

Ergebnisse des sächsischen Neugeborenen Screenings 1999

P. Bührdel¹, M. Stopsack², R. Melcher¹, B. Stach¹, H. Willgerodt¹, A. Hübner², W. Kiess¹, M. Gahr²

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universität Leipzig

² Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden

Einleitung

Die jährliche Datenerhebung der Ergebnisse des Neugeborenen Screenings auf endokrine und metabolische Störungen soll Bilanz darüber vorlegen, wie die flächendeckende Durchführung dieser Vorsorgeuntersuchung im Freistaat Sachsen sichergestellt ist.

Seit 1999 wurden mit Abschluß einer Vereinbarung¹ über die Durchführung des Neugeborenen Screenings auf endokrine und metabolische Erkrankungen zwischen den Sächsischen Staatsministerien für Soziales, Familie und Gesundheit und für Wissenschaft und Kunst einerseits und den gesetzlichen Krankenkassen in Sachsen andererseits Umfang und Finanzierung dieser Früherkennungsuntersuchungen klar geregelt.

Gleichzeitig wurden die Screeninglabors an den Universitätskinderkliniken Leipzig und Dresden zur jährlichen Berichterstattung verpflichtet, um über erreichte Ergebnisse zu informieren und Ansätze zur Qualitätsverbesserung aufzuzeigen. Der Umfang der Screeninguntersuchungen entspricht jetzt den Empfehlungen der Fachgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und umfaßt die Früherkennung von Phenylketonurie (PKU), Galaktosämie, Hypothyreose, Biotinidasemangel und adrenogenitalem Syndrom (AGS) (Tab. 1). Vor dem Inkrafttreten der Vereinbarung wurde in beiden Laboratorien das für alle Bundesländer gesetzlich vorgeschriebene Screening auf Hypothyreose, Phenylketonurie und Galaktosämie durchgeführt und zusätzlich bereits im Rahmen von Forschungsvorhaben und als Pilotprojekte ein Screening auf das angebore-

Tab. 1: Obligate Parameter, die gemäß Vereinbarung bei allen Kindern bestimmt werden

Parameter	Erkrankung	Methode	Cut off	
TSH	Hypothyreose	Immunoassay (Delfia) Chemiluminiszenz	Leipzig	< 15 mU/l
			Dresden	< 15 mU/l
17-OHP	AGS	Immunoassay (Delfia) Chemiluminiszenz	Leipzig	< 50 nmol/l (Reifgeburt) < 90 nmol/l (Frühgeburt)
			Dresden	< 30 nmol/l (Reifgeburt) < 60 nmol/l (Frühgeburt)
Phenylalanin	PKU/HPA	Fluoreszenz	Leipzig	< 2,0 mg/dl
			Dresden	< 2,5 mg/dl
Ges.-Galaktose	Galaktosämie	enzymat. Test	Leipzig	< 15 mg/dl
			Dresden	< 15 mg/dl
Biotinidase	Biotinidasemangel	enzymat. Test	Leipzig	> 30 % Aktivität
			Dresden	> 30 % Aktivität

Tab. 2: Anzahl und Herkunft der in den Screeninglaboratorien der beiden Univ.-Kinderkliniken des Freistaates untersuchten Proben
Erfassungszeitraum: 01.01.1999 bis 31.12.1999

	Kliniken		Arztpraxen		Hebammen		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leipzig								
Erstscreening	17859	85	484	2,3	609	2,9	18952	90,2
Zweitscreening	659	3,1	896	4,2	510	2,4	2065	9,8
nicht auswertbare Proben		55		49		22	126	0,6
Dresden								
Erstscreening	13057	83,2	548	3,5	435	2,8	14040	89,4
Zweitscreening	549	3,5	691	4,4	418	2,7	1658	10,6
nicht auswertbare Proben		54		21		14	89	0,6

¹ „Vereinbarung über die Durchführung eines Laborscreenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien im Rahmen der Neugeborenenuntersuchung U2 im Freistaat Sachsen“, Dresden 1999

ne adrenogenitale Syndrom und den Biotinidasemangel vorgenommen, so dass für die Einführung des Screenings für diese Erkrankungen ein entsprechender Vorlauf geschaffen war.

Screeningergebnisse

Einsender des Dresdner Labor sind die Kliniken, Ärzte und Hebammen des Regierungsbezirkes Dresden. In Leipzig werden die Proben aus den Regierungsbezirken Leipzig und Chemnitz untersucht. (Tab.2)

Summen aller Probeneinsendungen:

Leipzig n = 21017

Dresden n = 15698

Summen der Erstscreeningproben:

Leipzig n = 18952

Dresden n = 14040

Insgesamt wurden 36715 Trockenblutproben eingesandt. Nach unseren Erhebungen wurden im Jahre 1999 in den beiden Laboratorien 32992 Screeninganforderungen als Erstscreeningproben untersucht. Laut Angaben des Statistischen Landesamtes Sachsen beträgt die offizielle Zahl der Lebendgeborenen im Freistaat Sachsen 1999 31.383. Diese Diskrepanz ist nur durch Probeneinsendungen aus anderen Bundesländern oder durch Geburten von in anderen Bundesländern standesamtlich gemeldeten Neugeborenen in sächsischen Kliniken zu erklären. Exakte Angaben zur Erfassungsrates sind auf dieser Basis nicht möglich, da die standesamtliche Registrierung nach Wohnort nicht identisch mit dem Geburtsort ist und eine Personenvergleich aus Datenschutzgründen nicht praktikabel ist. Mit der seit dem 1. 1. 1996 geltenden Finanzierung von Krankenhausleistungen durch Fallpauschale hat sich die Verweildauer von Wöchnerinnen und deren Neugeborenen nach unkomplizierter Geburt verkürzt. Eine zu frühe Blutabnahme kann bei der PKU und bei der Galaktosämie zu falsch negativen, bei der Hypothyreose und beim AGS dagegen zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Tab. 3: Ergebnisse der Screeninglaboratorien Sachsens

Screening auf	Labor	Erstscreening	davon Normal befund	Recall n	%	gesicherter Fall	statist. Häufigkeit	
Hypothyreose								
	Leipzig	18952	18898	8	0,04	8		
	Dresden	13957	13952	5	0,04	4		
	Summe	32909		13		12	1 : 2742	
Phenylketonurie								
						PKU	HPA	
	Leipzig	18952	18911	41	0,12	2	3	PKU HPA
	Dresden	14040	13984	17	0,19	0	1	
	Summe	32992		58		2	4	1:16498 1:8248
Galaktosämie und Varianten								
	Leipzig	18952	18899	49	0,23	7		
	Dresden	14040	14035	5	0,04	1		
	Summe	32992		54		8	1:4124	
Biotinidasemangel								
	Leipzig	18952	18941	11	0,06		1	
	Dresden	14040	14003	7	0,05		0	
	Summe	32992		18			1	1:32992
Adrenogenitales Syndrom								
	Leipzig	18952	18874	78	0,41		1	
	Dresden	14040	13946	94	0,67		3	
	Summe	32992		172			4	1 : 8248

Tab. 4: Alter bei Blutentnahme

Alter	Leipzig		Zeitpunkt	Dresden	
	n	%		n	%
< 24 Stunden	140	0,7	zu früh	196	1,4
24 – 48 Stunden	185	0,9		238	1,7
48 – 72 Stunden	582	2,8		941	6,7
4. Lebenstag	847	4,0	korrekter Termin	4451	31,7
5. Lebenstag	7687	36,6		6836	48,7
6. Lebenstag	7648	36,4		814	5,8
7. Lebenstag	1482	7,1		379	2,7
8. Lebenstag	702	3,3	zu spät	84	0,6
9. Lebenstag	267	1,3		42	0,3
> 9. Lebenstag	1455	6,9	nicht akzeptabel	59	0,4

Bei Blutabnahme vor dem 3. Lebenstag (< 72 Lebensstunden) muß deshalb eine zweite Abnahme am 5.–7. Lebenstag beim niedergelassenen Kinderarzt oder bei der Hebamme erfolgen. Ein Zweit-screening erfolgte bei 9,8% der eingesandten Proben in Leipzig und bei 10,6% in Dresden (Tab. 4). Dies ist im

Vorsorgeheft des Kindes unbedingt zu vermerken.

Die Anzahl der unbrauchbaren Proben, meist waren die Kreise der Filterpapier-Testkarten mit Blut unvollständig durchtränkt, lagen mit jeweils 0,6% aller eingesandten Proben (Leipzig und Dresden) noch im vertretbaren Bereich. Durch Fort-

und Weiterbildungsmaßnahmen muß jedoch versucht werden, die Fehler der Präanalytik weiter zu verringern². Die Vereinbarung mit dem Freistaat Sachsen nimmt besonders auch Bezug auf Fragen der Qualitätserfassung, Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung. Die Screeninglaboratorien sind zur ständigen Durchführung interner und externer Qualitätskontrollen (Teilnahme an nationalen und internationalen Ringversuchen) verpflichtet. Die entsprechenden Qualitätszertifikate liegen vor. Alle Screeningresultate werden statistisch und wissenschaftlich ausgewertet und einer nationalen Erfassung zur Verfügung gestellt. Die Jahresstatistik des Neonatalscreenings in Deutschland wird im Rahmen der 7. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neonatalscreening (Weilburg, 30. 6./1. 7. 2000) vorgetragen.

Für alle untersuchten Parameter wurden Cut off-Werte (Tab. 1) festgelegt, bei deren Überschreitung laborinterne Kontrolluntersuchungen durch hochspezifische biochemische Analytik erfolgten. Erst wenn sich eine Überschreitung des Grenzwertes durch diese Überprüfung bestätigte, wurden Kontrollproben (Recalls) angefordert (Tab. 3). Die Unterschiede in den Cut off-Werten beider Laboratorien erklären sich aus dem erheblichen Einfluß des Geburtsgewichtes und evtl. vorliegender Adaptationsstörungen in der Neonatalperiode auf die 17-OHP-Konzentration im Blut. Die Frage nach einem verbindlichen Cut off wird daher auch international noch intensiv diskutiert und erfordert weitere umfangreiche Erfahrungen, mit diesem im Vergleich mit dem Screening auf PKU, Galaktosämie und Hypothyreose noch relativ neuen Verfahren. Unsere Bemühungen waren darauf gerichtet, die Zahl der Recalls klein zu halten, um eine Verunsicherung der Eltern zu vermeiden. 315 angeforderte Kontrolleinsendungen

pro Jahr, sind jedoch zu vertreten, insbesondere angesichts der Tatsache, daß insgesamt 31 Kinder mit angeborenen Erkrankungen (12 x Hypothyreose, 2 x Phenylketonurie, 4 x Hyperphenylalaninämie, 8 x Galaktosämie-Varianten, 1 x Biotinidasemangel und 4x adrenogenitales Syndrom) erkannt, kontrolliert und behandelt wurden.

Die ermittelten Krankheits-Häufigkeiten entsprechen unter Berücksichtigung statistischer Schwankungen den für Mitteleuropa publizierten Werten.

Im Hinblick auf die Nachsorge bei auffälligen Befunden ist die enge Einbindung der Screeninglabors an Universitätskliniken mit den Spezialbereichen pädiatrische Endokrinologie und Stoffwechsel optimal.

Bei der Aufschlüsselung der Einsendungen nach dem Alter des Kindes bei Blutentnahme wurden 84,1% (Leipzig) bzw. 88,9% der Proben (Dresden) am korrekten Termin entnommen. Bei 1,3% (Dresden) bzw. bei 11,6% (Leipzig) der untersuchten Proben erfolgte die Entnahme zu spät. Auch wenn die verspätete Probenentnahme überwiegend Frühgeborene betrifft, ist dies nicht zu rechtfertigen. Auch bei Frühgeborenen sollte der empfohlene Erstscreeningtermin eingehalten werden. Bei sehr unreifen Kindern (< 32 Gestationswochen bzw. Gewicht < 2000 g) muß nach 2 Wochen ein Zweitscreening erfolgen. Von den die Blutentnahme durchführenden Einsendern muß der tägliche Versand der Screeningkarten erfolgen.

Der Gesamterfolg von Früherkennungsuntersuchungen hängt maßgeblich davon ab, zu welchem Zeitpunkt eine Therapie für die gefundenen Erkrankten möglich wird. Für einige der Krankheiten wie die klassische Galaktosämie und das AGS mit Salzverlust ist die Interventionszeit besonders kurz und eine rechtzeitige Behandlung entscheidet über Leben und Tod. Deshalb ist das Alter bei Therapiebeginn ein wichtiges Qualitätskriterium für ein Neugeborenencreening.

Finanzierung

Die getroffene **Finanzierungsvereinbarung** mit den Gesetzlichen Krankenkassen in Sachsen ist **bundesweit beispielgebend**. Laut „Vereinbarung über die Durchführung eines Laborscreenings auf angeborene Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien im Rahmen der Neugeborenenuntersuchung U2 im Freistaat Sachsen“ zwischen dem Freistaat Sachsen, vertreten durch das SMWK, und den GKK § 3 (1) beträgt die Pauschale pro Neugeborenes 20,- DM. Ein wesentliches Ziel des Neugeborenencreenings, die möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen, wurde erreicht. Gleichzeitig konnte das Probensplitting beendet werden. Allen 1999 in Sachsen geborenen Kindern war damit das vollständige, von den Fachgesellschaften empfohlene Früherkennungsprogramm zugänglich. Nach intensivem anfänglichem Informationsaufwand kamen auch die meisten GKV aus anderen Bundesländern einer Bitte um entsprechende Leistungserbringung (im Falle der außerhalb Sachsens versicherten Mütter) nach. Schwieriger gestaltet sich die Leistungsvergütung durch Sozialämter oder die freie Heilfürsorge und eine Regelung hierfür ist noch erforderlich. Insgesamt ist den Labors durch die zusätzlich notwendig gewordene Erfassung des Versicherterstatus der Mutter aber auch ein erheblicher Mehrarbeitsaufwand entstanden! Es hat sich zudem gezeigt, dass vor allem wegen des unerwartet hohen Umfanges an Zweituntersuchungen, die vorwiegend aus der frühen Entlassung der Neugeborenen nach Klinikentbindung resultieren, die vereinbarte Pauschale von 20,- DM pro Neugeborenes nicht ganz kostendeckend ist. An der beispielgebenden Regelung des Neugeborenencreenings im Freistaat Sachsen ändert diese Feststellung jedoch nichts.

Qualitätsverbesserung

Folgende Qualitätsmerkmale von Neugeborenencreenings

- Frühzeitige und möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen

² Stach, B., Melcher, R., Kiess, W., Bührdel, P., Willgerodt, H.: Die Bedeutung der Präanalytik für das Neugeborenencreening sozialpädiatrie, kinder- und jugendheilkunde 21. Jahrgang 11–12/99 S. 404–406

-
- Zentrale Untersuchung der Proben ohne Probensplitting
 - Behandlung der gefundenen Erkrankungen in spezialisierten Zentren
- sind bereits erreicht.

Notwendig bleibt aber weiterhin, den zeitlichen Ablauf bis zum Vorliegen der Screeningergebnisse beziehungsweise der Einleitung therapeutischer Konsequenzen kontinuierlich zu straffen.

Besondere Bedeutung erhält diese Anforderung im Zusammenhang mit einer zukünftigen Erweiterung des Neugeborenen Screenings durch Einführung der Tandem-Massenspektrometrie. In Bayern wurde dazu 1999 ein dreijähriges Modellprojekt mit wissenschaftlicher Begleitstudie gestartet, das Anforderungen und Leistungsfähigkeit dieser Technik unter kontrollierten Bedingungen klären soll. Neben der Früherkennung aller Aminoazidopathien wird mit diesem Verfahren auch die frühzeitige Erfassung von Organoazidurien und Fettsäureoxidationsdefekten aus Trockenblutproben in einer einzigen Analyse möglich. Dadurch ist diese Technik effektiv für das generelle Stoffwechselscreening aller Neugeborenen einsetzbar. Eine weit aus größere Zahl von bereits heute behandelbaren Stoffwechseldefekten kann so vor ihrer klinischen Manifestation erfaßt werden, wodurch auch bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen sind. Bei diesen Stoffwechseldefekten ist die Interventionszeit aber zum Teil noch kürzer als bei bisherigen Screenings, weshalb termingerechte und hochspezialisierte Behandlung garantiert sein muß. Der Einsatz dieser außerordentlichen leistungsfähigen neuen Technologie wird sehr wahrscheinlich zu einer wesentlich stärkeren Konzentration des Neugeborenen-Screenings auf deutlich weniger Zentren führen.

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Peter Bührdel
Universitätsklinik und Poliklinik
für Kinder und Jugendliche
Oststraße 21–25
04317 Leipzig