

Neugeborenenenscreening in Deutschland

- Struktur und Ergebnisse -

O. Blankenstein

J. Klein

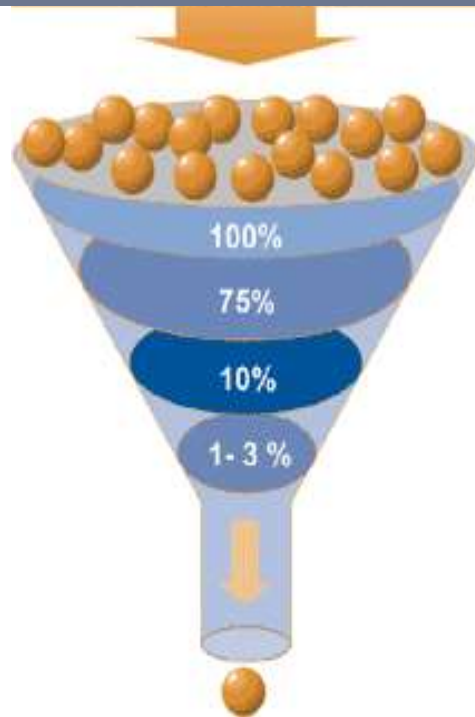
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie

Neugeborenenenscreening-Labor

Neugeborenenenscreening – worum es geht...

Alle Neugeborenen



**Bevölkerungsmedizinische
Präventionsmaßnahme**

**Vollständige und frühzeitige
Erkennung von behandelbaren
endokrinen und metabolischen
Krankheiten**

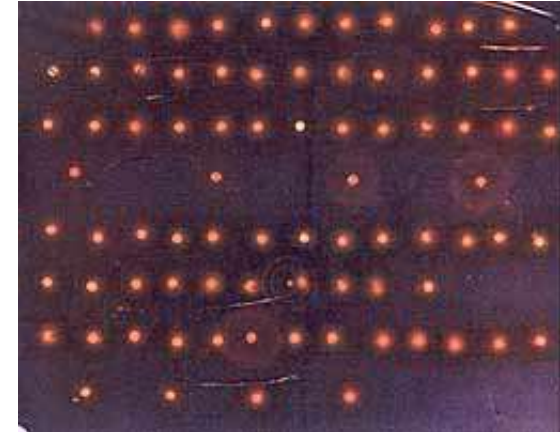
**Einleitung einer qualitätsgesicherten
Therapie**

Betroffene Neugeborene: < 0.1%!

Die Anfänge des Neugeborenen Screenings



Robert Guthrie



Getrocknetes Blut auf Filterpapier

2011 – 60 Jahre Behandlung der Phenylketonurie (PKU)



Horst Bickel

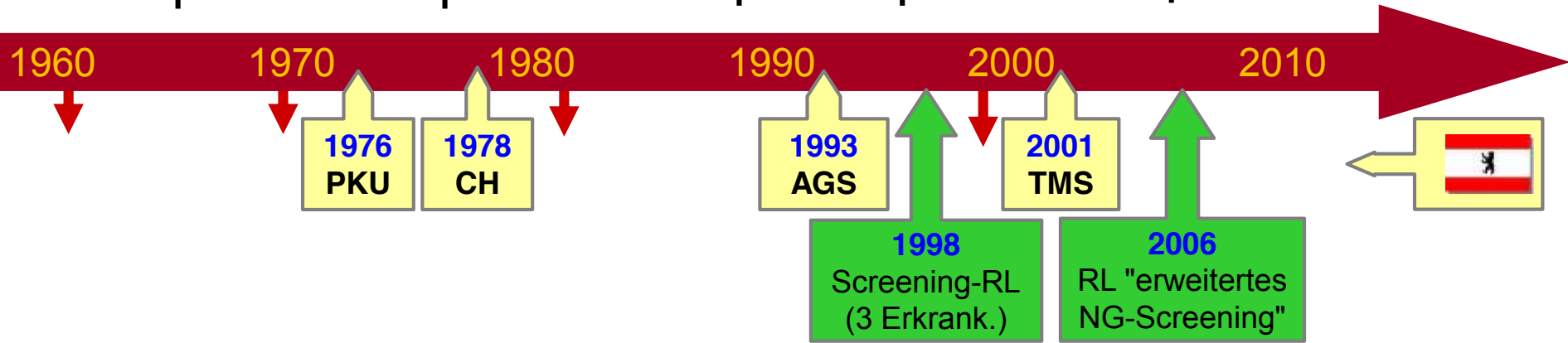
Sheila Jones



Sheila Jones: the first child with PKU to be treated

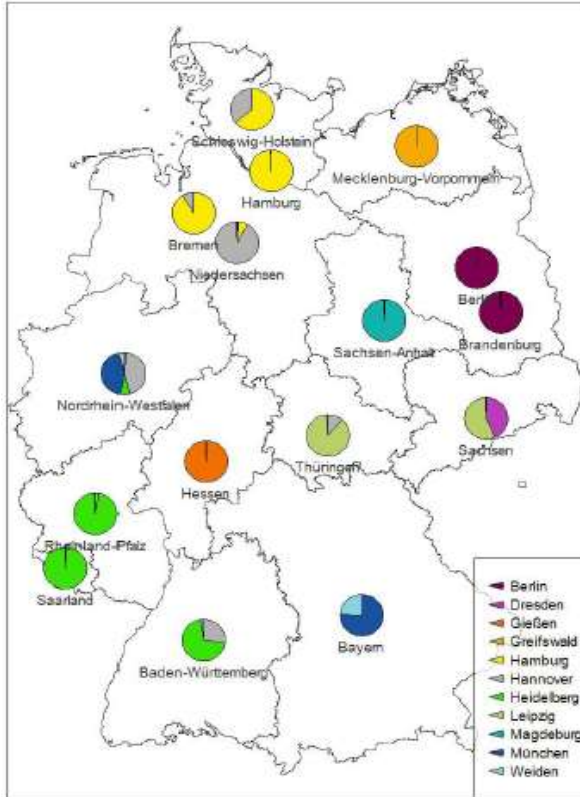
Struktur-Entwicklung im NG-Screening

PKU 1:8.000 | Galaktosämie 1: 30.000 | Hypothyroidism 1: 3.500 | CAH 1:13.000 | MS-MS 1: 8.000- 200.000 | Hörscreening (NHS) 1:1.000



Hb-pathie			Pilot-Studien
CF			Pilotstudien ?
Hörscreening			Initiative bundesweit
Tandem-MS		Initiative regional	bundesweit
AGS		Initiative regional	bundesweit
TSH (CH)	Initiative (Pädiatrie)	regional	bundesweit
PKU /Galakt.	Initiative (Pädiatrie)	regional	bundesweit

Organisation des Neugeborenenenscreenings in Deutschland



Nationaler Screeningreport Deutschland 2011

Aufgaben:

- Sicherstellung der Laboruntersuchungen
- Vollständigkeitskontrolle
- Nachverfolgung auffälliger Befunde, nicht zeitgerecht abgenommener Proben schlechte Probenqualität
- Sicherstellung der Therapieeinleitung
- Bereitstellung von Screeningmaterialien (Filterkarten, Elternflyer, Einverständniserklärung in verschiedenen Sprachen)

NG-Screening - Ablauf

1. Blutentnahme 36 – 72. Lebensstunde
2. Untersuchung im Labor innerhalb von 48 Std.
3. Sofortige Übermittlung auffälliger Ergebnisse
4. Weiterleitung an spezialisierte Zentren
5. Konfirmationsdiagnostik und Behandlung ***vor*** dem Auftreten von klinischen Symptomen
6. Populationsbezug (don't miss a single case!)

Populationsbezug – Besonderheiten im Screening

- Screening ist ein Prozess, der erst mit der erfolgreichen Behandlung **aller** Betroffenen endet → Zusammenwirken aller Beteiligten
- Aufgaben eines Screeningzentrums:
 - Vollständigkeitskontrolle (sind alle erfasst?)
 - Trackingsystem für Kinder ohne Screening
 - Recall-Tracking
 - Überwachung und Sicherstellung des diagnostischen Prozess (keine offenen/unklaren Fälle)

Vollständigkeit

■ Kosten / Nutzen Frage

- Kosten pro Untersuchung: ca. 16 EUR
- Bei 700.000 NG in D: 11.2 Mio EUR/Jahr

- Kosten eines nicht-Entdeckten Falles: 1 - 7 Mio. EUR
(geschätzte gesellschaftliche Gesamtkosten)

- Bereits bei wenigen übersehenen Fälle übersteigen die Kosten der Behandlung die Kosten des Screenings

- **Jedes nicht-gescreente Kind könnte betroffen sein**
(keine klinischen Zeichen)

Rechtlicher Rahmen I: „Kinder-Richtlinie“

- Richtlinien entsprechend § 26 SGB V
 - Früherkennung von Krankheiten, die die körperliche oder geistige Entwicklung in nicht geringfügigem Maße gefährden
- Sichert die Kostenübernahme
- Regelt den Umfang (=Zielkrankheiten)
- Prozess- und Qualitätsmerkmale

Rechtlicher Rahmen II: GenDG

- Zielkrankheiten häufig genetisch determiniert
 - Genetische Reihenuntersuchung nach dem GenDG (Untersuchung von Genprodukten zur Erkennung genetischer Merkmale)
- Neugeborenenenscreening fällt unter das GenDG!
 - **Aufklärung, Einverständnis** und **Befundübermittlung** unterliegen dem **Arztvorbehalt**.
 - Qualitätsregeln für Labore wie bei genet. Laboren
 - Ausnahmeregelungen für Besonderheiten (z.B. Hebammen, Nicht-Erreichbarkeit)

Nationaler Screeningreport der DGNS 2011

Krankheiten	bestätigte	
	Fälle	Prävalenz
Hypothyreose	207	1: 3.201
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	44	1: 15.061
Biotinidasemangel (incl. partieller Defekte)	22	1: 30.122
Galaktosämie (klassisch)	14	1: 47.335
Phenylketonurie (PKU) n=58 / Hyperphenylalaninämie (HPA) n=56 / Cofaktormangel n=1	115	1: 5.762
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	4	1: 165.671
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	76	1: 8.720
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel	4	1: 165.671
(Very-)Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	11	1: 60.244
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I (CPTI)-Mangel	0	
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II (CPTII)-Mangel	0	
Carnitin-Acylcarnitin-Translocase (CACT)-Mangel	1	1: 662.685
Glutaracidurie Typ I (GA I)	7	1: 94.669
Isovalerianacidämie (IVA)	6	1: 110.448
Gesamt	511	1: 1.297

NG-Screening – eine Erfolgsgeschichte...

- Seit ca. 40 Jahren in Deutschland praktiziert
- Seit 2005: 14 Zielerkrankungen
- Erfolgreichste medizinische (primär-)Präventionsmaßnahme
 - 450 – 500 entdeckte Betroffene pro Jahr in Deutschland (bei ca. 700.000 Neugeborenen)
- Patienten werden in der Regel vor dem Auftreten von Symptomen behandelt.

Screening positiv – was dann...???

Es gibt bei jedem auffälligen Befund eine Wahrscheinlichkeit, dass sich keine Erkrankung findet – daher strukturiert vorgehen...

Befund-Mitteilung an die Eltern

- Mitteilung eines positiven Screeningbefundes ist immer ein große Belastung für die Familie
 - Falsch-Positive methodisch vermeiden
- Immer eine weitere Karte abnehmen (Probenvertauschung)
- Notwendige Schritte nach Dringlichkeit ausführlich erläutern und begründen
- Diagnostik- und Behandlungszentren einbinden

Auswirkungen falsch-positiver Screeningbefunde

Date	Authors	Disorder	Sample Size	Findings
<p>Gurian et al 2006 – metabolische Erkrankungen:</p> <p>23% Anstieg des Stresslevels der Mütter 10% Anstieg des Stresslevels der Väter 11% mütterliches Stresslevel im klinischen Bereich (0% in der Kontrollgruppe)</p>				
2006	Gurian et al			as compared to 0% of
2005	Gluczek et al			t interpreted as a
2000	Stuart et al			
2000	Clemens et al	Hearing	497-	14% of mothers reported lasting anxiety
1997	Baroni et al	Cystic fibrosis	14/14	32% decrease in defensiveness score among parents with false-positives 9% decrease in stress among parents with false-positives [Note: Lower defensiveness scores (interpreted as hypervigilance) are
1991	Gluczek et al	Cystic fibrosis		guarding personal stress]
1987	Fyro et al	Cystic fibrosis		
1984	Sorenson et al	PKU		d mean norm but not
1983	Bodegard et al	Cystic fibrosis	102/-	above the mean norm cut-off for anxiety 76% of families reported initial anxiety 18% reported persistent anxiety afterwards

Gluczek et al 2005 – Cystische Fibrose:

146 % Anstieg depressiver Befindlichkeit

J Inherit Metab Dis (2006) 29:677–682

Neue Zielerkrankungen...?

Der Weg in das gesetzliche
Screeningprogramm...

Beurteilungskriterien (Wilson and Jungner 1968)

1. The condition sought should be an **important health problem**.
2. There should be an **accepted treatment** for patients with recognized disease.
3. **Facilities** for diagnosis and treatment should be **available**.
4. There should be a recognizable latent or **not-symptomatic stage**.
5. There should be a **suitable test** or examination.
6. The test should be **acceptable to the population**
7. The **natural history** of the condition, including development from latent to declared disease, should be **adequately understood**.
8. There should be an **agreed policy on whom to treat** as patients
9. The **cost of case-finding should be economically balanced** (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) in relation to medical care as a whole.

Wilson, Jungner (1968). *Principles and Practice of Screening for Disease*: World Health Organization

4. There should be a recognizable latent or early non-symptomatic stage.

■ Entdeckung vor Einsetzen der Symptome?

- Harnstoffzyklusdefekte (Citrullinämie, OTC, CPS)
- Methylmalonazidurie (MM-CoA Mutase Defizienz)
- **VLCAD**

■ Aber:

- Effektive Behandlung symptomatischer Patienten
- Verhinderung einer langwierigen Suche nach der Diagnose

7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.

3-Methylcrotonyl CoA Carboxylase Mangel:

- Häufig, meist asymptomatisch
- Aber: Verläufe mit Reye-ähnlichen Symptomen, metabolischer Azidose, Hyperammonämie, Hypoglykämie...
- ➔ Detektion asymptomatischer Mütter über milde Erhöhungen von C5OH in den Proben ihrer Kinder

A long way to go...

1. Studiendaten (Qualität, Zielpopulation, Algorithmus)
2. Bewertung durch Screening-Kommission der DGKJ
3. Gemeinsamer Bundesausschuss
Antragsberechtigt: Kassen, BÄK, DKG, Patienten-Organisationen)
4. Entscheidung im G-BA dauert mehrere Jahre (CF seit 2009)
5. → Änderung der Richtlinie durch den G-BA

Zusammenfassung

- Neugeborenenenscreening
 - Erfolgreichste Präventionsmaßnahme im Kindesalter
 - Populationsbezogener Prozess
 - 14 Zielerkrankungen in Deutschland
 - Screening ist Gendiagnostik
- Neue Zielkrankheiten
 - Hohe Qualität der Studiendaten erforderlich
 - Screening-Kommission der DGKJ
 - Entscheidung durch den G-BA

Chancen und Risiken von Screening....

- Jeder Test produziert falsch-positive Ergebnisse
 - Belastung durch falsch-positive Resultate muss in die Gesamt-Beurteilung zum Nutzen des Screenings eingehen
 - Nicht alles, was man messen kann ist auch als Screening sinnvoll...
-
- "Benefits must outweigh the harm"...



Thank you for your attention

