

# Sächsisches Neugeborenencreening

## Ergebnisse 2002 – 2004

### Zusammenfassung

Gemäß der sächsischen Vereinbarung über die Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen auf endokrine und metabolische Erkrankungen werden in gemeinsamer Veröffentlichung der Screeningzentren Dresden und Leipzig die Ergebnisse des Neugeborenencreenings im Freistaat Sachsen für die Jahre 2002 bis 2004 dokumentiert.

In beiden Zentren erfolgt seit 2002 das erweiterte Neugeborenencreening durch Einführung der Tandemmassenspektrometrie für alle Neugeborenen gemäß den aktualisierten Empfehlungen<sup>1</sup> der Fachgesell-

schaften der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin.

Maßnahmen zur Sicherung der organisatorischen Qualität sind ausführlich beschrieben. Sie sind an die bestehenden strukturellen Bedingungen gebunden.

**Schlüsselwörter:** sächsisches Neugeborenencreening, Früherkennungsuntersuchungen, Endokrinopathien, Stoffwechselstörungen

M. Stopsack<sup>1)</sup>, A. Näke<sup>1)</sup>, A. Hübner<sup>1)</sup>, M. Gahr<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

U. Ceglarek<sup>2)</sup>, J. Thiery<sup>2)</sup>,

<sup>2)</sup> Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig

P. Bührdel<sup>3)</sup>, R. Pfäffle<sup>3)</sup>, W. Kiess<sup>3)</sup>

<sup>3)</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universitätsklinikum Leipzig

### 1. Einleitung

Dieser Bericht stellt die Ergebnisse des Neugeborenencreenings (NGS) der Jahre 2002 bis 2004 aus den sächsischen Screeningzentren Dresden und Leipzig unter den Bedingungen einer einheitlichen Finanzierung ambulanter und stationärer Untersuchungsaufträge über eine Fallpauschale der Gesetzlichen Krankenversicherung gemeinsam vor. Er schließt die Darstellung der organisatorischen Bedingungen, der erreichten Ergebnisse und entstehender Probleme bei der Früherkennung behandelbarer metabolischer und endokriner Erkrankungen im Freistaat Sachsen ein. Besonderes Augenmerk erhalten darüber hinaus die Anforderungen der neuen Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses der Krankenkassen und Ärzte<sup>2</sup> zum NGS. Eine Qualitätsbewertung nach Screeningkriterien erfolgt über den Zeitraum der letzten sieben Jahre.

### 2. Screeningumfang und Erfassungsrate

Nach dem Abschluss des bayerischen Modellprojektes zur Erweiterung des NGS durch Tandem-Massenspektrometrie (TMS) wurde dieses zusätzliche Untersuchungsverfahren ab dem Jahre 2002 allen sächsischen Neugeborenen neben den konventionellen Screeningtests zugänglich gemacht. Dies entspricht den aktu-

alisierten Empfehlungen<sup>1</sup> der Fachgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Danach gehören

zum Screeningumfang Untersuchungen auf

1. Störungen des Aminosäurestoffwechsels \*
2. Organoazidurien \*

Tabelle 1: Umfang des Neugeborenencreening in Sachsen

Erkrankung	Inzidenz (Deutschland 1996 – 2002) <sup>1)</sup>	Screeningmethode	Parameter	Grenzwerte
Hypothyreose	1:3716	Fluoreszenz-Immunoassay	Thyreoida stimulierendes Hormon (TSH)	15 mU/l
Adrenogenitales Syndrom (21-Hydroxylasemangel)	1:13251	Fluoreszenz-Immunoassay	17-a-Hydroxyprogesteron (17-OHP)	abhängig vom Gestationsalter
Galaktosämie (Galaktose-1-phosphaturidyl-transferasemangel)	1:42035	fotometrische Messung der Enzymaktivität	Galaktose-1-phosphaturidyltransferase (GALT)	< 2,3 U/gHb
Biotinidasemangel	1:97370	Enzym-Substrat-Reaktion	Biotinidase (BIO)	< 30% der durchschnittl. Aktivität
<b>Aminoazidopathien</b> Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsiruperkrankung (MSUD) <b>Fettsäureoxidationsdefekte</b> Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-mangel (MCAD) Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel (LCHAD), Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel (VLCAD) <b>Carnitinzyklus-Defekte</b> Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT I), Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT II), Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel (CAT) <b>Organoazidurien</b> Glutarazidurie Typ I (GA I) Isovalerialacidämie (IVA)	1:12249  1:10705	LC/MS/MS  (Tandem-Massenspektrometrie)	diagnose-spezifische Leitmetabolite und Marker-kombinationen	abhängig von Lebensalter, Reife und Methode  (99,9te bzw. 0,1te Perzentile der Normalverteilung)
kumulativ ohne PKU:	1:8043			
mit PKU:	1:4420			

<sup>1)</sup> ZABRANSKY, S. DGNS-Jahresstatistik 2002, Hannover 06.05.2003

(Defekte ohne Angabe der Inzidenz sind seltener als 1 : 100000)

<sup>1)</sup> „Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenencreenings auf angeborenen Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland“, Monatsschr Kinderheilkd 2002;150:1424 - 1429

<sup>2)</sup> „Änderung der Richtlinien ...über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern ... zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 21.12.2004“, BAnz Nr. 60 (S. 4833) vom 31.03.2005

Tabelle 2: Anzahl und Erfassungsrate der untersuchten Screeningproben

		Dresden	Leipzig	Sachsen	Trend zu Vorjahr	Lebendgeborene in Sachsen, Gesamtzahl	Erfassungsrate	Lebendgeborene mit Wohnort in Sachsen	Erfassungsrate
Probenzahl gesamt	2002	15376	21050	36426	+1,6%				
	2003	15011	21139	36150					
	2004	15705	21589	37294					
Erst-screening	2002	13234	18050	31284	- 6,6%	31803	99,3%	31518	98,4%
	2003	13857	18733	32590	+ 2,7%	32169	101,6%	32079	101,3%
	2004	14026	18850	32876	+ 0,9%	32464	101,3%	33044	99,5%
Zweit-screening *	2002	2142**	3000**	5142**	+ 86,7%				
		284*							
	2003	516*	676*	1192	+ 82,0%				
	2004	592*	697*	768	+ 14,7%				
nicht auswertbar	2002	135	323	458	+ 147,6%				
	2003	63	243	306	- 33,2%				
	2004	45	216	261	- 29,4%				

\* Summe kontrollbedürftiger Frühabnahmen < 36 Lebensstunde bzw. < 32 SSW

\*\* Differenz aus Gesamtprobenzahl und Anzahl Erstscreenings

3. Defekte der Fettsäureoxidation und des Carnitinzzyklus \*
4. Klassische Galaktosämie
5. Konnatale Hypothyreose
6. klassisches Adrenogenitales Syndrom (AGS)
7. Biotinidase-Mangel

Die derzeit behandelbaren und methodisch zuverlässig erfassbaren Zielkrankheiten \*, Untersuchungsverfahren und Grenzwerte sind in Tab. 1 aufgeführt. In Dresden wurde darüber hinaus das seit 1996 innerhalb eines Forschungsprojektes angebotene zweistufige Mukoviszidosescreening als zusätzliche Früherkennungsuntersuchung für alle Neugeborenen fortgesetzt. Dabei erfolgt primär die Bestimmung des immunreaktiven Trypsins (IRT) als Marker der Pankreasfunktion. Bei IRT-Erhöhung schließt sich wegen einer für Screeningzwecke ungenügenden Spezifität des IRT der Nachweis von drei CFTR-Genmutationen aus derselben Trockenblutprobe an.

Das Gesamtergebnis von Früherkennungsuntersuchungen ist wesentlich davon abhängig, ob die betreffende Population möglichst vollständig erfaßt wurde. Die Anzahl zugesandter Trockenblutproben wie auch die Zahl der Erstscreenings hat sich, proportional zur Gebur-

tenrate, im Berichtszeitraum leicht gesteigert. Daten zur Erfassungsrate sind in Tabelle 2 angegeben. Die Differenz zwischen Geburtenrate und Anzahl Erstscreenings ist durch die unterschiedliche Erfassungsgrundlage begründet (Geburtenzahl basiert auf standesamtlicher Erfassung nach Wohnort der Mutter, Erstscreening-Anzahl auf Erfassung der zugesandten Proben des Einzugsbereiches). Eine personenbezogene Erfassungsrate ist auf dieser Basis nicht feststellbar. Die Zahl der standesamtlich in Sachsen gemeldeten Geburten entspricht der Zahl der Erstscreenings besser. Die im Jahr 2002 festgestellte Erfassungsrate unter 100% (danach wurden erstmals 519 Neugeborene nicht in Sachsen oder überhaupt nicht gescreent) kann durch Geburten außerhalb Sachsens während des Elbe-Hochwassers erklärt werden. Erfassung und Abgleich der Geburtenbuchnummern der Entbindungskliniken erfolgen in den Screeninglaboratorien. Bei ambulanten Geburten kann das Screeninglabor eine Leerkarte mit den Daten von Mutter und Kind aus der Geburtsklinik erhalten und bei Ausbleiben der zeitgerechten Blutprobe an das Screening erinnern. Allerdings gibt es nach diesem Verfahren keine praktikable Lösung für Hausgeburten. Zusammenfassend

muß festgestellt werden, dass die in beiden Screeninglaboratorien praktizierte Kontrolle der Geburtenbuchnummern und Probeneingänge einen erheblichen Mehraufwand bedeutet und außerdem nicht zuverlässig einen Datenabgleich zwischen geborenen und untersuchten Kindern erlaubt. Eine vollständige Erfassung aller Neugeborenen und des Verlaufs kontrollbedürftiger Ergebnisse im Screening ist, wie im bayrischen Modellprojekt zum NGS gezeigt, nur durch den direkten Datenabgleich zwischen Screeninglabor und Standesämtern realisierbar. Diese Verfahrensweise erfordert einen öffentlichen Auftrag und wird in ihrer Effektivität durch die erforderlichen Bearbeitungszeiten begrenzt. Die zusätzlichen Kosten werden im Projekt mit 1,50 € je Neugeborenes<sup>3</sup> angegeben.

### 3. Zeitpunkt der Blutentnahme, Anzahl und Herkunft der Proben

Mit der Einführung des TMS-Screenings wurde der Zeitpunkt der Probenentnahme auf 48 bis 72 Lebensstunden vorverlegt. Die Früherkennung von Fettsäureoxidationsdefekten ist wegen der zu diesem Zeitpunkt bestehenden katabolen Stoffwechselsituation des Neugeborenen sicherer und es wird Interventionszeit für frühmanifestierende Krankheiten gewonnen. Bei kürzerer Verweildauer von Mutter und Kind in der Klinik ist so eine Screening-Blutentnahme noch vor der Entlassung möglich. Ein technisch sicheres Screening ist, bei einer etwas höheren Rate notwendiger Kontrollen, nach 36 vollendeten Lebensstunden möglich. In Tabelle 3 sind die Ersteinsendungen aufgeschlüsselt nach dem Alter des Kindes zusammengefasst. Im Jahre 2004 wurden 97,0% (Leipzig) bzw. 96,0% (Dresden) der Proben am korrekten Termin entnommen (Tab. 3). Bei 3,1% (Dresden) bzw. 1,4% (Leipzig) der untersuchten Proben erfolgte die Entnahme vorzeitig und bei 0,9% (Dresden) bzw. 1,6% (Leipzig) zu spät. Damit konnte der Zeitpunkt der Blutentnahme auf den optimalen Termin vorverlagert und der Anteil der verspäteten Abnahmen im Vergleich zu den Vorjahren deutlich gesenkt werden. Allerdings betrug die durchschnittliche Versanddauer der Trockenblutproben zwei bis drei Tage, so dass erst bis zum siebenten Lebenstag bei 98% der Neugeborenen die Untersuchungsergebnisse vorlagen. Maximale Zeitspannen zwischen

<sup>3</sup> NENNSTIEL-RATZEL, U., persönl. Mitteilung, DGNS-Jahrestagung 2003, Hannover 07.05.2003

Tabelle 3: Probenentnahmetermin und Probenversanddauer 2002 – 2004

Lebenstag	Alter bei Probenentnahmen für Erstscreening (%)						Alter bei Diagnostikbeginn für Erstscreening (%)					
	Dresden			Leipzig			Dresden			Leipzig		
	2002	2003	2004	2002	2003	2004	2002	2003	2004	2002	2003	2004
1	1,3	2,8	3,1	0,05	1,2	1,45	0,25	0,7	0,7	0,01	0,5	0,2
2	2,9	7,2	6,6	0,5	10,2	13,4	1,8	4,2	3,8	0,9	1,2	1,64
3	72,9	79,9	81,4	68,1	69,1	66,6	12,7	19,0	19,7	9,0	12,5	17,4
4	13,1	8,2	7,2	20,0	16,6	15,3	26,4	32,1	34,3	31,5	34,7	37,0
5	6,2	0,8	0,8	7,2	1,4	1,7	20,9	20,9	21,0	26,9	25,8	24,6
6	1,7	0,3	0,3	1,9	0,6	0,5	17,6	14,1	13,8	17,1	14,9	12,4
7	0,6	0,1	0,1	0,7	0,2	0,2	10,0	6,4	4,8	8,3	6,1	4,4
8	0,2			0,7			4,1	1,4	1,2	3,7	2,0	1,4
9	0,1			0,2			2,1	0,5	0,3	1,7	1,5	0,4
> 9	1,1	0,65	0,45	1,2			0,8	0,6	0,4	1,0	0,8	0,3

Blutentnahme- und Laboreingangsdatum betragen bis zu fünf Wochen. Damit kommt für diesen Einzelfall jeder pathologische Befund zu spät. Weitere Folge zu langer Versandzeiten ist insbesondere bei hohen Sommertemperaturen eine mögliche Inaktivierung von Enzymen in der Blutprobe, wie in Abbildung 1 am Beispiel der Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase dargestellt. Es resultieren falsch kontrollbedürftige Befunde im Galaktosämie- und Biotinidascreening. Im Mukoviszidosescreening kann derselbe Effekt zu falsch normalen Ergebnissen führen.

Häufige Ursachen der teilweise sehr langen Versandzeiten sind einrichtungsinterne organisatorische Hindernisse, fehlende Briefkastenerfüllungen am Wochenende, gesammelte Probenzustellung durch private Zustelldienste oder aus Arztpraxen der Umweg über Labor-Kuriere zur Portoersparnis.

0,3% (Dresden) bzw. 1,0% (Leipzig) der Screeningproben waren im Jahr 2004 nicht verwertbar. Damit wurde dieser Anteil durch Schulung der Einsender im Vergleich zu den Vorjahren stetig reduziert. Vor allem unzurei-

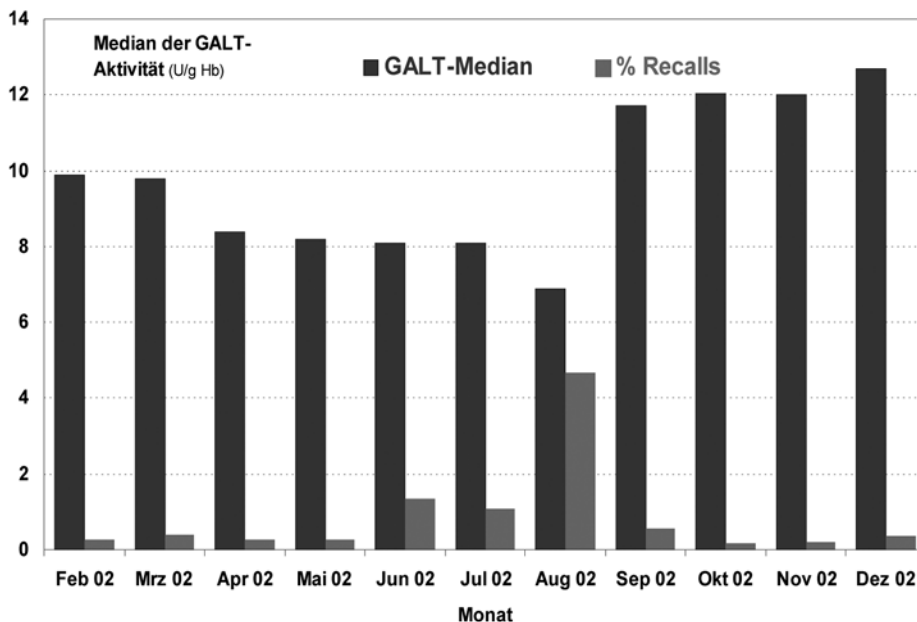


Abbildung 1: Jahreszeitliche Verteilung der GALT-Recalls

chend durchtränkte oder mehrfach betroffene Filterpapierkarten und die o. g. Probeninaktivierung führten zur Anforderung einer Neu-einsendung, die Zeitverzug für das Ergebnis und Kostenanstieg für das Labor bewirken. Häufig sind technische Probleme bei zu seltener Blutentnahme Ursache für eine zu beanstandende Probenqualität. Die zeitlichen Abläufe des Screeningprozesses müssen stärker gestrafft werden. Die Abhängigkeit des Blutentnahmetermins von der Nahrungsaufnahme tritt in den Hintergrund. Besonders für Aminoazidopathien, Organoazidurien und Fettsäureoxidationsstörungen ist eine frühzeitige Behandlung ebenso wie für die klassische Galaktosämie und das Adrenogenitale Syndrom mit Salzverlust maßgebend für den Therapieerfolg.

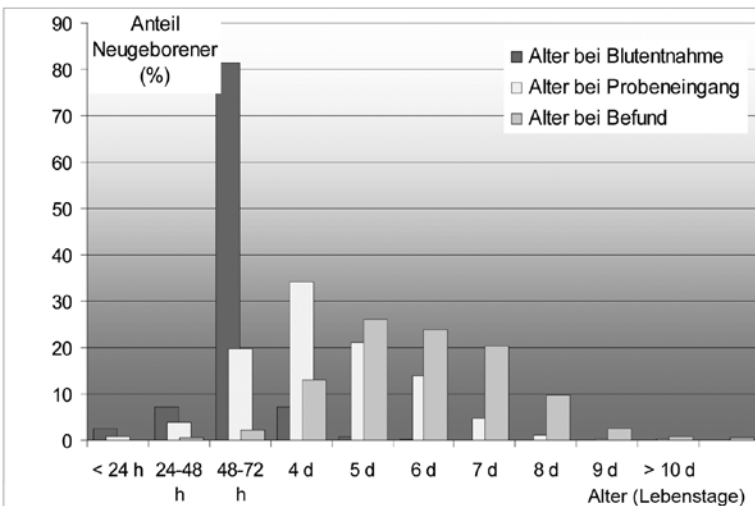
Die Anzahl aller notwendigen Kontrollen – nach auffälligem Erstbefund, nach vorzeitiger Blutentnahme bei ambulanter Geburt oder Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche sowie nach beanstandeter Probenqualität – ist im Zeitraum von 2002 bis 2004 überproportional angewachsen. Größten Anteil daran hat die stetige Vorverlagerung des Blutentnahmetermins (Tab. 3). Das Nachverfolgen kontrollbedürftiger oder auffälliger Ergebnisse und die Vollständigkeitskontrolle der Erfassung (Tracking) ist mit einem kontinuierlich steigenden Arbeitsaufwand für die Screeninglaboratorien verbunden. Als wesentliche Maßnahme zur Sicherung der Prozessqualität ist Tracking aber für den Gesamterfolg des Früherkennungsprogrammes maßgeblich und lässt sich nicht von den eigentlichen Analysen trennen, weil es nur zeitnah und in enger Wechselwirkung mit den Einsendern der Proben sinnvoll und für das jeweilige Kind effektiv ist. Für das Gesamtergebnis des NGS ist Tracking ebenso wichtig wie die Qualitätssicherung der Analytik. Diese Sicherung der Prozessqualität durch die Screeninglaboratorien wird jedoch derzeit in der Richtlinie des GBA<sup>2</sup> nicht berücksichtigt, obwohl die interdisziplinäre Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin den Screeninglaboratorien Maßnahmen zur Sicherung der organisatorischen Qualität auferlegt<sup>1</sup>.

Für die Qualitätserfassung, Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung wurden auch in den Jahren 2002 bis 2004 die entsprechenden Qualitätszertifikate nach Teilnahme an nationa-

Tabelle 4: Ergebnisse des Neugeborenencreenings in Sachsen 2002 bis 2004

Screening auf	Jahr	Erstuntersuchungen		Anzahl Recalls		Recallrate (%)		gesicherte Fälle <sup>1)</sup>	
		Dresden	Leipzig	Dresden	Leipzig	Dresden	Leipzig	Dresden	Leipzig
Hypothyreose	2002	13234	18050	16	14	0,12	0,08	4	6
	2003	13857	18733	7	5	0,05	0,03	5	4
	2004	14027	18850	6	5	0,04	0,03	6	5
Adrenogenitales Syndrom	2002	13234	18050	28	61	0,21	0,34	3	3
	2003	13857	18733	8	53	0,06	0,28	1	1
	2004	14027	18850	9	34	0,06	0,18	2	1
Phenylketonurie	2002	13234	18050	16	23	0,12	0,13	1	3
	2003	13857	18733	13	33	0,09	0,18	2	0
	2004	14027	18850	13	13	0,09	0,07	2	5
klassische Galaktosämie	2002	13234	18050	79	43	0,60	0,24	0	0
	2003	13857	18733	33	38	0,24	0,20	0	0
	2004	14027	18850	21	29	0,15	0,15	0	1
Biotinidase-mangel	2002	13234	18050	13	2	0,10	0,01	0	1
	2003	13857	18733	26	1	0,19	0,01	1	0
	2004	14027	18850	13	2	0,09	0,01	4	1
Tandem-MS (ohne PKU)	2002	13234	18050	54	101	0,41	0,56	3	5
	2003	13857	18733	60	74	0,43	0,40	1	1
	2004	14027	18850	59	56	0,42	0,30	1	4

<sup>1)</sup> nur Zielkrankheiten lt. Screening-Richtlinien, ohne Hyperphenylalaninämien und milde Galaktosämievarianten



durchschnittl. Lebenstag	Erstscreening allgemein	bestätigte Patienten
Alter bei Blutentnahme	2,60	2,52
Dauer Probenversand	1,78	2,15
Dauer Untersuchungen	1,50	1,60
Alter bei Befund	5,90	5,20
Alter bei Therapiebeginn	entfällt	7,5

Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf des NGS im Jahr 2004, bezogen auf Lebensstage aller untersuchten Neugeborenen

len und internationalen Ringversuchen nachgewiesen. Alle Resultate wurden statistisch und wissenschaftlich ausgewertet und einer Erfassung durch die Deutsche Gesellschaft für das Neugeborenencreening zur Verfügung gestellt.

#### 4. Ergebnisse des sächsischen NGS

Die in den Jahren 2002 bis 2004 erreichten Screeningergebnisse (Tab. 4) zeigen erwartungsgemäß die höchste Inzidenz für die konnatale Hypothyreose (30 Patienten). Mit 11 Fällen für das Adrenogenitale Syndrom und 13 Patienten mit klassischer Phenylketonurie wurden diese Erkrankungen etwa ebenso häufig wie langfristig beobachtet gefunden. Eine Ausnahme hinsichtlich der Krankheitshäufigkeit stellten 2004 im Dresdener Labor vier Patienten mit gesichertem Biotinidasemangel dar, was sich über einen längeren Screeningzeitraum sicher relativieren wird. Das TMS-Screening ermöglichte die Früherkennung von insgesamt 15 zusätzlichen Patienten und hat damit einen Anteil von 20% an der Gesamtzahl der Patienten.

Auch im Berichtszeitraum konnte ein akzeptables Verhältnis zwischen der Anzahl der gesicherten Fälle und der Zahl der Recallanforderungen (= positiver Vorhersagewert) erreicht werden. Grundsätzlich werden Recallanforderungen erst nach laborinterner Bestätigung des kontrollbedürftigen Screeningergebnisses veranlasst. Von 1061 Neugeborenen mit kontrollbedürftigem Befund hatten 76 eine der gesuchten klassischen Erkrankungen und konnten rechtzeitig behandelt werden (Tab. 4). Der positive Vorhersagewert betrug dafür 7,1 %. Daneben wurden weitere Patienten mit milden Krankheitsvarianten (Hyperphenylalaninämien, Galaktosämievarianten u. a.) diagnostiziert.

Im Vergleich zum konventionellen Neugeborenencreening vor Einführung der TMS-Untersuchung hat sich die kumulative Recallrate erhöht. Die Vielzahl der mit TMS gemessenen Analyten liegt in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen vor, so dass einige Metabolite mehr Kontrollen verursachen als andere und zu einer höheren Gesamt-Recallrate führen. Dank eines qualifizierten Befundungssystems in Form von Standardarbeitsvorschriften der Laborakkreditierung und der Beschränkung auf Zielkrankheiten konnten diese im Zeitraum von 2002 bis 2004 kontinuierlich gesenkt werden.

Tabelle 5: kumulative Ergebnisse des Neugeborenen Screenings in Sachsen 1998 – 2004

Screening auf	Labor	Erstuntersuchung	Recall		Patienten <sup>1)</sup>	Inzidenz Sachsen	Spezifität (%)	PPW <sup>2)</sup> (%)
			n	%				
Hypothyreose	Dresden	95591	58	0,06	31	1 : 3085	99,97	53,4
	Leipzig	128669	169	0,13	45	1 : 2859	99,90	26,6
	gesamt	224260	227	0,10	76	1 : 2951	99,93	33,5
Adrenogenitales Syndrom	Dresden	96220	474	0,49	12	1 : 8058	99,52	2,53
	Leipzig	128669	565	0,44	8	1 : 16084	99,57	1,41
	gesamt	224889	1039	0,46	20	1 : 11244	99,55	1,92
Phenylketonurie	Dresden	96752	116	0,12	10	1 : 9687	99,89	8,62
	Leipzig	129696	209	0,16	18	1 : 7205	99,85	8,61
	gesamt	226448	325	0,14	28	1 : 8087	99,87	8,61
Klass. Galaktosämie	Dresden	96709	156	0,16	0	k. A.	99,84	0
	Leipzig	129696	296	0,23	2	1 : 64848	99,77	0,68
	gesamt	226405	452	0,20	2	1 : 113202	99,80	0,44
Biotinidasemangel	Dresden	96716	66	0,07	6	1 : 16130	99,94	9,1
	Leipzig	129696	28	0,02	4	1 : 32424	99,98	14,3
	gesamt	226412	94	0,04	10	1 : 22641	99,96	10,6
Tandem-MS (ohne PKU)	Dresden	40895	173	0,42	5	1 : 8214	99,59	2,89
	Leipzig	84826	325	0,38	16	1 : 5302	99,62	4,92
	gesamt	125721	498	0,40	21	1 : 5987	99,60	4,22
<b>kumulativ</b>			<b>2635</b>		<b>157</b>			<b>5,96</b>

Mukoviszidose	Dresden	96792 (IRT)	0					
			1236 (CFTR)	74	0,08	17	1 : 5694	99,94

<sup>1)</sup> nur Zielkrankheiten lt. Screening-Richtlinien, ohne Hyperphenylalaninämien und milde Galaktosämievarianten

<sup>2)</sup> positiver prädiktiver Wert

Außerdem führte die Umstellung des Galaktosämiescreenings durch Enzymaktivitätsmessung, wie sie am dritten Lebenstag erforderlich wird, durch mögliche präanalytische Probeninaktivierung wie unter 3. beschrieben, ebenfalls zu mehr kontrollbedürftigen Ergebnissen als mit der bisherigen Messung der Gesamtgalaktosekonzentration. In den Folgejahren war die 2002 beobachtete jahreszeitliche Zunahme der GALT-Recalls im Dresdener Labor deutlich geringer.

Im 1. Halbjahr 2002 wurde die Bewertung des AGS-Screenings in Dresden auf statistisch berechnete Lebenstag- bzw. Gestationsalterabhängige Grenzwerte bei Reifgeborenen bzw. Frühgeborenen umgestellt. Damit konnten die Kontrolluntersuchungen bei Frühgeborenen und jenen Reifgeborenen mit Blutentnahme zwischen der 37. und 72. Lebensstunde deut-

lich reduziert werden. Mit 0,21 % betrug die Recallrate weniger als ein Sechstel der Vorjahre und erreichte 2003 und 2004 mit 0,06 % die Qualität des Hypothyreosescreenings ohne Verlust an Sensitivität. In Leipzig wird seit 2001 mit gestationsalterabhängigen Grenzwerten für das AGS-Screening gearbeitet.

Ein wichtiges Qualitätskriterium des NGS ist das Alter bei Therapiebeginn (Abb. 2). Bei jenen Neugeborenen, deren sofortige Therapiebedürftigkeit bereits auf Grund des Screeningergebnisses und der Art der Verdachtsdiagnose sicher war, konnte diese in der Regel bis zum 8. Lebenstag eingeleitet werden. Die Qualitätsanforderungen der pädiatrischen Fachgesellschaften, einen Behandlungsbeginn bis zum Alter von 10 Lebenstagen sicherzustellen, wurden damit erfüllt. Einige Erkrankungen aus dem TMS-Screening benötigen jedoch weitere diagnostische Abklärung, wes-

halb in diesen Einzelfällen erst in der zweiten bis dritten Lebenswoche mit der spezifischen Therapie begonnen werden konnte. Ähnlich ist die Situation beim Biotinidasemangel, wo eine mögliche Enzymreife abgewartet werden sollte. Beim Mukoviszidosescreening kann je nach Mutationsnachweis nach der zweistufigen IRT/DNA-Analyse in einigen Fällen erst in einem Alter ab etwa sechs Lebenswochen mit einer sicheren Diagnose auf der Grundlage einer Pilocarpin-Iontophorese gerechnet werden.

### 5. Qualitätsbewertung nach Screeningkriterien

Die Wiederfindung einer Krankheitsinzidenz entsprechend den wissenschaftlich gesicherten, regionalen Erwartungswerten ist grundsätzliches Qualitätskriterium für das NGS. Um den Einfluß zufälliger zeitlicher Verteilungen zu reduzieren, erfolgte diese Gegenüberstellung auf Basis der kumulativen Ergebnisse der letzten sieben Untersuchungsjahre seit Beginn der gemeinsamen Ergebnisberichte der Sächsischen Screeninglaboratorien (Tab. 5). Es besteht eine sehr gute Übereinstimmung mit den in Deutschland registrierten Krankheitshäufigkeiten für Hypothyreose, AGS, PKU und MCAD (Tab. 1). Biotinidasemangel und Galaktosämie sind deutlich seltener und weichen daher auch stärker von den für Deutschland zur Verfügung stehenden Inzidenzen ab.

Ein Vergleich der Screeninguntersuchungen miteinander erfolgt anhand von Recallrate, Spezifität und Sensitivität (Tab. 5). Angaben zur Sensitivität sind jedoch nicht möglich, da deutschlandweit kein System zur Erfassung von Patienten mit negativem Screeningergebnis existiert und eventuelle Einzelinformationen über „Screeningversager“ keine gesicherte Aussage erlauben.

Hinsichtlich der Screeningkriterien erreicht auch die Früherkennung der Mukoviszidose eine beispielhafte Qualität. Inzwischen ist durch große Studien in Australien und Wisconsin (USA) auch für die Mukoviszidose bewiesen, dass ein möglichst früher Behandlungsbeginn entscheidenden Einfluß auf die Lebensqualität und die Lebensdauer der Patienten hat. Deshalb sollte das Mukoviszidose-Screening unter Beachtung der Krankheitshäufigkeit künftig allen Neugeborenen zugänglich gemacht werden.

## 6. Schlussfolgerung und Perspektive

Die folgenden Qualitätsmerkmale von Neugeborenen Screenings

- vollständige und frühzeitige Erfassung aller Neugeborenen
  - zentrale Untersuchung der Proben einer Region ohne Probensplitting
  - rechtzeitige Behandlung der gefundenen Erkrankten in spezialisierten Zentren
- wurden im Berichtszeitraum in vollem Umfang erreicht, wie die dargestellten Ergebnisse belegen.

Ein Hauptziel des NGS, die möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen einer Region mit zeitnahe Tracking der wiederholungsbedürftigen oder auffälligen Ergebnisse wurde erreicht. Allen geborenen Kindern war

damit das vollständige, von den Fachgesellschaften empfohlene Früherkennungsprogramm zugänglich.

Der Screeningbericht 2002 bis 2004 zeigt, dass das NGS im Freistaat Sachsen unter Einhaltung der gültigen Screeningrichtlinien erfolgt. Die hohe und im Bundesvergleich beispielgebende Qualität des sächsischen Neugeborenen Screenings soll weiterhin in enger Kooperation zwischen beiden Universitätsklinik und allen einsendenden Einrichtungen gesichert und verbessert werden. Nicht zuletzt basiert der Erfolg des sächsischen NGS auf der 1998 vertraglich geregelten pauschalisierten Abrechnung der Screeningleistung zwischen den Screeninglaboratorien und den sächsischen Krankenkassen. Unterschiedliche Finanzierungsgrundlagen für ambulante (EBM)

und stationäre Einsendungen (DRG), wie sie im Rahmen der Screening-Richtlinie des GBA durch den Bewertungsausschuss in diesem Jahr festgelegt wurden, dürfen jedoch keinesfalls die Qualitätsziele des NGS in Frage stellen. Deshalb bleibt zu hoffen, dass das im Freistaat Sachsen etablierte einheitliche Abrechnungsmodell langfristig bestehen bleibt, um wie bisher das NGS effizient für alle sächsischen Neugeborenen durchführen zu können.

Korrespondenzführender Autor:  
Dr. rer. nat. Marina Stopsack  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
marina.stopsack@uniklinikum-dresden.de