

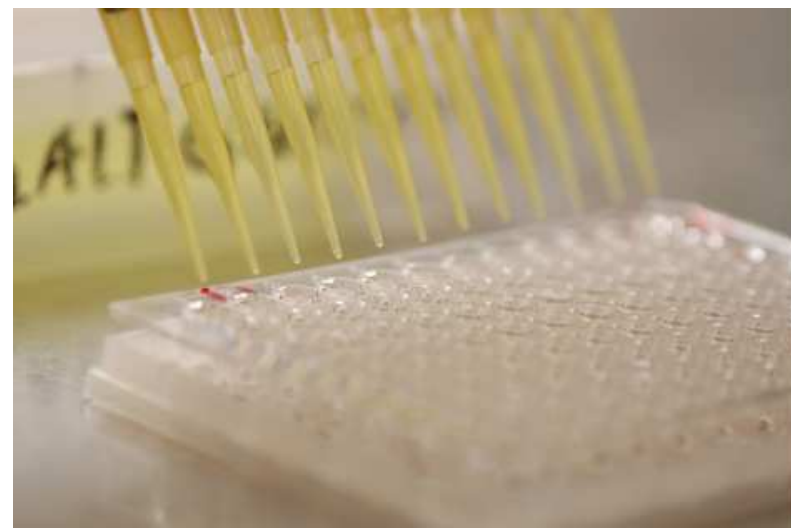


UniversitätsKlinikum Heidelberg

Neugeborenencreening - Erfolge und Herausforderungen

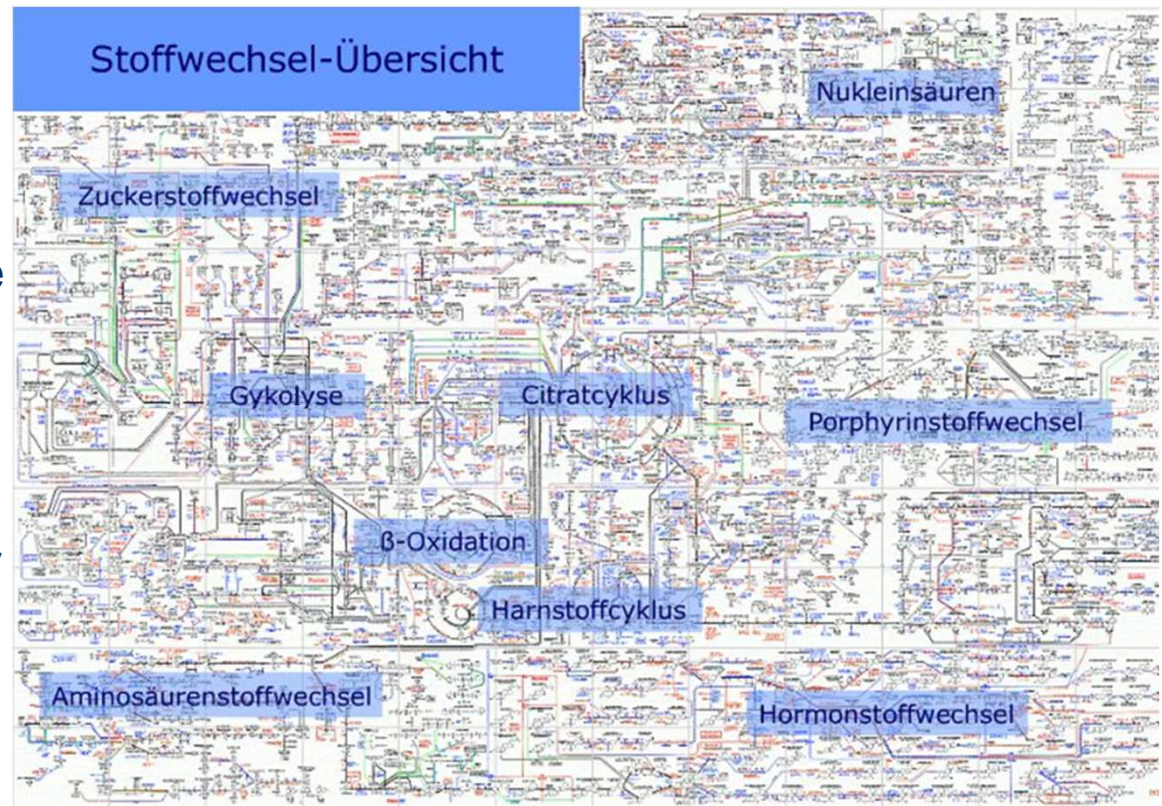
Georg F. Hoffmann

Sprecher der Screeningkommission der DGKJ

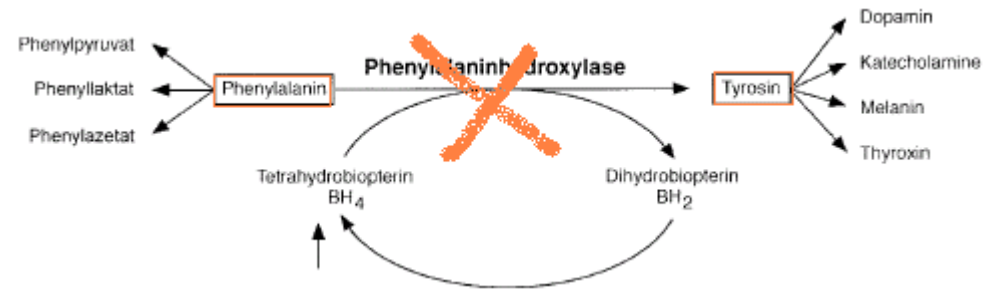


Angeborene Stoffwechselkrankheiten

- Aktuell > 600 angeborene Stoffwechselkrankheiten bekannt
- Genetisch bedingte Enzymdefekte
- Seltene Krankheiten (Häufigkeit < 1 : 2000)
- Viele Krankheiten bei rechtzeitiger Diagnosestellung erfolgreich behandelbar



Phenylketonurie (PKU)





Behandelbarkeit angeborener Stoffwechselerkrankungen

	1983	1993	2008
Beschwerdefrei	8%	8%	20%
Behandelbar	61%	72%	63%
Nicht behandelbar	31%	20%	17%

Hayes et al Am J Med Genet 1985

Treacy et al Am J Hum Genet 1995

Champeau et al Mol Genet Metab 2008



Neugeborenenenscreening

- Angeborene Krankheiten - nach asymptomatischem Intervall schwere Entwicklungsbeeinträchtigung, Krankheit oder Tod
- Früherkennung in präsymptomatischer Phase erlaubt präventive Behandlung



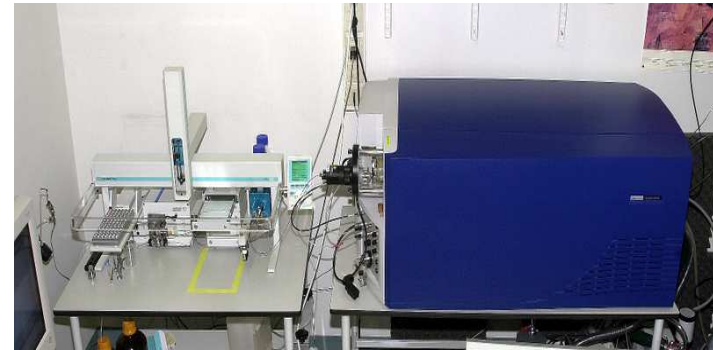
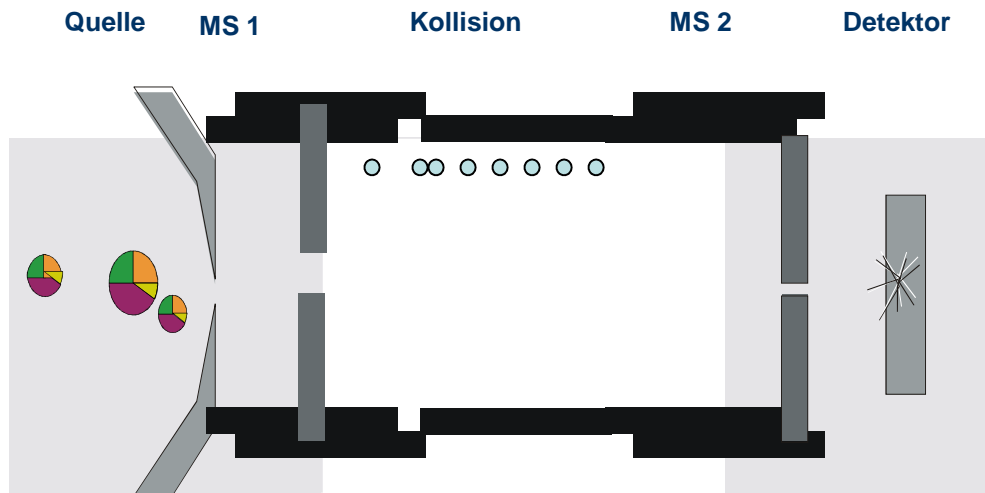


Neugeborenenenscreening bis 1999

<u>Zielkrankheiten</u>	<u>Parameter</u>	<u>Recallrate (%)</u>
• Phenylketonurie	[Phenylalanin]	0,27
• Galaktosämie	[Galaktose]	0,27
• AGS	[17-OHP]	0,5
• Hypothyreose	[TSH]	0,08
• Biotinidase Mangel	Enzymaktivität	0,1



Tandem-Massenspektrometrie (MSMS)



Acylcarnitine

Ein Labortest – Detektion vieler Krankheiten

Aminosäuren

> 60 Metaboliten in 2 min



Das deutsche Screening Panel

G-BA 2005: **14 Krankheiten**

12 Metabolische Krankheiten

1. Biotinidasemangel
2. Galaktosämie
3. Phenylketonurie
4. Ahornsirupkrankheit
5. MCAD-Mangel
6. LCHAD-Mangel
7. VLCAD-Mangel
8. CPT I-Mangel
9. CPT II-Mangel
10. CACT-Mangel
11. Glutaracidurie Typ I
12. Isovalerianacidämie

2 Endokrinopathien

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom

Hessen: zusätzliches Screeningpanel 18 metabolische Diagnosen

- Argininosuccinat-Lyase-Mangel
- Citrullinämie
- Argininämie
- Homocystinurie
- Methionin-Adenosyltransferasemangel
- Carnitin-Transporter-Defekt
- Cobalamin-Stoffwechsel-Defekt
- Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt
- Keto-Thiolasemangel
- Tyrosinämie Typ I
- 3-Methylcrotonylglycinurie/ 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel
- Methylmalonazidurie
- HMG-CoA-Lyasemangel
- Propionazidurie
- Holocarboxylase-Synthetase-Mangel
- Malonazidurie
- Galaktokinase-Mangel
- Epimerase-Mangel

Pilotprojekte, z.B. zum CF-Screening in Heidelberg

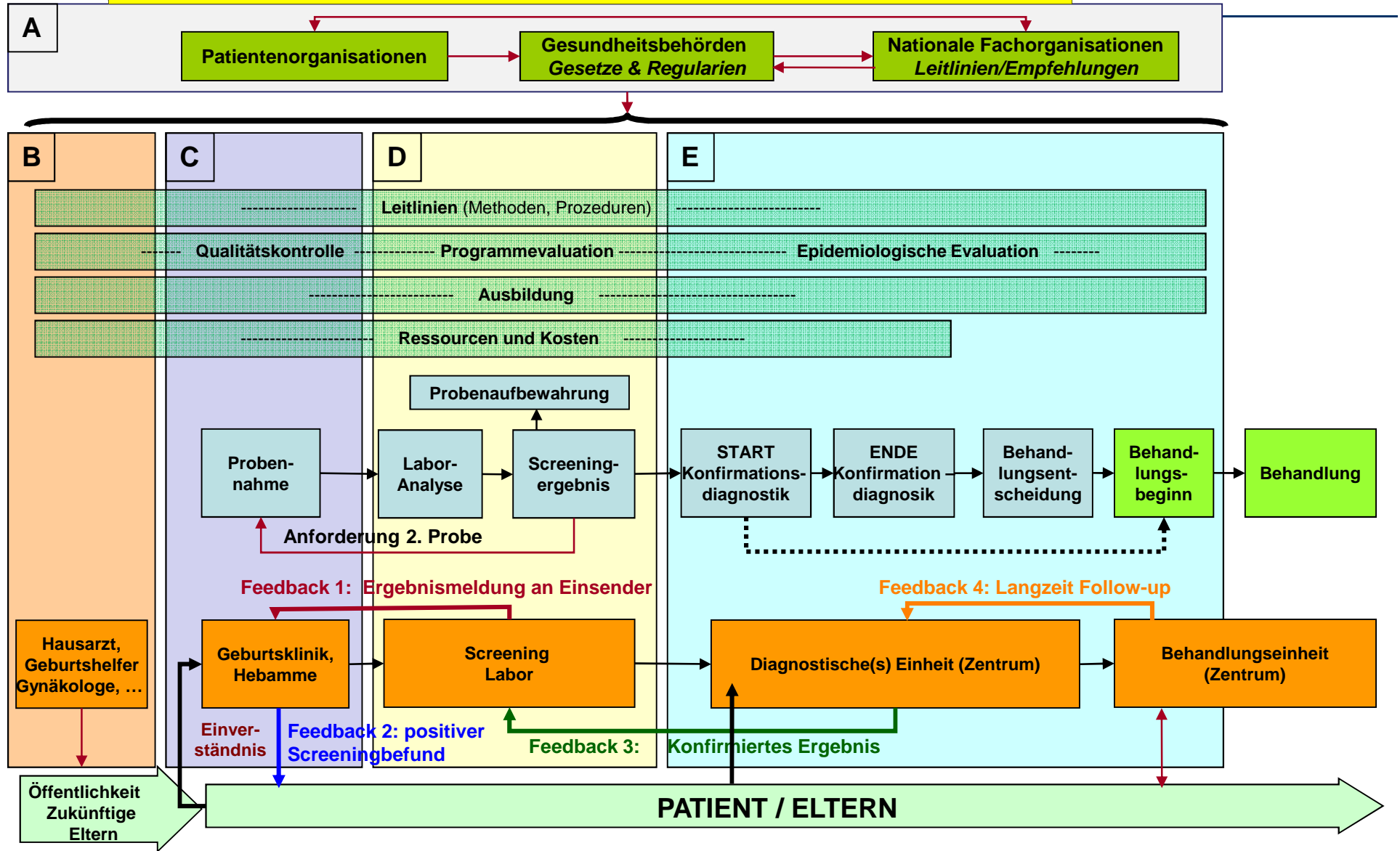


Neugeborenenenscreening – Fakten

- Regelung durch Kinderrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (GBA)
- Blutentnahme im Alter von 36-72 Lebensstunden
- Teilnahme freiwillig, 99% aller Neugeborenen
- Kostenübernahme durch Krankenkassen



NGS Prozess- und Organisationschema



Legende: A – Vorbereitung der rechtlichen Grundlagen und allgemeine Bereitstellung; B – Information von Öffentlichkeit und zukünftigen Eltern; C – Einverständnis und Probenentnahme; D – Laboruntersuchungen und Probenaufbewahrung; E – Konfirmationsprozess, Ergebniskommunikation und Behandlungsent-scheidung/ -beginn; Bunte Pfeile (→, →, →, →) Informationsflüsse; → Proben- bzw. Patientenflüsse



Im Vergleich von 2001 zu 2006 nahmen
„Stoffwechselerkrankungen“ als
Einweisungsgrund für Neonaten in hessischen
Kliniken von 1,2 auf 3,8% zu
(5. häufigste Einweisungsdiagnose)

Dr. B. Misselwitz (Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn):
Vortrag auf der DGKJ Jahrestagung, Mannheim, 5. September 2009



Folgen des falsch-positiven Screeningbefundes

- 9 Untersuchungen zu elterlichem Stress
- auffälliges NBS-Resultat mit Aufforderung zur Kontrolluntersuchung
 - vermehrte elterliche (besonders mütterlicher Angst und /oder Depression, auch wenn der Wiederholungstest eindeutig normal ausfiel (dysfunctional parenting)
- negative Langzeiteffekte. z.B. beeinträchtigte Wahrnehmung der Gesundheit des Kindes (später vermehrte Vorstellungen in Notambulanz und stationäre Aufnahmen)
- Beziehung zwischen Stress und elterlicher Unkenntnis über das NGS?
- z.B. unzureichende und unpersönliche Information der Eltern über Gründe der Testwiederholung etc.

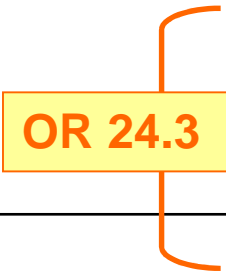
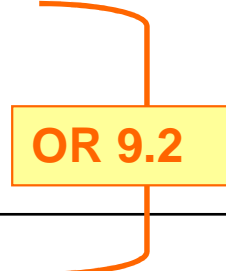

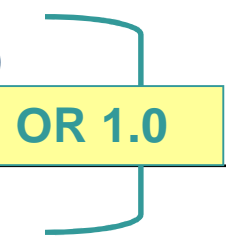


Daten aus dem Screeningzentrum Heidelberg 1999-2009

1,084,195	gescreente Kinder
377	positiv konfirmierte Fälle
355	durch NGS entdeckt
11	symptomatisch vor NGS-Ergebnis
11	Hochrisiko-Kinder

Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, Trefz FK, Mengel E, Wendel U, Leichsenring M, Burgard P, Hoffmann GF. Efficacy and Outcome of Expanded Newborn Screening for Metabolic Diseases. Report of 10 years from South-West Germany. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:44

Klinischer Status und intellektuelle Entwicklung im Alter von 3,3 Jahren

Kohorten	Klinischer Status normal % (der n _{total})	IQ ≥ 85 % (der n _{total})
Weitere bis 2005 gescreente KHen	 <p>21% (of 14)</p> <p>OR 24.3</p>	 <p>55% (of 11)</p> <p>OR 9.2</p>
Screeningpanel 2005 ohne PKU und BIOD	 <p>87% (of 61)</p> <p>OR 0.9</p>	 <p>92% (of 60)</p> <p>OR 1.0</p>
NGS PKU	<p>86% (of 50)</p>	<p>92% (of 49)</p>



Ökonomische Evaluation

Pfeil et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, **8**:167
<http://www.ojrd.com/content/8/1/167>



RESEARCH

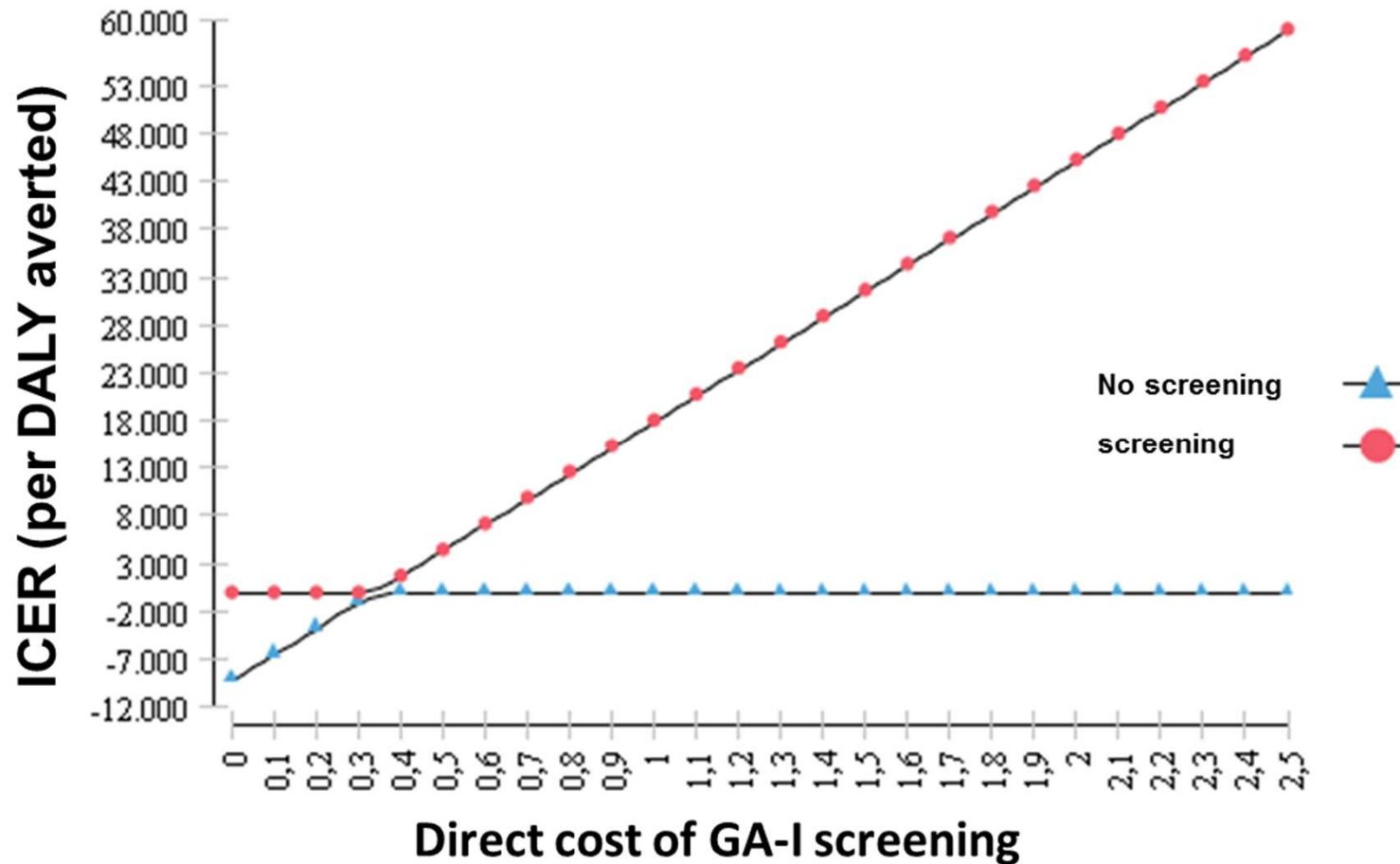
Open Access

Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis

Johannes Pfeil¹, Stefan Listl^{2,3}, Georg F Hoffmann¹, Stefan Kölker¹, Martin Lindner¹ and Peter Burgard^{1*}

Schlussfolgerung:

Erweiterung existierender Neugeborenenenscreening-Programme um GA-I ist unter Bedingungen des deutschen Gesundheitssystems hochgradig kosteneffektiv



Incremental Cost-effectiveness ratios (ICER) in EURO pro verhindertem Disability Adjusted Life Years (DALY) in Abhängigkeit der Screeningkosten auf GAI (20 Jahreshorizont). Zusätzliche Kosten 0,031 Euro pro Neugeborenen; Einsparung von 30,68 Euros und 36,743 Euro per 100,000 Neugeborenen über 20 bzw. 70 Jahre.



EXECUTIVE AGENCY FOR HEALTH AND CONSUMERS

Health Unit

EAHC
Executive Agency
for Health and Consumers

18 JUL. 2009

Luxembourg,
EAHC D (2009) D

LUXEMBOURG

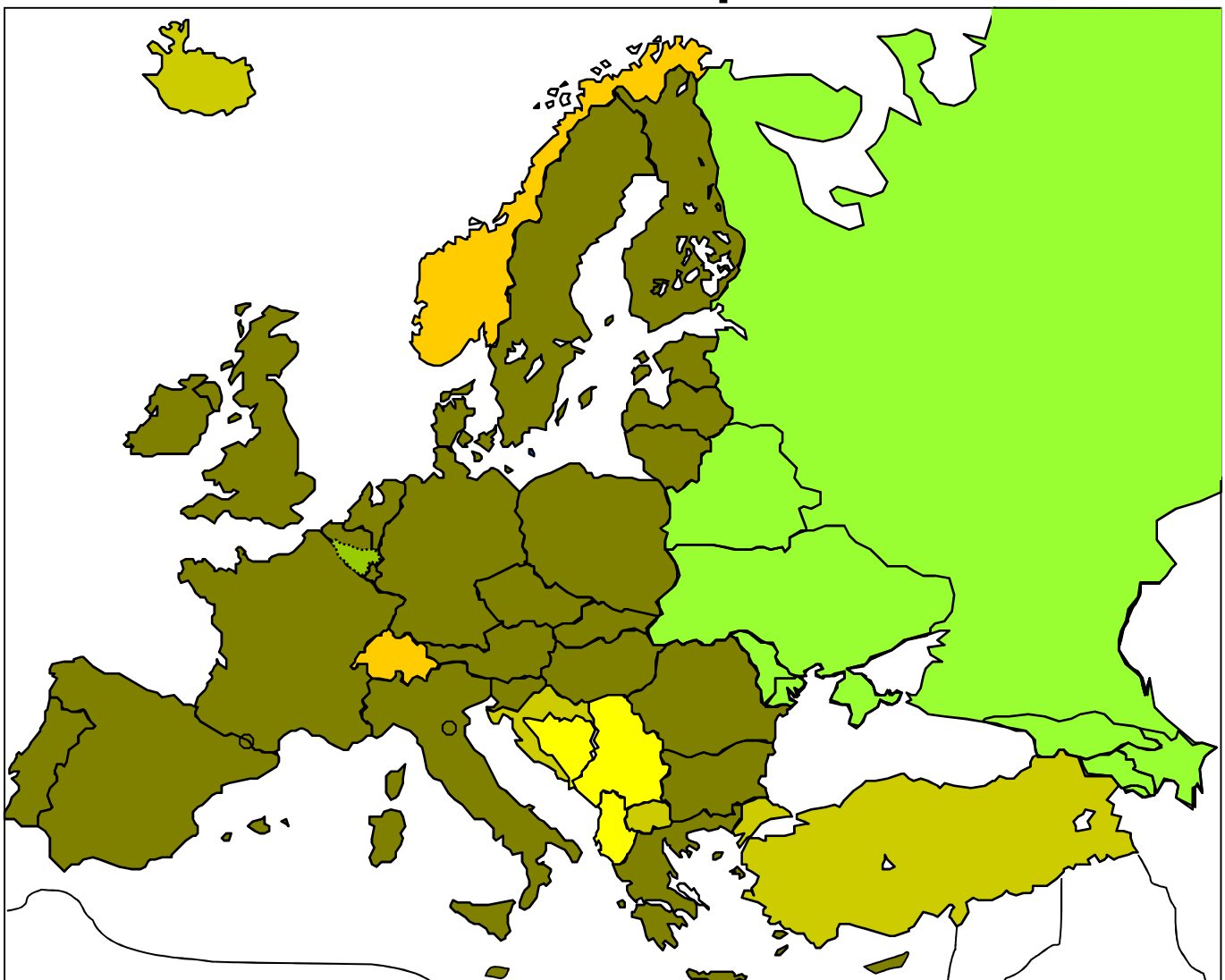
Subject: Call for tender n EAHC/2009/Health/09 concerning evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union

Contract notice 09/S 136-198073 of 18/07/2009

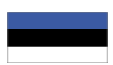
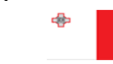
Burgard P, Cornel M, di Filippo F, Haege G, *Hoffmann GF*, Lindner M, Loeber JG, Rigter T, Rupp K, Taruscio D, Weinreich S, Vittozzi L. **2011** Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries.

<http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64>

Was ist Europa?



- EU
- Kand. EU
- Pot. Kand. EU
- EFTA
- Andere

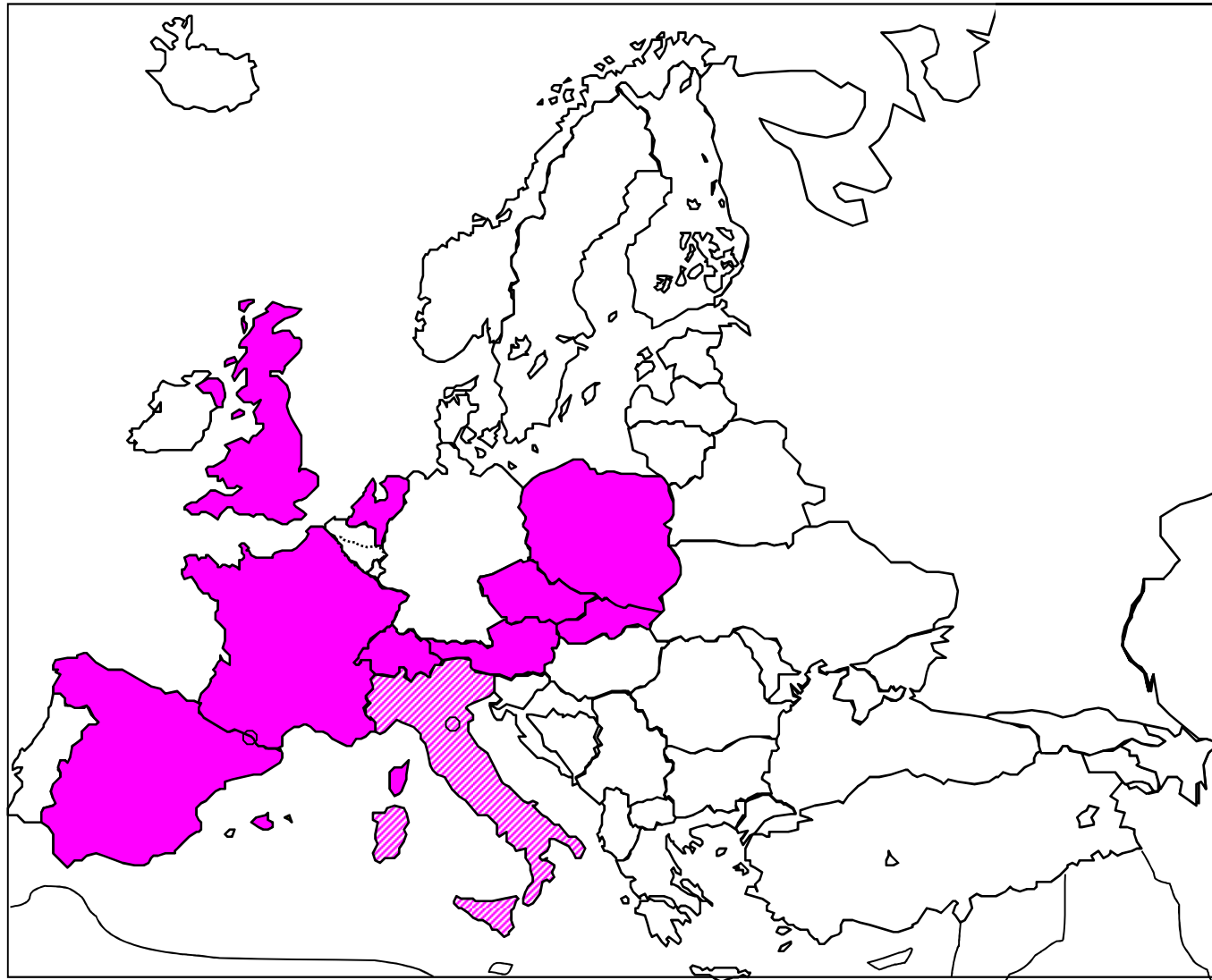


Europäische Screening Panel – Sept. 2010

Länder	ch	cah	hpa	msud	hci	tyrl	asa	ciftl	arg	hptl_III	tyrl_III	ciftl	gal	iva	mmabl	pa	3mcc	gall	hcsd	3hmg	bkt	nma	mca	vlca	lchad	cptl	cptll	cud	scadd	schad	decr	bio	gait	udp	cf	s-s	btha	sc	N		
Belgien (Französisch)	x		x	x	x	x					x																													7	
Belgien (Flämisch)	x	x	x	x									x	x	x	x			x															x							11
Bulgarien	x	x	x																																						3
Dänemark	x	x	x	x		x	x						x		x	x				x													x								15
Deutschland	x	x	x	x									x	x													x	x	x				x	x	x	x					15
Estland	x		x																																						2
Finnland	x																																								1
Frankreich	x	x	x																																	x	x			5	
Griechenland	x																																		x					3	
Irland	x		x	x	x																														x					5	
Italien	x		x																																						2
Lettland	x		x																																						2
Litauen	x		x																																						2
Luxemburg	x	x	x																																						4
Malta	x																																								3
Niederlande	x	x	x	x	x	x							x	x				x		x	x												x	x		x	x	x	x		20
Osterreich	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x												x	x	x	x					29
Polen	x		x																																		x				3
Portugal	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x																				25
Rumänien	x		x																																						2
Schweden	x	x	x																																						5
Slowakei	x	x	x																																						4
Slowenien	x		x																																						2
Spanien	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																				27
Tschechien	x	x	x	x									x	x																											12
Ungarn	x	x	x	x	x	x	x				x		x	x	x	x	x	x	x	x	x																				25
Vereinigtes Königreich	x		x																																						7
Zypern	x		x																																						2
FYROM	x																																								1
Island	x		x	x			x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																				26
Kroatien	x		x																																						2
Montenegro	x																																								1
Türkei	x		x																																						3
Albanien																																									0
Bosnien-Herzegowina	x	x	x																																						3
Kosovo																																									0
Serbien	x		x																																						2
Norwegen	x		x																																						2
Schweiz/Liechtenstein	x	x	x																																						7
N	37	14	33	12	7	7	6	5	4	3	3	2	10	9	7	7	6	6	6	5	3	1	13	9	8	7	7	6	3	2	0	10	10	3	9	4	3	3			



Cystische Fibrose





Cystische Fibrose / Mukoviszidose

Prävalenz ca. 1:3000

Defekt des CFTR-Kanals

Organmanifestationen



Lunge

Leber

Bauchspeicheldrüse

Darm



Vorteile des Screenings

↑ Überleben

↑ Gedeihen

↓ Malabsorption

↓ Lungenschäden

↓ Therapieaufwand / belastung



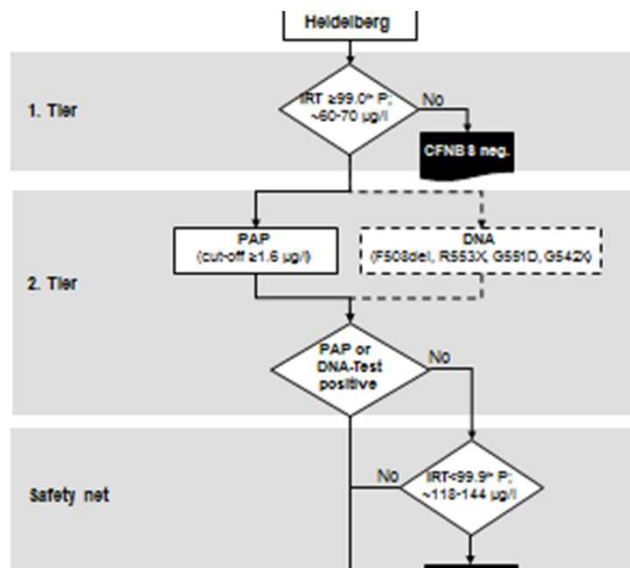
Cystische Fibrose / Mukoviszidose

Zusätzliches Screening im Rahmen einer Studie seit 2008

Gescreente Neugeborene: **311.567** (04/2008-04/2014)

Identifizierte Patienten: **64**

Aktuell: Aufnahme in Regel-Screening für Deutschland beschlossen



Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) 15–23



Original Article

Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations

Olaf Sommerburg^{a,b,*}, Veronika Krulisova^c, Jutta Hammermann^d, Martin Lindner^e,
Mirjam Stahl^{a,b}, Martina Muckenthaler^{a,b}, Dirk Kohlmüller^e, Margit Happich^a,
Andreas E. Kulozik^a, Felix Votava^f, Miroslava Balascakova^c, Veronika Skalicka^g,
Marina Stopsack^h, Manfred Gahr^d, Milan Macek Jr.^c,
Marcus A. Mall^{a,b,i,l}, Georg F. Hoffmann^{b,e,l}



Evaluation eines Neugeborenenenscreenings scheint für insgesamt 16 zusätzliche Krankheiten sinnvoll

Krankheit	Primärvariable(n)	Sekundärvariable(n) („second tier“)
Tyrosinämie Typ I	Succinylaceton	Keine
Klassische Homocystinurie	Homocystein	Methionin
MTHFR-Mangel	Methionin	Homocystein
CbIC- bis -G-, CbIJ-Defekt	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure, Methylmalonsäure, Homocystein
mut ⁰ -, mut ⁻ -, CbIA-, CbIB-Defekt	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure, Methylmalonsäure
Kong. Vitamin B ₁₂ -Mangel	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure, Methylmalonsäure, Homocystein
Propionazidurie	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure
Citrullinämie Typ I	Citrullin, Argininosuccinat	Keine
Argininosuccinatlyase-Mangel	Argininosuccinat, Citrullin	Keine



Aktuelle Erweiterungskandidaten für das Neugeborenenenscreening in Deutschland

CF

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

Hämoglobinopathien

Organoazidurien

Tyrosinämie Typ I

Homozystinurie

Harnstoffzyklusdefekte

?? NGS ??



Fazit

- Die Organisation des NBS stellt hohe Anforderungen an alle Beteiligten
- NBS reduziert Morbidität und Mortalität angeborener Stoffwechseldefekte / Endokrinopathien
- Zusätzliche Zielkrankheiten werden dazu beitragen, dass noch mehr Kinder vom Neugeborenenenscreening profitieren
- Strukturelle Verbesserungen sind notwendig und möglich (Regionalisierung!)
- Internationale Zusammenarbeit auf europäischer Ebene insbesondere für Register und Qualitätssicherungsinstrumente

Ausbau von Screeningzentren

- Beratung der Eltern
- Vollständigkeit der Erfassung aller Neugeborenen
- Tracking auffälliger Befunde
- Koordination der Betreuung Betroffener



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**