiske skader (hjerneskader, mental retardasjon, spasmer, blindhet)	Diett: lavt proteininnhold, spesial aminosyreblending, SOS –regime (*)
HCU	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer aminosyrestoffskiftet	Opptil flere år etter fødsel	Hjerneskader (mental retardasjon), tromboembolisme, linseluksasjon og osteoporose	Avhengig om respons på pyridoxin eller ikke: pyridoxin (vit. B6) alene eller kombinert med diett med methionin restriksjon og L-cystein

				supple-ment. Behand-ling inkluderer betain, folinsyre og vitamin B12
PA	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	Stort sett i nyfødtpéri-oden; noen varianter evt. ved en infeksjon eller ved annen form for stress	Ofte svært alvorlig krittisk sykdom, tidlig død, nevrologiske skader	Diett: lavt proteininnhold, spesial aminosyreblending, SOS-(sukker) regime og tilskudd av carnitin og biotin
MMA	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	Stort sett i nyfødtpérioden; noen former: senere evt. ved inf. eller annen form for stress	Ofte svært alvorlig krittisk sykdom, tidlig død, nevrologiske skader; nyresvikt	Diett med lavt proteininnhold, spesial aminosyreblending, SOS-regime, tilskudd av carnitin, B12 vitamin
BIOT (MCD)	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	Fra noen måneder til senere (3-6 mnd)/ snikende sykdomsbilde	Alvorlighetsgrad varierer. Progressiv nevrologisk skade (motorikk, mental retardasjon, hørselsproblemer); tidlig død; hudaffeksjoner, hårtap	Tilførsel av biotin
GA1	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	6 mnd til 2 år (utløses evt. ved en infeksjon)	Alvorlighetsgrad varierer. Kan få alvorlig nevrologisk skade; tidlig død, 2 av 3 med omfattende motorisk handikap (intellektuell utvikling rammes i mindre grad)	Diett: proteinfattig kost, spesial aminosyreblending, carnitin, vitamin B2 (riboflavin)
HMG (3MGA)	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	I løpet av første leveår (20-50% den første uken)	Nevrologiske skader, tidlig død, koma	Proteinfattig diett, unngå faste (hyppige måltider), SOS-regime, carnitin
3-MCC	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	I løpet av første leveår eller tidlig barndom	Alvorlighetsgrad varierer. De fleste er asymptomatiske. Noen få blir alvorlig syke (metabolsk krise med encephalopati m.m),	Moderat proteinrestriksjon i dietten, vitamintilskudd, carnitinsupplement, glycin-tilførsel

			andre med forsinket psykomotorisk utvikling.	
BKT	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	6-24 mnd. Kan utløses ved infeksjon eller stress	Kan bli kritisk syke med anfall som kan føre til koma	Lett proteinrestriksjon. Unngå langvarig faste (hyppige måltider), SOS-regime og/eller intravenøs væske
IVA	Metabolsk, recessiv autosomal, organisk aciduri	Stort sett i nyfødtp perioden, noen former: senere	Ofte svært alvorlig kritisk sykdom, tidlig død i omtrent halvparten (oppstått i nyfødtp perioden), nevrologiske skader. Noen former er mildere	Diett: spesial aminosyreblending, SOS-regime, tilskudd av carnitin og glycin
MCAD	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	Fra nyfødtp perioden, men de fleste senere (kan utløses av faste eller infeksjon)	Tidlig og senere død, risiko for nevrologiske skader ved metabolsk krise, økt risiko for hjerneskader (encefalopati), koma, slag, pustevansker, leverpåvirkning	Unngå faste og/eller SOS-regime ved interkurrent sykdom, normalt fettinntak, evt. carnitin
VLCAD	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	Tidlig første leveår (50 %), senere første leveår (30%), senere i barndommen (20%)	Tidlig død, kardiomyopati, skjelettmyopati, leverpåvirkning	Unngå faste, SOS-regime, begrenset tilførsel av langkjedede fettsyrer, tilførsel av essensielle fettsyrer, carnitin
LCHAD	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	Variabel debut, ca. 6 mnd, men forekommer også tidligere	Tidlig død, livstruende hjerte- (kardiomyopati) og pusteproblemer, encefalopati, perifer nevropati, retinopati, pustevansker, koma, leverpåvirkning, mentalt handikap	Unngå langvarig faste, SOS-regime, begrenset tilførsel av langkjedede fettsyrer, tilførsel av essensielle fettsyrer, carnitin
GA2 (MADD)	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyre- og protein metabolismen	Perinatalt, første leveuke/måned	Variierende men ofte veldig alvorlig tilstand, tidlig død, lever-, nyre og hjertepåvirkning,	Mildere former responderer på diett med høyt sukker-, lavt fett- og lavt protein -innhold, carni-

			myopati	tin, evt. vitamin B2 (riboflavin), 3-OH butyrat
CTD	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	I løpet av første leveår eller tidlig barndom	Tidlig død; kardiomyopati, nevrologiske skader, myopati, encephalopati, koma, leverpåvirkning. Det finnes asymptomatiske tilfeller	Carnitin
CPT1	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	Debuttid: variabel	Tidlig død, koma, slag, leverpåvirkning, kardiomyopati, nevrologiske skader	Unngå faste, SOS-regime, begrenset tilførsel av langkjedede fettsyrer, tilførsel av essensielle fettsyrer
CPT2	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	Debuttid: variabel, voksen alder	Tidlig død, spedbarn overlever ikke.	Unngå faste, SOS-regime, begrenset tilførsel av langkjedede fettsyrer, tilførsel av essensielle fettsyrer
CACT	Metabolsk, recessiv autosomal, rammer fettsyremetabolismen	Debuttid: variabel	Tidlig død, koma, slag, leverpåvirkning, kardiomyopati	Unngå faste, SOS-regime, begrenset tilførsel av langkjedede fettsyrer, tilførsel av essensielle fettsyrer
CAH	Endokrinologiske recessive autosomale sykdommer (for lav sekresjon av kortison og/eller aldosteron)	1-3 uker etter fødsel	Tidlig død, virilisering av jenter, for tidlig pubertet, kortvoksthet (begge kjønn), livstruende salttap, som fører til væskemangel og kretsløpssvikt	Substitusjonsbehandling = hormonbehandling (glukokortikoider/mineralkortikoide), evt. kirurgi

(*) SOS-regime er karbohydratregime eller ernæring ved metabolsk krise og gjelder sykdommer med risiko for metabolsk krise

PRAKTISK OM SCREENINGSTESTEN

Blodprøven til nyfødtscreening blir tatt i perioden 60 til 72 timer etter fødsel. Barnet stikkes i hælen og blod samles på filterpapir avmerket med 4 sirkler som markerer størrelsen på blodflekkene. Ved korrekt prøvetaking appliseres 80 -100 µl fullblod

på hver av de fire prøvefeldene. I 2006 var det 600 prøver som ble underkjent på grunn av for dårlig prøve kvalitet⁽²⁾.

Blodprøven til utvidet nyfødtscreening vil være den samme som i dag (et filterkort) og vil bli tatt i løpet av samme tidsrom etter fødselen.

Behandling av blodprøven

Etter ankomst til laboratoriet blir prøvene fortløpende registrert og analysert. Prøvekortene oppbevares i kjøleskap inntil resultatene er teknisk og medisinsk validert. Deretter overføres prøvedelen til en diagnostisk biobank for langtidslagring ved -23°C⁽²⁾.



Figur 1. Uthenting av en prøve fra filterkort.

Som vist på bildet ovenfor blir det for hver analyse stanset ut (punch) en prøve (spot) fra blodflekkene på filterkortet.

Analyse av blodprøven

I dag benyttes en punch til tandem massespektrometri (MS/MS)-analyser av fenylalanin og tyrosin (PKU-screening) og en punch til time-resolved fluoroimmunoassay av TSH (CH-screening)⁽²⁾.

Blodprøven til utvidet nyfødtscreening blir den samme som i dag. CH-screening vil fortsatt kreve en separat punch, mens utvidet screening (og PKU-screening) basert

på MS/MS-analyser kun vil kreve én punch til alle analyser av aminosyrer og acylcarnitiner.

Innføring av CAH-screening betinger et immunoassay av 17 α -hydroxyprogesteron (AutoDELFIA-metoden) og vil derfor kreve en separat punch.

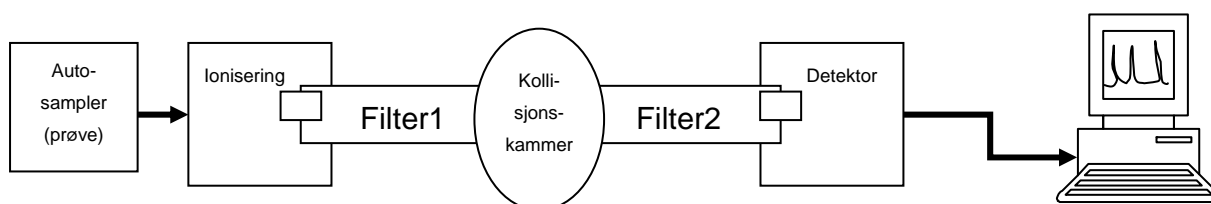
Dagens screening for tyrosinemi type 1, dvs. måling av nivået av tyrosin, gir mange falske positive og falske negative svar. I fremtiden vil derfor screeningen kreve MS/MS-analyser av succinylaceton, som er en patognomonisk metabolitt ved denne tilstanden. I dag må analyse av succinylaceton utføres ved en separat analyse.

Resultater som skulle indikere patologi i noen av gruppene av sykdommer i den utvidete nyfødtscreeningen vil medføre at analysene blir gjentatt i triplikat.

Tandem massespektrometri (MS/MS)

Tandem massespektrometri (MS/MS) er en moderne automatisert teknologi, som ved hjelp av elektriske felt gjør det mulig å kvantifisere mange ulike kjemiske forbindelser (aminosyrer, acylcarnitiner) i en prøve i én og samme analyse.

MS/MS kombinerer to massespektrometere (MS) forbundet med et kollisjonskammer som vist i figur 2. Prøven introduseres inn i det første MS via et ioniseringsapparat. Det første MS separerer de ulike forbindelsene i forhold til deres masse/ladningsratio. Ion-analyttene fra de spesifikke forbindelsene føres videre inn i kollisjonskammeret hvor de kolliderer med en tung inert gass (argon) og blir fragmentert i små ladede molekyler (datter-ioner). Disse små datter-ionene føres inn i det andre MS som er blitt programmert til å detektere et bestemt ion. Forbindelser i samme klasse vil generere minst et tilsvarende datter-ion. Dette gjør det mulig å gi en kjemisk identitet til de molekylene, som ble separert i det første MS. Hele prosessen tar bare noen få sekunder. Mens analysen av hver prøve pågår, kan ulike datterioner undersøkes sekvensielt⁽³⁾.



Figur 2. Skjematisk tandem MS/MS (adaptert fra Pollitt 1997)

En komplett metabolisk profil av aminosyrer og acylcarnitiner kan bestemmes i 3 mikroliter blod på 2 minutter.

Utførelse og analytter

Screeningen ved Pediatrisk Forskningsinstitutt (PFI) og Barneklubben på Rikshospitalet har landsdekkende funksjon for screening av alle nyfødte i Norge for PKU og CH. Laboratoriet der er også tenkt å ha landsdekkende funksjon på screening av de sykdommene som nå vurderes innført⁽²⁾. Tabell 3 viser en oversikt over analysemetoder og tilgjengelighet for de aktuelle stoffskiftesykdommene.

Tabell 3: Metoder og analytter. Tabellen er basert på Banta-Wright 2004⁽⁴⁾ og Petersen 2007⁽²⁾.

Sykdom	Analytt eller type analytt	Metode	Tilgjengelighet ved Rikshospitalet
CH	TSH (thyroid-stimulating hormone)	Time-resolved fluoroimmunoassay, analyseres på AutoDELFIA	Ja
PKU	Fenylalanin og tyrosin	MS/MS	Ja
TH1	Succinylaceton (ersatter tyrosin)	MS/MS (separat analyse)	(Ja) Kommersiell kit under utvikling
TH2	Tyrosin?	MS/MS	Ja?
MSUD	Leucin, isoleucin, valin (og ratio) (1)	MS/MS	Ja
HCU	Methionin (og ratio/leucin og isoleucin)	MS/MS	Ja
PA	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
MMA	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
BIOT (MCD)	Acylcarnitiner	MS/MS (eller direkte analyse av biotinidase?)	Ja
GA1	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
HMG (3MGA)	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
3-MCC	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
BKT	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
IVA	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
MCAD	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
VLCAD	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja

LCHAD	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
GA2 (MAD)	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
CTD	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
CPT1	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
CPT2	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
CACT	Acylcarnitiner	MS/MS	Ja
CAH	17 α -hydroxyprogesteron	Immunoassay på AutoDELFIA (2)	(Ja) (3)

MS/MS: Tandem massespektrometri (fullblod fra filterkort)

(1) mildeste typene av MSUD må diagnostiseres klinisk

(2) prøver med forhøyede verdier (ca. 600 per år) blir fulgt opp med LC-MS/MS analyser (LC-MS/MS er en etablert metode ved Rikshospitalet).

(3) Da Rikshospitalet mangler mandat til CAH screening er denne metoden ikke etablert ennå. Når mandat foreligger vil metoden kunne appliseres hvor en starter med samme cut-off verdier som benyttes i Sverige. I Sverige har de mange års erfaring med CAH screening basert på det samme kitet som vil bli brukt i Norge (Rolf D Pettersen 2007, personlig informasjon)

For hver nyfødt vil det bli utført totalt 3 analyser (evt. 4 analyser med succinylacetone).

GENERELT OM SCREENINGSUNDERSØKELSER

Kriterier for innføring av nye screeningsundersøkelser ble foreslått i en WHO-publikasjon av Wilson og Junger⁽⁵⁾ i 1968. Disse kriteriene legges gjerne til grunn den dag i dag, men er også gjenstand for debatt.

Internasjonal kriterier for innføring av nye screeningsundersøkelser

1. Den tilstanden/sykdommen som det screenes for bør være et alvorlig helseproblem.
2. Det bør foreligge en godkjent behandling for pasienter med sykdommen
3. Det som kreves for å stille diagnosen og å behandle bør være tilgjengelig
4. Det bør være et gjenkjennelig latent eller tidlig stadium av sykdommen
5. En hensiktsmessig test eller undersøkelsesmetode bør være tilgjengelig
6. Testen bør være akseptabel for befolkningen

7. Den naturlige progresjonen for sykdommen, inklusive utvikling fra latent til aktiv sykdom, bør være tilstrekkelig forstått
8. Det bør være en felles forståelse av hvem som skal behandles som pasienter
9. Kostnadene ved å identifisere sykdomstilfeller (inklusive diagnostisering og behandling) bør være økonomisk ansvarlig sett i forhold til alternativ bruk av de samme ressursene til helseformål
10. Screeningens bør være en kontinuerlig prosess og ikke et "en gang for alle" prosjekt

Alle de ti kriteriene er tenkt vurdert av beslutningstakere før nye screeningsmetoder tas i bruk. Vårt mandat for denne rapporten gjelder kun "effekt" av screening, som igjen er relatert til kriterium 5 (hensiktsmessig test) og kriterium 2 (behandling av sykdom). For at et screeningsprogram skal kunne regnes som effektivt – i den forstand at det fører til helsegevinst – må det stilles krav både til egenskapene ved testen og til effekt av behandlingen som tilbys når tilstanden oppdages tidligere enn ellers.

Utfordringer ved screeningsundersøkelser

Hensikten med nyfødtscreening er å identifisere barn med sykdom, de "sanne positive". Men screeningstester vil også kunne gi "falske positive", det vil si at testen noen ganger gir feil svar og slår ut hos en frisk person. "Sanne negative" er de personene som ikke er syke og som testen sier ikke er syke. Det kan også forekomme at testen gir feil svar ved at en syk person bedømmes frisk: det vi kaller "falske negative".

Konsekvensene av de forskjellige testresultatene kan forenklet beskrives slik:

- Konsekvensen av sanne positive er rask behandling
- Konsekvensen av sanne negative er bekreftelse på at personen ikke er syk/ ikke har diagnosen, og vedkommende slipper behandling
- Konsekvensen av falske positive er bekymring, nye tester og eventuelt unødvendig behandling
- Konsekvensen av falske negative er mangel på/ forsinkelse av nødvendig behandling med eventuelle følger

Forholdet mellom sjansen for falske positive og falske negative resultater styres blant annet av hvilken grenseverdi ("cut-off") som brukes i testen. Ofte vil man si at over en viss verdi (øvre grense) er testen "positiv" og under en viss verdi (nedre grense) er testen "negativ". Testresultater mellom øvre og nedre grense regnes som usikre og ny test og/eller andre tester utføres. Om man endrer på den øvre grensen, vil man vanligvis endre andelen av sanne og falske positive resultater. Tilsvarende vil en endring av den nedre grensen endre andelen sanne og falske negative resultater. Hvilke grenser som er valgt, er viktig informasjon når man skal tolke resultater fra screeningstester og for å sammenligne resultater fra forskjellige studier. Dersom forskjellige grenser har vært benyttet, er det vanskelig å vurdere resultater fra flere studier opp mot hverandre. Tolkning av testegenskapene vanskeliggjøres ytterligere

ved at det kan ta flere år før man oppdager falske negative (noen av barna med stoffskiftesykdom blir ikke syke før de er flere år gamle).

Én potensiell fordel og ulempe ved screening er at man vil oppdage flere tilfeller av en tilstand enn om man ikke hadde screenet. Hvorvidt dette skyldes at diagnosen ikke er blitt stilt hos personer som er blitt syke eller om screening påviser tilstanden hos personer som ikke ville fått sykdommen, kan være vanskelig å fastslå.

Vurdering av effekt av screeningsundersøkelser

Den beste metoden for å evaluere effekten av et tiltak sammenlignet med et annet tiltak (eller ingen tiltak) er en randomisert kontrollert studie som innebærer at personer blir tilfeldig fordelt til det ene eller det andre tiltaket. Det gjelder også hvis tiltaket er et screeningsprogram, eller man ønsker å sammenligne forskjellige metoder for screening (for eksempel om den ene eller den andre grenseverdien for positivt resultat er best, eller om man bør bruke blodprøver fra andre, tredje eller fjerde levedøgn).

I noen sammenhenger er randomiserte forsøk vanskelige å gjennomføre. Dersom sykdommen det screenes for er svært sjelden, må et meget høyt antall personer delta i forsøket for at en eventuell effekt skal kunne påvises, spesielt hvis den forventede helseeffekten er beskjeden. Dersom et screeningprogram allerede er innført, er det nærmest umulig å gjennomføre et slikt forsøk. Det kan også være praktisk utfordrende å gjennomføre randomiserte forsøk, blant annet fordi det forutsetter at foreldrene aksepterer resultatet av loddtrekning som avgjørende for om barnet blir screenet eller ei.

Alternativer til randomiserte studier for å vurdere effekten av screeningprogram, er å sammenlikne grupper (populasjoner) hvor screening har vært innført med grupper (populasjoner) hvor det ikke er innført. Dette kan gjøres gjennom sammenlikninger på tvers av land eller delstater, sammenlikninger før og etter innføring av screening, eller begge deler (kontrollerte før-og-etter studier). Det hefter usikkerhet ved slike sammenlikninger fordi det kan være andre forhold som skiller gruppene enn kun screeningprogrammet. Men dersom det påvises at sykdomsbyrde og dødelighet er mye lavere der hvor screening er innført, kan det med rimelighet regnes som overbevisende dokumentasjon for at screeningen medfører helsegevinst.

For at screening skal ha noe for seg må det foreligge en god test og et godt behandlingsregime. Dersom begge disse forutsetningene er til stede, kan man velge å gå ut fra at screeningprogrammet vil være effektivt. Samtidig er det gjerne slik at dem som tilbys behandling som følge av screening, skiller seg noe fra dem som vil få diagnosen utenom et screeningprogram. Det skyldes blant annet at flere tilfeller blir oppdaget gjennom screening, og dette kan være milde tilfeller av tilstanden. Dette er én

av grunnene til at gode sammenliknende studier av grupper som enten screenes eller ikke screenes er nødvendige for å kunne evaluere effekten av screeningprogrammer.

I denne rapporten har vi i første rekke vurdert effekten av screeningprogram, i tillegg til egenskapene ved testene det her er snakk om. Vi har ikke foretatt en vurdering av dokumentasjonen for behandlingstiltak isolert.

Håndtering av resultatene fra screeningsundersøkelser

De medfødte stoffskiftesykdommene det foreslås å screene for, er resultater av genetiske feil, noe som betyr at screening av disse medfødte stoffskiftesykdommene også er en genetisk masseundersøkelse. Hver enkelt test som det foreslås innført i nyfødtscreeningprogrammet, vil kreve et unntak fra bioteknologiloven.

En sideeffekt ved noen av disse testene er at de identifiserer andre metabolske sykdommer som har samme metabolittopphopning. Det må avklares hvordan denne informasjonen skal håndteres, og hvordan disse sykdommene eventuelt bør behandles. Dette gjøres på forskjellig vis i andre land⁽⁶⁾. I USA kalles disse sekundærmål, og de blir behandlet når de identifiseres, og det samme gjør man i Danmark. I Tyskland er det nedfelt i lov at slik informasjon skal tilintetgjøres snarest og ikke benyttes. I Nederland sparer man på informasjonen til mulig senere nytte. I Sveits ser man bare på to av metabolittene, men har mulighet til å hente frem mer informasjon om det blir bestilt.

Hvilke sykdommer som inngår i nyfødtscreeningen varierer fra land til land. En oversikt over aktuelle medfødte stoffskiftesykdommer som forskjellige land screener for, vises i tabell i vedlegg 1.

Det at det dreier seg om screening på nyfødte (i motsetning til på voksne) medfører en ekstra kompliserende faktor/ dimensjon i og med at den som screenes ikke kan påvirke avgjørelsen om å delta eller ikke i screeningen. I tillegg vil det å screene for genetiske sykdommer introdusere ytterligere en dimensjon fordi foreldre må forholde seg til informasjon om eventuelle arvelige anliggender. Noen studier tar for seg de overnevnte problemstillingene: Green 2004⁽⁷⁾ oppsummerte forståelse hos foreldre til barn med sanne og falske positive resultater for genetiske sykdommer. Resultatene fra 10 studier (Nederland, Canada, Sverige (2 studier) og USA (6 studier)) viser at det er stort potensial for forbedringer hva angår kommunikasjon og informasjon til foreldre. Hewlett 2006⁽⁸⁾ fant at stress og angstnivå hos foreldre økte når de ble informert om falske positive screeningsresultater, men at mødre som forsto grunnene for gjentatt prøvetakning, hadde et lavere stressnivå.

En vurdering av etiske aspekter knyttet til problemstillingen omtaler vi i et eget kapittel.

Hensikten med denne rapporten er å oppsummere tilgjengelige systematiske oversikter om effekten av nyfødtscreening for de aktuelle medfødte stoffskiftesykdommene.

Metode

LITTERATURSØK

Vi søkte etter systematiske oversikter om effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer i Cochrane Library online Issue 2 2007 og disse databasene:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)

I tillegg søkte vi DARE via Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

MEDLINE Ovid 1950 to May Week 4 2007

MEDLINE Ovid In-Process & Other Non-Indexed Citations May 31, 2007

EMBASE Ovid 1980 to 2007 Week 21

Forskningsbibliotekar Marit Johansen planla og utførte samtlige søk 01.07.2007.

Den fullstendige søkestrategien er vist i Vedlegg 2.

INKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign:

- Systematiske oversikter.

Det ble ikke søkt etter enkeltstudier.

Populasjon:

- Nyfødte inntil tre dager etter fødsel.
- Nyfødte senere enn tre dager etter fødsel (definert som nyfødtscreening av originalforfatterne)

Intervensjoner:

Nyfødtscreening for de to sykdommene som det allerede screenes for:

- Medfødt (kongenitt) hypotyreose, CH
- Fenyylketonuri (Føllings sykdom), PKU

Nyfødtscreening for de medfødte stoffskiftesykdommer som er blitt foreslått inkludert i et utvidet nyfødtscreeningsprogram:

- Maple Syrup Urine Disease, MSUD
- Tyrosinemi (type 1 og 2), TH1 og 2
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA
- Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/ BIOT
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt, HMG/ 3MGA
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC
- 3-ketothiolasedefekt, BKT
- Isovaleriansyreemi, IVA
- Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD
- Very long chain acyl CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD
- Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD
- Multippel acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2
- Carnitin transporterdefekt, CTD
- Carnitin palmitoyl-transfereasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2
- Carnitin acylcarnitin translokasedefekt, CACT
- Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH

Sammenligninger:

- Nåværende (andre) tester, referansestandard
- Diagnostisering på basis av forekomst av kliniske symptomer

Endepunkter:

- Dødelighet
- Tre kritiske kliniske utfall typiske for de aktuelle stoffskiftesykdommene
- Livskvalitet
- Andel falske positive tester målt mot referansestandard
- Andel falske negative tester målt mot referansestandard
- Sensitivitet og spesifisitet målt mot referansestandard

Språk:

Vi inkluderte oversikter publisert på engelsk, fransk og skandinaviske språk.

KVALITETSVURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Utvelgelse av systematiske oversikter i forhold til inklusjonskriteriene (presentert nedenfor) ble utført av to personer (Gunn E Vist og Katrine B Frønsdal) uavhengig av hverandre.

Kvalitetsvurdering av de systematiske oversiktene og uthenting av resultater ble utført av to personer (Gunn E Vist og Katrine B Frønsdal) uavhengig av hverandre. Sjekklisten som ble brukt til kvalitetsvurdering av systematiske oversikter er vist i vedlegg 3.

Den mest oppdaterte systematiske oversikten av høy kvalitet som har vurdert nyfødtscreening for hver enkelt av de inkluderte medfødte stoffskiftesykdømmene, er oppsummert.

GRADERING AV DOKUMENTASJONEN OM EFFEKT AV NYFØDTSCREENING

Vi har vurdert den samlede dokumentasjonen for hvert av hovedutfallsmålene ved hjelp av GRADE ((Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), GRADE Working Group 2004). Vi beskriver ofte den samlede dokumentasjonen slik:

- Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene
- Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem
- Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem
- Svært lav kvalitet: Alle resultater er veldig usikre

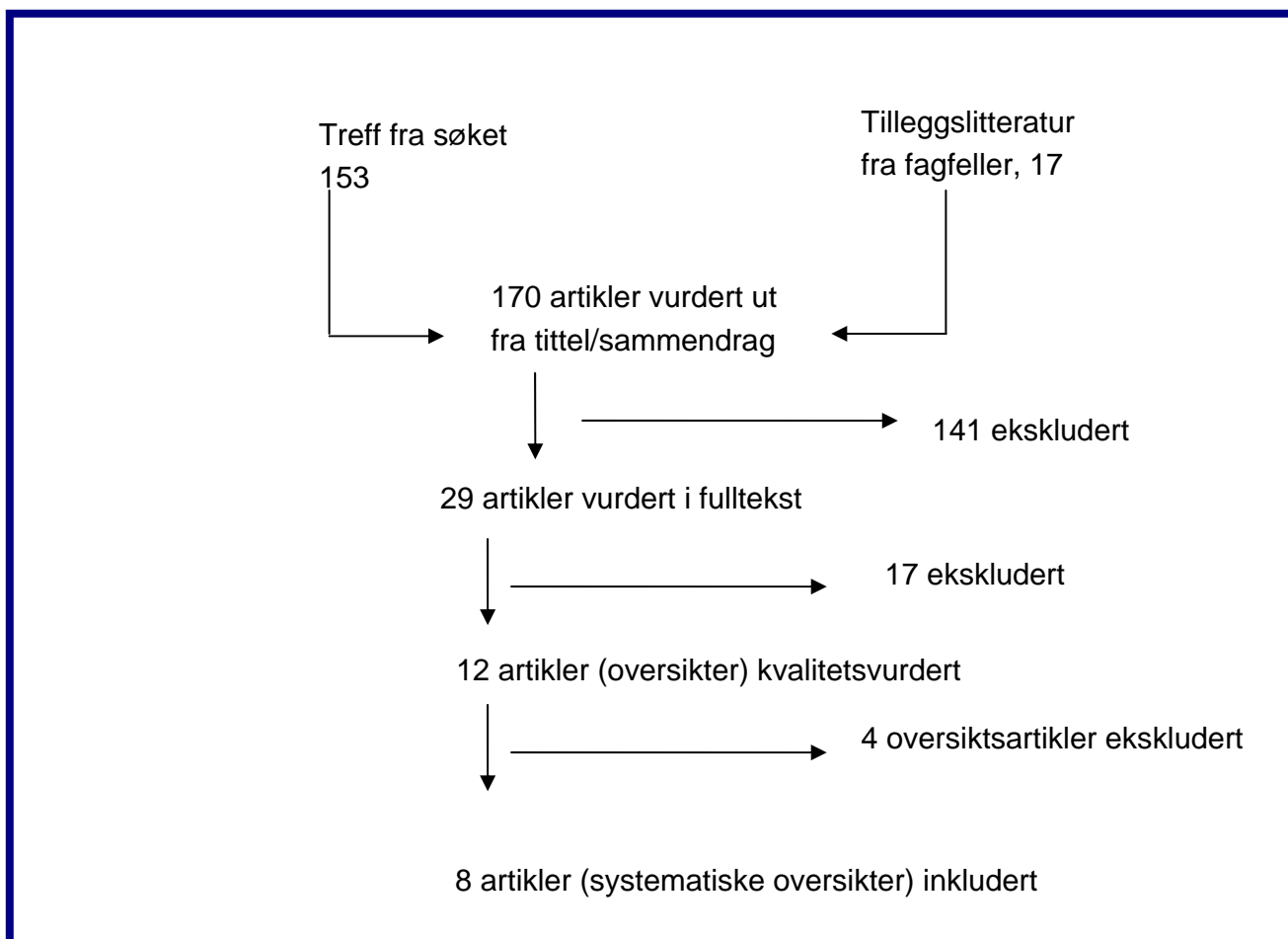
Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene ut ifra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi vurderer fire kriterier for hvert utfallsmål i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er ute etter å studere). En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i vedlegg 5.

For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok som finnes på våre nettsider: <http://www.kunnskapssenteret.no>

Resultat

LITTERATURSØKET

Litteratursøket som vi utførte i juni 2007 identifiserte 153 unike referanser. I tillegg til referansene vi identifiserte i søket ble flere referanser anbefalt av fagfeller. Flytskjema for søkeresultater, referanseinnhenting og behandling av referansene er presentert i figur 3.



Figur 3. Flytskjema for litteratursøk og behandling av innhentet litteratur.

De ekskluderte referansene etter fulltekstevaluering er listet i vedlegg 4 (Tabell over ekskluderte studier) med begrunnelse for eksklusjon.

Systematiske oversikter

Vi fant 12 oversiktsartikler i søket. Fire av disse var ikke systematiske oversikter (de forklarte ikke hvilke kriterier som lå til grunn for inklusjon av studier) og ble ekskludert. Av de resterende åtte oversiktene ble syv vurdert til å være av høy kvalitet og én(9) til å være av høy til middels kvalitet.

De åtte inkluderte systematiske oversiktene vises i tabell 4. Vi grupperte slik at vi lett kunne identifisere den mest oppdaterte dokumentasjonen for hver av de medfødte stoffskiftesykdømmene. Der hvor den mest oppdaterte oversikten ikke omfattet søk etter informasjon for alle de forhåndsbestemte endepunktene, gikk vi til den nest nyeste oversikten for å hente ytterligere informasjon, men kun for de endepunktene som ikke var inkludert i den nyeste oversikten.

Tabell 4. Oversikt over tilgjengelige systematiske oversikter av høy kvalitet og hvilke medfødte stoffskiftesykdommer som det er vurdert nyfødtscreening for i de forskjellige oversiktene.

Referanse / Tidspunkt for søket	AETMIS 2007 ⁽¹⁰⁾	Grosse 2007 ⁽¹¹⁾	Tran 2006 ⁽¹⁾	Grosse 2006 ⁽¹⁴⁾	Pandor 2006 ⁽¹⁵⁾	Pandor 2004 ⁽⁹⁾	Pollitt 1997 ⁽¹⁶⁾	Seymour 1997 ⁽¹⁷⁾
Medfødt metabolsk sykdom	Jan 2007	June 2006	2, 13) Aug 2005	June 2005	June 2003	June 2002	1995	1995
Medfødt hypotyreose, CH							X	
Fenylketonuri (Føllings sykdom), PKU	X				X	X	X	X
Maple Syrup Urine Disease, MSUD						X	X	X
Tyrosinemi (type 1 og 2), TH1 og 2	X					X	X	X
Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU						X	X	X
Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA						X	X	X
Methylmalonyl-CoA mutasedefekt, methylmalonsyreemi,						X	X	X

MMA							
Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/BIOT						X	X
Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1					X	X	X
Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt, HMG/3MGA					X	X	
3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3MCC					X	X	X
3-ketothiolasedefekt, BKT							X
Isovaleriansyreemi, IVA					X	X	X
Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD	X		X	X	X	X	X
Very long-chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD					X	X	
Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD					X	X	X
Multippel acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), MAD/GA2					X	X	X
Carnitin transporterdefekt, CTD							
Carnitin palmitoyltransfereasedefekt					X	X	

log 2, CPT1 og 2

**Carnitin acylcar-
nitine translo-
kasedefekt, CACT**

X

X

**Kongenitt adrenal
hyperplasi, CAH**

X

X

X

**BESKRIVELSE AV DE INKLUDERTE SYSTEMATISKE OVER-
SIKTENE**

AETMIS 2007

AETMIS 2007⁽¹⁰⁾ var den nyeste systematiske oversikten som inneholder informasjon om nyfødtscreening for:

- Fenylketonuri, PKU
- Tyrosinemi, TH1
- Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD

AETMIS 2007⁽¹⁰⁾ har rapportert følgende hovedutfallsmål: antall sanne positive, antall falske positive, antall sanne negative, antall falske negative, sensitivitet og spesifisitet for de tre ulike sykdommene. Søket ble sist oppdatert i januar 2007. Studiene som inngår i denne oversikten brukte forskjellige typer MS/MS og ulike grenseverdier/ konsentrasjoner som diagnoseindikatorer. I åtte av studiene ble blodprøven tatt innen 72 timer etter fødselen, i to studier kunne blodprøven bli tatt opptil 6-7 dager etter fødselen og i to studier ble det ikke opplyst om tidspunkt for blodprøvetaking. Studiene ble utført i Tyskland (96 480 nyfødte), Australia (637 653 nyfødte), Storbritannia (100 600 nyfødte) og USA (seks studier, 2 064 190 nyfødte).

AETMIS 2007⁽¹⁰⁾ fokuserte på testegenskapene ved nyfødtscreening og inkluderte ikke dødelighet, livskvalitet eller andre kliniske utfall. Derfor så vi til den nest nyeste systematiske oversikten for informasjon om disse effektmålene. Den nest nyeste oversikten hvor nyfødtscreening for PKU var vurdert, var Pandor 2006⁽¹⁵⁾, for TH1 var det Pandor 2004⁽⁹⁾, og for MCAD var det Tran 2006^(12, 13).

Grosse 2007

Grosse 2007⁽¹¹⁾ var den nyeste systematiske oversikten som inneholder informasjon om nyfødtscreening for

- Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH

Grosse har rapportert følgende hovedutfallsmål: dødelighet, ratio av jenter: gutter og antall barn med SW-CAH (antall sanne positive). Søket ble utført i juni 2006. Grosse 2007⁽¹¹⁾ inkluderte tre populasjonsbaserte kohortstudier med til sammen 4 788 215 nyfødte. Prevalens av CAH (salt-wasting CAH) i de inkluderte studiepopulasjonene varierte fra 1:12 800 (Sverige) til 1: 21 800 (USA). Studiene var utført i tidsrommene 1969 til 1986 og 1989 til 1994 i Sverige, 1998 til 1999 i Nederland og 1989 til 1994 i USA. Barnets alder da blodprøven ble tatt, var åtte dager i den svenske studien, men det er uklart hvor gamle barna var ved screening i de andre to studiene. Det ble analysert med radioimmunoassay for 17-hydroxyprogesteron (17- OHP) fra en tørket blodprøve på et filterpapir. Det er uklart hvilken konsentrasjon som ble brukt som testgrense eller hvilke(n) test(er) som ble brukt for å verifisere resultatene.

Tran 2006

Tran 2006^(12, 13) var den nyeste systematiske oversikten som inneholder informasjon om nyfødtscreening for

- Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, MCAD

med hensyn på dødelighet. Søket ble utført i august 2005 og oversikten inkluderer ni studier som rapporterte antall MS/MS-screenede barn som hadde dødd som følge av MCAD. To av disse studiene ble utført i Tyskland på til sammen 632 247 nyfødte, to studier ble utført i Australia på til sammen 637 653 nyfødte. Videre ble det utført fire studier i USA på totalt 1 895 200 nyfødte og én studie i Japan på 102 200 nyfødte. Studiene rapporterte antall som hadde dødd av totalt 212 barn som hadde blitt diagnostisert ved hjelp av MS/MS-screening. Dødeligheten blant barn som hadde blitt diagnostisert klinisk hentet oversikten fra to studier fra Storbritannia. Den ene studien rapporterte dødeligheten blant åtte barn med klinisk diagnostiserte MCAD i en populasjon på totalt 100 600 barn. Den andre studien rapporterte om dødeligheten blant totalt 62 barn klinisk diagnostisert med MCAD. De MS/MS-screenede barna og de barna som var blitt klinisk diagnostisert (referansen), kom ikke fra den samme populasjonen, og gir derfor et dårlig sammenligningsgrunnlag for å vurdere effekten av screeningen.

Pandor 2006

Pandor 2006⁽¹⁵⁾ er den nyeste systematiske oversikten som inneholder informasjon om nyfødtscreening for

- Fenyylketonuria (PKU)

Søket ble utført i august 2005. Hensikten til Pandor 2006 var å utføre en økonomisk vurdering av nyfødtscreening og de hentet inn informasjon om testegenskaper fra andre systematiske oversikter. For dødelighet fant de ingen informasjon. De la inn en antakelse i modellen om at MS/MS kan gi én falsk negativ for hver million prøver som blir analysert.

Pandor 2004

Pandor 2004⁽⁹⁾ er den nyeste systematiske oversikten som inneholder informasjon om nyfødtscreening for

- Maple Syrup Urine Disease, MSUD
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG- CoA lyasedefekt), HMG
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC
- Isovaleriansyreemi, IVA
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD
- Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD
- Multiple acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2
- Carnitin palmitoyl-transferasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2
- Carnitin acylcarnitine translokasedefekt, CACT

Pandor 2004⁽⁹⁾ fokuserte på testegenskapene til MS/MS for medfødte stoffskiftesykdommer totalt sett (aggregert), og rapporterte kun antall sanne positive. Resultatene ble ikke presentert for hver enkelt sykdom, noe som gjør at oversikten er av begrenset verdi for vårt arbeid. Søket ble utført i juni 2002. Denne oversikten er vurdert til noe lavere kvalitet da de bare har inkludert og vurdert informasjon/ dokumentasjon som ble tilgjengelig etter Pollitt 1997⁽⁶⁾ og Seymour 1997⁽¹⁷⁾ som begge søkte i 1995, det vil si at de ekskluderte studier som var inkludert i tidligere oversikter.

Pandor 2004⁽⁹⁾ inkluderte syv studier, fire prospektive kohortstudier over 2 til 3 års varighet, en av ukjent studietype som varte i 11 måneder og to studier der verken studiedesign eller varighet ble rapportert. To av studiene vurderte resultatene fra blodprøver fra barn som var én dag gamle, tre studier fra barn som var tre dager gamle, mens tre studier ikke rapporterte hvor gamle barna var da blodprøven ble tatt. I studiene ble det brukt forskjellige typer tandem MS, og forskjellige grenseverdier/ konsentrasjoner som diagnoseindikatorer, og forskjellige metoder for å bekrefte/avkrefte diagnoser. Studiene inkluderte varierende samlesekker med medfødte stoffskiftesykdommer. Disse studiene ble utført i Australia (196 000 nyfødte), Saudi Arabia (27 624 nyfødte), Taiwan (2 100 nyfødte), Tyskland (166 000 nyfødte), og USA (fire studier, 817 160 nyfødte). Blant de 1 208 884 nyfødte som ble screenet i disse syv studiene, ble det funnet 222 barn med medfødt stoffskiftesykdom.

I og med at Pandor 2004⁽⁹⁾ ikke inkluderte hovedutfallene dødelighet, livskvalitet, andre kliniske utfall eller andre testegenskaper, så vi på den nest nyeste systematiske oversikten som hadde vurdert nyfødtscreening for disse medfødte stoffskiftesykdommene: Pollitt 1997⁽¹⁶⁾ og Seymour 1997⁽¹⁷⁾.

Pollitt 1997 og Seymour 1997

Pollitt 1997⁽¹⁶⁾ og Seymour 1997⁽¹⁷⁾ er de nyeste systematiske oversiktene som inneholder informasjon om nyfødtscreening for

- primær hypotyreose, CH
- multipel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/BIOT

Dessuten inneholder Pollitt 1997⁽¹⁶⁾ og Seymour 1997⁽¹⁷⁾ også informasjon om nyfødtscreening for:

- Maple Syrup Urine Disease, MSUD
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1), GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG-CoA lyasedefekt), HMG
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC
- Isovaleriansyreemi, IVA
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD
- Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD
- Multiple acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2
- Carnitin palmitoyl-transferasedefekt 1 og 2, CPT 1 og 2
- Carnitin acylcarnitine translokasedefekt, CACT

Pollitt 1997⁽¹⁶⁾ og Seymour 1997⁽¹⁷⁾ blir rapportert og behandlet samlet i denne rapporten. Begge oversiktene ble utført samtidig, med god kjennskap til hverandre, og de var del av et samarbeid som involverte deling av arbeidsfokus, oppgaver og resultater.

Pollitt 1997⁽¹⁶⁾ og Seymour 1997⁽¹⁷⁾ hadde satt som mål å rapportere på følgende hovedutfallsmål: sensitivitet, spesifisitet og falske positive. Søket ble utført i 1995. MS/MS var på denne tiden ganske ny teknologi for diagnostisering av disse sykdommene. Ofte ble det derfor vist til rapporter om metoder som muliggjør diagnose med MS/MS, men ingen studier med faktisk bruk av MS/MS i screening.

RESULTATER FRA NYFØDTSSCREENING

Vi kan ikke rapportere resultater om effekten av nyfødtscreening for:

- Carnitin transporterdefekt, CTD

fordi vi ikke fant noen systematisk oversikt hvor CTD var vurdert.

Vi kan ikke rapportere resultater om effekten av nyfødtscreening for følgende medfødte stoffskiftesykdommer fordi tilgjengelige systematiske oversikter enten ikke hadde funnet studier som hadde vurdert disse sykdommene, eller fordi oversiktene ikke inneholdt tilstrekkelig informasjon fra de inkluderte studiene:

- Medfødt hypotyreose, CH
- Maple syrup urine disease, MSUD
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri), HCU
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi), MMA
- Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt) BIOT
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1) GA1
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG- CoA lyasedefekt), HMG
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt, 3-MCC
- Isovaleriansyreemi, IVA
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, VLCAD
- Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt, LCHAD
- Multiple acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 2), GA2
- Carnitin palmitoyl-transferasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2
- Carnitin actlcarnitine translokasedefekt, CACT

Tabell 5. Oversikt over tilgjengelig informasjon fra systematiske oversikter om endepunktene som følge av nyfødtscreening for de ulike medfødte stoffskiftesykdommene. Tabellen inkluderer både screening med MS/MS og med immunoassay.

Endepunkt	Dødelighet	Livskvalitet	Kliniske endepunkt	Diagnostiske testegenskaper	Referanse/standardtest
Medfødt sykdom					
Medfødt hypotyreose, CH					
Fenylketonuri (Føllings sykdom), PKU				Ja	
Maple Syrup Urine Disease, MSUD					
Tyrosinemi (type 1 og 2), TH1 og 2				Ja	
Cystathionin beta syntasemangel (homocystinuri), HCU					
Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi), PA					
Methylmalonyl-CoA mutasedefekt, methylmalonsyreemi, MMA					
Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt), MCD/BIOT					
Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt					

(glutarsyreuri type 1), GA1

**Hydroxymethylglutaryl-CoA
lyasedefekt, HMG/3MGA**

**3-methylcrotonyl-CoA carboxy-
lasedefekt, 3MCC**

3-ketothiolasedefekt, BKT

Isovaleriansyreemi, IVA

**Medium chain acyl-CoA dehy-
drogenasedefekt, MCAD** Ja Ja

**Very long-chain acyl-CoA de-
hydrogenasedefekt, VLCAD**

**Long chain acyl-CoA dehydro-
genasedefekt, LCHAD**

**Multippel acyl-CoA dehydroge-
nasedefekt (glutarsyreuri type
2), MAD/GA2**

**Carnitin transporterdefekt,
CTD**

**Carnitin palmitoyl- trans-
fereasedefekt 1 og 2, CPT1 og 2**

**Carnitin acylcarnitine translo-
kasedefekt, CACT**

**Kongenitt adrenal hyperplasi,
CAH** Ja Ja Ja

Nyfødtscreening for fenylketonuri (Føllings sykdom), PKU

Det er 6 studier som tar for seg nyfødtscreening for PKU, med totalt 1 118 754 nyfødte¹⁰. Prevalensen i studiene varierte mellom 0,005 % og 9,4 %. En rapportert prevalens på 9,4 % for PKU tyder på at det var snakk om en "test-studie" og ikke en screening-studie. I fire studier målte man kun konsentrasjonen av fenylalanin ($\mu\text{mol/L}$) der øvre grenseverdi varierte mellom >120 og >180. I fem av seks studier målte man konsentrasjonen av fenylalanin ($\mu\text{mol/L}$) med øvre grenseverdi som varierte mellom >120 og >180 i kombinasjon med ratio fenylalanin/tyrosin som varierte mellom >1,5 og >3. Én studie målte konsentrasjonen av fenylalanin ($\mu\text{mol/L}$) med diagnostisk grenseverdi >250 kombinert med ratio fenylalanin/tyrosin > 3.

Resultatene fra nyfødtscreening for PKU er presentert i Tabell 6 og er av veldig lav kvalitet. To av hovedendepunktene, dødelighet og livskvalitet, er ikke rapportert. En av de inkluderte screeningsstudiene har brukt fluorimetri som referansetest. Det er uklart hvilken referansetest de andre studiene benyttet. Én av studiene oppgav verken andel falsk negative eller sensitivitet. I to studier var andelen falske negative antatt. Det ble brukt en variasjon av testgrenser og test-ratioer med andre metabolitter som gjør det vanskelig å tolke resultatene og vurdere overføringsverdien av resultatene.

Tabell 6. Resultater etter nyfødtscreening for fenylketonuri, PKU.

Utfall	Resultat basert på MS/MS screening	Resultat basert på referansetest	Kvalitet på dokumentasjonen
Dødelighet	-	-	-
Livskvalitet	-	-	-
Sanne positive	Mellom 152 og 157 av 1 118 754 screenede (mellom 0,005 % og 9,36 %)	-	Veldig lav
Falske positive	Mellom 245 og 379 av 1 118 754 screenede (mellom 0,001 % og 1,48 %)	-	Veldig lav
Sanne negative	Mellom 1 118 217 og 1 118 350 av 1 118 754 screenede (mellom 89,16 % og 99,99 %)	-	Veldig lav
Falske negative	Mellom ingen og 4 av 1 118 754 screenede (mellom 0 % og 0,016 %)	-	Veldig lav
Sensitivitet	Mellom 93,39 % og 100 %	-	-
Spesifisitet	Mellom 98,37 % og 99,99 %	-	-

Nyfødtscreening for tyrosinemi (type 1 og 2)

Det er fire studier som har sett på nyfødtscreening for tyrosinemi, totalt 837 344 nyfødte ble screenet⁽¹⁰⁾. Prevalensen i studiepopulasjonene varierte mellom 0 og 0,003 %. To studier målte kun konsentrasjonen av tyrosin ($\mu\text{mol/L}$) der øvre grenseverdi varierte mellom > 442 og >500 . Én studie målte konsentrasjonen av tyrosin ($\mu\text{mol/L}$) med grenseverdi > 442 i kombinasjon med ratio tyrosin/fenylalanin med grenseverdi på >6 . Én studie målte konsentrasjonen av tyrosin $\mu\text{mol/L}$ med grense-

verdien >200 i kombinasjon med ”positiv” succinylaceton. Én studie målte konsentrasjonen av succinylaceton µmol/L med grenseverdi > 10.

Én av studiene oppga ikke andel falske negative og rapporterte ikke sensitivitet. I to studier ble andel falske negative antatt. De oppsummerte resultatene fra nyfødtscreening for tyrosinemi er presentert i tabell 7 og er av veldig lav kvalitet. Dødelighet og livskvalitet er ikke rapportert. De inkluderte screeningsstudiene har benyttet blant annet leverfunksjonstester, og succinylaceton og tyrosin metabolitter i urin som referansetest. Det er brukt en variasjon av testgrenser og test-ratioer med andre metabolitter som gjør det vanskelig og tolke resultatene og å vurdere overføringsverdien av resultatene.

Tabell 7. Resultater etter nyfødtscreening for tyrosinemi.

Utfall	Resultat basert på MS/MS-screening	Resultat basert på referansetest	Kvalitet på dokumentasjonen
Dødelighet	-	-	-
Livskvalitet	-	-	-
Sanne positive	Mellom 3 og 4 av 837 344 screenede (mellom 0 og 0,0033 %)	-	Veldig lav
Falske positive	Mellom 158 og 163 av 837 344 screenede (mellom 0 og 0,024%)	-	Veldig lav
Sanne negative	Mellom 837 176 og 837 180 av 837 344 screenede (mellom 99,98 % og 99,99 %)	-	Veldig lav
Falske negative	2 av 837 344 screenede (mellom 0 og 0,0006 %)	-	Veldig lav
Sensitivitet	Mellom 0 og 100 %	-	-
Spesifisitet	Mellom 99,98 % og 100 %	-	-

Nyfødtscreening for medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt (MCAD)

Ni studier rapporterte antall som hadde dødd av totalt 212 barn som hadde fått diagnosen MCAD ved MS/MS-screening^(12, 13). To av studiene ble utført i Tyskland, to studier i Australia, fire i USA og én i Japan. Dødeligheten blant barn som hadde blitt diagnostisert klinisk ble rapportert i to studier fra Storbritannia. Den ene studien rapporterte dødeligheten blant åtte klinisk diagnostiserte barn med MCAD i en populasjon på totalt 100 600 barn. Den andre studien rapporterte dødeligheten blant totalt 62 barn med klinisk diagnostisert MCAD.

Ni studier rapporterte testegenskaper ved nyfødtscreening for MCAD av totalt 2 979 443 nyfødte⁽¹⁰⁾. Prevalensen av MCAD i disse studiene varierte mellom 0,004 % og 0,008 %. Studiene målte enten kun konsentrasjonen av acylcarnitin C8 eller i kombinasjon med forholdet mellom konsentrasjonen av C8 og konsentrasjonen av noen av de følgende acylcarnitinene: C10, C10:1, C2, C6 og C12. Én studie målte konsentrasjonen av acylcarnitin C6 eller C8, samt C10:1 og C10 i kombinasjon med forholdet mellom konsentrasjonen mellom C8 og konsentrasjonen av noen av de følgende acylcarnitinene: C10, C2, og C12. Én studie målte konsentrasjonen av C8 og forholdet mellom konsentrasjonene av C8 og C10, tidvis kombinert med konsentrasjonen av C6 og C10:1. En studie oppgav ikke hvilke(t) acylcarnitin(er) som ble målt. Én studie oppgav hvilke acylcarnitiner som ble målt, d.v.s. C6, C8, C10 og C10:1, men ikke grenseverdiene de benyttet. Én studie opplyste at ved første testing var grenseverdien for C8 > 0,8 µmol/L, mens ved andre testing var grenseverdien for C8 > 1 µmol/L. Grenseverdiene som ble satt for de forskjellige acylcarnitinene i de ulike studiene var som følger (µmol/L): C8>0,3-1,0, C6>0,21-0,63, C10:1>0,28-0,31, C10>0,48. Ratioene mellom konsentrasjonen av de forskjellige acylcarnitinene i de ulike studiene var: C8/C10>1,6-3,0, C8/C2>0,02-0,1, C8/C12>1,6 og C8/C6>4,0. Én av studiene oppgav ikke andel falske negative og at sensitivitet var ukjent. I to studier ble andelen falske negative antatt.

De oppsummerte resultatene fra nyfødtscreening for MCAD er presentert i tabell 8 og er av veldig lav kvalitet. Verken sykelighet eller livskvalitet er rapportert. Dødelighet blant barn med MCAD etter nyfødtscreening er basert på en annen befolkning enn dødeligheten etter klinisk diagnose, og i begge tilfeller er kun de diagnostiserte barna medregnet^(12, 13). De inkluderte screeningsstudiene har benyttet blant annet DNA-analyse og enzymaktivitetsdefekt som referansetest. Det er brukt flere forskjellige testgrenser og test-forhold med mange metabolitter som gjør det vanskelig å tolke resultatene og å vurdere overføringsverdien av resultatene.

Tabell 8. Resultater etter nyfødtscreening for MCAD.

Utfall	Resultat basert på MS/MS screening	Resultat basert på klinisk diagnose	Kvalitet på dokumentasjonen	Kommentarer
Dødelighet	3 av 212, usikker størrelse på totalpopulasjonen som ble screenet	11 av 70, usikker størrelse på totalpopulasjonen som ble screenet	Veldig lav	Dødelighet er målt fra to forskjellige populasjonsgrupper ^{12, 13}
HomoZ	54 %	81 %		
HeteroZ	34%	19 %		
Livskvalitet	-	-	-	
Sanne positive	Mellom 161 og 171 av 2 979 443 screenede (mellom 0,004 % og 0,008 %)	-	Veldig lav	
Falske positive	Mellom 107 og 123 av 2 979 443 screenede (mellom 0 og 0,02 %)	-	Veldig lav	
Sanne negative	Mellom 2 979 159 og 2 979 165 av 2 979 443 screenede (mellom 99,97 % og 99,99 %)	-	Veldig lav	
Falske negative	Ingen av de 2 979 443 screenede 0 %	-	Veldig lav	
Sensitivitet	100 %	-	-	
Spesifisitet	Mellom 99,98 % og 100 %	-	-	

Nyfødtscreening for Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH

Tre studier har vurdert effekten av nyfødtscreening for CAH, med til sammen 4 788 215 barn⁽¹¹⁾. CAH ble analysert med radioimmunoassay for 17-hydroxyprogesterone (17-OHP). Det er uklart hvilken konsentrasjon som ble brukt som testgrense. Av de forhåndsbestemte hovedutfallsmålene våre, har denne oversikten rapportert dødelighet og ett annet utfall i tillegg: antall barn som fikk diagno-

sen "salttapende kongenitt adrenal hyperplasi" (SW-CAH). Kongenitt adrenal hyperplasia forekommer i flere varianter, og det er den som medfører raskt salttap (SW-CAH) som er livstruende og som det ble screenet og analysert for i den inkluderte oversikten⁽¹¹⁾. CAH fører til virilisering av jenter, og gutter er av den grunn mest utsatt for ikke å få stilt riktig diagnose tidlig. Derfor ble forholdet mellom jenter og gutter rapportert som en mulig indikator på ikke-diagnostiserte tilfeller når ved sammenlikninger av populasjoner med og uten screening. De oppsummerte resultatene fra nyfødtscreening for CAH er presentert i tabell 9 og er av veldig lav kvalitet.

Tabell 9. Resultater etter nyfødtscreening for CAH.

Utfall	Resultat basert på screening	Resultat basert på klinisk diagnose	Kvaliteten på dokumentasjonen	Kommentarer
Antall barn med SW-CAH	143 av 2 436 862 screenede	130 av 2 351 353 nyfødte	Veldig lav	Forskjellig diagnostekriterier i befolkningene
Dødelighet	1 av 2 436 862	2 av 2 351 353	Veldig lav	Få hendelser, resultater kan være tilfeldig
Livskvalitet	-	-		
Ratio jenter: gutter	0.91	1.06		
Sanne positive	-	-		
Falske positive	-	-		
Sanne negative	-	-		
Falske negative	-	-		
Sensitivitet	-	-		
Spesifisitet	-	-		

Etiske utfordringer

Dette kapitlet belyser ulike etiske utfordringer knyttet til nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer og følger en metodikk som er beskrevet i Hofmann^(18, 19). Etter drøfting av noen generelle moralske spørsmål, drøftes kort mer spesifikke moralske spørsmål: Hvilke grupper har interesse av screeningtiltak? Hvilke moralske utfordringer knyttes direkte til tiltaket (screening)? Til slutt belyses moralske aspekter ved kunnskapsoppsummeringen.

Mens det er etisk problematisk ikke å ta i bruk nye metoder som kan være til stor hjelp for enkelte, påkaller screening spesiell oppmerksomhet både metodisk og etisk fordi det er et helsetiltak som utføres på friske mennesker som gagnar noen få samtidig som belastningen av uønsket kunnskap (falsk positiv og falsk negativ) gjelder for alle. Særlig utfordrende er dette når kunnskapsgrunlaget er begrenset.

Fordi dokumentasjon av effekten av screening for stoffskiftesykdommer er sparsom og av dårlig kvalitet, knytter de moralske aspektene seg i liten grad til konkrete screeningtiltak, men mer til generelle aspekter ved nyfødtscreening: Samtykke, konfidensialitet, retten til (ikke) å vite, håndtering av biologisk materiale, sykeliggjøring og rettferdighet i forhold til håndtering av sjeldne sykdommer. En annen grunn til at de etiske betraktningene er av generell karakter er at en av de viktigste forutsetningene for å vurdere tiltakene konkret, dokumentert effekt av behandling (alternativer), ikke er del av rapporten.

GENERELLE MORALSKE SPØRSMÅL

Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å innføre nyfødtscreening for stoffskiftesykdommer?

Tidlig diagnose og behandling av ulike medfødte stoffskiftesykdommer kan forhindre alvorlig skade eller tidlig død. Alternativt kan man begrense plagene til personer med slike sykdommer eller gjøre dem symptomfrie. I tillegg vil screeningprogram øke oppmerksomheten på tilstander som er sjeldne og som ellers kan være vanskelig å oppdage. De positive konsekvensene av nyfødtscreening er derfor store for de tilfellene av alvorlig sykdom som oppdages og kan behandles. I tillegg kan foreldre av friske barn få bekreftet at barna deres er friske.

Uønskede konsekvenser er overbehandling (falske positive funn), underbehandling (falske negative funn), eller (positive) funn uten effektiv behandling eller uten at sykdommen gjør seg gjeldende i løpet av livet (lav penetrans). Dette kan være en belastning for foreldre og barn. Søkelys på asymptomatisk sykdom bidrar dessuten til sykeliggjøring av befolkningen.

Screening kan også avdekke bærerstatus (enkeltgensmutasjon), slik at man kan få helsefaglig oppfølging og genetisk veiledning, men kunnskapen om bærerstatusen kan også være en belastning⁽²⁰⁾. Oppfølgende DNA-analyser vil kunne avsløre annet farskap og skape skyldfølelse hos foreldre^(12, 13).

Som nevnt forutsetter screening aksept av falske positive og falske negative svar. Falske positive svar kan gi foreldrene bekymring⁽²⁵⁾ og resultere i overbeskyttelse, stigmatisering og unødvendig behandling av barn (dersom det ikke blir avdekket at prøven er falsk positiv)^(21, 26). Tilsvarende oppleves ventetiden på en bekreftende test belastende⁽⁶⁾. På den annen side kan en tidlig beskjed om sykdom forberede familien emosjonelt⁽²⁵⁾. Det er avdekket betydelige behov for oppfølging av familier der barn får falsk positivt testresultat^(7, 22), særlig fordi det er påvist psykiske ettervirkninger hos foreldre også etter at falsk positiv test er avslørt som falsk⁽²³⁾. Falske negative svar kan gi opphav til bitterhet og aggresjon hos foreldre, og alvorlig sykdom /død hos barn som da får diagnose og behandling for sent.

Screening kan også unngå stress og bekymring hos foreldre i forbindelse med usikkerhet for hva som feiler barna deres og gjentatte undersøkelser (dersom de ikke er screenet). Undersøkelse av barna kan også føre til økt kunnskap om egen genetisk status og føre til mer overveide valg med hensyn på familieplanlegging^(12, 13).

Selv om selve prøvetakingen kan påføre barn smerte (stikk)⁽²³⁾, vil nyfødtscreening med tanke på ulike stoffskiftesykdommer ikke medføre ekstra smerte, når man benytter den samme blodprøven som ved PKU og CH. Da screening for sjeldne sykdommer har nytte for noen få, skal terskelen for risiko og ulempe for den enkelte være liten eller moderat.

Dersom muligheten for å oppdage og behandle alvorlig sykdom eksisterer og muligheten ikke benyttes, vil foreldre kunne reagere med bitterhet og sinne dersom deres barn dør eller lider av en alvorlig sykdom.

Å få tilbud om screening kan også representere en belastning for foreldre i form av bekymring (for sykdom eller falsk positive/negative svar) som de ellers ikke ville hatt.

En utilsiktet konsekvens av tiltaket er at screening identifiserer andre metabolske sykdommer enn dem man er på jakt etter, for eksempel fordi de har samme metabo- littopphopning som den man søker etter. Som beskrevet⁽²⁴⁾, så håndteres dette ulikt

i de ulike land:

- a) man kan unnlate å bruke all ekstra informasjon og slette den
- b) man kan bruke ekstra informasjon senere og
- c) man kan bruke den umiddelbart.

Dette representerer en utfordring med hensyn på korrekt informasjon og samtykke.

Utfordrer nyfødtscreening pasientenes autonomi, integritet, verdighet eller menneskerettigheter?

Flere av stoffskiftesykdømmene som er nevnt i tabell 2 vil gi seg utslag i skader som reduserer personenes kognitive evner, og derved også deres evne til selvbestemmelse. Screening kan derfor gjøre personer autonome, som ellers ikke ville ha vært det. På den annen side avdekkes sykdom eller bærerstatus før personer er i stand til å samtykke. Selv om foreldrene gir stedfortredende samtykke og det er de som er best i stand til å ivareta barnas interesser, kan det finnes personer som ville ha valgt annerledes dersom de selv hadde fått velge, og som i ettertid beklager at de ble undersøkt (screenet). Det gjelder der kunnskapen om tilstanden er mer plagsom for personen enn tilstanden, for eksempel der bærerstatus avdekkes eller ved delvis penetrans av sykdomsfremkallende alleler⁽²³⁾.¹

Prosedyrer for innhenting av reelt samtykke er også identifisert som en av de største utfordringene knyttet til nyfødtscreening⁽⁷⁾. Barn tilhører en sårbar gruppe som har krav på spesiell beskyttelse. I St.meld. nr. 14 (2001-2002) står det: "Det er bred internasjonal enighet om at man ikke bør underkaste barn medisinske undersøkelser som de ikke forstår rekkevidden av, med mindre de har klare medisinske fordeler av det. Sykdommer med relativt sent sykdomsutbrudd vil derfor ikke være aktuelle for nyfødtscreening..."⁽²⁷⁾. Screening av nyfødte forutsettes derfor brukt for behandlbare sykdommer med tidlig sykdomsutbrudd.

På den annen side har det vært reist spørsmål om nødvendigheten og gyldigheten av foreldres stedfortredende samtykke^(28, 29). På grunn av praktiske utfordringer med samtykkeordninger har flere land unnlatt samtykke for nyfødtscreening^(30, 12, 13). Helsetiltak uten samtykke eller med passivt samtykke uten at vilkårene for dette er oppfylt (for eksempel med hensyn på informasjon og frivillighet), er svært problematisk.

Testing av barnet kan avdekke (asymptomatisk) sykdom eller bærerstatus hos familiemedlemmer, som ikke har fått informasjon om denne muligheten eller som ikke har samtykket til å få risikoinformasjon. Hvordan og hvem man skal informere om

¹ Det gjelder der man må gjennomgå langvarig diett/behandling (for "sikkerhets skyld") uten at man vet om man ville ha fått symptomer i løpet av sin levetid (overbehandling). Det gjelder også om man som en uintendert følge oppdager asymptomatiske tilstander eller tilstander som ikke er behandlbare.

bærerstatus, er en betydelig moralsk utfordring⁽²⁰⁾. Dersom man avdekker sykdom (eller bærerstatus for sykdom), kan det medføre behov for testing av familiemedlemmer. Selv om de fleste vil være glad for å få vite at man har eller er bærer av en alvorlig stoffskiftesykdom, er det mulig å tenke seg familiemedlemmer som ikke ønsker dette. Utfordringen er her at muligheten til å være uvitende om sin egen sykdom begrenses.

Å utvide ordningen som vi i dag har for PKU (og CH) til andre tilstander der det er større uklarhet med hensyn på symptomdebut, behandlingsmuligheter eller bærerstatus, kan være kontroversielt. Å gjøre det uten samtykke og genetisk veiledning vil kunne oppfattes som en betydelig begrensning av den enkeltes selvbestemmelse. Det samme gjelder om man velger å informere generelt om sjeldne stoffskiftesykdommer. Å innføre samtykke for bare noen av testene som gjøres, men ikke for andre, vil kunne være utfordrende for helsepersonell og myndigheter.

Ett argument mot å innføre samtykke er at mange da ikke vil delta (av forskjellige grunner)⁽³¹⁾. Det finnes studier som viser at dette ikke er tilfelle i alle sammenhengene⁽³²⁾.

Å informere om de mer intrikate og omgripende sidene ved screening på en ordentlig, oversiktlig og lettfattelig måte, som er en forutsetning for et gyldig samtykke, er en betydelig utfordring. Dette forsterkes av at det er mange sykdommer som kan inkluderes i screeningen (se tabell 2). Mange foreldre har vansker med å forstå informasjon om de ulike sykdommer som det screenes for og om ulike tester som benyttes⁽²⁵⁾. Studier viser også at forståelse hos foreldre til barn med positive resultater for genetiske sykdommer (sanne og falske) er begrenset og at det er et stort potensial for forbedringer når det gjelder kommunikasjon og informasjon til foreldre⁽⁷⁾.

Screening fordrer også at man informerer i brukbar detalj om sykdommer og tilstander som de fleste ikke har noe forhold til. Det kan som nevnt skremme og føre til bekymring hos vordende foreldre, men det kan også øke kunnskapen om og redusere stigmatiseringen av personer med de aktuelle tilstandene. Dessuten viser enkelte studier at angst kan reduseres gjennom mer informasjon⁽³³⁾.

Av praktiske grunner kan man ønske å innføre unntak fra krav om genetisk veiledning og skriftlig samtykke for denne type screening. Selv om dette kanskje kan gjøres uten lovendring (ved dispensasjon/godkjenning), vil gjennomføring av tester som avdekker genetisk informasjon uten samtykke, være kontroversielt, og av enkelte oppfattes som et betydelig inngrep i forhold til individers selvbestemmelse, konfidensialitet og privatliv.

Ett viktig argument for screening er at det resulterer i tidlig behandling som er forholdsvis billig, i forhold til at personer utvikler (alvorlig) sykdom som er dyr å be-

handle. Argumentet kan samtidig ha den utilsiktede effekt at det stigmatiserer mennesker som har disse sykdommene, fordi det synliggjør kostnadene.

Ett aspekt som kan skape betydelige utfordringer for konfidensialitet, men som har vært lite påaktet, er at blodflekkene utgjør en stor biobank, som gir tilgang på store deler av befolkningens DNA. At misbruk og alternativ bruk av en slik biobank ikke er av teoretisk art, viser Anna Lindh-saken i Sverige, der en analyse av materiale fra PKU-registeret ble brukt til å befestе mistanken (og senere dømme) en bestemt person. Dette er problematisk med hensyn på konfidensialitet og tillit til helsetjenesten.

Utfordrer tiltaket sosiale verdier, ordninger eller institusjoner?

Screening kan virke inn på familieforhold ved at bærertilstander oppdages. Det kan også gi utfordringer ved farskapssaker.

Forandrer utstrakt bruk av screening vår oppfatning av bestemte personer eller grupper (for eksempel personer med bestemte diagnoser)?

Screening for gitte tilstander med tanke på tidlig behandling kan øke kunnskapen om og forståelsen for personer med disse tilstandene, men det kan også virke stigmatiserende for personer som allerede har sykdommen.

Utfordrer screeningen relevante lover?

Medfødte stoffskiftesykdommer er følger av genetiske feil, og testing av metabolske sykdommer blir derfor samtidig testing av genetiske forhold og faller inn under bioteknologiloven (§5-1)⁽³⁴⁾. Det er særskilte bestemmelser for ”genetiske presymptomatiske undersøkelser, genetiske prediktive undersøkelser og genetiske undersøkelser for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer som først viser seg i senere generasjoner”. For slike undersøkelser skal departementet gi særskilt godkjenning for den enkelte sykdom/sykdomsdisposisjon som gjøres til gjenstand for genetisk undersøkelse (§5-3)⁽³⁴⁾. Det skal gis samtykke (§5-4)⁽³⁴⁾ og genetisk veiledning (§5-5)⁽³⁴⁾. Videre skal slike undersøkelser ”ikke utføres på barn før barnet er fylt 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet” (§5-7)⁽³⁴⁾. Forutsetningen er altså at barnet har helsegevinst.

Ett sentralt spørsmål er om screening av stoffskiftesykdommer er en presymptomatisk (genetisk) undersøkelse (§5-1, annet ledd bokstav b)⁽³⁴⁾ eller om det er en genetisk undersøkelse for å stille sykdomsdiagnose (§5-1, annet ledd bokstav a)⁽³⁴⁾. Krav om omfattende genetisk veiledning før, under og etter undersøkelse foretas, og om at undersøkelsen bare kunne utføres ved sykehus som er spesielt godkjent for dette, vil være svært ressurskrevende og vanskelig å gjennomføre i praksis. Man har derfor midlertidig definert PKU-undersøkelsen som en genetisk undersøkelse⁽²⁷⁾.

Screening av stoffskiftesykdommer utfordrer derfor lovens skille mellom genetisk undersøkelse og genetisk presymptomatisk undersøkelse.

Departementet kan gjøre unntak med hensyn på presymptomatiske undersøkelser av barn i særlige tilfeller (§5-7, annet ledd)⁽³⁴⁾ og gjøre unntak fra lovens krav om skriftlig samtykke, genetisk veiledning, godkjenning av virksomhet eller rapportering etter forskrift (§5-6)⁽³⁴⁾. Det er nylig innført en forskrift om genetisk masseundersøkelse som gir slike unntak for PKU⁽³⁵⁾. For utvidelse til stoffskiftesykdommer vil slik forskrift trolig måtte endres, dersom disse klassifiseres på samme måte som PKU.

For enkelte tilstander vil man kunne oppnå diagnoser uten at man har kunnskap med hensyn på oppfølging (etiologi, penetrans, langtidsprognose, behandlingseffekt), noe som vil være utfordrende i forhold til at genetiske undersøkelser på barn kun tillates dersom ”undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet”⁽³⁴⁾. Dessuten bryter dette med WHO-kravene for screening.

Oppbevaring av blod for tester vil falle inn under biobankloven.

Finnes det beslektede tiltak som har vist seg å være moralsk kontroversielle?

Masseundersøkelse av stoffskiftesykdommer er et screeningtiltak, og alle former for screening er særlig utfordrende fordi det undersøker friske mennesker, og fordi nytten bare kommer noen av de mange som tar belastningen med tiltaket til gode. Dette gjør at det er egne retningslinjer for screening⁽⁵⁾, som legger spesielt vekt på barnets interesser⁽²⁶⁾. Enkelte mener at man bør utvide disse kriteriene til i større grad å legge vekt på familiens interesser⁽¹⁰⁾.

Europarådets anbefalinger med hensyn på screening er klare med hensyn på krav til preventiv screening⁽¹⁾:

- Effektivitet er et nødvendig (men ikke tilstrekkelig) kriterium.
- Informasjonen må være særlig god, og det er uetisk å underslå positive eller negative sider ved screeningen.
- Samtykke er nødvendig både for screening og for påfølgende undersøkelse og behandling.
- Retten til privatliv krever strenge prosedyrer for håndtering av biologisk materiale og opplysninger.
- Nyfødtscreening kan bare tillates dersom det har direkte utbytte for barnet.
- Ingen informasjon skal kommuniseres til tredjepart med mindre det er samtykket til dette.

Det kan hevdes at screening for andre stoffskiftesykdommer ikke skiller seg vesentlig fra eksisterende screening for PKU^(36, 37), og at det derfor bør gjennomføres. Mot dette kan det argumenteres at PKU-screeningen har en spesiell begrunnelse (effektivitet) og er kontroversiell (på grunn av manglende samtykke) og derfor vanskelig kan brukes som gyldig analog⁽²⁾.

Utfordrer eller forandrer tiltaket på noen måte forholdet mellom helsepersonell og pasient?

Effektive screeningtiltak kan styrke tilliten mellom pasienter, pårørende og helsepersonell, men kan også effektivt underminere den dersom tiltaket har alvorlige bieffekter eller skjulte premisser. Å innføre nye eller utvide screeningprogrammer for mer sammensatte tilstander med mindre grad av dokumentert nytte kan være problematisk⁽³⁸⁾. Tilsvarende kan forholdet mellom helsepersonell og pasient endres dersom symptomene for sykdommene det screenes for kommer senere i livet eller det er usikkerhet med hensyn på om de gjør seg gjeldende⁽³⁹⁾.

Hvordan påvirker iverksetting av tiltaket fordeling av helsetjenester?

Screeningprogrammer vil være kostnadsdrivende. I den grad de trekker penger fra andre og påtregende helsetiltak vil det kunne oppfattes som umoralsk. Oppfølging av falske positive vil kreve ressurser fra helsepersonell, blant annet barneleger, som kan resultere i mindre oppmerksomhet til andre pasient(grupper).

På den annen side vil det oppfattes som umoralsk ikke å innføre screening dersom det viser seg å ha sammenlignbar kostnadseffektivitet med andre iverksatte helsetiltak. Det samme gjelder dersom kostnadene til screening oppveies av kostnadene ved ikke å screene. Screening kan bidra til at barn med svært sjeldne sykdommer får samme behandling som andre barn (rettferdighetsprinsippet).

Forekomsten av stoffskiftesykdommer varierer fra land til land, slik at det varierer hvilke screeningtiltak som er mest aktuelle. Tilsvarende varierer forekomsten av stoffskiftesykdommer i ulike grupper i samfunnet, noe som gir større utbytte av å screene enkelte grupper enn andre. En slik begrunnet forskjellsbehandling kan ha uheldige bivirkninger.³

² Utfordringen ligger i hvorvidt PKU-testen er en presymptomatisk genetisk undersøkelse eller en genetisk undersøkelse. I det første tilfelle er kravene med hensyn på godkjenning, samtykke og genetisk veiledning langt strengere. Utvidelse av screening for ulike stoffskiftesykdommer gjenreiser diskusjonen om skillet mellom presymptomatisk og ikke presymptomatisk sykdomsundersøkelse.

³ Selv om screening av bestemte befolkningsgrupper ville være en effektiv måte å identifisere personer med høy risiko på, vil det kunne resultere i en u hensiktsmessig stigmatisering. Det er kjent at screening av USAs afroamerikanske befolkning på 1970-tallet med hensyn på sigdcelleanemi hadde negativ virkning på friske bærere av sykdom med hensyn på deres muligheter i arbeidsliv og forsikring.

Kan tiltaket skade pasienten?

Det antas å være liten komplikasjonsrate for selve stikket, som vil tas i forbindelse med PKU og CH, men som påpekt ovenfor kan undersøkelsen være til skade for barnet på andre måter.

SPØRSMÅL KNYTTET TIL ULIKE INTERESSENER

Hvilke pasientgrupper har nytte av tiltaket?

Personer med sjeldne stoffskiftesykdommer vil ha stor nytte og interesse av screeningen.

Er tredjeparter involvert og hva er dennes interesser?

Pårørende vil tilsvarende kunne ha nytte og interesse av screeningen, men her er bildet mer komplekst fordi familiemedlemmer berøres av positive test svar, som drøftet ovenfor. Eksempelvis kan (små) søsken ha nytte av innføring av screening, fordi storebror/storesøster fikk stilt diagnosen, og dermed avdekket øket risiko.

Hvilke interesser har de som bruker tiltaket?

Utvidelse av screening for stoffskiftesykdommer i Norge vil være interessant for de(t) fagmiljø som utfører screeningen. Utover dette er det grunner til å tro at helsepersonell vil ønske å teste for flere tilstander etter hvert som vi får flere tester som kan gjennomføres med samme (blod)prøve^(12, 13). Samtidig som enkelte fagmiljøer argumenterer hardt for utvidede tester, ser vi at flere land reduserer antall sykdommer det testes for.

Hvilke interesser har produsentene av tiltaket? (industri, universitet)

De som leverer utstyr og reagenser til analysemaskiner vil tjene økonomisk på innføring av screening. Utstyret kan også brukes til andre former for analyser. Forsikringsselskaper og arbeidsgivere kan tenkes å dra nytte av informasjonen som fremkommer, dersom den skulle bli tilgjengelig for dem.

SPØRSMÅL KNYTTET TIL TILTAKET

Er moralske utfordringer knyttet til deler av et tiltak relevante for tiltaket som sådan?

De sykdommene som det screenes for, kan være ulike med hensyn på forekomst, alvorlighetsgrad, etiologi, penetrans, behandlingsmuligheter og prognose. Det vil være

kontroversielt å screene for sykdommer med lav forekomst, særlig dersom de har lav alvorlighetsgrad, liten penetrans eller begrenset behandlingsmulighet.

Det er derfor gode grunner til å vurdere screening av de enkelte sykdommene grundig hver for seg. Likevel kan det være utfordrende å sette grensen for hvilken tilstand som ikke skal inkluderes, særlig sett i forhold til mulighetene av å screene for flere tilstander for "samme kostnad".

Hva er karakteristisk for tiltaket som vurderes?

Funksjonen til testutstyret, som beskrevet tidligere, er å analysere forekomsten av spesifikke metabolitter (f.eks fenylalanin, tyrosin, aminosyrer, acylcarnitiner) i en prøve (blod). *Hensikten* med dette er å påvise spesifikke stoffskiftesykdommer tidlig. *Intensjonen* med dette er å komme tidlig i gang med behandling for å forhindre alvorlig sykdom og for symptomlindring.

Har tiltakets symbolske verdi noen moralsk relevans?

Mens screeningiltak generelt ikke har høy status oppfattes MS/MS-teknologi som "teknologisk hot".

MORALSKE ASPEKTER VED METODOLOGISKE VALG (INNEN KUNNSKAPSOPPSUMMERING)

Er det noen moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?

Dersom "test-studier" overestimerer resultatet i forhold til "screening-studier", er det relevant for tolkningen av resultatene fra disse. Det er også relevant at det finnes så få systematiske oppsummeringer.

Det mangler kunnskap om forekomsten av og konsekvensen av tilstandene uten screening, som gjør det vanskelig å gi gode vurderinger av effekten av screeningiltak.

Få av studiene har klinisk endepunkt eller livskvalitet som endepunkt. Det gjør det problematisk å gjøre konkrete vurderinger (av testene for de ulike tilstandene), fordi en viktig forutsetning er at screeningsundersøkelsen skal kunne unngå fremtidig skade.

Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til inklusjonen av studier i helseteknologivurderingen?

Dette er en oppsummering av oppsummeringer. utfordringer av dette er drøftet nedenfor.

Er brukerne i studiene representative for dem som vil bruke tiltaket i klinisk praksis?

Noen av studiene er gjort i land som har en annen forekomst av stoffskiftesykdommer enn vi har i Norge.

Finnes det forskningsetiske utfordringer knyttet til kunnskapstilfanget?

Det kan oppfattes som umoralsk å gjennomføre screeningstudier der hvor det finnes overbevisende resultater fra test-studier. Dessuten kan det være vanskelig å gjennomføre gode studier med høy kvalitet fordi de krever at svært mange deltar, på grunn av lang oppfølgingstid eller fordi folk oppfatter at screeningen er nyttig uansett og at nye studier vil være unyttige eller umoralske⁽³⁹⁾.

SPØRSMÅL KNYTTET TIL KUNNSKAPSOPPSUMMERINGEN

Hva er grunnen til at dette tiltaket vurderes (eventuelt i forhold til andre tiltak)?

Utvidelse av eksisterende screening er forholdsvis enkelt å gjennomføre (teknisk), det kan potensielt ha stor nytte for enkeltmennesker, og det setter søkelyset på en sykdomsgruppe som er sjelden og som lett kan bli oversett.

Screeningstiltak er omfattende, potensielt kostnadskrevende og kan være kontroversielle. Screening av nyfødte er spesielt utfordrende med hensyn på samtykke. Dessuten involverer screening for stoffskiftesykdommer genetisk informasjon og vi har en forholdsvis restriktiv lovgiving på dette området i Norge.

Er det relevante aspekter som kunnskapsoppsummeringene ikke fanger?

Det synes å være en rekke organisatoriske premisser for hvorvidt et konkret screeningstiltak oppnår det ønskede resultat. Green⁽⁷⁾ har påvist en rekke organisatoriske utfordringer og hull i kunnskapen om praktisk gjennomføring av screeningprogrammer slik som: praktisk gjennomførbare samtykkeordninger, adekvat håndtering av "falske positive" og hvordan ta hensyn til partnere og familiemedlemmer.

Hvilke interesser har de som deltar i vurderingen?

Kunnskapsoppsummerere synes generelt å være opptatt av kunnskapsgrunnlaget og metode. De er kjent med de metodiske og praktiske utfordringene knyttet til screening, og kan være mer kritiske til screeningiltak enn befolkningen generelt. Det samme gjelder (moral)filosofer, som kan være mer opptatt av de utilsiktede konsekvensene for de mange som ikke har nytte av screeningiltak samtidig som de kan være mer opptatt av tilgjengeligheten for nyttige tiltak for sårbare og svake grupper enn andre yrkesgrupper.

På hvilket stadium i utviklingen av tiltaket blir den vurdert?

Vi har screening for to medfødte stoffskiftesykdommer (PKU og CH) i Norge. Screening for en rekke andre tilstander er kjent fra andre land. Tiltaket er derfor tilstrekkelig utviklet for en grundig vurdering. Likevel er screeningen forholdsvis dårlig dokumentert og evaluert.

Finnes det beslektede tiltak som ikke er vurdert?

Det finnes en rekke tilstander som man potensielt kan screene for, og flere vil bli aktuelle i fremtiden. Eksempelvis er diabetes en stoffskiftesykdom, som det er mulig å screene for. Som antydnet, kan det være vanskelig å sette en entydig grense, og det kan derfor være klokt å foreta en grundig vurdering av de grunnleggende prinsippene for denne typen screening, slik at man har noe å forholde seg til ved fremtidige spørsmål om utvidelser.

Hva er kunnskapsoppsummeringens moralske konsekvenser?

Kunnskapsoppsummeringen kan ha en rekke moralske konsekvenser:

- Kunnskapsgrunnlaget er for dårlig til at man etablerer screening slik at enkelte barn med alvorlig stoffskiftesykdom oppdages for sent.
- For å bedre beslutningsgrunnlaget gjennomføres en systematisk kunnskapsoppsummering. Det kan resultere i at barn som kunne vært reddet, dør eller blir skadet, men også at håndteringen av screeningprogrammet blir bedre for befolkningen som helhet.
- Det iverksettes screening som ledd i et større forskningsprosjekt, med følger som ovenfor.

Diskusjon

Mandatet for denne rapporten har vært å gjennomgå det som foreligger av systematisk oppsummert dokumentasjon om effekten av nyfødtscreening på 21 navngitte medfødte stoffskiftesykdommer. Vi har gjennomgått åtte systematiske oversikter. For kun fire (PKU, tyrosinemi, MCAD og CAH) av de 21 medfødte stoffskiftesykdømmene fant vi oppsummert dokumentasjon som vi kunne inkludere i rapporten.

HOVEDFUNNENE

Vi fant en begrenset mengde systematisk oppsummert dokumentasjon om effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer. Den dokumentasjonen som var tilgjengelig, ga oss begrenset med informasjon, både på grunn av manglende data om viktige endepunkter, og manglende detaljrikdom i informasjonen som ble presentert. I tillegg til at den tilgjengelige informasjonen var sparsommelig rapportert, var det til dels usikkerhet rundt hva som var målt og hvordan.

Kun for fire av de 21 aktuelle stoffskiftesykdømmene fant vi oppsummert dokumentasjon om testegenskaper eller om effekt av nyfødtscreening. Dokumentasjonen var dessuten av veldig lav kvalitet, noe som innebærer at det hersker stor grad av usikkerhet rundt gyldigheten av resultatene.

Kun for MCAD og CAH var det rapportert dødelighet i befolkningen som hadde fått nyfødtscreening, men resultatene er vanskelige å tolke i og med at tallmaterialet er sparsomt. Vi kan ikke se bort fra at tilfeldigheter ligger bak forskjellene som er observert. Forskjellene kan også skyldes forskjeller mellom befolkningene som ble sammenlignet: de som fikk nyfødtscreening og de som ikke ble screenet.

Livskvalitet til de screenede barna ble ikke rapportert i noen av de inkluderte oversiktene.

Noen egenskaper ved tester benyttet i nyfødtscreening av medfødte stoffskiftesykdommer var rapportert for PKU, tyrosinemi TH1, MCAD, og CAH. De inkluderte screeningstudiene hadde metodiske svakheter. Dette gjør at det er vanskelig å tolke

resultatene, i tillegg til at det er betydelige variasjoner i testgrenser og analysekombinasjoner som har blitt benyttet og som også påvirker testegenskapene.

At verken screening for PKU eller CH var grundig gjennomgått i noen av de systematiske oversiktene vi fant, var overraskende all den tid screening for disse tilstandene er veletablert, ukontroversiell praksis over hele den vestlige verden. Men nettopp det er muligens også forklaringen på at det ikke anses som en prioritert oppgave å gjennomgå kunnskapsgrunnlaget for disse tilstandene. US Preventive Services Task Force oppdaterer jevnlig sine anbefalinger om forebyggende tiltak for helsetjenesten. Til 2. utgave av deres manual fra 1996 ble det foretatt en vurdering av dokumentasjon med tanke på screening for PKU og CH. De sammenliknet data om prognosen for personer med PKU fra før og etter innføring av screening, og fant at forskjellen var så dramatisk at effekt av screening er å regne som veldokumentert. De viste blant annet til en litteraturgjennomgang fra 1953 hvor det ble rapportert at 85 % av pasientene hadde en IQ målt til under 40. Etter at screening ble innført er det anslått at 95 % av barna oppnår normal eller nær normal intelligens. Selv om effekten av screening for medfødt hypotyreose antakelig ikke er like dramatisk, konkluderte de på tilsvarende måten for denne tilstanden, basert på historiske sammenlikninger.

STYRKER OG SVAKHETER VED DENNE RAPPORTEN

Vårt mandat for denne rapporten var å gi en oversikt over tilgjengelig systematisk oppsummert dokumentasjon om effekten av nyfødtscreening for 21 medfødte stoffskiftesykdommer.

Vi fant sparsomt med systematisk oppsummert dokumentasjon om effekten av nyfødtscreening. Dette betyr ikke nødvendigvis at det ikke finnes studier som kan besvare spørsmålene i større grad enn vi har klart, men slike studier var ikke inkludert i de systematiske oversiktene vi fant.

Den største styrken og den største svakheten med denne rapporten er at det er en oversikt over eksisterende systematiske oversikter.

STYRKER OG SVAKHETER VED OVERSIKTER OVER OVERSIKTER

En oversikt over oversikter er best egnet der det eksisterer én eller flere tilgjengelige oppdaterte systematiske oversikter som kan besvare spørsmålene som stilles. Når så er tilfelle, vil man raskt kunne finne gode svar. En annen fordel med denne måten å få oversikt over litteraturen på, er at man på relativt kort tid får et overblikk over mengden med dokumentasjon som er tilgjengelig for et tema.

Det kan også være nyttig å avdekke at det *ikke* finnes oppsummert dokumentasjon som svarer på spørsmålene som stilles, når det er tilfelle.

En potensielt viktig ulempe ved både oversikter over oversikter og systematiske oversikter er at de raskt kan bli foreldete. På områder der det pågår intensiv forskning og utviklingsaktivitet er risikoen særlig stor for at ny viten kan endre konklusjoner som er basert på eldre forskningsresultater.

I januar 2007 ble resultatene publisert fra langtidsoppfølgingen (minst 4 år) av barn i Australia som var blitt screenet for MCAD sammenliknet med australske barn som ikke var screenet. Dette var for seint til at resultatene inngikk i noen av de systematiske oversiktene vi har innhentet. Den australske studien er sannsynligvis den beste dokumentasjonen som er tilgjengelig for øyeblikket med tanke på å vurdere effekten av nyfødtscreening for MCAD, ikke minst fordi det er den eneste store sammenliknende studien hvor barna er blitt fulgt over noe tid – så langt vi kjenner til. Resultatene tydet på en klar gevinst ved screening i form av at anslagsvis 1 av 10 barn med MCAD vil unngå tidlig død dersom et screeningprogram iverksettes. Men det ble ikke påvist noen forskjell mellom gruppene når det gjaldt kognitiv fungering. Alt i alt styrker disse resultatene troen på at screening for MCAD gir helsegevinst, selv om effekten var mindre enn det mange tidligere har antatt. Dersom disse tallene legges til grunn, innebærer de at screening vil redde livet til ett norsk barn med MCAD ca. hvert annet år, i gjennomsnitt.

I England ble det i februar 2007 besluttet å innføre screening for MCAD som del av den rutinemessige screeningen av nyfødte. Beslutningen ble begrunnet med at resultatene fra halvveis i forløpet av en stor pågående studie i Storbritannia skal ha vist at “newborn screening of all babies for MCADD would be both clinically effective and cost-effective.”⁽⁴⁰⁾. Resultatene fra studien vil dessverre ikke bli tilgjengelige for offentligheten før mot slutten av 2008 (Juliet Oerton, personlig meddelelse).

RAPPORTEN I RELASJON TIL ANNEN LITTERATUR

For 13 av de 21 medfødte stoffskiftesykdommene som ble vurdert i denne rapporten var den nyeste systematiske oversikten basert på et søk utført i 2002 (for 3 av de 21 var nyeste søk 1995 og én av tilstandene var ikke inkludert i noen systematisk oversikt). Det er med andre ord behov for nye systematiske oversikter, og/eller oppdateringer av tidligere systematiske oversikter.

Effekten av nyfødtscreening for den mest vanlige (eller minst sjeldne) av de aktuelle medfødte stoffskiftesykdommene, medfødt hypotyreose (CH), har ikke vært oppsummert i en systematisk oversikt de siste 10 årene.

Informasjon om nyfødtscreening for fire av de aktuelle medfødte stoffskiftesykdømmene (PKU, TH1, MCAD og CAH) ble oppsummert i systematiske oversikter publisert i 2007. Disse fire er blant de mest vanlige av de sjeldne medfødte stoffskiftesykdømmene vi har vurdert i denne rapporten. Resultatene fra studier av disse sykdommene ble oppsummert i systematiske oversikter av høy kvalitet, men dokumentasjonsgrunnlaget (informasjonen i studiene som inngikk i de systematiske oversiktene) er sparsomt og av veldig lav kvalitet.

Når det gjelder de 17 øvrige medfødte stoffskiftesykdømmene, vet vi at det publiseres mye om nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer. Hvor mange av disse publikasjonene som er screeningsstudier med bruk av referansetest og som måler effekten av nyfødtscreening med tanke på helsegevinst, vet vi ikke.

Sundhedsstyrelsen i Danmark utga i juli 2007 en rapport med redegjørelser og anbefalinger om nyfødtscreening⁽²³⁾. Sundhedsstyrelsen fant også at det fantes sparsomt med dokumentasjon om helseeffekten av nyfødtscreening. Der som blant annet skiller de to rapportene er at Sundhedsstyrelsen går lengre enn vi gjør, ved at de trekker konklusjoner og formulerer anbefalinger. Disse anbefalingene er basert på annen informasjon og flere faktorer, verdier og vurderinger i tillegg til den sparsommelige dokumentasjonen om effekten av screeningen. Vi har i vår rapport avgrenset oss til å belyse etiske vurderinger i tillegg til oppsummeringen av dokumentasjonen om helseeffekter. Det ligger ikke i Kunnskapssenterets mandat å komme med anbefalinger.

BRUK AV DENNE RAPPORTEN

Denne rapporten er tenkt benyttet av Sosial- og helsedirektoratet som del av bakgrunnsmateriale ved vurdering av utvidelse av nyfødtscreening i Norge. Som nevnt i innledningen til denne rapporten finnes det internasjonale kriterier som kan benyttes når det vurderes å innføre nye screeningstester. Denne rapporten gir informasjon om to av de ti kriteriene – rettere sagt: om mangelen på informasjon om disse kriteriene: testens egenskaper og eventuell effekt av behandlingstiltak. Det finnes tester, MS/MS og immunoassays, men tilgjengelig systematisk oppsummert dokumentasjon om egenskapene ved disse er sparsom. Når det gjelder forskningsresultater som kan si noe om hvorvidt screeningen kan forventes å føre til positive helseutfall, er materialet enda tynnere.

Tilgjengelig effektiv behandling er et viktig kriterium for ethvert screeningprogram. Vi har ikke gjennomgått dokumentasjonen som finnes med tanke på behandling for hver tilstand. Vi har lagt til grunn at effektive behandlingstiltak vil resultere i at barn som oppdages gjennom screeningprogram oppnår en målbar helsegevinst sammenliknet med barn som ikke screenes.

En gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget for de forskjellige behandlingsregimene kunne vært informativ, men befolkningsbaserte screeningstudier som måler hvordan det går med barna, er nødvendige for å kunne konkludere om effekten av nyfødtscreening.

Informasjon om kostnad/nyttevurderinger ville selvsagt vært nyttig for dem som skal ta beslutninger om nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer. Slike beregninger er avhengig av noenlunde valide effektestimater. I og med at vi i liten grad har kunnet kvantifisere de forventede effektene vil det være svært vanskelig å beregne forholdet mellom nytte og kostnader.

Konklusjon

Åtte systematiske oversikter av høy kvalitet inneholdt dokumentasjon om nyfødtscreening for de 21 aktuelle medfødte stoffskiftesykdommene.

Kun for fire av de medfødte stoffskiftesykdommene, PKU, TH1, MCAD og CAH, fant vi oppsummert dokumentasjon om testegenskaper eller effekten av nyfødtscreening. Dokumentasjonen var sparsom og av veldig lav kvalitet.

For 17 av de medfødte stoffskiftesykdommene fant vi ikke oppsummert dokumentasjon, verken med hensyn på testegenskaper eller effekt av screening.

Vi vet ikke hva effekten av nyfødtscreening for medfødte stoffskiftesykdommer kan forventes å bli.

Behov for videre forskning

Allerede for ti år siden ble behovet for randomiserte kontrollerte studier av nyfødt screening for metabolske sykdommer påpekt⁽⁴¹⁾, men ingen slike studier har vært utført – som vi kjenner til. Etter som tiden har gått, har mange vestlige land valgt å innføre screening for et varierende utvalg av tilstander uten å forlange grundig dokumentasjon for effekt på forhånd. Det kan bety at løpet i praksis er kjørt med tanke på å få sikre svar vedrørende helsegevinst (og eventuelt kost-nytte beregninger) for slike screeningprogram.

Selv om ingen har klart å stable på beina randomiserte forsøk har det vært gjennomført en liten håndfull ikke-randomisert sammenliknende studier, men disse har stort sett hatt kort oppfølgingstid og vært beheftet med metodologiske svakheter som gjør det vanskelig å trekke sikre slutninger om effekten av screening.

Behovet for gode studier som kan gi et gyldig datagrunnlag for å vurdere effekter og mulige uheldige virkninger av nyfødtsscreening, er mangelvare. Når det iverksettes nye screeningprogrammer, bør dette gjøres på en måte som muliggjør grundig effektevaluering. Det beste forskningsdesignet som er praktisk gjennomførbart, er antakelig kontrollerte før-og-etter-studier, som innebærer at resultatene i en befolkning før og etter screening sammenliknes med resultatene fra samme tidsperiode i en befolkning der det ikke innføres screening, eventuelt der screening har pågått hele perioden. En forutsetning for å få til dette er at det finnes solide data for perioden før screening innføres.

Takk

Vi ønsker å takke Kristian S Bjerve, Claire Glenton, Arvid Heiberg, Gunnar Houge, Bengt Frode Kase, Bent Nørgaard-Pedersen, Rolf D. Pettersen, Sissel Rogne, Ingvil Sæterdal, Terje Rootwelt og Berit Woldseth for nyttige tilbakemeldinger.

Vi ønsker å takke Runar Eggen for hjelp til evaluering og dobbeltsjekk av dataekstraksjon fra AETMIS 2007⁽¹⁰⁾.

Referanser

1. European Commission on Public Health, http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm
2. Pettersen 2007, Pediatrisk Forskningsinstitutt, Rikshospitalet.
3. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Neonatal screening of in-born errors of metabolism using tandem mass spectrometer. 2003
4. Banta-Wright SA, Steiner RD. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *J Perinat Neonat Nurs* 2004; 18: 41-58.
5. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public health papers no. 34. Geneva: World Health organisation. 1968
6. Pollitt RJ. Introducing new screens: Why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 423-9.
7. Green, J. M., Hewison, J., Bekker, H. L., Bryant, L. D., and Cuckle, H. S. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33).
8. Hewlett 2006
9. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England).* 2004;8:iii-121
10. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS). Neonatal blood screening using tandem mass spectrometry - non-systematic review. March 2007
11. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2007; 67: 284-91.
12. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani H, Mensinkai S, Dooley K. Clinical and cost-effectiveness of screening newborns for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2006;14.
13. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani H, Mensinkai S, Dooley K. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry: clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2006;73.
14. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genetics in Medicine.* 2006;8:205-12.

15. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2006;22:321-6.
16. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7).
17. Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F *et al*. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess (Winchester, England)*. 1997;1(11).
18. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International Journal of Health Technology Assessment* 2005; 21(3):312-18.
19. Hofmann B. On value-judgments and ethics in health technology assessment. *Poises & praxis: International J Health Technol Assess Ethics Science* 2005;3: 277-95.
20. Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn status identified by routine blood spot screening. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art.: No.: CD003859. DOI: 10.1002/14651858. CD003859.pub2.
21. Campbell E, Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet* 2003;120A(2):209-14.
22. Kwon C and Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(7):714-8
23. Sundhedsstyrelsen (Juli 2007): Rapport fra en arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen: Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte, Principper, erfaringer, anbefalinger. 2007.
http://www.sst.dk/upload/forebyggelse/cff/boern/neonatalscreening_del1.pdf og
http://www.sst.dk/upload/forebyggelse/cff/boern/neonatalscreening_del2.pdf
24. Pollitt RJ. Introducing new screens: Why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 423-9.
25. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.
26. Danmarks Etiske Råds høringssvar vedr. Sundhedsstyrelsens rapport fra en arbejdsgruppe om Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte.
<http://www.etiskraad.dk/sw14731.asp> 29. august 2007.
27. St. meld. nr. 14 (2001-2002) Evaluering av lov om medisinsk bruk av bioteknologi.
<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/20012002/Stmeld-nr-14-2001-2002-.html?id=195453>
28. Hermerén G. Neonatal screening: ethical aspects. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(432):99-103.

29. Dhanda RK, Reilly PR. Legal and ethical issues of newborn screening. *Pediatr Ann* 2003;32(8):540-6.
30. Wildeman S, Downie J. Genetic and metabolic screening of newborns: Must health care providers seek explicit parental consent? *Health Law J* 2001;9:61-111.
31. Sewell AC, Gebhardt B, Herwig J, Rauterberg EW. Acceptance of extended newborn screening: The problem of parental non-compliance. *Eur J Pediatr* 2004;163(12):755-6.
32. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, Von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, et al. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med* 2002;34(2):127-31.
33. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 677-82.
34. Bioteknologiloven §5-7
35. FOR 2007-06-29 nr 742: Forskrift om genetisk masseundersøkelse i recommendation No R(94)11 of the Committee of Ministers to member states on screening as a tool of preventive medicine (adopted by the Committee of Ministers on 10 October 1994, at the 518th meeting of the Ministers' Deputies):
[http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Recommendations/Rec\(1994\)11.asp](http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Recommendations/Rec(1994)11.asp)
36. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inher Metab Dis*. 2006 Apr-Jun;29(2-3):390-6
37. Matern D. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Endocrinologist* 2002; 12: 50-7.
38. Kerruish NJ and Robertson SP. Newborn screening: New developments, new dilemmas. *J Med Ethics* 2005;31(7):393-8
39. Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr*. 2003 Dec;162 Suppl 1:S62-6. Epub 2003 Nov 14
40. <http://www.library.nhs.uk/screening/ViewResource.aspx?resID=57173&tabID=288&catID=1376>
41. Dezateux C. Evaluating newborn screening programmes based on dried blood spots: future challenges. *Br Med Bull*. 1998;54(4):877-90.
42. SMKHS (Små- och mindre kjända handikappgrupper i Sverige) hjemmesider (juli-august 2007): <http://www.sos.se/smkh/>
43. CSH, <http://www.csh.dk> (Center for små handicapgrupper).
44. Notatet fra Rikshospitalet adressert til SHdir av 26. juni 2006
45. CMMS, Centrum för medfödda metabola sjukdomar
http://www.karolinska.se/templates/DivisionStart_44495.aspx?epslanguage=SV
46. SSI, Statens serum institutt i Danmark, <http://www.ssi.dk/>
47. Labor, LABOR, Becker, Olgemöller und Kollegen, München, <http://www.labor-bo.de/>

48. SMKH, <http://www.sos.se/smkh/> (Små- och mindre kjända handikappgrupper i Sverige)
49. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108:972-82.
50. SSF, SSF - Senter for sjeldne funksjonshemninger, <http://www.frambu.no/>
51. MUN-H-Center, <http://www8.vgregion.se/mun-h-center/index2.html>
52. http://www.nnsp.ie/disorders_tested/disorders_tested_03.html
53. <http://www.lastenendokrinologit.net/potilaille/hypo1.html>;
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_haku=Kilpirauhasen%20sairaudet&p_artikkeli=dlk00667&p_teos=dlk; Marjukka Mäkelä, pers. communication
54. <http://www.jordemodernordjylland.rn.dk/For+borgere/Barsel/Barnet.htm>
55. <http://www.isns-neoscreening.org/pdf/Europeanscreening2003overview2.PDF>
56. <http://www.isns-neoscreening.org/pdf/Europeanscreening2003overview2.PDF>
57. <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol16/n2/pdf/36-39.pdf>
58. http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/le-depistage-neonatal_paris.php?page=print; <http://www.orpha.net/static/FR/>
59. http://www.afdphe.asso.fr/ewb_pages/h/hyperplasie-surrenales-explications.php
60. <http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk/>
61. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1840128>
62. http://www.nnsp.ie/disorders_tested/disorders_tested_03.html
63. http://www.cbc.ca/news/background/health/newborn_screen.html
64. <http://www.savebabiescanada.org/Province.htm>
65. <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf>
66. Autti-Ramo I, Laajalahti L, Koskinen H, Sintonen H, Makela M. Screening for rare metabolic disease in newborn infants. *Helsinki: Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA)* 2004;103.
67. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R *et al.* Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta paediatrica* 2005;94(8):1126-36.
68. Cipriano LE, Rugar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: Results from a decision-analytic model. *Value in Health* 2007; 2: 83-97.
69. Ferrante D, Garcia MS, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A. Efficacy of expanded newborn screening in postnatal testing. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2005(48).

70. Feuchtbaum L, Cunningham G. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatr* 2006;117:S280-S286.
71. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006;29:76-85.
72. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsoume D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2005;41(11):575-9.
73. Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin newborn screening panel. *Journal of Pediatrics* 2002;141(4):524-31.
74. Kaye CI, and the Committee on Genetics. Introduction to the newborn screening fact sheet. *Am Academy pediatrics* 2006;118: 1304-12.
75. Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, Goodman SI, Koeller DM, Muller E, Naughten ER, Neumaier-Probst E, Okun JG, Kyllerman M, Surtees RA, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inher Metab Dis*. 2007;30(1):5-22.
76. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometer. 2003
77. Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inher Metab Dis*. 2006;29: 370-7.
78. Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ, Marquardt I, Korenke GC, Das AM. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab*. 2005;85: 108-14.
79. Schulze S, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffman GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatr* 2003;111: 1399-1406.
80. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM *et al*. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *Journal of Public Health Medicine*. 1998;20: 331-43.
81. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani HZ, Mensinkai S, Dooley K. Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry* 2007;40:235-4.
82. Venditti LN, Venditti CP, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM, Glick H *et al*. Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2003;112: 1005-15.
83. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *NEJM* 2003;348: 2304-2312.
84. Wilcken B. Recent advances in newborn screening. *J Inher Metab Dis*. 2007;30: 129-33.

85. Zabransky S. Newborn screening for endocrine and metabolic diseases in Europe 2000 (Euroscreening). *Screening Journal* 2000;2: 1-14.
86. GRADE Working Group; Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, **Vist GE**, Williams JW Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun19; 328 (7454); 1490.

Vedlegg

VEDLEGG 1: TILLEGGSINFORMASJON OM DE MEDFØDTE STOFFSKIFTESYKDOMMENE

Føllings sykdom eller Fenylketonuri (PKU): screenes rutinemessig for i dag i Norge

I Norge forekommer PKU hos en av 13.000 nyfødte, det vil si at fødes ca. 4 barn årlig²³. Det finnes nesten 200 personer med PKU i Norge. Hyppigheten er ett PKU-barn født ca. hver 3. måned i Norge. I Sverige fødes det ca. 5 barn med PKU i året, d.v.s.ett PKU-barn per 20.000 fødsler⁽⁴²⁾ og i Danmark fødes det 6-8 barn med PKU i året⁽⁴³⁾, d.v.s ett PKU barn per ca. 10.000 fødsler.

Medfødt primær hypotyreose (CH): screenes rutinemessig for i dag i Norge

17 nye tilfeller per år, d.v.s. ett CH-barn per 3200 fødsler⁽⁴⁴⁾. I Sverige er tilsvarende tall ett CH-barn per 3000 fødsler og ca. 33 CH-barn født per år⁽⁴⁵⁾ og i Danmark er hyppigheten av kongenitt hypotyreose ca. 1 av 3400 fødsler, svarende til at det årlig fødes 20 barn med sykdommen⁽⁴⁶⁾. Hyppigheten er ett CH-barn født ca. hver 3.- 4. uke i Norge.

Maple Syrup Urine Disease (MSUD): screenes ikke for i dag i Norge

I Danmark og Sverige har til sammen ca. 10 personer fått diagnosen de siste 25 årene²³. Tatt i betraktning antall innbyggere i de ulike landene (9 mill. i Sverige, 5,3 mill. i Danmark og 4,4 mill. i Norge) kan det da ha vært ca. 3 tilfeller de siste 25 årene i Norge. Hyppigheten er da kanskje ett MSUD-barn født hvert 8. – 9. år i Norge. Total antall tilfeller i dag i Danmark er 1⁽⁴³⁾. I Norge vet vi om fire personer som har MSUD⁽²³⁾. (Tyske tall viser en hyppighet på ca. 1:140.000⁽⁴⁷⁾).

Tyrosinemi 1 og 2 (TYR1 og TYR2): screenes ikke for i dag i Norge

Tyrosinemi type 1: I Sverige blir det født ett barn per 100.000 fødsler (antall fødsler per år i Sverige er ca. 100.000) med tyrosinemi type 1 og ca. ett tilfelle per år oppdages⁽⁴⁸⁾. Hvis en går ut i fra at forekomsten er ca. den samme i Norge som i Sverige blir det født ett tyrosinemi type 1-barn per 100.000 fødsler. Hyppigheten er ett tyrosinemi type 1-barn født hvert 1.-2. år i Norge. Antall tilfeller totalt i Danmark er 4⁽⁴³⁾. Rikshospitalet opplyser at Norge har 33 tilfeller.

Tyrosinemi type 2 (sekundært screeningsmål): Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Tyrosinemi type 2 rammer færre enn ett barn per 250.000 fødsler i USA⁽⁴⁹⁾. Hvis hyppigheten er tilsvarende i Norge som i USA, blir det født færre enn ett tyrosinemi type 2-barn hvert 4. - 5. år. Det er diagnostisert 2 personer med sykdommen i Danmark⁽⁴³⁾. 1-2 personer kan da kanskje antas å ha blitt diagnostisert i Norge.

Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri - HCU): screenes ikke for i dag i Norge: I Sverige fødes det ett homocystinuri-barn per 200.000 fødsler, men det er usikkert hvor mange som har det i Sverige i dag. Antall nye tilfeller i året i Danmark er < 1 og totalt antall tilfeller i Danmark er 5. Hvis en regner med tilsvarende i Norge som i de andre skandinaviske land blir det da kanskje ett tilfelle per 200.000 fødsler i Norge, altså ett homocystinuri-barn født hvert 3. - 4. år og ca. 4 har sykdommen i dag. (Tyske tall viser en hyppighet på ca. 1:280.000⁽⁴⁷⁾).

Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi - PA): screenes ikke for i dag i Norge: Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Tyske tall viser en insidens på 1:110.000⁽⁴⁷⁾. Antall nye tilfeller per år i Danmark er 2 og totalt antall tilfeller i Danmark er 3⁽⁴³⁾. Hvis en går ut fra disse tallene blir da i Norge født 1-2 barn per år eller ett propionsyreemi-barn født ca. hver 6.- 7 måned. Rikshospitalet kjenner til 6 barn som har sykdommen i Norge i dag (ref. fagfelleevalueringen – Rootwelt, Woldseth, Heiberg)

Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (metylmalonsyreemi - MMA) – inkl. cobalamindefekt A, B, C: screenes ikke for i dag i Norge: Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Antall nye tilfeller per år i Danmark er 2 og totalt antall tilfeller i Danmark er 10⁽⁴³⁾. Hvis en går ut fra disse tallene blir det da i Norge tilsvarende 1-2 barn født per år eller ett metylmalonsyreemi-barn født ca. hver 6.- 7. måned og 8-9 har kanskje sykdommen i dag i Norge.

Multipel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt - BIOT): screenes ikke for i dag i Norge I Sverige blir det født 1-2 multipel carboxylasedefekt-barn per år⁽⁴⁵⁾. Antall nye tilfeller i året i Danmark er 1 og totalt antall tilfeller i Danmark er 20⁽⁴³⁾. Hvis en går ut fra tallene fra de andre skandinaviske land blir da ett multipel carboxylasedefekt-barn født per år og kanskje 17-18 stk. har sykdommen i Norge i dag. (Tyske tall viser en hyppighet på 1:86.000⁽⁴⁷⁾).

Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri/ glutarsyreemi type 1) (GA1): screenes ikke for i dag i Norge: Man vet ikke sikkert hvor vanlig sykdommen er i Sverige, men det antas at det fødes ett barn av 30 000 med glutarsyreuri i Sverige og i Norge^(42, 50). I Norge blir da ca.1-2 barn født per år eller ett GA1-barn født ca. hver 6.-7.måned. I Sverige, Norge, Danmark og Finland har sykdommen blitt diagnostisert hos sammenlagt ett 30-talls personer. Det finnes sannsynlig-

vis ett "mørkertal" av enten symptomfrie eller syke personer med funksjons-hemminger som ikke har fått sykdommen diagnostisert⁽⁴²⁾. I Norge er det registrert per 2007 rundt 10 pasienter med sykdommen⁽²³⁾. (Tyske tall viser en hyppighet der på 1:86.000⁽⁴⁷⁾).

3-OH-methylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG-CoA lyasedefekt - HMG): screenes ikke for i dag i Norge: Denne tilstanden er det blitt rapportert færre enn 100 tilfeller av på verdensbasis⁽⁴⁹⁾. Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. En tysk studie viser til ett tilfelle av 1.118.000 fødsler⁽⁴⁷⁾. Ut i fra dette kan en kanskje regne med ett HMG-CoA lyasedefekt barn født ca. hvert 20. år i Norge.

3-methylcrotonyl-CoA carboxylase 1- defekt (3-MCC): screenes ikke for i dag i Norge: Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. En tysk studie viser til en insidens på 1:112.000⁽⁴⁷⁾. I Danmark blir det født færre enn to 3-MCC-barn per år og totalt antall tilfeller i Danmark er 5⁽⁴³⁾. Hvis en går ut i fra tallene i Danmark, kan en kanskje regne med ett til to 3-MCC-barn født i året i Norge og at det er 4-5 tilfeller av sykdommen.

3/beta-ketothiolasedefekt (BKT): screenes ikke for i dag i Norge

Det er rapportert om 50-60 tilfeller i verden⁽⁴⁹⁾. Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. I følge en tysk studie er forekomsten 1:1.118.000⁽⁴⁷⁾. Hvis en skal gå ut i fra dette tallet kan en kanskje regne med ett beta-ketothiolasedefekt-barn ca. hvert 20. år. Rikshospitalet kjenner til 3 tilfeller i Norge (ref. fagfelleevalueringen – Rootwelt, Woldseth, Heiberg)

Isovaleriansyreemi (IVA): screenes ikke for i dag i Norge

Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Tyske tall viser en forekomst på ca. 1:90.000⁽⁴⁷⁾. I Danmark blir det født ett isovalerian-barn i året og totalt antall tilfeller i Danmark er 2⁽⁴³⁾. I Norge kan en da kanskje regne med ett isovalerian-barn hvert år til hvert 2. år og at det sannsynligvis finnes 1-2 tilfeller av sykdommen.

Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt (MCAD): screenes ikke for i dag i Norge: En HTA rapport opplyser om en insidens på 1:70.000 i nord-vest europeiske land⁽⁹⁾. Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Antall nye tilfeller i Danmark i året er 2 og totalt er antallet i Danmark 10 tilfeller⁽⁴³⁾. I Norge kan en da kanskje regne med at 1-2 MCAD-barn fødes per år og at 8-9 personer har sykdommen i Norge i dag. (I følge den tyske studien er insidensen der ca. 1:10.000⁽⁴⁷⁾).

Very long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt (VLCAD): screenes ikke for i dag i Norge: Insidensen ligger mellom 1:40.000 og 1:120.000 på verdensba-

sis. I Tyskland er insidensen ca. 1:125.000⁽⁴⁷⁾. Hvis en går ut fra disse tallene, kan en regne med at kanskje ett VLCAD-barn fødes hvert 2. år i Norge. Det opplyses ikke noe om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. I Danmark er insidensen ukjent⁽⁴⁶⁾. På verdensplan er diagnostisert over 50 tilfeller og i Danmark ett tilfelle. Rikshospitalet kjenner til 5 tilfeller i Norge (fagfellevedringen- Rootwelt, Woldseth, Heiberg)

Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt (LCHAD): screenes ikke for i dag i Norge: På verdensbasis er insidensen av LCHAD er ukjent (ukjent også i USA). Et estimat basert på den finske befolkningen antyder at ett LCHAD-barn blir født per 65.000 fødsler⁽⁴⁹⁾. I USA er insidensen sannsynligvis mye lavere. Tyskland er insidensen ca. 1:220.000⁽⁴⁷⁾. I 2004 kjente man til 13 tilfeller i Sverige⁽⁵¹⁾. Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. I Danmark er insidensen trolig i størrelsesorden 1:40.000⁽⁴⁶⁾. På verdensplan er det beskrevet omkring 100 pasienter og i Danmark 3 pasienter. Hvis en går ut fra disse tallene, kan en regne med at kanskje 1-2 LCHAD-barn fødes per år i Norge.

Multippel acyl-CoA dehydrogenasedefekt (MAD eller glutarsyreuri, type 2 – GA 2): screenes ikke for i dag i Norge. GA2 er en veldig sjelden tilstand⁽⁴⁹⁾. I følge NIH⁽⁴⁹⁾ er den eksakte insidensen på verdensbasis ukjent. Den er blitt rapportert blant ulike etniske grupper, men hvilke etniske grupper opplyses det ikke om. I Tyskland viser tall fra Labor⁽⁴⁷⁾ en forekomst på 1:370.000. Det opplyses ikke om insidens av GA2 i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Hvis en går ut fra de tyske tallene blir det i Norge kanskje født ett GA2-barn ca. hvert 6. år.

Carnitin transporterdefekt (CTD): screenes ikke for i dag i Norge. På verdensbasis er insidensen av carnitin transporterdefekt (primær carnitindefekt) 1 av 100.000 nyfødte⁽⁴⁹⁾ (i Japan forekommer det dobbelt så hyppig). Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Tall fra Tyskland viser en hyppighet på ca. 1:300.000. Hvis en skal gå ut i fra forekomsten der blir det kanskje født ett carnitin transporterdefekt-barn ca. hvert 5. år i Norge.

Carnitin palmityltransferasedefekt I og II (CPT I og II): screenes ikke for i dag i Norge *CPT I:* I følge NIH⁽⁴⁹⁾ er denne tilstanden sjelden og det opplyses ikke om hyppighet. Færre enn 50 individer er blitt identifisert med denne sykdommen. Den samme kilden opplyser at muligens CPT I forekommer hyppigere blant hutteritter i Nord-USA og i Canada og blant inuitter i Nord-Canada, Alaska og Grønland. Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Tall fra studien i Tyskland viser en hyppighet på ca. 1:1.118.000. Hvis en skal gå ut i fra det, blir det kanskje født ett CPT I-barn ca. hvert 20. år i Norge.

CPT II: I følge NIH⁽⁴⁹⁾ er denne tilstanden også sjelden, men det opplyses ikke om hyppighet. Det opplyses ikke om insidens av sykdommen i Danmark, Sverige eller Norge i noen av de oppsøkte kildene. Tall fra Tyskland viser en insidens på 1:1.118.000. Hvis en skal gå ut i fra det, blir det kanskje født ett CPT II-barn ca. hvert 20. år i Norge.

Carnitin acylcarnitin translokasedefekt (CACT): screenes ikke for i dag i Norge. I følge NIH⁽⁴⁹⁾ er denne tilstanden veldig sjelden og opplyser om 30 bekrefte tilfeller. Tyske tall viser en forekomst på 1:1.118.000. Hvis en skal gå ut i fra det, blir det kanskje født ett CACT-barn ca. hvert 20. år i Norge.

Kongenitt adrenal hyperplasi (CAH) eller adrenogenitalt syndrom (AGS) screenes ikke for i dag i Norge: I Norge fødes det rundt 6-7 barn med CAH i året. Altså ca. hver 2. måned blir det født ett CAH-barn. Insidensen i Norge er da rundt 1:10.000. I Sverige er forekomsten den samme⁽⁴²⁾. Antall nye tilfeller i Danmark per år er 12 (insidensen blir da ca. 1:5.500) og totalt har Danmark 150 tilfeller⁴³. Tyske tall viser en insidens på 1:10.800⁽⁴⁷⁾.

Generell bakgrunn om de medfødte stoffskiftesykdømmene

Informasjonen i tabell 2 er hentet fra:

- Thomason, *et al.* (1998): A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *Journal of Public Health Medicine*, 20:331-343
- SMKHS (Små- og mindre kjända handikappgrupper i Sverige) hjemmesider (juli-august 2007): <http://www.sos.se/smkh/>
- Notatet fra Rikshospitalet adressert til SHdir av 26. juni 2006
- Informasjon fra Terje Rootwelt og Berit Woldseth (e-post fra juli-august 2007)
- Pollitt *et al.* (1997): Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technology Assessment*; Vol. 1: No. 7
- Pandor *et al.* (2004): Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment*; Vol. 8: No. 12
- Sundhedsstyrelsen (Juli 2007): Rapport fra en arbeidsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen: Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte, *Prinsipper, erfaringer, anbefalinger*
- NIH (juli-august 2007): <http://ghr.nlm.nih.gov/>.

Screeningsprogram i andre land

Tabell over screeningsprogrammene i andre land:

Land	CH	PKU	CAH	BKT	LHCAD	VLCAD	MCAD	GA1	PA	IVA	MMA	3MCC	CPTI/II/ CACT og CTD	MADD/ GA2	TYR1	HMG	HCU	MSUD	BIOT (MCD)
Norge	x	x																	
Sverige	x	x	x																x
Danmark (1)	x	x																	
Finland (5)	x	x(e)																	
Tyskland (2)	x	x	x				x												x
Island	x	x																	
Østerrike (4)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
England	x	x					x (a)												
Irland	x	x															x	x	
Nederland (3)	x	x	x		x		x	x		x		x			x	x	x	x	x
Polen (4)	x	x			x	x	x			x			x		x			x	
Belgia (4)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	x
Frankrike	x	x	x																
Sveits	x	x	x																x
Spania (4)	x	x			x	x	x	x		x			x					x	
USA (6)	x	x	x	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (f)	x (b)
Canada	x	x	x (d)				x (c)								x (d)		x (d)	x (d)	x (d)

(1) Nylig (juli 2007) har Sundhedsstyrelsen anbefalt utvidelse av screeningprogrammet i Danmark med følgende sykdommer som primært screeningsmål PKU, MSUD, MCADD, LCHADD/TFP, VLCADD, GA1, ASL, MCD, MMA, PA, CTD, BIOT, CH. Betinget anbefaling som primært screeningsmål: TYR (anbefaling betinget af, at falskpositivrate kan minimeres ved tandem-MS for succinylacetone) og CAH (anbefaling betinget av at falskpositivrate kan ytterligere nedbringes med second-tier analyse (tandem-MS)) ⁽²³⁾

(2) det er foreslått utvidelse av screeningen med flere sykdommer, slik at programmet vil bestå av: CH, CAH, BIOT, PKU, GAL, MSUD, IVA, GA1, CPT1 og 2, CACT, VLCAD, LHCAD, MCAD⁽⁶⁾

(3) Venter på referanse fra Pettersen

(4) ref Bodamer et al 2007

(5) I Finland er en utvidelse av nyfødtscreeningen blitt vurdert både mht til helseeffekt og økonomiske konsekvenser og som følge av denne rapporten ble det bestemt ikke å utvide nyfødtscreeningen

(6) <http://www.marchofdimes.com/peristats/tlanding.aspx?reg=99&top=12&lev=0&slev=1>

x (a) pågående uttesting av screening i enkelte regioner

x (b) noen stater kun til en selektert del av befolkningen

x (c) nesten alle provinsene

x (d) i underkant av halvparten av provinsene

x (e) bare de som ikke er av finsk avstamning

x (f) Gjelder følgende stater: Alaska, Colorado, Delaware, the District of Columbia, Florida, Hawaii, Iowa, Louisiana, Maryland, Minnesota, Mississippi, New Mexico, New York, Rhode Island, Virginia, and Wyoming.

Referanser brukt til bakgrunnen og andre nyttige lenker:

<http://avd.rikshospitalet.no/files/nyfscreen/Medfødt%20hypotyreose.pdf>

<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=80277&subid=0> (doktoravhandling: Ørbæk)

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/112587981/PDFSTART> (Scott)

<http://ssss.oslonett.no/> (SSD, Senter for sjeldne diagnoser, Rikshospitalet)

<http://www.sos.se/smkh/> (Små- og mindre kjända handikappgrupper i Sverige)

<http://www.csh.dk> (Center for små handicapgrupper)

<http://www.orpha.net/> (om sjeldne sykdommer og diagnoser)

<http://www.ssi.dk/> (Statens serum institutt i Danmark)

<http://ghr.nlm.nih.gov/> (oversikt i USA)

<http://www.frambu.no/> (SSF - Senter for sjeldne funksjonshemninger)

<http://www8.vgregion.se/mun-h-center/index2.html>

<http://www.labor-bo.de/> (LABOR, Becker, Olgemöller und Kollegen, München)

<ftp://ftp.hrsa.gov/mchb/genetics/screeningdraftforcomment.pdf> (HRSA rapport)

http://www.karolinska.se/templates/DivisionStart_44495.aspx?epslanguage=SV

(Centrum för medfödda metabola sjukdomar - CMMS)

www.rarediseases.org/ (NORD: om sjeldne sykdommer/ diagnoser i USA)

www.rarelink.no/ (om sjeldne sykdommer/ diagnoser i Skandinavia)

<http://www.savebabies.org/diseasedescriptions> (Canada)

<http://www.scb.se/> (tilsvarende SSB i Sverige)

<http://www.statistikbanken.dk/> (tilsvarende SSB i Danmark)

<http://www.nito.no/dm/public/78930.pdf> ved Jens V. Jørgensen

http://www.nnsp.ie/disorders_tested/disorders_tested_03.html

<http://www.swedishorphan.com/templates/SWORP/StartPage.asp?id=2605>

Screeningprogrammene i andre land:

Sykdommene som inngår i nyfødtscreeningen varierer mellom de forskjellige land. I Norge screenes de nyfødte rutinemessig (3. levedøgn) for CH (1:3200) og PKU (1:13000).

I Sverige screenes de nyfødte rutinemessig (3. levedøgn) for CH (1:3000), PKU (1:20000), galaktosemi (GAL) (1:80000), CAH (1:10000) og multipel carboxylase-defekt (biotinidasdefekt (BIOT) / biotinidasbrist, 1:70000). På verdensbasis er insidensen for GAL 1:60000⁽⁵²⁾. Insidensen av BIOT i Norge er trolig rundt 1:60000 (CSH).

I Finland screenes det for CH (1:3500). PKU er veldig sjeldent i Finland (<1:100000) og testes derfor ikke⁽⁵³⁾.

I Danmark i dag screenes de nyfødte rutinemessig (4/5-10 dager etter fødsel) for CH (1:3400), PKU (1:10000)⁽⁵⁴⁾, SSI. Siden 1. feb. 2002 frem til 1. februar 2005 kunne en frivillig la sitt barn testes for 19 andre metabolske sykdommer (SSI).

På Island i dag screenes det for CH og PKU⁽⁵⁵⁾.

I Sveits i dag screenes det for CH, PKU, CAH, BIOT og GAL og (<http://www.isns-neoscreening.org/pdf/Europeanscreening2003overview2.PDF> ⁽⁵⁶⁾ og <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol16/n2/pdf/36-39.pdf> ⁽⁵⁷⁾).

I Frankrike i dag screenes det for CH (1:3500), PKU (1:17000) og CAH (1:16000)^(58, 59).

I England i dag screenes det for CH (1:4000) og PKU (1:9000), i tillegg kjører de en pilotstudie for screening av MCADD (1:25000) i deler av landet som varer frem til april 2009^(60, 61).

I Irland i dag screenes det for CH (1:3500), PKU (1:4500), HCU (1:65000), MSUD (1:125000) og GAL (1:19000)⁽⁶²⁾.

I Canada screenes det i dag for CH, PKU og nesten alle provinsene tester eller planlegger å teste for MCADD. I underkant av halvparten av provinsene tester også for CAH, GAL, BIOT, TYR1 og HCU⁽⁶³⁾. Provinsene Ontario og Saskatchewan planlegger en utvidelse av screeningen med h.h.v. 19 og 26 genetiske og metabolske sykdommer⁽⁶⁴⁾.

I USA i dag screenes det for CH (1:3500), GAL (1:30000) og CAH (1:15000) i alle statene og for BIOT (1:60000) i nesten alle statene (enkelte stater tilbyr BIOT-test til en selektert del av befolkningen)⁽⁶⁵⁾. Insidensen av GAL i Norge er mellom 1:30000 og 1:60000 (CSH). I tillegg screenes det for 29 'core newborn screening' tilstander i følgende stater: Alaska, Colorado, Delaware, the District of Columbia, Florida, Hawaii, Iowa, Louisiana, Maryland, Minnesota, Mississippi, New Mexico, New York, Rhode Island, Virginia, and Wyoming.

Ref: Fagfelle vurderingen v/ Pettersen og

<http://www.marchofdimes.com/peristats/tlanding.aspx?reg=99&top=12&lev=0&sl ev=1>

VEDLEGG 2: SØKESTRATEGIER

MEDLINE Ovid (Generell strategi)

1. neonatal screening/
2. (neonat\$ adj2 screen\$).tw.
3. (newborn\$ adj2 screen\$).tw.
4. mass screening/
5. exp infant, newborn/
6. 4 and 5
7. or/1-3,6
8. exp metabolism, inborn errors/
9. (inborn adj2 error\$).tw.
10. or/8-9
11. 7 and 10
12. limit 11 to "reviews (specificity)"

MEDLINE Ovid (Diagnoser)

1. maple syrup urine disease/
2. maple syrup urine disease.tw.
3. msud.tw.
4. branched chain ketoaciduria.tw.
5. keto acid decarboxylase deficien\$.tw.
6. or/1-5
7. tyrosinemias/
8. tyrosinemi\$.tw.
9. tyrosinaemi\$.tw.
10. ((fumarylacetoacetase or fah) adj2 deficien\$).tw.
11. or/7-10
12. Cystathionine beta-Synthase/
13. homocystinuria/
14. homocystinuria.tw.
15. hypermethioninaemia.tw.
16. hypermethioninemia.tw.
17. ((cystathionine or cbs) adj2 deficien\$).tw.
18. serine sulfhydrase.tw.
19. beta thionase.tw.
20. cystathionine synthetase.tw.

21. or/12-20
22. Multiple Carboxylase Deficiency/
23. multiple carboxylase deficiency.tw.
24. propionic acidemia.tw.
25. propionic acidaemia.tw.
26. propionic aciduria.tw.
27. propionyl coa carboxylase deficien\$.tw.
28. pa deficien\$.tw.
29. or/22-28
30. Methylmalonyl-CoA Mutase/df
31. methylmalonyl coa mutase.tw.
32. methylmalonic acidemia.tw.
33. methylmalonic acidaemia.tw.
34. methylmalonic aciduria.tw.
35. methylmalonicaciduria.tw.
36. mcm deficien\$.tw.
37. or/30-36
38. Glutaryl-CoA Dehydrogenase/df
39. glutaryl coa dehydrogenase.tw.
40. glutaryl coa.af.
41. glutaricaciduria.af.
42. gcdh.af.
43. ga 1.af.
44. glutaric aciduria.af.
45. glutaric acidemia.af.
46. glutaric acidaemia.af.
47. or/38-46
48. hydroxymethylglutaryl coa synthase.tw.
49. hydroxymethylglutaryl coa lyase.tw.
50. 3 hydroxy 3 methylglutaryl coa lyase deficien\$.tw.
51. (hmg adj2 lyase deficien\$.tw.
52. hydroxymethylglutaricaciduria.tw.
53. (hydroxy adj2 methyl adj2 glutaric adj2 aciduria).tw.
54. hydroxymethylglutaryl-coa synthase/df
55. 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme lyase deficien\$.tw.
56. (hmg adj2 coenzyme adj2 deficien\$.tw.
57. (hmg adj2 coa adj2 deficien\$.tw.
58. oxo-acid-lyases/df
59. or/48-58
60. Multiple Carboxylase Deficiency/
61. multiple carboxylase deficiency.tw.
62. (methylcrotonyl adj2 carboxylase adj2 deficien\$.tw.
63. methylcrotonylglycinuria.tw.
64. methyl crotonyl glycinuria.tw.

65. methylcrotonyl glycinuria.tw.
66. mcc\$ deficien\$.tw.
67. (methyl crotonyl adj2 carboxylase adj2 deficien\$).tw.
68. carbon-carbon ligases/df
69. or/60-68
70. Acetyl-CoA C-Acyltransferase/df
71. acetyl coa c acyltransferase.tw.
72. 3-ketoacyl coa thiolase.tw.
73. 3-ketothiolase.tw.
74. acetyl coa acyltransferase.tw.
75. acetyl coenzyme a acyltransferase.tw.
76. beta-ketothiolase.tw.
77. 2-methylacetoacetyl coa thiolase.tw.
78. 3-oxoacyl coa thiolase.tw.
79. 3-oxoacyl-coenzyme a thiolase.tw.
80. beta-ketoacyl thiolase.tw.
81. or/70-80
82. isovaleric acidaemia.tw.
83. isovaleric acidemia.tw.
84. isovaleric aciduria.tw.
85. ivd deficien\$.tw.
86. (isovaleric acid adj2 dehydrogenase deficien\$).tw.
87. (isovaleryl adj2 dehydrogenase deficien\$).tw.
88. isovalericacidemia.tw.
89. isovalericacidaemia.tw.
90. or/82-89
91. Acyl-CoA Dehydrogenase/df
92. medium chain acyl-coa dehydrogenase.tw.
93. mcad.af.
94. acadm.af.
95. mcadh.af.
96. medium chain acyl coa.af.
97. or/91-96
98. Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/df
99. vlcad.tw.
100. (very long chain adj3 dehydrogenase deficien\$).tw.
101. or/98-100
102. Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/df
103. trifunctional protein deficien\$.tw.
104. exp 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/df
105. multienzyme complexes/df
106. (long chain adj4 dehydrogenase deficien\$).tw.
107. lchad.tw.
108. hadh deficien\$.tw.

109. (hydroxyacyl adj3 dehydrogenase).tw.
110. long chain.tw.
111. 109 and 110
112. hydroxydicarboxlicaciduria.tw.
113. hydroxydicarboxlic aciduria.tw.
114. or/102-108,111-113
115. Acyl-CoA Dehydrogenase/df
116. multiple acyl cao dehydrogenase.tw.
117. or/115-116
118. exp carnitine acyltransferases/df
119. carnitine acylcarnitine translocase deficien\$.tw.
120. (carnitine adj3 transport\$ deficien\$).tw.
121. cac deficien\$.tw.
122. cact deficien\$.tw.
123. or/118-122
124. Adrenal Hyperplasia, Congenital/
125. congenital adrenal hyperplasia.tw.
126. or/124-125
127. exp phenylketonurias/
128. phenylketonuria\$.tw.
129. or/127-128
130. exp Hypothyroidism/
131. hypothyroidism.tw.
132. or/130-131
133. 6 or 11 or 21 or 29 or 37 or 47 or 59 or 69 or 81 or 90 or 97 or 101 or 114 or 117 or 123 or 126 or 129 or 132
134. limit 133 to "reviews (specificity)"

MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid (Generell strategi)

1. (neonat\$ adj3 screen\$).tw.
2. (newborn\$ adj3 screen\$).tw.
3. (infant\$ adj3 screen\$).tw.
4. or/1-3
5. metabolism.tw.
6. (inborn adj3 error?).tw.
7. or/5-6
8. 4 and 7
9. (review or overview or meta anal\$ or metaanal\$).tw.
10. 8 and 9

MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid (Diagnoser)

1. maple syrup urine disease/
2. maple syrup urine disease.tw.
3. msud.tw.
4. branched chain ketoaciduria.tw.
5. keto acid decarboxylase deficien\$.tw.
6. or/1-5
7. tyrosinemias/
8. tyrosinemi\$.tw.
9. tyrosinaemi\$.tw.
10. ((fumarylacetoacetase or fah) adj2 deficien\$).tw.
11. or/7-10
12. Cystathionine beta-Synthase/
13. homocystinuria/
14. homocystinuria.tw.
15. hypermethioninaemia.tw.
16. hypermethioninemia.tw.
17. ((cystathionine or cbs) adj2 deficien\$).tw.
18. serine sulfhydrase.tw.
19. beta thionase.tw.
20. cystathionine synthetase.tw.
21. or/12-20
22. Multiple Carboxylase Deficiency/
23. multiple carboxylase deficiency.tw.
24. propionic acidemia.tw.
25. propionic acidaemia.tw.
26. propionic aciduria.tw.
27. propionyl coa carboxylase deficien\$.tw.
28. pa deficien\$.tw.
29. or/22-28
30. Methylmalonyl-CoA Mutase/df
31. methylmalonyl coa mutase.tw.
32. methylmalonic acidemia.tw.
33. methylmalonic acidaemia.tw.
34. methylmalonic aciduria.tw.
35. methylmalonicaciduria.tw.
36. mcm deficien\$.tw.
37. or/30-36
38. Glutaryl-CoA Dehydrogenase/df
39. glutaryl coa dehydrogenase.tw.
40. glutaryl coa.af.
41. glutaricaciduria.af.
42. gcdh.af.
43. ga 1.af.

44. glutaric aciduria.af.
45. glutaric acidemia.af.
46. glutaric acidaemia.af.
47. or/38-46
48. hydroxymethylglutaryl coa synthase.tw.
49. hydroxymethylglutaryl coa lyase.tw.
50. 3 hydroxy 3 methylglutaryl coa lyase deficien\$.tw.
51. (hmg adj2 lyase deficien\$).tw.
52. hydroxymethylglutaricaciduria.tw.
53. (hydroxy adj2 methyl adj2 glutaric adj2 aciduria).tw.
54. hydroxymethylglutaryl-coa synthase/df
55. 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme lyase deficien\$.tw.
56. (hmg adj2 coenzyme adj2 deficien\$).tw.
57. (hmg adj2 coa adj2 deficien\$).tw.
58. oxo-acid-lyases/df
59. or/48-58
60. Multiple Carboxylase Deficiency/
61. multiple carboxylase deficiency.tw.
62. (methylcrotonyl adj2 carboxylase adj2 deficien\$).tw.
63. methylcrotonylglycinuria.tw.
64. methyl crotonyl glycinuria.tw.
65. methylcrotonyl glycinuria.tw.
66. mcc\$ deficien\$.tw.
67. (methyl crotonyl adj2 carboxylase adj2 deficien\$).tw.
68. carbon-carbon ligases/df
69. or/60-68
70. Acetyl-CoA C-Acyltransferase/df
71. acetyl coa c acyltransferase.tw.
72. 3-ketoacyl coa thiolase.tw.
73. 3-ketothiolase.tw.
74. acetyl coa acyltransferase.tw.
75. acetyl coenzyme a acyltransferase.tw.
76. beta-ketothiolase.tw.
77. 2-methylacetoacetyl coa thiolase.tw.
78. 3-oxoacyl coa thiolase.tw.
79. 3-oxoacyl-coenzyme a thiolase.tw.
80. beta-ketoacyl thiolase.tw.
81. or/70-80
82. isovaleric acidaemia.tw.
83. isovaleric acidemia.tw.
84. isovaleric aciduria.tw.
85. ivd deficien\$.tw.
86. (isovaleric acid adj2 dehydrogenase deficien\$).tw.
87. (isovaleryl adj2 dehydrogenase deficien\$).tw.

88. isovalericacidemia.tw.
89. isovalericacidaemia.tw.
90. or/82-89
91. Acyl-CoA Dehydrogenase/df
92. medium chain acyl-coa dehydrogenase.tw.
93. mcad.af.
94. acadm.af.
95. mcadh.af.
96. medium chain acyl coa.af.
97. or/91-96
98. Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/df
99. vlcad.tw.
100. (very long chain adj3 dehydrogenase deficien\$).tw.
101. or/98-100
102. Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/df
103. trifunctional protein deficien\$.tw.
104. exp 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/df
105. multienzyme complexes/df
106. (long chain adj4 dehydrogenase deficien\$).tw.
107. lchad.tw.
108. hadh deficien\$.tw.
109. (hydroxyacyl adj3 dehydrogenase).tw.
110. long chain.tw.
111. 109 and 110
112. hydroxydicarboxlicaciduria.tw.
113. hydroxydicarboxlic aciduria.tw.
114. or/102-108,111-113
115. Acyl-CoA Dehydrogenase/df
116. multiple acyl cao dehydrogenase.tw.
117. or/115-116
118. exp carnitine acyltransferases/df
119. carnitine acylcarnitine translocase deficien\$.tw.
120. (carnitine adj3 transport\$ deficien\$).tw.
121. cac deficien\$.tw.
122. cact deficien\$.tw.
123. or/118-122
124. Adrenal Hyperplasia, Congenital/
125. congenital adrenal hyperplasia.tw.
126. or/124-125
127. exp phenylketonurias/
128. phenylketonuria\$.tw.
129. or/127-128
130. exp Hypothyroidism/
131. hypothyroidism.tw.

132. or/130-131

133. 6 or 11 or 21 or 29 or 37 or 47 or 59 or 69 or 81 or 90 or 97 or 101 or 114 or 117 or 123 or 126 or 129 or 132

134. (review or overview or meta anal\$ or metaanal\$).tw.

135. 133 and 134

EMBASE Ovid (Generell strategi)

1. newborn screening/
2. (neonat\$ adj2 screen\$).tw.
3. (newborn\$ adj2 screen\$).tw.
4. mass screening/
5. Newborn/
6. 4 and 5
7. 1 or 2 or 3 or 6
8. exp "Inborn Error of Metabolism"/
9. (inborn adj2 error? adj2 metabolism).tw.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
12. limit 11 to "reviews (2 or more terms high specificity)"

The Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor Neonatal Screening, this term only
- #2 (NEONAT* NEAR SCREEN*):ti or (NEONAT* NEAR SCREEN*):ab
- #3 (NEWBORN* NEAR SCREEN*):ti or (NEWBORN* NEAR SCREEN*):ab
- #4 (#1 OR #2 OR #3)
- #5 MeSH descriptor Mass Screening, this term only
- #6 MeSH descriptor Infant, Newborn explode all trees
- #7 (#5 AND #6)
- #8 (#4 OR #7)
- #9 MeSH descriptor Metabolism, Inborn Errors explode all trees
- #10 (inborn near error*):ti or (inborn near error*):ab
- #11 (#9 OR #10)
- #12 (#8 AND #11)

DARE, HTA, NHS EED (Centre for Reviews and Dissemination, CRD)

- # 1 MeSH Neonatal screening
- # 2 NEONAT* NEAR SCREEN*
- # 3 NEWBORN* NEAR SCREEN*
- # 4 #1 or #2 or #3
- # 5 MeSH MASS SCREENING
- # 6 MeSH INFANT, NEWBORN

- # 7 #5 and #6
- # 8 #4 or #7
- # 9 MeSH Metabolism, Inborn Errors EXPLODE 1 2
- # 10 ((INBORN AND ERROR*) AND METABOLISM)
- # 11 #9 or #10
- # 12 #8 and #11

VEDLEGG 3: SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Navn og dato:

Forfatter og årstall:

Tittel på den systematiske oversikten:

1. Ble det foretatt et litteratursøk?

Ja Nei

2. Var det klare inklusjonskriterier av primærstudiene?

(Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt til å bestemme hvilke studies som skulle inkluderes eller ikke?)

Ja Nei

Om Nei til spørsmål 1 og 2 så er det ikke en systematisk oversikt så da ekskluderes oversikten og vurderes ikke videre.

3a. Hvilke stoffskiftesykdommer er inkludert i den systematiske oversikten?

- Fenyylketonuri, PKU (Føllings sykdom)
- Medfødt primær hypotyreose
- MSUD, Maple Syrup Urine Disease
- Tyrosinemi (type 1 og 2)
- Cystathionin beta-syntasemangel (homocystinuri)
- Propionyl-CoA carboxylasedefekt (propionsyreemi)
- Methylmalonyl-CoA mutasedefekt (methylmalonsyreemi)
- Multippel carboxylasedefekt (biotinidasedefekt)
- Glutaryl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1 – GA1)
- Hydroxymethylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG-CoA lyasedefekt)
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylasedefekt (3-MCC)
- 3-ketothiolasedefekt
- Isovaleriansyreemi
- MCAD, Medium chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt
- VLCAD, Very long-chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt
- LCHAD, Long chain acyl-CoA dehydrogenasedefekt
- Multippel acyl-CoA dehydrogenasedefekt (glutarsyreuri type 1 – GA2)
- Carnitin transporterdefekt
- Carnitin palmitoyl-transfereasedefekt (1 og 2)
- Carnitin acylcarnitine translokasedefekt
- Kongenitt adrenal hyperplasi (CAH)

3b. Hvor mange dager gamle var barna da de ble screenet?

3 dager Uklart 3 til 7 dager > 7 dager

3c. Hvilke av hovedutfallsmålene er inkludert?

- Dødelighet
- Livskvalitet
- Andre klinisk viktige endepunkt for barnet
- Andel falske positive og falske negative
- Sensitivitet og spesifisitet

4. Var søket så bra og omfattende at det er sannsynlig at alle relevante studier er funnet?

Ja Uklart Nei

5. Har forfatteren klart beskrevet kriteriene de brukte for å vurdere validiteten av de inkluderte studiene?

Ja Uklart Nei

6. Hvilke studiedesign er det på de studiene som er inkludert i oversikten?

- RCT
- Observasjonsstudier
- Annet

7. Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert ved hjelp av relevante kriterier?

Ja Uklart Nei

8. Er metodene som er brukt til å sammenfatte resultatene (for å konkludere) klart beskrevet? (Spørsmålet gjelder både for meta- analyser og kvalitative/ beskrivende oppsummeringer)

Ja Uklart Nei

9. Ble resultatene fra de ulike studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen?

Ja Uklart Nei

10. Er resultatene fra de ulike studiene samsvarende med hverandre?

Ja

Uklart

Nei

11. Støttes forfatterens konklusjoner av data som er inkludert i oversikten?

Ja

Nei

12. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

Høy kvalitet

Middels kvalitet

Lav kvalitet

VEDLEGG 4: TABELL OVER EKSKLUDERTE OVERSIKTER

Referanse	Eksklusjonsgrunn
Autti-Ramo 2004 ⁽⁶⁶⁾	Ikke systematisk oversikt
Autti-Ramo 2005 ⁽⁶⁷⁾	Ikke systematisk oversikt
Cipriano 2007 ⁽⁶⁸⁾	Økonomisk modell
Ferrante 2005 ⁽⁶⁹⁾	Spansk, antagelig ikke systematisk
Feuchtbaum 2006 ⁽⁷⁰⁾	Beregninger basert på antagelser
Frazier 2006 ⁽⁷¹⁾	Kohortstudie
Geelhoed 2005 ⁽⁷²⁾	Økonomisk modell
Insinga 2002 ⁽⁷³⁾	Beregninger basert på antagelser
Kaye 2006 ⁽⁷⁴⁾	Beskrivelse av US tilstander
Kolker 2007 ⁽⁷⁵⁾	Retningslinje
NIH 2001 ⁽⁴⁹⁾	Konsensus rapport
Ontario MH 2003 ⁽⁷⁶⁾	Ikke systematisk oversikt
Rhead 2006 ⁽⁷⁷⁾	Spørreundersøkelse
Sander 2005 ⁽⁷⁸⁾	Behandlingsstudie
Schulze 2003 ⁽⁷⁹⁾	Kohortstudie
Thomason 1998 ⁽⁸⁰⁾	Dobbeltpublikasjon av Seymour 1997
Tran 2007 ⁽⁸¹⁾	Dobbeltpublikasjon av Tran 2006
Vendetti 2003 ⁽⁸²⁾	Kostnadsanalyse
Wilcken 2003 ⁽⁸³⁾	Kohortstudie
Wilcken 2007 ⁽⁸⁴⁾	Kohortstudie
Zabransky 2000 ⁽⁸⁵⁾	Spørreundersøkelse

VEDLEGG 5: KORT INTRODUKSJON TIL GRADE

GRADE er en relativt ny framgangsmåte som ble utviklet etter en evaluering av andre graderingssystemer⁽⁸⁶⁾. Metoden viser tydelig hvilke kjennetegn ved studiene som er vurdert og hvilke vurderinger som er blitt gjort. En studie på et i utgangspunktet lavt nivå kan bli gradert opp, og en studie på høyt nivå kan graderes ned.

Utgangspunktet for bruk av GRADE er spørsmålet oversikten søker å besvare. Spørsmålet definerer hvilke virkemidler eller intervensjoner som sammenliknes (f.eks. massasje versus varmebehandling), hvilke mennesker intervensjonen skal testes på (f.eks. voksne med akutte korsryggsmerter), og hvilke utfall som er av interesse (f.eks. positive utfall som mindre smerte eller negative utfall som bivirkninger).

I GRADE-systemet utvikles det en profil for det spesifikke spørsmålet som skal belyses. En GRADE-profil viser graderingen av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert utfall som er definert. I tillegg presenteres en oppsummering.

Kriterier for kvalitetsvurdering med GRADE

Studietype deles inn i to hovedkategorier: randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier.

Studiekvalitet handler om metode og utførelse. For hvert av utfallene må studiekvaliteten vurderes (dette er vanligvis allerede utført som del av den systematiske oversikten). Vi noterer hvorfor kvaliteten eventuelt blir nedgradert.

Konsistens eller samsvar mellom studiene handler om hvor like effektestimaterne for hvert utfall er. Heterogenitet (manglende samsvar) kan vise seg ved at resultatene fra forskjellige studier peker i forskjellige retninger, eller at det er stor forskjell i effektstørrelse mellom ulike studier. Er det uforklarlig heterogenitet i resultatene, nedgraderer vi kvaliteten for dette utfallet. Hvis heterogenitet kan forklares ved forskjeller i pasientkarakteristika, diagnose eller risikogruppe, bør man lage egen profil for hver av disse gruppene.

Direkthet handler om hvor like studiedeltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til spørsmålet som stilles:

- Har vi grunn til å tro at studiedeltakerne ikke er representative for pasientene dokumentasjonen skal brukes på, for eksempel hvis de er sykere eller eldre, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Hvis intervensjonen er vesentlig forskjellig fra den som spørsmålet egentlig beskriver, for eksempel med hensyn til type legemiddel, dosering eller behandlingsintensitet, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Er utfallet viktig, riktig målt og direkte relevant til spørsmålet? Bruk av surrogatutfall kan gi misvisende resultater.

- En annen form for mangel på direktehet er når det mangler direkte sammenlikning mellom de to intervensjonene som vurderes: for eksempel om man vil sammenlikne effekten av A og B, men bare finner A sammenliknet med placebo og B sammenliknet med placebo.

Andre vurderinger inkluderer om det er *for lite data* og stor usikkerhet i resultatene. Dersom vi har grunn til å tro at det foreligger *publikasjonsskjevhet* nedgraderes kvaliteten for det aktuelle utfallet. GRADE-systemet har også kriterier for å oppgradere kvaliteten på dokumentasjonen blant annet når vi finner en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall – og en dose/responseeffekt (jo sterkere ”dose” av intervensjonen, jo sterkere respons).

Av tabellen nedenfor fremgår det hvordan studier vurderes etter de aktuelle kriteriene.

I utgangspunktet bedømmes kvaliteten slik:	Studietype	Nedgrader ved:	Oppgrader ved:
Høy	Randomiserte, kontrollerte studier	Studiekvalitet: -1 ⁴ : Alvorlige svakheter -2 ⁵ : Svært alvorlige svakheter	Sterk sammenheng +1: Sterk sammenheng, ingen konfundering, høy grad av konsistens og direktehet ⁶ +2: Svært sterk sammenheng, ingen validitetsbegrensninger og høy grad av direktehet ⁷
Middels		-1: Viktig inkonsistens	+1: Dose-respons-effekt
Lav	Observasjonsstudier	Direkthet -1: Noe usikkerhet -2: Stor usikkerhet	+1: Alle kjente forvekslingsfaktorer ville ha redusert effekten
Svært lav	All annen informasjon	-1: For lite (eller upresise) data -1: Stor sannsynlighet for publikasjonsskjevhet	

I GRADE håndteres både randomiserte og ikke-randomiserte design på en nyansert måte. Sett at det dreier seg om et effektspørsmål og dokumentasjonen består av randomiserte kontrollerte studier. I utgangspunktet er det et godt grunnlag for å trekke konklusjoner om effektestimater. Dersom det imidlertid er svakheter i måten forsø-

⁴Gå ned en grad (for eksempel fra høy til middels kvalitet)

⁵Gå ned to grader (for eksempel fra høy til lav kvalitet)

⁶Relativ risiko >2 basert på konsistente resultater fra to eller flere studier og det er usannsynlig at det er andre viktige forvekslingsfaktorer det ikke er kontrollert for

⁷ Relativ risiko >5 basert på direkte kunnskap uten validitetsbegrensninger

kene ble utformet og gjennomført på, kan kvalitetsbedømmelsen bli nedjustert ett trinn, eller ved svært alvorlige svakheter justeres ned to trinn (til lav kvalitet). Hvis forsøkene i tillegg har relativt få observasjoner (lite data), kan kvaliteten nedgraderes ytterligere (til svært lav kvalitet).

I et annet tilfelle kan et effektspørsmål bare være bedømt ved hjelp av observasjonsstudier (kohort- eller kasus-kontrollstudier). Da vet vi at faren for å feilbedømme effekten er større (enn ved randomiserte forsøk) og i utgangspunktet vurderes dokumentasjonen til å være av lav kvalitet. Dersom det imidlertid er påvist en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ett trinn. Hvis studiene i tillegg tyder på en klar sammenheng mellom dosering av intervensjonen og respons på utfallet, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ennå ett trinn og alt i alt vurderes som høy.