

Weiterentwicklung des Neugeborenen- Screenings

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Jürgen Durner

20.09.2023



Themenbereiche

1. Aufgabe
2. Historischer Abriss
3. Anforderungen
4. Durchführung
5. Jüngste Entwicklungen
6. Ausblick

Aufgabe

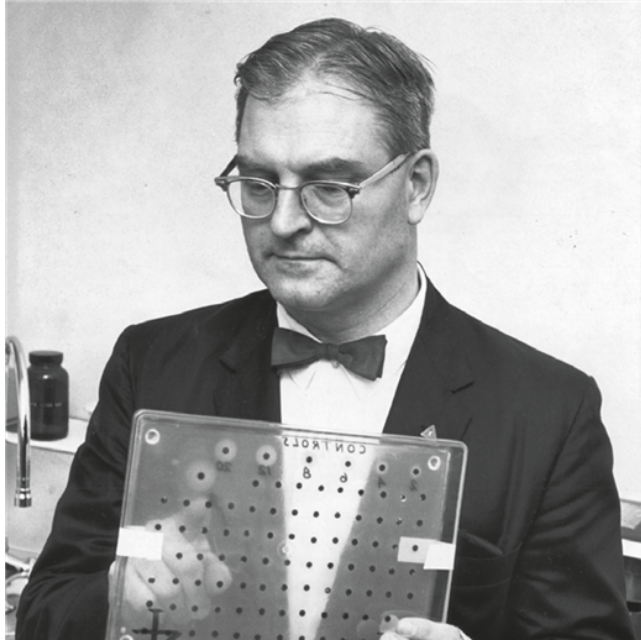
„Das nach dieser Richtlinie durchzuführende erweiterte Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Defekten des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine **unverzögliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden.**“

§13 Abs (1): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der aktuellen Fassung vom 15. Dezember 2022

Historischer Abriss – Wesentliche Entwicklungen

Entwicklung einer Screening-Methode

Guthrie R 1963



Erstbeschreibung einer wirksamen Diät

Bickel H 1953

Erstbeschreibung der Phenylketonurie

Følling A 1934

Definition des „inborn error of metabolism“

Garrod A (1857 – 1936)

Quelle: Wikipedia

Historischer Abriss – Erste Erkrankungen

Neugeborenen-Screening

Phenylketonurie

1 : 7 000

seit 1966

Historischer Abriss – Modelprojekt & Erweiterungen

1999: **Erweitertes** Neugeborenen-Screening (I)

Adrenogenitales Syndrom 1 : 12 000

Historischer Abriss – Modelprojekt & Erweiterungen

1999: **Erweitertes** Neugeborenen-Screening (II)

- Störungen im Abbau von Aminosäuren
(Phenylketonurie, Ahornsiruperkrankung)
- Störungen im Transport und Abbau von Fettsäuren
(Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

2004: G-BA beschließt auf der Grundlagen eines bayerischen Modellprojektes die Einführung von zehn der mit MS/MS detektierbaren Stoffwechselkrankheiten

Weitere Screeningangebote

Ergänzend zum laborativen NGS gibt es weitere Screening-Untersuchungen (länderabhängig), z.B.:

- Hörtest, bei dem die Reaktionen des auditorischen Hirnstamms untersucht werden
- Sehtest
- Pulsoxymetrie zur Erkennung angeborener Herzfehler

Anforderungen




- Sensitivität
Erkennen von erkrankten Neugeborenen
- Spezifität
Keine Beunruhigung der gesunden Population
- Zeitnahe Analytik
- Kompetente Beratung der Einsender
- Vorhandensein von Versorgungszentren
- Therapiemöglichkeiten vorhanden

Wilson JMG, Jungner G, World Health O. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.

Durchführung – Filterblutkarte



Möglichst alle Kreise von einer Seite her mit Blut durchdränken (auch auf der Rückseite vollständig ausgefüllt). Karten am gleichen Tag abschicken.

Kostenträger <input type="checkbox"/> GKV <input type="checkbox"/> Selbstzahler (Rückseite)		Nr. der Krankenkasse _____	Name der Krankenkasse _____		
Neugeborenes Nachname _____		Mutter Nachname _____			
Vorname _____		Geschlecht <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> W	Vorname _____		
Geburtstag _____ Tag/ Monat/ Jahr	Geburtszeit _____ Uhr	Mehrling <input checked="" type="checkbox"/> ja	Adresse _____		
Probenentnahmedatum _____ Tag/ Monat/ Jahr	Probenentnahmezeit _____ Uhr	Postleitzahl Ort _____			
Neugeborenscreening  1234567890	Gestationsalter _____ SSW + Tage	Telefonnummer der Mutter mit Vorwahl _____			
	Geburtsgewicht _____ g	* bitte hier ggf. Nummer der Erstkarte angeben _____			
	<input type="checkbox"/> Z.n. Transfusion <input type="checkbox"/> Z.n. Katecholamin-Gabe <input type="checkbox"/> Z.n. Corticosteroid-Gabe <input type="checkbox"/> parenterale Ernährung	Sonstige Mitteilungen an das Labor _____			

- Erstkarte**
- Zweitkarte*:** (neuen Barcode vergeben)
- nach Erstscreening vor dem Alter von 36 Lebensstunden
- nach Erstscreening vor kompliertem Gestationsalter von 32 SSW
- Erstkarte nicht verwertbar
- Kontrollkarte:** nur bei auffälligem Vorbefund (keinen neuen Barcode vergeben, ggf. neuen Absender umsetzig vermerken)
- Elterneinwilligung liegt vor**
- direktem Kontakt durch Zentrum zugestimmt
- Modellprojekt abgelehnt
- Datenübermittlung abgelehnt

FK0001_04_2021

Durchführung – Filterblutkarte

Möglichst alle Kreise von einer Seite her vollständig mit Blut durchtränken.
Filterpapier nicht anfassen! Blutproben gut lufttrocknen lassen.

Kostenträger
 gesetzlich versichert → Nr. der Krankenkasse
 Selbstzahler (siehe Rückseite)

Neugeborenes
Nachname
Vorname
Geschlecht M W

Geburtsdatum: Tag/ Monat/ Jahr
Geburtszeit: Uhr
Mehrling ja

Probenentnahmedatum: Tag/ Monat/ Jahr
Probenentnahmezeit: Uhr

Gestationsalter: SSW + Tage
Geburtsgewicht: g

Z.n. Transfusion
 Z.n. Katecholamin-Gabe
 Z.n. Corticoid-Gabe

Name der Krankenkasse
Name der Mutter
Nachname der Mutter
Vorname der Mutter
Adresse
Postleitzahl
Telefonnummer der Mutter
* bitte hier ggf. Nummer angeben
Sonstiges (z.B. postnatale Infektion)

Neugeborenen-Screening
Barcode-Etikett
bitte hier aufkleben
1234567890



Durchführung

1999: Erfassung von 12 Erkrankungen

Kongenitaler Hypothyreose	Phenylketonurie (PKU)	Propionazidämie
Biotinidase-Mangel	Ahornsiruperkrankung	Isovalerianazidämie
Klassischer Galaktosämie	Homozystinurie	Methylmalonazidämie
Adrenogenitalem Syndrom (AGS)	MCAD-Mangel	Glutarazidurie Typ I

Durchführung

2022: Erfassung von 32 Erkrankungen
18: flächendeckend in BRD - 14: Pilotprojekt

Kongenitaler Hypothyreose	Phenylketonurie (PKU)	Glutarazidurie Typ I
Adrenogenitalem Syndrom (AGS)	Ahornsiruperkrankung	Isovalerianazidämie
Biotinidase-Mangel	MCAD-Mangel	LCHAD-Mangel
Klassischer Galaktosämie	CPT 1-, CPT 2-Mangel	CACT-Mangel
VLCAD-Mangel	Tyrosinämie Typ I	Sichelzellkrankheit
Immundefekten (SCID)	Mukoviszidose (CF)	Spinaler Muskelatrophie

Durchführung

Zahlen aus anderen Ländern:

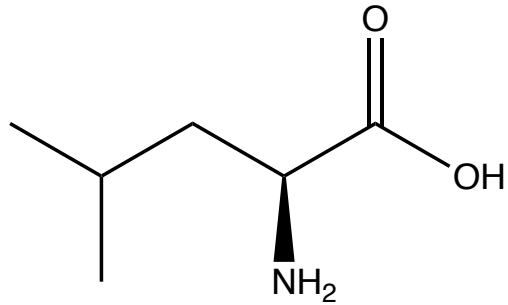
- USA: In den meisten Bundesstaaten werden 36 primäre (core conditions) und 26 sekundäre Ziele routinemäßig untersucht
- 25 in Australien und Neuseeland
- Europa deutlich uneinheitlicher; die Zahl der einbezogenen Erkrankungen reicht von 2 bis 40 (z.B. UK 9, Italien 40)

38 Millionen Kinder werden jährlich in länderspezifischen Umfang gescreent, was rund 30 % aller Neugeborenen ist.

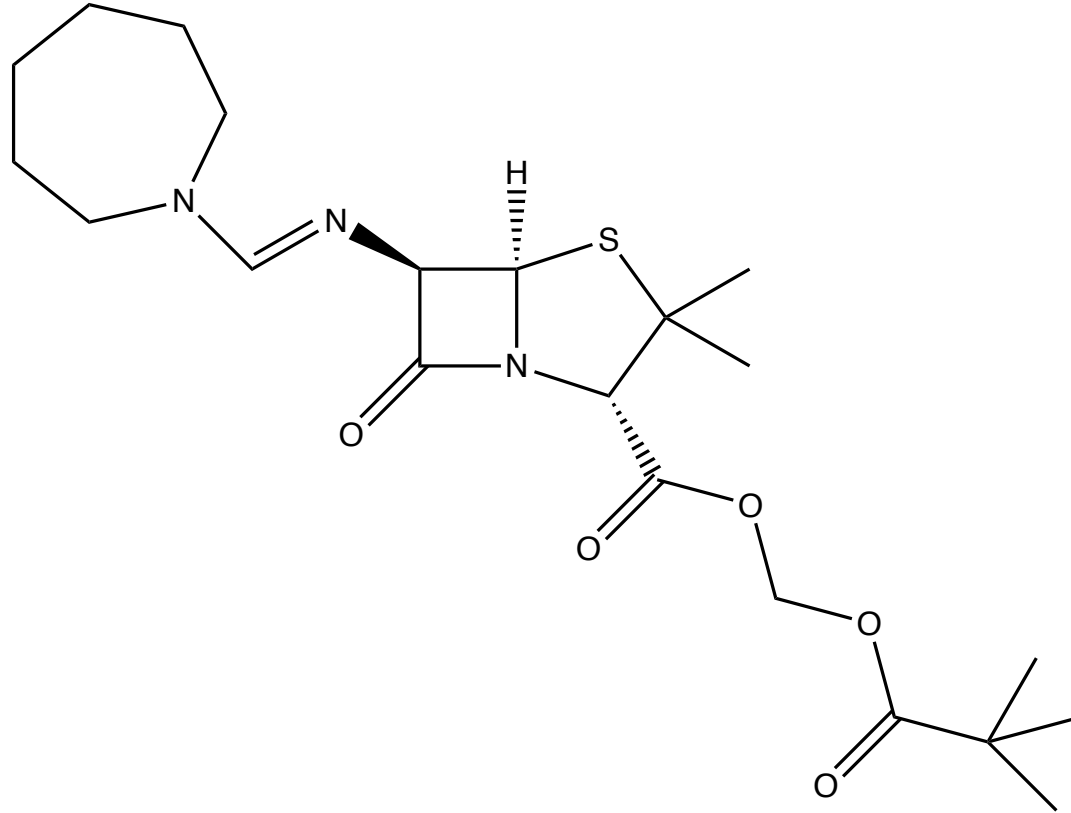
Jüngste Entwicklungen – Erweiterung der 2nd tier Diagnostik

1st tier
Screening auf Analyt

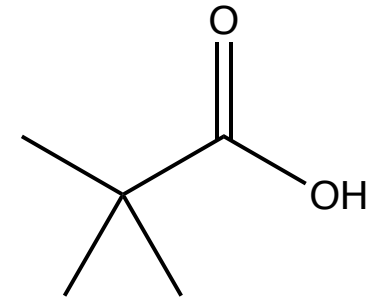
Jüngste Entwicklungen – IVA vs Pivmecillinam vs Pivalinsäure



Leucin



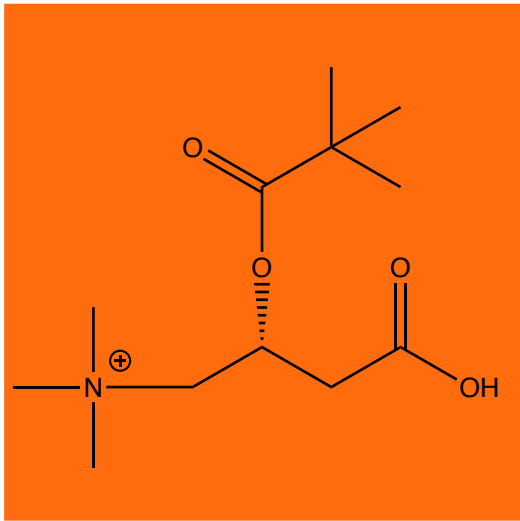
Pivmecillinam



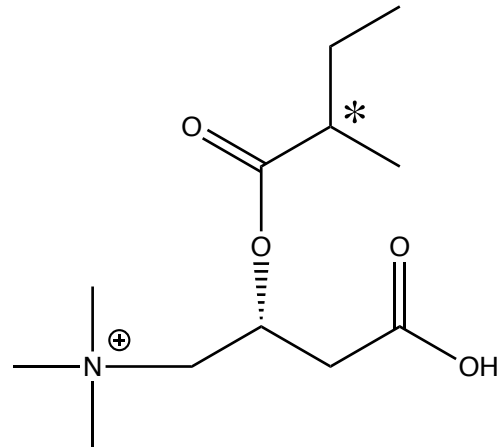
Pivalinsäure

Jüngste Entwicklungen – 2nd Tier

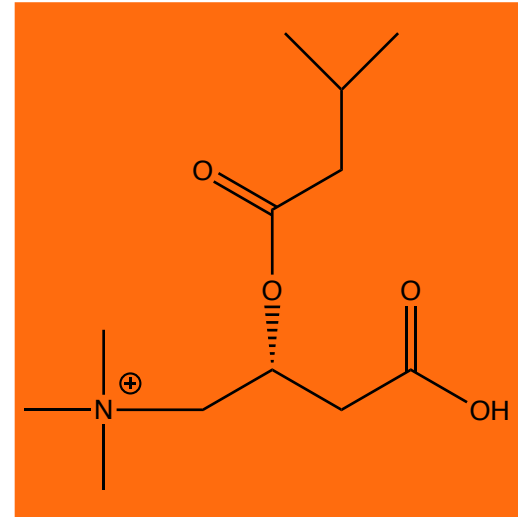
Konstitutionsisomere



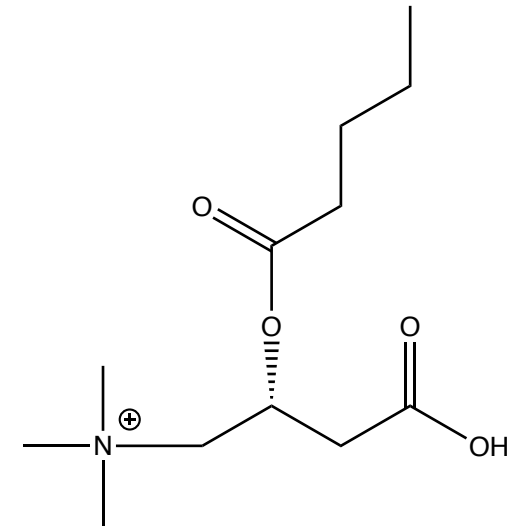
Pivaloylcarnitin



2-Methylbutyrylcarnitin



Isovalerylcarnitin



Valerylcarnitin

Jüngste Entwicklungen

In Modelprojekten wurden Daten erhoben und dem G-BA vorgelegt:

- Vitamin-B12-Mangel
- Homocystinurie
- Propionazidämie (PA)
- Methylmalonazidurie (MMA)

Jüngste Entwicklungen – Mögliche Limitationen

- Nicht unendlich viel Material
- Metaboliten vorhanden?
- Zeitaufwändigere Tests verzögern die Befunderstellung
- 2nd Tier-Testungen verbrauchen zusätzliches Material
- Nicht unmittelbar nach der Geburt (Unterschied zu Genetik):
Eine Probe für Genomtests kann unmittelbar nach der Geburt entnommen werden, da nicht abgewartet werden muss, bis sich ein anormaler Metabolit im Säugling über ein bis zwei Tage angesammelt hat, wie es beim Analytscreening erforderlich ist. Wichtig für Geburtshäuser, Pandemiesituation, ...

Jüngste Entwicklungen

- Durch die Einführung genetisch-basierter Analysen wird die PCR für einige Untersuchungen zum 1st tier, bisher bei vielen nur der 2nd tier bzw. eine additive Analytik
- PCR alleine löst nicht das Materialproblem
=> **Multiplex – PCR**

Jüngste Entwicklungen – Hintergründe

- > 1.400 angeborene Stoffwechselerkrankungen sind bekannt
- 116 davon sind behandelbar
- Für 23 davon gibt es derzeit keinen spezifischen Biomarker daher sind molekulare Tests (gezielt oder über Exome) erforderlich

Hoytema van Konijnenburg EMM, Wortmann SB, Koelewijn MJ, Tseng LA, Houben R, Stöckler-Ipsiroglu S, et al. Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. Orphanet journal of rare diseases. 2021;16:170.

<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01727-2>.

Jüngste Entwicklungen – Hintergründe

- < 5 % der seltenen Erkrankungen, die zum aktuellen Zeitpunkt als behandelbar einzustufen sind, werden durch die NBS-Programme abgedeckt.
- Die Lücke vergrößert sich durch weitere Behandlungsmöglichkeiten.

Bick D, Bick SL, Dimmock DP, Fowler TA, Caulfield MJ, Scott RH. An online compendium of treatable genetic disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021;187:48-54. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31874>.

Ausblick – Next Generation Sequencing

USA

- Guardian Study
- BabySeq + BabySeq 2
- BeginNGS
- NC Nexus / NCGENES
- NBSeq

Europa

- Genomics England
- Baby Detect
- New_Lives
- Screen4Care

Ausblick – Projekt Screen4Care

Europaweites, interdisziplinäres EU-Forschungsprojekt

Ausgangssituation:

- > 7.000 Rare Diseases
- 300 Millionen Menschen weltweit
- Die Kosten in den USA betragen rund 768 Mrd US\$, was fast der Hälfte der Kosten für die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens der USA entspricht

Stark Z, Scott RH. Genomic newborn screening for rare diseases. Nat Rev Genet. 2023.
<https://doi.org/10.1038/s41576-023-00621-w>.

- 14 Länder, 37 Partner

Ausblick – Projekt Screen4Care

Sog. Dualer Ansatz:

- genetisches Screening für Neugeborene
- digitale Lösungen zur **Verkürzung der Zeit zur Diagnosestellung**
 - Machine Learning Technology
 - Entwicklung und Testung von prädiktive Algorithmen
 - Meta-Symptom Checker

Ausblick – Retrospektive Ergebnisse

- Das NBSeq-Projekt in Kalifornien hat retrospektiv eine Exom-Sequenzierung an einer Kohorte von 1.728 geborenen Säuglingen vorgenommen, bei denen entweder **angeborene Stoffwechselstörungen diagnostiziert wurden oder die durch die Standard-NBS falsch-positive Ergebnisse** erhalten hatten
- Die Exom-Sequenzierung hatte eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 98,4 %, verglichen mit 99,0 % bzw. 99,8 % für die Standard-NBS.

Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, Currier RJ, Amatuni G, Bassaganyas L, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. Nat Med. 2020;26:1392-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5>.

Ausblick – Retrospektive Ergebnisse

- Lt den Autoren ist aktuell die Exom-Sequenzierung allein nicht als primärer Test für diese Erkrankungen geeignet ist, aber als zweitrangiger Test, der falsch-positive Ergebnisse reduzieren könnte.
- Die Ergebnisse extrapolierten die Autoren auf die halben Million jährlicher Geburten in Kalifornien, dass ihre Exom-Sequenzierungs-NBS-Pipeline, die Varianten von ungewisser Signifikanz einschließt, ca. **8.000 falsch-positive Ergebnisse** liefern würde, während das **Standard-NBS-Programm 1.362** Ergebnisse liefert

Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, Currier RJ, Amatuni G, Bassaganyas L, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. Nat Med. 2020;26:1392-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5>.

Ausblick – Stand heute

Downie *et al.* fassen die Ergebnisse aus verschiedenen Studien zusammen:

- gNBS übertrifft das tNBS in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Kostenwirksamkeit derzeit nicht und stellt daher keinen Ersatz dar
- gNBS sollte als Ergänzung oder als eigenständige Form des Zugangs zu präziser Gesundheitsversorgung für Einzelpersonen betrachtet werden
- Vorschlag zur Trennung von gNBS und tNBS (Erfolg und die Wirksamkeit von tNBS soll nicht gefährdet werden)

Downie L, Halliday J, Lewis S, Amor DJ. Principles of Genomic Newborn Screening Programs: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2114336. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14336>.

Ausblick – Stand heute

- Bereitstellung angemessener Informationen und Ressourcen für Eltern, die sich für eine Teilnahme entscheiden
- Das gNBS entspricht nicht mehr den Kriterien von Wilson and Junger, da es z.B. die Möglichkeit bietet, sowohl auf nicht behandelbare als auch auf im Jugend- und Erwachsenenalter auftretende Krankheiten zu untersuchen
- Minimierung von Stress für die Eltern, z.B. durch Inkludierung gezielter Analysen, wodurch VUS-Ergebnisse und die Identifizierung von Varianten in Genen mit geringer Penetranz reduziert werden

Downie L, Halliday J, Lewis S, Amor DJ. Principles of Genomic Newborn Screening Programs: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021;4:e2114336. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14336>.

Ausblick – Herausforderungen

Einige Stoffwechselkrankheiten wie M. Pompe und die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie können eine Reihe von klin. Erscheinungsbildern aufweisen, die von schweren frühkindlichen Formen bis hin zu Formen im Erwachsenenalter reichen, und die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sind nicht immer eindeutig.

Murray MF, Giovanni MA, Doyle DL, Harrison SM, Lyon E, Manickam K, et al. DNA-based screening and population health: a points to consider statement for programs and sponsoring organizations from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23:989-95. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01082-w>.

Wird die Genetik unser aktuelles NGS **vollständig** ersetzen?

- Bei vielen Fällen von angeborener Hypothyreose gibt es beispielsweise für ein NGS unzureichende molekulare Grundlagen, so dass diese Kinder nur mit Hilfe von Analysetests wie dem TSH-Wert gefunden werden können.
- Es ist wahrscheinlich, dass sowohl die Analytik als auch die Genomsequenzierung Fälle finden werden, die von der jeweils anderen Technologie übersehen werden.

Ausblick

- Austausch mit Humangenetiker: Metabolischer Nachweis gewünscht u. erforderlich, da aktuell keine eindeutige Datenlage
 - Abweichungen von den konventionellen Zielen der NBS, wie die
 - Einbeziehung von Erkrankungen im Jugend- u. Erwachsenenalter,
 - nicht behandelbaren Störungen,
 - Trägerbefunde und pharmakogenomische Befunde,
 - Allelen mit niedriger Penetranz und Varianten mit unklarer Bedeutung,
- => bei fast allen Personen zu einem Screening-Ergebnis führen

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spektroskopie

- Hohe Reproduzierbarkeit, quantitatives Verfahren
- Ein interner Standard reicht aus, um alle Metaboliten zu quantifizieren
- Identifizierung neuer Metabolite möglich
- Analyse unaufbereiteter/ intakter humaner Fluide und Gewebe
- Es ist **zerstörungsfrei**, d.h. die Probe bleibt intakt und kann für weitere Untersuchungen verwendet werden

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spektroskopie

- Wegen z.T. schonender Probenaufarbeitung instabile Metabolite messbar
- Neben ^1H können ^{13}C , ^{31}P und ^{15}N untersucht werden

Bestimmung der Lipoprotein-Subklassen

(Gelelektrophorese, Dichtegradient-Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie)

Erweiterung des Lipidprofils auf über 130 Biomarker

(Aguilar-Ramirez D, Herrington WG, Alegre-Diaz J, Staplin N, Ramirez-Reyes R, Gnatiuc LF, et al. Adiposity and NMR-measured lipid and metabolic biomarkers among 30,000 Mexican adults. *Commun Med (Lond)*. 2022;2:143.)

Vielen Dank

B