

Ergebnisse des sächsischen Neugeborenen Screenings 2001

U. Ceglarek¹⁾, M. Stopsack²⁾, B. Stach¹⁾, P. Müller³⁾, A. Näke²⁾, A. Hübner²⁾, M. Brügel¹⁾, P. Bührdel³⁾, W. Kiess³⁾, M. Gahr²⁾, J. Thiery¹⁾

¹⁾ Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik

²⁾ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und

Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

³⁾ Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendliche

Zusammenfassung:

Gemäß der sächsischen Vereinbarung über die Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen auf endokrine und metabolische Erkrankungen werden in der dritten gemeinsamen Veröffentlichung der Screeningzentren Leipzig und Dresden die Ergebnisse des Neugeborenen Screenings 2001 des Freistaates Sachsen dokumentiert. Neben dem konventionellen Screening (Adrenogenitales Syndrom, konnatale Hypothyreose, Galaktosämie, Phenylketonurie und Biotinidasemangel) erfolgt die Bewertung des erweiterten Screenings

mit Tandem-Massenspektrometrie (Leipzig) und das Screening auf Mukoviszidose (Dresden).

Der Screeningbericht 2001 für Sachsen konnte zeigen, dass in beiden Screeningzentren die Untersuchungen unter Einhaltung der gültigen Screeningrichtlinien durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: sächsisches Neugeborenen Screening, Früherkennungsuntersuchungen, Endokrinopathien, Stoffwechselstörungen

1. Einleitung

Die Frühdiagnose angeborener Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien durch das Neugeborenen Screening begann vor mehr als 30 Jahren mit dem Ziel einer präsymptomatischen Behandlung, Betreuung und Nachsorge der betroffenen Kinder.

Durch die Einführung des erweiterten Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen mit Tandem-Massenspektrometrie (Tandem-MS) wurde das Spektrum der untersuchten Stoffwechseldefekte erheblich vergrößert. Neben den daraus resultierenden veränderten Anforderungen an die Durchführung und Organisation des Screeningablaufs ist die statistische Auswertung der Screening-

ergebnisse für die Beurteilung der Screeningeffizienz und damit für den Nutzen dieser Vorsorgeuntersuchung wichtig.

Die dritte gemeinsame Datenerhebung der Screeningzentren Leipzig und Dresden zeigt sowohl die aktuellen Ergebnisse des Jahres 2001 als auch die Bewertung der Screeningeffizienz über den Zeitraum von 1998-2001.

2. Umfang der Screeninguntersuchungen

Entsprechend den Richtlinien zum Neugeborenen Screening wurden 2001 im Rahmen des konventionellen Screenings für alle Neugeborenen in Sachsen die in Tab.1 zusammengefassten Parameter bestimmt:

Für den Parameter 17-OHP wurden in Leipzig für Frühgeborene (FG) schwangerschaftswochen-abhängige Grenzwerte ermittelt, um die Recallrate zu senken (siehe Tabelle 2). Bei auffälligem Screeningergebnis erfolgte ein Zweitscreening nach Absetzen der Intensivmaßnahmen. Für alle FG wurde generell ein Zweitscreening zum Entlassungszeitpunkt durchgeführt. In Dresden erhielten sehr unreife Frühgeborene generell Kontrollen von TSH und 17-OHP mit einem korrigierten Gestationsalter von 32 Wochen bzw. zum Zeitpunkt der Klinikentlassung. Neben den konventionellen Parametern wird in Dresden seit 1996 das zweistufige Mukoviszidose-Screening durchgeführt [1]. In Leipzig erfolgt seit 2000 das erweiterte Screening mit Tandem-MS auf angeborene Störungen im Stoffwechsel von Aminosäuren, organischen Säuren und Fettsäuren (siehe Tabelle 3) [2]. Mit Beschluss der Gesundheitsministerkonferenz vom 22.06.2001 wird diese Screeningmethode als Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung U2 empfohlen.

Tab. 2 Am Screeningzentrum Leipzig verwendete Grenzwerte für 17-OHP in Abhängigkeit vom Gestationsalter (SSW: Gestationsalter in Wochen)

SSW	Grenzwert in nmol/l
23-29	180
30	135
31	105
32	76
33	62
34-39	50
40	30

Tab. 1 Im konventionellen Neugeborenen Screening in Sachsen erfasste Erkrankungen

Erkrankung	Inzidenz (bundesweit)	Screening-methode	Parameter	Grenzwerte
Hypothyreose	1:3824	Fluoroimmunoassay (FIA)	Thyreoid stimulierendes Hormon (TSH)	15 mU/l
Adrenogenitales Syndrom	1:12520	Fluoroimmunoassay (FIA)	17-Hydroxy- Progesteron (17-OHP)	Abhängig vom Gestationsalter (siehe Tab. 2)
Phenylketonurie	1:6630	Fluorometrie (FLD) Tandem-MS	Phenylalanin (Phe) Phenylalanin/Tyrosin Ratio	2,0 mg/dl ^{a)} 2,5 mg/dl ^{b)} 2 ^{a)}
Galaktosämie	1:47079	Enzym-Photometrie	Galaktose (Gal) Galaktoseuridyltransferase (GALT)	15 mg/dl ^{a)} 20 mg/dl ^{b)} 2,3 U/gHb
Biotinidasemangel	1: 73221	Enzym-Photometrie	Biotinidase (Bio)	< 30%

^{a)} Leipzig, ^{b)} Dresden

Tab. 3 Zusätzlich angebotene Untersuchungen in den Screeninglaboratorien Leipzig und Dresden

Erkrankung	Inzidenz (bundesweit)	Screening-methode	Parameter
Fettsäureoxidationsstörungen ^{a)}	1:9000	Tandem-MS	freies Carnitin, Acylcarnitine (C2-C18)
Aminoazidopathien ^{a)}	1: 6300	Tandem-MS	Aminosäuren
Organoazidopathien ^{a)}	1: 16300	Tandem-MS	freies Carnitin, Acylcarnitine (C2-C18)
Mukoviszidose ^{b)}	1:3976	Immunoassay	1. Stufe immunreaktives Trypsin 2. CFTR- Mutationen

^{a)}Leipzig ^{b)} NGS Dresden

3. Statistische Angaben zum sächsischen NGS 2001

Im Jahr 2001 wurden insgesamt 35849 Proben, davon 33124 Erstscreening-Anforderungen eingesandt. Laut Angabe des sächsischen Landesamt für Statistik wurden im Jahr 2001 in Sachsen 31943 Kinder geboren. Das entspricht einer Erfassungsrate von 103,6%. Diese resultiert aus der Berücksichtigung von Neugeborenen mit Wohnorten in benachbarten Bundesländern. Da derzeit kein effektives Erfassungssystem über die Zahl der in Sachsen geborenen sowie im NGS untersuchten Kinder existiert, kann über die Erfassungsrate des NGS keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

In Tabelle 4 sind die Daten der in den Screeningzentren Dresden und Leipzig untersuchten Proben zusammengefasst. Während die Gesamt- und Erstscreeninguntersuchungen entsprechend den gesunkenen Geburtenzahlen abnahmen, war der Rückgang bei den Zweitscreeninguntersuchungen vor allem im Screeninglabor Leipzig signifikant. Dies ist vor allem auf die Einführung altersabhängiger Grenzwerte beim AGS-Screening und der Durchführung des Screenings auf PKU mit Hilfe der Tandem-MS zurückzuführen [3]. Die Anzahl der nicht verwertbaren Screeningproben betrug 2001 im Screeninglabor Dresden 1,2% und 0,2% in Leipzig und stieg damit signifikant zum Vorjahr an. Die Ursache dafür lag hauptsächlich in Präanalytik-Fehlern. Vor allem unzureichend durchtränkte oder mehrfach betroffene Filterpapierkarten führten zur Anforderung einer Neueinsendung. Bisher galt der 4.-7. Lebenstag als geeignet für die Blutentnahme. Infolge der Anwendung der Tandem-MS für das Neugeborenen-screening konnte der Blutentnahmetag auf den 3. Lebenstag (LT) bei besserer Ergebnisqualität

vorverlegt werden. Damit wird neben der früheren Interventionsmöglichkeit vor allem der Tendenz der zunehmend kürzeren Verweildauer von Mutter und Kind in der Geburtseinrichtung entsprochen. Wie in Abbildung 1 sichtbar, lag 2001 der Hauptanteil der Blutentnahmen noch zwischen dem 4. und 5. Lebenstag. Im Screeningzentrum Leipzig

wurde für alle Neugeborenen ab der 48. Lebensstunde ein gültiges Neugeborenen-screening durchgeführt. In Dresden erfolgte das Erstscreening nach der vollendeten 72. Lebensstunde. Der Anteil der am 3. Lebenstag entnommenen Proben betrug in Leipzig 5% (2000 3%), in Dresden 2% (2000 2%). Mit Beginn des Jahres 2002 wird jedoch von beiden Screeningzentren eine Blutentnahme am 3. Lebenstag für alle Neugeborenen gefordert. Der Anteil der zu spät eingesandten Proben mit einem Abnahmezeitpunkt nach dem 7. Lebenstag lag in Dresden bei 8%, in Leipzig bei 12%. Durch die Erweiterung des Spektrums der untersuchten angeborenen Stoffwechseldefekte mit Tandem-MS ist eine Durchführung des Screenings zum frühest möglichen Zeitpunkt erforderlich, um eine präsymptomatische Intervention bei betroffenen Neugeborenen zu ermöglichen. Alle Blutentnahmen sollten deshalb zukünftig am 3. Lebenstag erfolgen.

Tab. 4 Anzahl der 2001 untersuchten Proben im Neugeborenen-screening in Sachsen

	Dresden			Leipzig			Sachsen	
	FG	NG	gesamt	FG	NG	gesamt	gesamt	Trend zu 2000
Probeneinsendungen			15929			35849		-7,3 %
Erstscreening	k.A.	k.A.	14056	1121	17947	19068	33484	-7,6 %
Zweitscreening	k.A.	k.A.	1873	507	298	805	2678	-28,4 %
nicht auswertbar	k.A.	k.A.	180	5	42	47	185	+63,3 %

Abb. 1 Zeitpunkt der Blutentnahme bei Neugeborenen in Sachsen im Jahr 2001

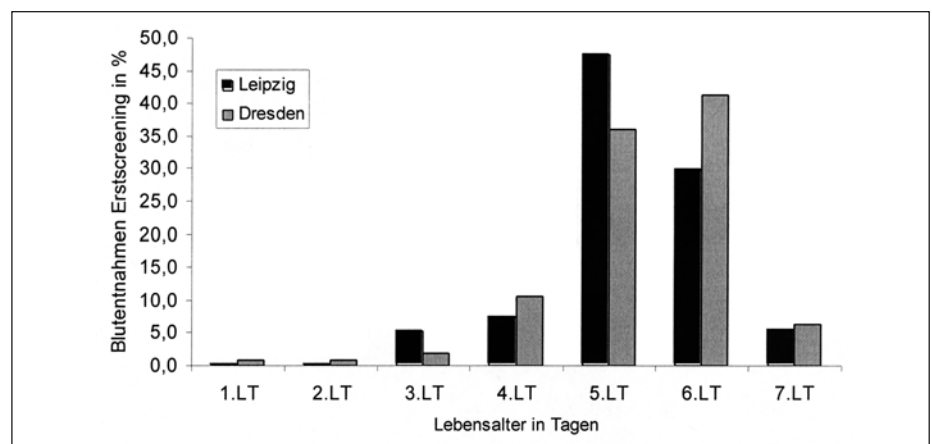
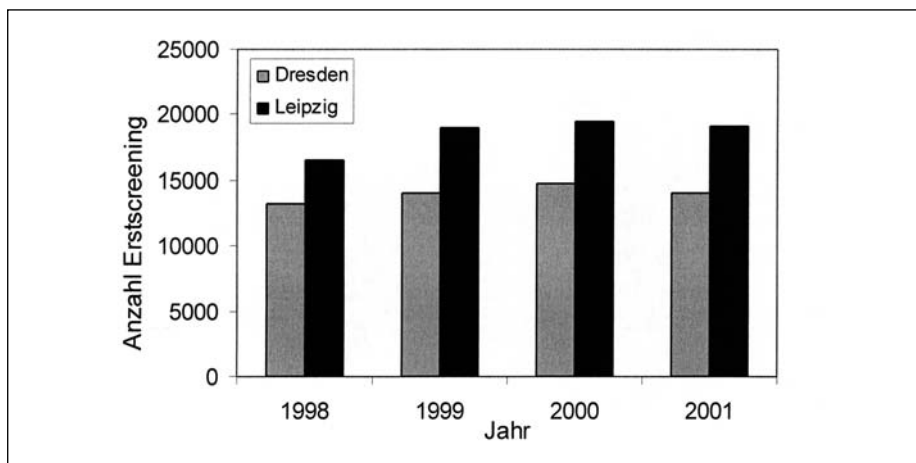


Abb. 2 Anzahl der Neugeborenen mit eingesandten Proben zum Erstscreening in Leipzig und Dresden von 1998-2001



Tab. 5 Ergebnisse des sächsischen Neugeborenen Screenings 2001

Erkrankung	Labor	Erstuntersuchung	Recall n	%	gesicherte Fälle
Hypothyreose	Leipzig	19068	25	0,13	15
	Dresden	14056	5	0,04	4
	Summe	33124	30	0,17	19
Adrenogenitales Syndrom	Leipzig	19068	181	0,95 (0,65/ 0,3) ¹⁾	1
	Dresden	14056	196	1,39 (1,24+/0,15) ¹⁾	3
	Summe	33124	377	2,34	4
Galaktosämie-Varianten	Leipzig	19068	64	0,33	6 (1/5) ²⁾
	Dresden	14056	8	0,06	0
	Summe	33124	72	0,39	6
Biotinidase-mangel	Leipzig	19068	2	0,01	1
	Dresden	14056	4	0,03	0
	Summe	33124	6	0,04	1
PKU	Leipzig	19068	19	0,1	3 (1/2) ³⁾
	Dresden	14056	15	0,12	0
	Summe	33124	34	0,22	3
Mukoviszidose	Dresden	14056 (IRT) 206 (CFTR)	23	0,16	2
Homocystinurie	Leipzig	19068	2	0,01	1
	Leipzig	19068	5	0,03	3

¹⁾ Anteil FG + Reifgeborene, ²⁾ 1 klassische Galaktosämie + 5 Varianten, ³⁾ 1 klassische + 2 milde PKU

4. Ergebnisse des sächsischen NGS 2001

In Tabelle 5 sind die Screeningergebnisse Sachsen zusammengefasst. Insgesamt wurden im Jahr 2001 39 bestätigte Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien bei Neugeborenen durch das Screening erkannt, so dass

eine rechtzeitige Therapiemaßnahme ergriffen werden konnte. Das entspricht in Sachsen einer kumulativen Inzidenz von 1 : 849. Auffällig ist die hohe Anzahl konnataler Hypothyreosen im Screeningzentrum Leipzig Ab April bzw. November 2001 erfolgt im

Screeningzentrum Leipzig in Kooperation mit den Screeninglaboratorien in Magdeburg und Erfurt das erweiterte NGS mit Tandem-MS für die Bundesländer Sachsen-Anhalt und Thüringen. Somit wurden 2001 insgesamt 35 417 Proben im erweiterten Screening in Leipzig untersucht. 72 Zweiteinsendungen wurden infolge auffälliger Aminosäuren und 81 Zweitanforderungen infolge eines auffälligen Acylcarnitinspektrums angefordert. Damit ergab sich eine Recallrate für das erweiterte Screening von 0,43%, wobei für die Rückrufrate der einzelnen untersuchten Parameter und Parameterverhältnisse zwischen 0,01 und 0,1% lag. Die Inzidenz der durch Tandem-MS erfassten Stoffwechseldefekte lag 2001 bei 1:4427. Hierbei zeigte der MCAD (Defekt der Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase) die gleiche Häufigkeit wie die PKU (Tabelle 6). Der MCAD-Mangel ist die häufigste Fettsäure-Oxidationsstörung in Mitteleuropa. Der Defekt resultiert in einer Störung der Fettsäureverwertung, die bei kataboler Stoffwechsellaage zu schwersten, zum Teil lebensbedrohlichen, metabolischen Entgleisungen führen kann [4]. Bei rechtzeitiger Diagnose der Erkrankung vor Auftreten einer Stoffwechselkrise entwickeln sich die betroffenen Kinder bei kohlenhydratreicher Kost unter Vermeidung kataboler Stoffwechsellaagen völlig normal [5].

5. Qualität des Neugeborenen Screenings

Für die Beurteilung der Screeningeffizienz, d. h. den Wirkungsgrad der Methode wird die diagnostische Sensitivität E (Prozentsatz Kranker, die durch den Test richtig als krank klassifiziert werden), die Spezifität S (Prozentsatz Gesunder, die durch den Test richtig als gesund klassifiziert werden) und der positive Vorhersagewert V berechnet [6]. Im Neugeborenen screening sollte die diagnostische Sensitivität nicht unter 99% liegen,

$$E[\%] = \frac{\text{richtig positive Ergebnisse}}{\text{richtig positive Ergebnisse} + \text{falsch negative Ergebnisse}} \leftarrow 400$$

$$S[\%] = \frac{\text{richtig negative Ergebnisse}}{\text{richtig negative Ergebnisse} + \text{falsch positive Ergebnisse}} \leftarrow 400$$

$$V[\%] = \frac{\text{richtig positive Ergebnisse}}{\text{richtig positive Ergebnisse} + \text{falsch positive Ergebnisse}} \leftarrow 400$$

während eine Spezifität > 90% akzeptiert wird. Der positive Vorhersagewert sollte bei Erkrankungen mit niedriger Prävalenz größer als 5% sein [7].

Die diagnostische Sensitivität konnte nicht berechnet werden, da infolge eines fehlenden bundesweiten Meldesystems für die im Screening erfassten Erkrankungen falsch negative Screeningergebnisse nicht bekannt sind.

In Tabelle 7 wurden deshalb nur die Sensitivität und der positive Vorhersagewert für den Zeitraum 1998 bis 2001 berechnet. Während für alle Screeningtests die Spezifität die geforderten Kriterien erfüllt, liegt der positive Vorhersagewert für das AGS-Screening bei Einbeziehung von Reif- und Frühgeborenen unter 1%. Betrachtet man nur die Daten Reifgeborener, beträgt beispielsweise der positive Vorhersagewert in Dresden 8,8% (1998-2001) und 12,9% (1991-2001). Das hohe diagnostische Potential der Tandem-MS bestätigt sich am positiven Vorhersagewert für das Screening auf MCAD- Mangel.

Zur Überprüfung der analytischen Ergebnisse erfolgen tägliche laborinterne Qualitätskontrollen. Dazu werden unter den gleichen Bedingungen wie Patientenproben zu Beginn und am Ende jeder Analysenserie Kontrollen zur Bestimmung der Richtigkeit und Reproduzierbarkeit gemessen. Zusätzlich wurde an nationalen und internationalen Ringversuchen erfolgreich teilgenommen.

6. Finanzierung

Infolge der getroffenen Finanzierungsvereinbarung mit den Gesetzlichen Krankenkassen in Sachsen konnten die Fallfindungskosten auf zirka 10 000 Euro für das NGS gesenkt werden. Bei Mischfinanzierung ergaben sich hingegen nur für das Hypothyreose-Screening Fallfindungskosten von 17500 Euro. Das Modell der direkten Abrechnung der Screeningeinrichtungen mit den Krankenkassen wird deshalb in den Screeningrichtlinien der ständigen Screeningkommission als bundesweite Finanzierungsvariante empfohlen.

7. Zusammenfassung

Das Neugeborenencreening in Deutschland wird momentan durch verschiedene organisatorische und technische Entwicklungen langfristig beeinflusst. Der präventive Screeningeffekt kann durch den Einsatz der Tandem-MS erheblich verbessert werden. Infolge der großen Anzahl sehr seltener Erkrankungen, die mit dieser Technik erfasst werden, muss der zeitliche und organisatorische Screeningablauf neu organisiert werden. Der Screeningbericht 2001 konnte zeigen, dass beide Screeningzentren des Freistaates Sachsen die Untersuchungen unter Einhaltung der gültigen Screeningrichtlinien durchführen.

Literatur beim Verfasser
Korrespondenzführender Autor:
Dr. rer.nat. Uta Ceglarek
Universitätsklinikum Leipzig
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
Oststraße 21-25, 04317 Leipzig

Tab. 6 Kumulative Screeningergebnisse des Neugeborenencreenings in Sachsen 1998-2001

Screening auf	Labor	Erstuntersuchungen	Recall		gesicherte Fälle	Inzidenz Sachsen
			n=	%		
Hypothyreose	Leipzig	72953	108	0,15	30	1:2431
	Dresden	54507	29	0,05	16	1:3406
	gesamt	127460	137	0,11	46	1:2770
AGS	Leipzig	72953	417	0,57	3	1:24317
	Dresden	54507	450	0,83	5	1:10901
	gesamt	127460	867	0,68	8	1:15933
Phenylketonurie	Leipzig	72953	140	0,19	8	1:9119
	Dresden	54507	29	0,05	5	1:10901
	gesamt	127460	169	0,13	13	1:9804
Galaktosämie-Varianten	Leipzig	72953	232	0,32	20	1:3647
	Dresden	54507	23	0,04	5	1:10901
	gesamt	127460	255	0,20	25	1:5098
Biotinidase	Leipzig	72953	23	0,03	2	1:36476
	Dresden	54507	14	0,03	1	1:54507
	gesamt	127460	37	0,03	3	1:42486
MCAD	Leipzig	29688	9	0,03	4	1:7422
	Dresden	28846	34	0,12	5	1:5769

¹⁾ Inzidenz für die klassische Galaktosämie

Tab. 7 Qualitätskriterien des Neugeborenencreenings in Sachsen von 1998-2001

Screening auf	Labor	Spezifität in %	Positiver Vorhersagewert in %
Hypothyreose	Leipzig	99,89	27,8
	Dresden	99,98	55,2
	gesamt	99,93	33,6
AGS	Leipzig	99,43	0,7
	Dresden	99,18	1,1
	gesamt	99,3	0,9
Phenylketonurie	Leipzig	99,83	12,9
	Dresden	99,96	24,1
	gesamt	99,88	13,0
Galaktosämie-Varianten	Leipzig	99,71	8,6
	Dresden	99,97	21,7
	gesamt	99,82	9,8
Biotinidase	Leipzig	99,97	8,7
	Dresden	99,98	7,1
	gesamt	99,97	8,1
MCAD	Leipzig	99,98	44,4
	Dresden	99,90	14,7

¹⁾ Inzidenz für die klassische Galaktosämie