

M. Stopsack¹ · J. Hammermann²

¹ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

² Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Neugeborenencreening auf Mukoviszidose

Pro und Kontra

Seit Einführung des Phenylketonurie-screenings in den 1960er Jahren und den guten Erfahrungen hiermit hat sich das Spektrum der im Neugeborenencreening enthaltenen Krankheiten erweitert und auch verändert. In den USA, Australien, Neuseeland, Großbritannien, Frankreich, Österreich und Russland wird inzwischen auch auf Mukoviszidose untersucht, in mehreren anderen europäischen Ländern steht deren Aufnahme in das Neugeborenencreening bevor. Auch in Deutschland wird anhand von Ergebnissen aus regionalen Studien diskutiert, wie dies optimal umsetzbar wäre. Vor einer flächendeckenden Einführung eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose in Deutschland müssten jedoch das weitere Vorgehen nach auffälligen Befunden geregelt und die Verfügbarkeit und Durchführung der Weiterbehandlung sichergestellt sein.

Methoden des Neugeborenen-screenings auf Mukoviszidose

Seit der Etablierung flächendeckender Programme zur Früherkennung und -behandlung der Phenylketonurie (PKU), beginnend in den Industrienationen vor etwa 40 Jahren, ist die Übertragung dieses Erfolgskonzeptes auf weitere angeborene Krankheiten eine beständige Herausforderung. Basis für dieses erste Neugeborenencreening waren die Aufklärung der Krankheitsursache, ein kausaler The-

rapieansatz sowie ein für Massenanalysen geeignetes Testverfahren. Parallel dazu definierten Wilson u. Jungner [22] 1968 die Screeningkriterien der WHO, deren Erfüllung zur Voraussetzung für weitere Screeninguntersuchungen wurde.

Die Mukoviszidose als häufigste autosomal-rezessive Krankheit galt bisher aus 2 Gründen als für ein Neugeborenencreening nicht geeignet:

- Es existiert kein der Phenylalaninmessung bei der PKU-Erkennung vergleichbarer, unmittelbar mit dem Defekt zusammenhängender, für Massanalytik geeigneter Screeningparameter.
- Die Krankheit kann zwar in ihrem Verlauf positiv beeinflusst und Lebenserwartung und -qualität können durch intensive Behandlung deutlich verbessert werden, der Behandlungsansatz ist jedoch nicht kausal.

Mittlerweile haben die Auswertungen der Screeningstudien aus Wisconsin und Australien gezeigt, dass mittels Neugeborenencreening detektierte Patienten mit Mukoviszidose eine bessere Längen- und Gewichtsentwicklung haben als klinisch diagnostizierte Patienten, die Mortalität im Kindesalter gesenkt werden kann und sich die Lebensqualität verbessert [6, 20]. Kostenanalysen belegten zudem eine Senkung der Therapiekosten [17]. Die Frage, ob ein Screening auf Mukoviszidose sinnvoll ist, wird daher zunehmend durch die Frage ersetzt, wie ein solches bei Neugeborenen optimal durchgeführt werden sollte.

Marker

Heute ist der Pathomechanismus der Mukoviszidose als ein Defekt des Chloridionentransmembrantransportes bis in die molekulare Ebene des Regulatorproteins aufgeklärt. Mit dem Pankreasenzym immunreaktives Trypsin (IRT) steht mittlerweile ein sensitiver Screeningparameter zur Verfügung, der mittels Immunoassay aus Trockenblut quantifiziert werden kann. Bereits 1979 wurden erhöhte IRT-Konzentrationen durch Blockade der Sekretion aus den Pankreasgängen bei Neugeborenen mit Mukoviszidose festgestellt [2]. Die Höhe der IRT-Konzentration im Trockenblut korreliert bei Mukoviszidose mit der Schwere der Pankreasinsuffizienz und nimmt im Verlauf mit zunehmendem fibrotischem Umbau des Pankreas ab [2, 3, 11].

- **Nachteilig für ein Neugeborenencreening ist die geringe Spezifität des IRT.**

Neben der benignen Hypertrypsinämie des Neugeborenen führen viele in der Neugeborenenperiode stattfindende Prozesse wie perinataler Stress, perinatale Asphyxie [10], Frühgeburtlichkeit, angeborene schwere Fehlbildungen, niedriges Geburtsgewicht, genetische Anomalien, Entzündungsprozesse und fetale Tumoren zu einer z. T. erheblichen IRT-Erhöhung [11, 14, 21]. Bei Patienten mit sehr milden Verlaufsformen und genetischem Nachweis von Mutationen, die eine Restfunktion des Cystic-Fibrosis-Transmembranregu-

Tab. 1 Vor- und Nachteile der Screeningkombinationen

Protokoll	Vorteile	Nachteile
IRT/IRT	<ul style="list-style-type: none"> – Keine unerwünschte Detektion von Heterozygoten und Patienten mit milden Mutationen – Kostengünstigstes Screeningprotokoll – Akzeptable Rate der nötigen Konfirmationsuntersuchungen 	<ul style="list-style-type: none"> – Erneute Blutentnahme und 2. IRT-Bestimmung in der 4.–6. Lebenswoche – Erhöhte psychische Belastung der Eltern – Diagnostische Sensitivität: 89–95% – Verminderte Compliance für Zweitprobe
IRT/DNA	<ul style="list-style-type: none"> – Zweituntersuchung ohne erneute Blutentnahme – Diagnostische Sensitivität: 96–99% – Behandlung bei Homozygotie bzw. Compound-Heterozygotie oft in ersten 3 Wochen beginnend – Direkte Anbindung an spezialisierte CF-Ambulanz, frühe Arzt-Patienten-Bindung – Höchster positiver Vorhersagewert 	<ul style="list-style-type: none"> – Indirektes Heterozygotenscreening – Auswirkung auf das Reproduktionsverhalten möglich – Vermehrter Nachweis atypischer CF-Erkrankungen – Erhöhte Aufwendung durch notwendige Information der Eltern und genetische Beratung – Teuerstes Screeningprotokoll (abhängig vom Mutationsumfang)
IRT/PAP	<ul style="list-style-type: none"> – Zweituntersuchung ohne erneute Blutentnahme und ohne Probensplitting im selben Labor durchführbar – Akzeptable Rate der nötigen Konfirmationsuntersuchungen – Keine unerwünschte Detektion von Heterozygoten und Patienten mit milden Mutationen – Reduzierte psychische Belastung der Eltern 	<ul style="list-style-type: none"> – Diagnostische Sensitivität noch nicht bekannt – Analytik noch nicht automatisiert

CF zystische Fibrose („cystic fibrosis“); DNA Mutationsanalytik des CFTR-Gens; IRT immunreaktives Trypsin; PAP pankreatitissassoziiertes Protein

latorproteins (CFTR) zulassen, sind die IRT-Konzentrationen im Neugeborenenalter niedriger als bei als bei komplettem Funktionsverlust des CFTR-Kanals, bleiben dafür aber länger erhöht.

Bei Neugeborenen mit Mekoniumileus und Mukoviszidose sind präoperativ falsch-niedrige IRT-Konzentrationen beschrieben. Unabhängig von der Etablierung eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose muss eine erweiterte Diagnostik bei Kindern mit klinischen Auffälligkeiten, wie dem Mekoniumileus, oder bei einer auffälligen Familienanamnese in jedem Fall durchgeführt werden.

Weiterführende Untersuchungen

Die CF-Früherkennung sollte möglichst frühzeitig, jedoch zu einem Zeitpunkt stattfinden, an dem die Einflüsse des Geburtsvorgangs vernachlässigbar sind. Um die Spezifität des IRT-basierten Neugeborenen Screenings zu steigern, wurden verschiedene mehrstufige Screeningstrategien entwickelt (■ Tab. 1):

IRT-Zweitbestimmung. Eine 2. IRT-Bestimmung im Alter von 4 Lebenswochen nutzt die Erkenntnis, dass geburtsbedingte IRT-Erhöhungen zu diesem Zeitpunkt bei Kindern ohne Mukoviszidose keine Rolle mehr spielen, während an CF erkrankte Kinder noch hohe IRT-Konzentrationen aufweisen.

Genetik. Die molekulargenetische Aufklärung der Krankheitsursache ermöglicht eine Mutationsanalyse des CFTR-Gens aus derselben Trockenblutprobe nach vorausgegangener Feststellung einer IRT-Erhöhung. Durch Einbeziehung der Heterozygoten in die weitere Konfirmationsdiagnostik wird eine hohe Sensitivität erreicht. Wird eine DNA-Analytik durchgeführt, muss die lokale Mutationsfrequenz bekannt sein, um die Auswahl und die Anzahl der zu bestimmenden Mutationen festzulegen.

Optional erhöht eine 2. IRT-Untersuchung nach initialem IRT/DNA-Screening bei diesen Heterozygoten die Spezifität bei gleich bleibender Sensitivität.

Pankreatitissassoziiertes Protein. Mit der PAP-Bestimmung, ebenfalls aus derselben Probe, wird nach IRT-Erhöhung ein zweiter biochemischer Marker herangezogen. PAP zeigt eine akut entzündliche Pankreaserkrankung an, wie sie bei Mukoviszidose vorliegt, und ist bei pankreasgesunden Neugeborenen nicht nachweisbar [15].

Die CFTR-Mutationsanalyse nach auffälligem IRT/PAP-Screening ist eine weitere Option ohne erneute Blutentnahme zur Verbesserung der Spezifität bei gleich bleibender Sensitivität.

Je höher die Sensitivität der gewählten Screeningmethoden ist, desto mehr Untersuchungen Gesunder – evtl. heterozy-

goter Genträger – müssen in Kauf genommen werden.

Goldstandard für den Ausschluss oder die Konfirmation nach auffälligem Screeningprozedere ist eine Bestimmung der Chloridionenkonzentration im Schweiß.

Stand des Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose in Europa

Nachdem die ersten Neugeborenen Screeningprogramme in den USA in Wisconsin und in Australien und Neuseeland Anfang der 1980er Jahre gestartet wurden [7, 12, 19], gibt es inzwischen Screeningprogramme in 50 von 51 der Staaten der USA. In Europa sind in Großbritannien, Frankreich [9], Österreich [4] und Russland landesweite Programme etabliert und in Polen, Schweden, Belgien und der Schweiz steht die landesweite Einführung des Screenings bevor. In mehreren Regionen Italiens, Spaniens, der Niederlande und Tschechien existieren regionale Programme.

➤ Bisher etablierte CF-Screening-Protokolle beginnen mit einer IRT-Bestimmung

Eine seit 2006 regelmäßig aktualisierte Umfrage der Europäischen Gesellschaft für Mukoviszidose (ECFS) ergab für 2009 aus 26 CF-Screening-Program-

men, dass alle Protokolle mit einer ersten IRT-Bestimmung beginnen (3 verschiedene IRT-Assays) und die folgenden Untersuchungen aufgrund geografischer, ethnischer und ökonomischer Unterschiede breit variieren [1], um das Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis zu optimieren (■ **Tab. 2**).

In Deutschland wurden in den 1980er und 1990er Jahren mehrere regionale Studien zum Neugeborenencreening (NGS) durchgeführt [13, 14, 24].

Neben dem seit 1996 etablierten Neugeborenencreening auf CF in Dresden [23] findet derzeit eine prospektive Studie zum Vergleich des IRT/DNA-Screenings mit dem IRT/PAP-Screening in Heidelberg statt. Einige Screeninglabore in Deutschland bieten die Untersuchung fakultativ auf Wunsch und Kosten der Eltern an. Derzeit liegt auf nationaler Ebene ein Antrag zur Aufnahme der Mukoviszidose als weiterer Zielkrankheit des allgemeinen Neugeborenencreenings beim Gemeinsamen Bundesausschuss der Krankenkassen und Ärzte vor.

Regionales CF-Screening in Ostsachsen

Methode

Ein Neugeborenencreening auf Mukoviszidose wird seit 1996 an der Kinderklinik der Technischen Universität Dresden für Ostsachsen durchgeführt (7931 km² Fläche, 1.651.691 Einwohner, 15.132 Neugeborene im Jahr 2007). Es basiert auf der Bestimmung von IRT, kombiniert mit einem 2. Test. Bis 2007 bestand Letzterer in der Analyse der 3 *CFTR*-Gen-Mutationen $\Delta F508$, G551D und R553X. Diese umfassen 68,9% der in Deutschland nachgewiesenen Mutationen [18]. Die Nachuntersuchung aller Kinder mit Heterozygotenstatus für eine der 3 Mutationen nach IRT-Erhöhung steigerte die Sensitivität für CF auf etwa 96% der Fälle.

Seit 2008 wird PAP als 2. biochemischer CF-Marker nach vorausgegangener IRT-Erhöhung bestimmt (■ **Abb. 1, 2**) Für beide Screeningprotokolle wurde eine nahezu 100%ige Einwilligung der Eltern in diese freiwillige zusätzliche Untersuchung erreicht, Ablehnungen sind singuläre Ereignisse.

Monatsschr Kinderheilkd 2009 DOI 10.1007/s00112-009-2042-6
© Springer Medizin Verlag 2009

M. Stopsack · J. Hammermann

Neugeborenencreening auf Mukoviszidose. Pro und Kontra

Zusammenfassung

Der Nutzen eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose wurde anhand internationaler Studien bereits dargestellt: Durch frühzeitige Diagnosestellung konnten Ernährungsstatus und Größenwachstum im Kindesalter, Lungenfunktion und Lebensqualität positiv beeinflusst werden. In Europa gibt es inzwischen viele nationale und regionale Screeningprogramme. Die Wahl der Screeningstrategie wird durch folgende Ziele bestimmt: möglichst hohe Sensitivität und Spezifität bei geringer, unerwünschter, Heterozygotendetektion, geringe Anzahl von Schweißtests, niedrige Kosten. Die Messung des immunreaktiven Trypsins (IRT) ist in allen Programmen als erster Schritt etabliert. In Ostsachsen wird ein Neugeborenencreening auf Mukoviszidose durchgeführt, von

Juni 1996–Dezember 2007 mit dem Protokoll IRT/DNA (DNA: Mutationsanalytik des *CFTR*-Gens) und seit Januar 2008 mit dem Protokoll IRT/PAP (PAP: pankreatitissassoziiertes Protein). Die Ergebnisse entsprechen denen internationaler Studien. Vor Implementierung eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose müssen das weitere Vorgehen nach auffälligem Ergebnis gut strukturiert, die Weiterbehandlung in spezialisierten Zentren und die Verfügbarkeit der notwendigen therapeutischen Optionen sichergestellt sein.

Schlüsselwörter

Mukoviszidose · Neugeborenencreening · Immunreaktives Trypsin · *CFTR*-Gen-Mutationen · Schweißtest

Neonatal screening for cystic fibrosis. Pros and cons

Abstract

The benefit of cystic fibrosis newborn screening has already been shown in many international studies: early diagnosis could be demonstrated as having a positive effect on nutritional status and length development, lung function and quality of life. Many national and regional screening programmes have been established in Europe. The choice of strategy depends on the following goals: high sensitivity and specificity, low rate of unwanted carrier detection, reduced number of sweat tests and low costs. All programmes use immunoreactive trypsin (IRT) for the first screening step. Newborn screening for cystic fibrosis was undertaken for from June 1996 to December 2007 in the German region of

Eastern Saxony using the IRT/DNA protocol; since January 2008, the IRT/PAP (pancreatitis-associated protein) protocol has been in use. The results are comparable to those of international studies. Essential prerequisites prior to implementation of cystic fibrosis newborn screening include a well-defined follow-up strategy following a suspicious screening result, subsequent treatment in specialist centres and availability of necessary therapeutic options.

Keywords

Cystic fibrosis · Newborn screening · Immunoreactive trypsin · *CFTR* gene mutation · Sweat test

Tab. 2 Mukoviszidosescreeningprogramme in Europa [1]

Land		Durchschnittliche Screeningpopulation/Jahr	Screeningprotokoll		
			2. Stufe ^a	3. Stufe	4. Stufe
Landesweite Screeningprogramme					
Großbritannien	England	655.000	DNA	2. IRT/DNA ^b	ST
	Nordirland	24.000	DNA	2. IRT/DNA ^b	ST
	Schottland	58.000	DNA	2. IRT/DNA ^b	ST
	Wales	34.000	DNA	ST	
Frankreich		80.9000	DNA	2.IRT	ST
Österreich		77.000	2. IRT	ST	
Russland		1.300.000	2. IRT	ST	
Regionale Screeningprogramme					
Italien	1 Region	12.000	ST		
	1 Region	40.000	2. IRT	ST	
	6 Regionen	275.000	DNA/2. IRT	ST	
	2 Regionen	46.000	2. IRT	ST/DNA	
Spanien	1 Region	18.000	DNA/2. IRT	ST	
	2 Regionen	104.000	2. IRT	ST/DNA	
Polen		168.000	DNA	2. IRT	ST
Tschechien		76.000	DNA	ST	
Niederlande		73.000	DNA/PAP	ST	
Deutschland	1 Region	15.000	PAP	ST	
	1 Region	40.000	DNA/PAP	ST	

DNA Mutationsanalytik des CFTR-Gens; IRT immunreaktives Trypsin; PAP pankreatitissoziiertes Protein; ST Schweißtest^aMutationsanalyse nach Häufigkeitsverteilung in der Population^bErweiterte Mutationsanalyse

Tab. 3 Häufigkeitsverteilung des IRT, gesunde Neugeborene und Patienten

IRT-Konzentration [ng/ml]	Perzentile	Anteil aller IRT [%]	Anzahl IRT>99%	Anteil IRT>99% [%]	Darunter CF (kumulativ)	Anteil aller CF [%]	PPV [%]
<50	<95	96,00			38	100,0	
>50	>95	4,00			37	97,4	
>60	>99	1,20	1925	100,00	35	92,1	1,82
>100	>99,5	0,31	503	26,13	30	78,9	5,96
>150	>99,8	0,10	167	8,68	25	65,8	14,97

CF zystische Fibrose („cystic fibrosis“); IRT immunreaktives Trypsin; PPV positiver prädiktiver Wert

Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CF bereits mit steigender IRT-Konzentration, was durch die Daten aus **Tab. 3** belegt wird.

Ergebnisse

Eine IRT-Konzentration über der 99,8. Perzentile hatten 2/3 der Patienten. Dies begründete die Einführung des so genannten „Rescue“, einer IRT-Obergrenze, ab deren Überschreiten auch ohne Mutationsnachweis in jedem Fall ein Schweißtest veranlasst wird. Dadurch gelang die zusätzliche Detektion je eines Patienten (**Tab. 4**)

Die weiteren Ergebnisse aus den beiden Screeningprotokollen sind einander, soweit bereits auswertbar, in **Tab. 4** gegenüber-

gestellt. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Erfahrungen aus dem 12-jährigen IRT/DNA-Protokoll. So hatten 3 Patienten eine im Screening als „unauffällig“ klassifizierte IRT-Konzentration:

- Ein Kind mit compound-heterozygotem pränatalem Mutationsnachweis ($\Delta F508$ und $5T-9T$ -Allel) bei auffälliger Familienanamnese hatte eine IRT-Konzentration von 16 ng/ml, ist pankreassuffizient und hat gegenwärtig im Alter von 4 Jahren keine sicher mukoviszidosespezifische Symptomatik. Der Schweißtest ergab initial ebenfalls einen unauffälligen Befund (Chlorid 21 mmol/l), im Verlauf zeigte sich ein Anstieg der Chloridkonzentration im Schweiß (aktuell: Chlorid 50 mmol/l).

- Bei einem Frühgeborenen der 31. Schwangerschaftswoche (SSW) wurde das Screening nur am ersten Lebenstag mit einer IRT-Konzentration knapp unter dem Cut-off-Wert durchgeführt, aufgrund einer Verlegung fand keine 2. Untersuchung statt. Nach den seit 2005 gültigen Richtlinien für das Neugeborenen-screening wäre eine Kontrolle nach der vollendeten 32. SSW erfolgt. Entsprechende Erfahrungen lagen jedoch zum Zeitpunkt der Geburt dieser Patientin noch nicht vor.
- Der dritte Patient mit einem initialen IRT von 54,1 ng/ml hatte einen Mekoniumileus, sodass grundsätzlich auch ohne Neugeborenen-screening eine CF-Diagnostik erfolgt wäre.

In 2 Fällen war der Schweißtest falsch-negativ:

- Einer davon bei dem bereits beschriebenen, pränatal diagnostizierten Kind.
- Bei einem weiteren wurde nach auffälligem IRT und heterozygotem Nachweis der Mutation G551D im Rahmen des Screenings ein Schweißtest mit unauffälligem Befund durchgeführt. Aufgrund der Sensibilisierung von Familie und Kinderärztin durch das initial auffällige Neugeborenencreening wurde die Patientin erneut im Alter von 3 Jahren mit jetzt chronischem Husten und Infektneigung vorgestellt. Bei Schweißtestbefunden, die inzwischen im Graubereich lagen, ergab die weiterführende pulmonologische Diagnostik ausgeprägte Bronchiektasen und bronchoskopisch ein massiv entzündlich verändertes Bronchialsystem mit zäh-purulentem Sekret. Bei der erweiterten genetischen Diagnostik wurde als 2. Mutation R117H-9T entdeckt. Die Patientin ist weiterhin pankreas-suffizient.

Von den in Dresden mittels Neugeborenencreening erfassten 38 Patienten hatten 18,1% (n=7) einen Mekoniumileus, 13,2% sind pankreasuffizient (n=5). Langfristig im Dresdner Mukoviszidosezentrum betreut werden 36 von 38 Patienten.

Resümee

Das biochemische CF-Screening-Verfahren IRT/PAP ist eine Alternative zur Strategie IRT/DNA. Die Zweituntersuchung ist zu geringeren Kosten ohne Proben-splitting im selben Labor möglich. Die Rate der nötigen Konfirmationsuntersuchungen mit Neueinbestellung der Kinder und Beratung der Familien verdoppelt sich zwar gegenüber dem IRT/DNA-Protokoll, bleibt aber in vertretbarer Höhe. Unerwünschte Detektion von Heterozygoten und Patienten mit milden Mutationen wird vermieden, womit sich die psychische Belastung der Eltern reduziert. In Regionen mit einem hohen Anteil Neugeborener aus Migrantenfamilien, die eine unbekannte, von der Population des Einwanderungslandes abweichende Mu-

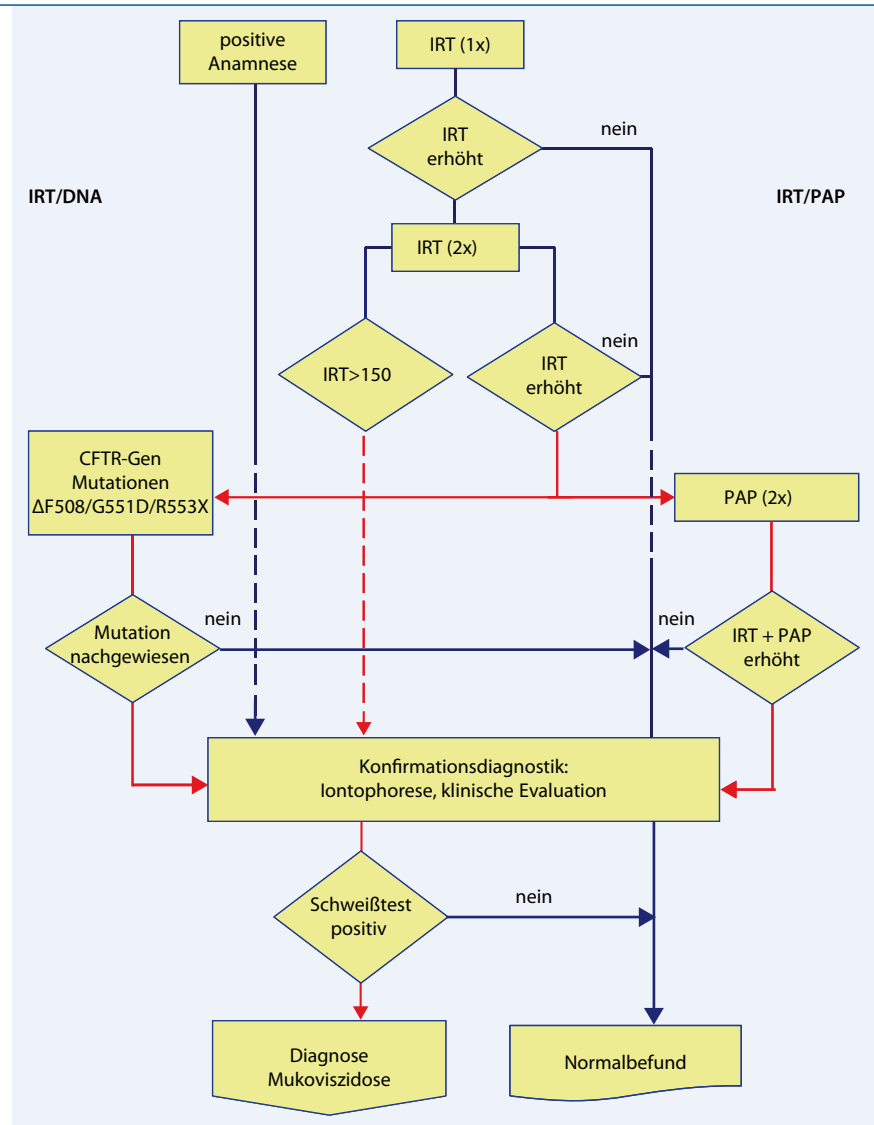
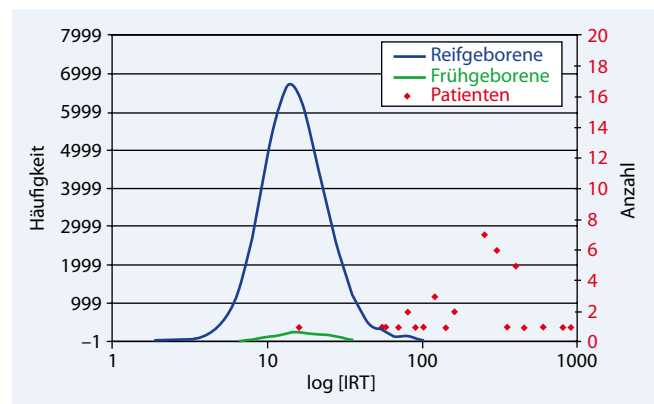


Abb. 1 ▶ Ablaufschema der CF-Screening-Protokolle IRT/DNA (1996–2007; links) und IRT/PAP (seit 2008; rechts), IRT immunreaktives Trypsin, PAP pankreatitassoziertes Protein

Abb. 2 ▶ Histogramm der IRT-Konzentrationen, blau reif geborene Kinder ohne Mukoviszidose, grün Frühgeborene, rot CF-Patienten



tationsverteilung aufweisen, wird PAP als Zweitmarker der notwendigerweise eingeschränkten Mutationsanalyse (weltweit >1700 CFTR-Gen-Mutationen) überlegen

sein. Für eine Bewertung nach Screeningkriterien sind allerdings höhere Untersuchungszahlen nötig.

Tab. 4 Ergebnisse des Neugeborenen Screenings in Ostsachsen

Screeningstrategie	IRT/DNA	IRT/PAP
Zeitraum	01.06.1996–31.12.2007	01.01.2008–30.06.2009
Durchgeführte IRT-Erstuntersuchungen	160.675	27.141
IRT > 60 ng/ml (99. Perzentile)	1925 (1,2%)	
IRT > 50 ng/ml (97,5. Perzentile)		698 (2,5%)
Mutationsnachweis ($\Delta F508$, G551D, R553X)	142 (0,09%)	
Kombination IRT/PAP kontrollbedürftig		48 (0,18%)
Pathologischer Schweißtest bei IRT-Erhöhung und auffälligem Zweittest	34	5
Pathologischer Schweißtest bei IRT > 99,8. Perzentile ohne auffälligen Zweittest	1	1
Falsch-negatives IRT	3	?
Falsch-negativer Schweißtest	2	?
Patienten	38	6
Prävalenz	1:4228	1:4523

DNA Mutationsanalytik des CFTR-Gens; IRT immunreaktives Trypsin; PAP pankreatitisassoziiertes Protein

Tab. 5 Qualität des IRT/DNA-Screenings

Screeningstufe	IRT	IRT+DNA
Spezifität	98,82	99,93
Sensitivität	92,11	97,22
Recall-Rate	1,2	0,09
PPV	1,92	24,64

DNA Mutationsanalytik des CFTR-Gens; IRT immunreaktives Trypsin; PPV positiver prädiktiver Wert

Das IRT/PAP-Protokoll stellt eine Alternative zur IRT/DNA-Strategie dar

Errechnet man die Prävalenz für Mukoviszidose in Ostsachsen im Zeitraum von 1996–2007 anhand der 38 neu diagnostizierten Erkrankungen im Verhältnis zu den in einem Screeningprogramm untersuchten Neugeborenen aus dieser Region, ergibt sich eine Häufigkeit von 1:4228. Aus der vom Statistischen Bundesamt für den Zeitraum von 1981–2000 ermittelten Anzahl von 16.476.098 Lebendgeborenen und der im Mukoviszidoseregister 2005 für diese Geburtsjahrgänge erfassten Anzahl von 4100 Mukoviszidosepatienten [18] errechnet sich eine Prävalenz von 1:4019. Dabei variiert die Krankheitshäufigkeit zeitlich wie regional. Die für Ostsachsen erreichte Screeningprävalenz liegt im Erwartungsbereich.

Folgende Qualitätskriterien wurden für das IRT/DNA-Screening in Dresden erreicht:

- Sensitivität und Spezifität des IRT/DNA-Protokolls sind sehr hoch, die Neueinbestellungsrate entspricht etwa der vorausgegangenen Berechnung (■ Tab. 5).

- Die Qualitätskriterien für das CF-Screening übertreffen die entsprechenden kumulativen Daten für die bisherigen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings in Deutschland. Sie sind sogar besser als die des Hypothyreosescreenings, das die häufigste Zielkrankheit erfasst (■ Tab. 6).

Viele Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen Screenings erfüllen die Screeningkriterien der WHO nicht vollständig. Langzeitergebnisse über den Behandlungserfolg nach Früherkennung und -behandlung fehlen für alle Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen Screenings mit Ausnahme der PKU. Einige der mit Tandemmassenspektrometrie (TMS) detektierten Krankheiten sind extrem selten. Mit einer Frequenz von 1:180.000 ist z. B. die Ahornsirupkrankheit (MSUD) um den Faktor 45 seltener als Mukoviszidose.

Das IRT/DNA-Screening zur Früherkennung der Mukoviszidose hat sich als spezifische, sensitive und ethisch vertretbare Screeningstrategie erwiesen. Der Median des Diagnosealters der mittels Neugeborenen Screening in Dresden detektierten Kinder liegt bei 60,5 Tagen gegenüber einem Median von 1,1 Jahren in Deutschland [18].

Der Diagnosezeitpunkt hat sich im Laufe des Screenings verbessert und gewährleistet heute nach aussagefähigem Schweißtestergebnis eine umgehende Behandlung spätestens im Alter von 6 Wochen.

Algorithmen für das Follow-up und Therapiemanagement

Vor Einführung eines Neugeborenen Screeningprogramms auf Mukoviszidose ist es wichtig, dass die entsprechenden Ressourcen gesichert sind. Es müssen nicht nur die analytischen Abläufe innerhalb des Screeninglabors, sondern auch die Zusammenarbeit und Kommunikation mit den Einsendern der Screeningproben einerseits und dem CF-Behandlungszentrum andererseits nach Prinzipien des Qualitätsmanagements geregelt sein.

Nur wenn eine medizinische, physiotherapeutische, psychosoziale und ökotrophologische Beratung und langfristige Betreuung und Behandlung gewährleistet sind, können die Vorteile eines Neugeborenen Screenings für die Mukoviszidosepatienten auch ausgeschöpft werden. Diese Rahmenbedingungen bestimmen die Wahl des Screeningprogramms mit, wie unter „Stand des Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose in Europa“ beschrieben.

Die Schweißtestdiagnostik sollte möglichst in einer Mukoviszidoseambulanz erfolgen

Es muss klar sein, durch wen die Informationsübermittlung nach auffälligem Screeningbefund an die Familien und die weiterbetreuende medizinische Facheinrichtung

Tab. 6 CF-Screening in Ostsachsen vs. Neugeborenscreening in Deutschland [4]

	Anzahl Untersuchte	Recall-Rate [%]	PPV [%]	Patienten	Spezifität [%]	Falsch-negativ	Prävalenz
Mukoviszidosescreening 1996–2007 in Ostsachsen							
CF	160.675	1,2 ^a /0,09 ^b	24,64	38	99,93	3 ^a /2 ^c	1:4228
Neugeborenscreening 2004–2007 in Deutschland							
CH	2.795.033	0,15	23,49	737	99,84	0	1:3792
AGS	2.796.970	0,66	1,57	235	99,24	3	1:11.902
GAL	2.797.463	0,09	1,88	47	99,92	1	1:59.520
BIO	2.797.463	0,03	15,01	116	99,98	0	1:24.116
PKU/HPA	2.797.463	0,04	51,93	512		0	1:5464
MSUD	2.797.463	0,02	4,38	16		1	1:174.841
MCAD	2.797.463	0,03	35,13	262		0	1:10.677
VLCAD	2.797.463	0,03	3,87	26		0	1:107.595
LCHAD	2.797.463	0,01	10,83	15		0	1:186.498
CPT I	2.797.463	0,00	33,57	4		0	1:699.366
CPT II	2.797.463	0,02	4,00	4		0	1:699.366
GA I	2.797.463	0,03	2,81	19		0	1:147.235
IVA	2.797.463	0,02	6,89	31		0	1:90.241
Kumulativ	2.797.463	1,09	5,77	2024	98,83	5	1:1382

AGS adrenogenitales Syndrom; BIO Biotinidasemangel; CF zystische Fibrose („cystic fibrosis“) Mukoviszidose; CH kongenitale Hypothyreose; CPT I bzw. CPT II Karnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel I bzw. II; GA I Glutarazidurie I; GAL Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel; IVA Isovalerialanazidurie; LCHAD Oxidationsdefekt der langkettigen Hydroxyacylkarnitine („long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency“); MCAD Oxidationsdefekt der mittelkettigen Acylkarnitine („medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency“); MSUD Ahornsirupkrankheit („maple sirup urine disease“); PKU/HPA Phenylketonurie/Hyperphenylalaninämie; PPV positiver prädiktiver Wert; VLCAD Oxidationsdefekt der langkettigen Acylkarnitine („very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency“)^aNach IRT-Bestimmung

^bNach CFTR-Mutationsanalyse

^cNach Schweißtest

tion erfolgt. Der Zeitraum zwischen der Befundübermittlung an die betroffenen Familien und der Einbestellung zur weiteren Diagnostik sollte möglichst kurz sein, um die psychische Belastung der Betroffenen zu minimieren. Die endgültige Diagnosestellung muss innerhalb der ersten 2 Lebensmonate erfolgen, um langfristig einen Vorteil aus der frühen Diagnosestellung ziehen zu können [16]. Zur Schweißtestdiagnostik sollte nach europäischem Standard Chlorid gemessen werden. Ideal ist eine direkte Diagnostik in einer Mukoviszidoseambulanz, um bei pathologischem Befund direkt die Familie beraten und weitere Schritte einleiten zu können.

Wenn ein DNA-Screening durchgeführt wird, muss die Möglichkeit einer genetischen Beratung für die betroffenen Familien gewährleistet sein. Langfristig muss nicht nur für Kinder mit gesicherter CF-Diagnose eine spezialisierte Betreuung vorhanden, sondern auch für Kinder, bei welchen die Diagnose nicht eindeutig gesichert oder ausgeschlossen werden kann, z. B. bei Nachweis nur einer Mutation und Schweißtestbefunden im Graubereich, eine langfristige Begleitung gewährleistet sein [8].

Die Erfahrungen im Rahmen des Neugeborenscreenings in Dresden haben gezeigt, dass die Familien und die betreuenden Ärzte auch bei primärem Diagnoseausschluss sensibilisiert werden müssen, die Kinder bei klinischen Auffälligkeiten wieder vorzustellen, um milde Verlaufsformen und Erkrankungen mit später einsetzender Klinik nicht zu übergehen.

— Die Voraussetzungen für eine adäquate Weiterbetreuung nach einem Neugeborenscreening auf Mukoviszidose müssen geschaffen sein.

Dann bietet es die Möglichkeit der frühzeitigen Betreuung in einem spezialisierten Zentrum, einer verbesserten Familien-Arzt-Bindung, der genetischen Beratung bei weiterem Kinderwunsch in den Familien und bessere Therapiechancen durch frühzeitigen Einsatz von Therapiemaßnahmen.

Fazit für die Praxis

Faktoren, die für Einführung eines Mukoviszidosescreenings sprechen sind:

- Die Häufigkeit und die Schwere der Mukoviszidose sind vergleichbar bzw. größer als die anderer Screeningzielkrankheiten.
- Es existieren spezifische und sensitive, ethisch vertretbare Screeningprotokolle, die bereits etabliert sind.
- Durch frühzeitige Behandlung in spezialisierten Zentren werden klinischer Verlauf und Lebensqualität verbessert.
- Langfristig resultiert ein Kostenvorteil gegenüber der klinischen Diagnosestellung.

Voraussetzungen für den Erfolg eines CF-Screening-Programms sind:

- gesicherte materielle und personelle Ressourcen,
- sensitivitäts- und spezifitätsoptimierter Cut-off-Wert für IRT und Qualitätskontrolle aller Analysemethoden,
- interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten für die Diagnostik, Behandlung und genetische Beratung sowie
- kontinuierliches Monitoring des gesamten Screeningprozesses zur Qualitätssicherung.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Stopsack

Institut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Marina.Stopsack@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Castellani C, Southern KW, Brownlee K et al (2009) European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 8(3):153–173
- Crossley JR, Elliott RB, Smith PA (1979) Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1:472–474
- Crossley JR, Smith PA, Edgar BW et al (1981) Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 113(2):111–121
- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening (2008) Screeningregister 2004, 2005, 2006, 2007. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening, www.screening-dgns.de
- Eber E, Zach M, Engele H et al (1992) Mucoviscidosis screening with immunoreactive trypsin. Initial experiences in Austria. *Monatsschr Kinderheilkd* 140(7):411–415
- Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A et al (1997) Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* 337(14):963–969
- Massie RJ, Olsen M, Glazner J et al (2000) Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years experience (1989–1998). *Med J Aust* 172(12):584–587
- Mayell SJ, Munck A, Craig JV et al (2009) A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 8(1):71–78
- Munck A, Dhondt J-L, Sahler C, Roussey M (2008) Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr* 153(2):228–233
- Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM et al (1989) Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol* 6(1):42–48
- Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM et al (1990) Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics* 85(6):1001–1007
- Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH et al (2005) Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr [Suppl 3]* 147:73–77
- Sander J, Niehaus C (1982) Radio-immuno-assay for trypsinogen in newborn screening for cystic fibrosis. *Monatsschr Kinderheilkd* 130(11):843–845
- Sander J, Niehaus C (1984) Mucoviscidosis screening by determination of immunoreactive trypsin. *Klin Pädiatr* 196(4):224–227
- Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C et al (2005) Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 147:302–305
- Sims EJ, Clark A, McCormick J et al (2007) Cystic fibrosis diagnosed after 2 month of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 119(1):19–28
- Sims EJ, Mugford M, Clark A et al (2007) Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost for illness retrospective cohort study. *Lancet* 369(9568):1146–1147
- Stern M, Sens B, Wiedemann B et al (2007) Qualitätssicherung Mukoviszidose – Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2006. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen. Medizinisch-wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin
- Wesley AW, Smith PA, Elliott RB (1989) Experience with neonatal screening for cystic fibrosis in New Zealand using measurement of immunoreactive trypsinogen. *Aust Paediatr J* 25(3):151–155
- Wilcken B (1998) Neonatal screening for cystic fibrosis: it is time. *Pediatr Pulmonol* 26(3):219–221
- Wilcken B, Towns SJ, Mellis CM (1983) Diagnostic delay in cystic fibrosis: lessons from newborn screening. *Arch Dis Child* 58(11):863–866
- Wilson JM, Jungner G (1968) Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers WHO* 34:26–39
- Wunderlich P, Stopsack M, Paul KD, Rösen-Wolff A (2000) Mucoviscidosis screening of newborn infants in the Dresden district. Results from 1 June 1996 to 31 March 2000. *Dtsch Med Wochenschr* 125(45):1356–1360
- Zink SJ, Zabransky S (2002) IRT-Bestimmung in Vollblutproben getrocknet auf Filterpapier als Suchtest auf Cystische Fibrose. *Scr J* 01:1–15