

Abschlussbericht zum Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern

B. Liebl¹, U. Nennstiel-Ratzel¹, R. von Kries², A.A. Roscher³

- 1) Priv.Doz. Dr.med. Bernhard Liebl, Dr.med. Uta Nennstiel-Ratzel, MPH
Vorsorgezentrum des öffentlichen Gesundheitsdienstes, Landesuntersuchungsamt
für das Gesundheitswesen Südbayern, 85762 Oberschleißheim
- 2) Univ.Prof. Dr.med. Rüdiger von Kries, MSc
Leiter der Abteilung für Epidemiologie im Kindes- und Jugendalter, Schwerpunkt
Gesundheitsforschung im Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität, Heiglhofstr. 63, 81337 München
- 3) Univ.Prof. Dr.med. Adelbert Roscher
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-
Maximilians-Universität, Lindwurmstr. 4, 80337 München

1 Einleitung

Die Vereinbarung über das Modellvorhaben „Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern“ trat am 1.7.1998 in Kraft und wurde ab 1.10.1998 umgesetzt. Ab 1.1.1999 läuft das Modellvorhaben; zum 30. 6.2000 wurde ein Zwischenbericht erstellt und veröffentlicht.

Schon die im Zwischenbericht dargelegten Ergebnisse haben deutlich gezeigt, dass das Ziel des Modellvorhabens, den präventiven Nutzen des Neugeborenen-Screenings in Bayern zu verbessern, erreicht wird. Die neuen Untersuchungsmethoden, insbesondere die Tandem-Massenspektrometrie, haben die in sie gesetzten Erwartungen einer deutlichen Erhöhung der Früherkennungsrate von Kindern mit behandelbaren angeborenen Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien voll erfüllt. Voraussetzung für die erfolgreiche Einführung waren die strukturellen Veränderungen und neu eingeführten Maßnahmen zur Verbesserung des Screening-Ablaufs. Dies betrifft insbesondere die Aspekte der umfassenden Information vor Testung, der schriftlichen Zustimmung, die Maßnahmen zur umfassenden Qualitätssicherung des organisatorischen Screening-Ablaufs („Tracking“), sowie die Vernetzung mit spezialisierten Nachsorgeeinrichtungen und die wissenschaftliche Begleitung.

Gegenüber dem Zwischenbericht haben sich bis zum Ende der ursprünglich vereinbarten Laufzeit des Modellvorhabens (30.9.2001) keine grundsätzlichen Änderungen ergeben. Das Projekt wird von einschlägigen Fachgremien, insbesondere der ständigen nationalen Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), einhellig positiv bewertet. Es wird über die zunächst vereinbarte Laufzeit hinaus fortgeführt.

Der vorliegende Abschlussbericht soll eine Zusammenfassung wesentlicher Aspekte und erzielter Ergebnisse bis zum Ende der ursprünglich vereinbarten Laufzeit des Modellvorhabens geben. Diese wurden in Teilen zwischenzeitlich auch in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. In der Anlage finden sich zwei kürzlich erschienene deutschsprachige Arbeiten, auf die – neben dem Zwischenbericht – ebenfalls verwiesen wird.

2 Zusammenfassende Darstellung wesentlicher Bestandteile und Ergebnisse

Im Rahmen des Modellprojektes wurden wesentliche strukturelle, methodische und qualitätssichernde Neuerungen vereinbart. Hierbei wurde besonderer Wert gelegt auf die strikte Beachtung der Richtlinien der ständigen nationalen Screening-Kommission, insbesondere hinsichtlich der Organisation und Durchführung des Neugeborenen-Screenings (siehe Leitlinien der DGKJ), des Untersuchungsauftrags (Anlage 1) und der Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie (Anlage 2). Ebenso berücksichtigt wurden aktuelle, international anerkannte ethisch-rechtliche Prinzipien des Neugeborenen-Screenings (Anlage 3).

In allen fachlichen Richtlinien und Empfehlungen wird betont, dass das Neugeborenen-Screening als System aufzufassen ist und dass die Gesamtqualität und damit der präventive Nutzen

dieser Vorsorgemaßnahme so unterschiedliche Teilkomponenten wie Prozesskontrolle (Vollständigkeit, Dokumentation), Screening-Umfang, Labormethodik und Sicherung von rascher Nachsorge umfasst. Wichtige Elemente des in Bayern auf der Grundlage dieser Kriterien entwickelten Programms, über die im folgenden berichtet wird, betreffen Information, Elternaufklärung und Akzeptanz, Screening-Zeitpunkt, Vollständigkeit, Labor und Zusammenarbeit, Detektionsraten und Screening-Umfang, Kontrolluntersuchungen, sowie medizinische Intervention, Erstbetreuung und Nachsorge Betroffener.

2.1 Information, Elternaufklärung, Akzeptanz

- Der erweiterte Untersuchungsumfang und die Erfordernis schriftlicher Elterneinwilligungen haben den Informationsbedarf bei allen Beteiligten (medizinisches Personal, Eltern, Öffentlichkeit) erhöht. Um Transparenz und eine möglichst breite Akzeptanz zu schaffen, wurden folgende Mittel eingesetzt: Elternaufklärungsfaltblatt, Fachinformationsblatt, Screening-Handbuch, spezielle Weiterbildungs- und Lehrveranstaltungen (z.B. in Hebammenschulen), regelmäßige aktuelle Kurzberichte („Newsletter“) an alle Teilnehmer, offizielle Pressemitteilungen, Berichte und Interviews in den Medien.
- Zusätzlich wurde ein zentrales Servicetelefon eingerichtet, unter dem Fragen zum Programm gestellt und Befunde abgerufen werden können. Dieses Angebot wurde mit 500-700 Anrufen pro Monat (od. 20-30 pro Arbeitstag) rege in Anspruch genommen.
- Die Akzeptanz des Programms in der Fachwelt und der Bevölkerung ist hoch. Nach Umfrageergebnissen ist der Großteil der Einsender (86%) mit der Informationspolitik zufrieden. 56% haben nie, 37% manchmal, und nur 2% häufig Schwierigkeiten bei der Elternaufklärung.

2.2 Screening-Zeitpunkt

- Durch die eingesetzten Labormethoden lassen sich die Zielkrankheiten des Programms unabhängig von der Protein- oder Galaktosezufuhr, und damit früher als vor der Neuordnung (Probenahme am fünften Lebenstag) diagnostizieren. Empfohlen wurde der dritte Lebenstag als optimaler Zeitpunkt für die Blutentnahme. Dadurch kann bei Probenahme noch während des Aufenthaltes von Mutter und Kind in der Geburtsklinik, der mit der 1996 eingeführten Fallpauschale auf drei Tage begrenzt wurde, ein sicheres Ergebnis erhalten und das ansonsten notwendige Zweit-Screening vermieden werden.
- Beim Großteil (77,2%) der von Januar 1999 bis September 2001 untersuchten Neugeborenen betrug das Alter bei Probenahme zwei oder drei Tage (Abnahme am dritten bzw. vierten Lebenstag). Dadurch konnten die vor der Neuordnung bestehenden Probleme im Zusammenhang mit zunehmenden Frühentlassungen zufriedenstellend gelöst werden.

- Frühentnahmen (erster und zweiter Lebenstag, v.a. ambulante Geburten) mit der Erfordernis eines Zweit-Screenings fanden nur bei 1% der untersuchten Kinder statt. Bei 15,3% wurde die Probe noch am fünften Lebenstag, bei 6,5% noch später entnommen.
- Durch die Vorverlagerung des Screening-Zeitpunktes wurden auch die Möglichkeiten für die rechtzeitige Behandlung erkrankter Kinder verbessert. Bei mehr als 90% der untersuchten Kinder lag der Screening-Befund innerhalb der ersten Lebenswoche vor.

2.3 Vollständigkeit

- Die Sicherstellung des allgemeinen Zugangs zu einer Screening-Maßnahme ist nicht nur aus ethischen Gründen essentiell, sondern auch entscheidend für die Effektivität des Programms und Voraussetzung für aussagekräftige wissenschaftliche Bewertungen (Epidemiologie, Gesundheitsökonomie). Die organisatorische Qualität des Screenings in Bayern war vor Start des Modellversuchs nicht einheitlich und nicht überprüfbar; die dokumentierbare Teilnahme war mit <80% inakzeptabel.
- Um den Zugang und die möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen in Bayern zu gewährleisten, wurde ein „Tracking“-Verfahren durch den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) eingeführt. Bei Einwilligung der Eltern in das „Tracking“ werden die Namen (keine Befunde) der untersuchten Kinder an das zuständige Gesundheitsamt weitergegeben, das diese mit den dort vorhandenen Mitteilungen der Meldebehörden über Geburten abgleicht. Die Gesundheitsämter nehmen Kontakt mit Eltern von Kindern ohne Screening-Meldung auf, um diese individuell zu beraten und die Teilnahme zu empfehlen. Dieses System stellt einerseits sicher, dass jedem Neugeborenen die Teilnahme am Programm ermöglicht wird. Zum anderen können Ablauffehler (z.B. bei Verlorengehen der Testkarte oder versehentlichem Unterlassen des Screenings durch Missverständnisse in der Zuständigkeit etc.) korrigiert werden. Es bewirkt darüber hinaus, dass Kinder, deren Eltern das Screening wegen mangelnder oder nicht sachgerechter Information abgelehnt hatten und deswegen auf der Screening-Liste beim Gesundheitsamt fehlen, eine „zweite Chance“ zur Teilnahme erhalten. Dieser Aspekt ist angesichts der Erfordernis schriftlicher Eltern-einwilligung besonders bedeutsam.
- Nach einer Einführungs- und Erprobungsphase (Januar bis Juli 1999) sind zuverlässige, flächendeckende Ergebnisse aus diesem System seit August 1999 aufgrund der anonymisiert an das Screening-Zentrum zurückgemeldeten statistischen Daten der Gesundheitsämter verfügbar (Tabelle 1, Seite 14).
- Im Zeitraum von 1. August 1999 bis 30. September 2001 wurden 222.596 von 234.682 Neugeborenen, für die eine Teilnahme am Programm in Betracht kam (Zielpopulation), erfolgreich gegen die Geburtsmeldungen bei den Gesundheitsämtern abgeglichen.
- Die Eltern von 12.086 Neugeborenen wurden von den Gesundheitsämtern wegen fehlender Screening-Meldung kontaktiert. Die Eltern reagierten nach Umfrageergebnissen in al-

ler Regel positiv auf diese Kontaktaufnahmen, selten trafen die Mitarbeiter der Gesundheitsämter auf eine ablehnende Haltung der Eltern. In 7.872 Fällen (61% der Kontaktaufnahmen, mit steigender Tendenz, am Ende des Berichtszeitraums >70%) gaben die Eltern Auskunft, so dass der Grund für die fehlende Screening-Meldung (anonymisiert) rückgemeldet werden konnte. In 4.988 dieser Fälle waren die Kinder untersucht worden, ihre Eltern hatten jedoch nicht in die Datenübermittlung eingewilligt. 2.053 Kinder waren außerhalb des Systems durch andere Labors gescreent worden, z.B. weil Mütter aus Grenzbezirken ihre Kinder in außerbayerischen Kliniken geboren hatten.

- Durch die Intervention des Gesundheitsamtes konnten 535 Kinder (4% der informativen Kontaktaufnahmen), bei denen das Screening unterlassen worden war, nachuntersucht werden, wobei u.a. in 105 Fällen die Testkarte nicht im Labor angekommen war, obwohl Eltern und Einsender davon ausgegangen waren, dass die Untersuchung durchgeführt worden war.
- Durch das „Tracking“ konnte die Teilnahme am Programm bei 98,1% der Zielpopulation bestätigt werden. Nur bei 296 Neugeborenen (0,1% der Zielpopulation) ist bekannt, dass das Screening von den Eltern definitiv, d.h. sowohl zum vorgesehenen Termin als auch nach einer zweiten individuellen Beratung durch das Gesundheitsamt, abgelehnt wurde.
- Es verblieben 1,8% (4.214 Neugeborene), deren Eltern auf die Kontaktaufnahme des Gesundheitsamtes wegen fehlender Screening-Meldung nicht reagierten, so dass die Durchführung nicht überprüft werden konnte. In Zukunft muss versucht werden, diesen Anteil zu verringern.
- Das „Tracking“ wird nach Umfrageergebnissen von 93% der beteiligten geburtshilflichen Einrichtungen und Kinderärzten als wesentliche und wichtige Verbesserung erachtet. Zu bedenken ist, dass bei der hohen Detektionsrate des Screening-Programms (ca. 1:1.200, siehe auch Kapitel 2.5) bereits eine Screening-Unterlassungsrate von nur 1% zu einer vermeidbaren Behinderung pro Jahr in Bayern (ca. 120.000 Geburten) führt.
- Durch die annähernd vollständige Erfassung der Neugeborenenpopulation wurde es erstmals möglich, epidemiologisch aussagekräftige Daten zu Erkrankungshäufigkeiten in Bayern zu erheben (siehe auch Kapitel 2.5).

2.4 Labordiagnostik, Zusammenarbeit

- Ein bedeutendes Element des Modellprojektes ist eine abgestimmte Zusammenarbeit zwischen öffentlichem und privatem Sektor (sog. „Public-Private Partnership“). Die Vergütung der Laboranalysen, die komplett in den privatärztlichen Sektor verlagert wurden, ist gebunden an die Erfüllung fachlicher Qualitätskriterien (siehe auch Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission zur Einführung der Tandem-Massenspektrometrie in Deutschland, Anlage 2) hinsichtlich Logistik, Analytik und Befundung, sowie der Zusammenarbeit mit dem öffentlichen Gesundheitsdienst, dem das „Tracking“ obliegt, und wissenschaftlichen

Experten, die das Projekt begleiten und u.a. zur Sicherung von sachgerechter Befundinterpretation von komplexen Analysedaten zur Verfügung stehen.

- Die Kooperation zwischen den beteiligten Institutionen (Labor, Universitäten, öffentlicher Gesundheitsdienst) hat sich, auch dank moderner Datenverarbeitung und Kommunikationstechnik, als problemlos erwiesen. Die notwendigen umfassenden Systemänderungen konnten zügig und ohne gravierende Probleme eingeführt, und in Routineform stabilisiert werden. Dabei erwies sich die Konzentration der Laboraktivitäten auf eine Stelle für ganz Bayern als äußerst hilfreich.
- Das teilnahmeberechtigte Labor (Dres. Becker, Olgemöller & Partner, München) wurde spezifisch für die Durchführung sämtlicher im Neugeborenen-Screening eingesetzten labordiagnostischen Verfahren, einschließlich der Tandem-Massenspektrometrie durch einschlägige Fachorgane (DACH, deutsche Akkreditierungsstelle Chemie) akkreditiert.
- Durch eine Einsenderumfrage konnte ein hoher Zufriedenheitsgrad mit der Arbeit des teilnehmenden Labors belegt werden. 89% der Einsender halten die zur Verfügung gestellten Dokumentationshilfen (Barcodehefte etc.) für hilfreich, 91% sind mit der Befundübermittlung und -gestaltung, 93% mit dem Ablauf insgesamt zufrieden.

2.5 Screening-Umfang und Detektionsraten

- Im Modellprojekt wurde zusätzlich zu den vorher schon untersuchten Erkrankungen (Phenylketonurie (PKU), angeborene Hypothyreose, Galaktosämie) das Screening auf den Biotinidase-Mangel, das adrenogenitale Syndrom sowie mittels Tandem-Massenspektrometrie (neben der PKU) erfassbarer Störungen des Abbaus von Aminosäuren, organischen Säuren und Fettsäuren eingeführt.
- Unter 323.020 untersuchten Neugeborenen (Januar 1999 bis September 2001) wurden insgesamt 265 von einer Stoffwechselstörung oder Endokrinopathie betroffene Kinder entdeckt (219 klassische Defekte und 46 Sonderformen der gescreenten Erkrankungen). Davon allein 119 Fälle (83 klassische Defekte und 36 Sonderformen) mit Hilfe der neuen Technik der Tandem-Massenspektrometrie (Tabelle 2, Seite 15). Durch die Erweiterung des Screening-Umfangs wurde somit die Rate der früherkannten Kinder mit behandelbaren Stoffwechseldefekten von früher 1:2.600 auf 1:1.220 in etwa verdoppelt.
- Unter den mittels konventionellen Methoden untersuchten Erkrankungen trug das neu eingeführte Screening auf das adrenogenitale Syndrom mit einer Früherkennungsrate von 1:7.500 (43 Fälle im Berichtszeitraum) am stärksten zur Erhöhung der Gesamtrate bei. Die Häufigkeit für die angeborene Hypothyreose betrug wie erwartet etwa 1: 4.000 (86 Fälle), für die klassische Galaktosämie ca. 1: 80.000 (4 Fälle) und für den Biotinidase-Mangel ca. 1: 100.000 (3 Fälle).

- Als wichtigster medizinischer Fortschritt der Einführung der neuen Technik der Tandem-Massenspektrometrie (siehe auch Anlage 4: Artikel von Roscher et al.) sind die hohen Früherkennungsraten von behandelbaren Fettsäureoxidationsdefekten (1:8.500) zu werten. Der einfach und gut behandelbare MCAD-Mangel findet sich in Bayern mit 31 Fällen im Berichtszeitraum (Inzidenz ca. 1:10.000) mindestens gleich häufig wie die klassische Phenylketonurie (28 Fälle).
- Aus der Gruppe der mithilfe der Tandem-Massenspektrometrie neben dem MCAD-Mangel routinemäßig gescreenten neuen Zielkrankheiten wurden insgesamt acht Betroffene frühdiagnostiziert: je zwei Kinder mit Ahornsiruperkrankung, Glutarazidurie Typ I und Propionazidämie, ein Kind mit Methylmalonazidämie und ein Kind mit Isovalerialazidämie.
- Im Modellprojekt wurde begleitend untersucht, welche weiteren Erkrankungen unter Beachtung von Nutzen/Risiko-Relationen noch zusätzlich in den Screening-Katalog aufgenommen werden können. Durch das Begleitprogramm wurden – zusätzlich zum regulären Untersuchungsumfang – bei insgesamt 16 Neugeborenen seltene behandelbare Defekte identifiziert (Tabelle 2, Seite 15). Dadurch konnte die Gesamteffizienz des neuen Screenings noch erheblich gesteigert werden. Aus der wissenschaftlichen Bewertung der vorliegenden Daten ergibt sich für folgende Erkrankungen, die technisch sicher und nutzbringend gescreent werden können, ein insgesamt günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis: Hypertyrosinämie Typ I (II), LCHAD-Mangel, VLCAD-Mangel, CPT I-Mangel, CPT II-Mangel, 3-MCC-Mangel (Tabelle 3, Seite 16). Für diese zusätzlich empfohlenen Zielkrankheiten ergibt sich keine direkte Kostenmehrung, da sie im gleichen Analysengang wie für das Phenylketonurie-Screening erkannt werden können. Es ergeben sich jedoch erhöhte Anforderungen an die Nachsorge. Ihre Aufnahme in einen „Standardkatalog von gescreenten Erkrankungen“ setzt zwingend eine enge Verknüpfung mit der Nachsorgemedizin („Hot-Lines“, Nachsorgenetzwerk, siehe auch Kapitel 2.7) zur Minimierung der Risiken (mangelnde oder zu späte Intervention) voraus.
- Bei anderen Defekten zeigten die Daten aufgrund von mangelnder Spezifität oder Sensitivität der Screening-Untersuchungen, Unsicherheiten bei der Konfirmationsdiagnostik oder der Nachsorge ein zu hohes Risikopotential (Verunsicherung von medizinischem Personal und Familien) für sachgerechte Einführung auf: SCAD-Mangel, Carnitin-Transporter-Mangel, die meisten Harnstoffzyklus-Defekte.

2.6 Kontrollbedürftige Befunde

- Screening-Methoden erlauben keine Diagnosestellung. Es wurde teilweise befürchtet, die Erweiterung des Screening-Umfangs könnte zu einer hohen Zahl kontrollbedürftiger und falsch-positiver Befunde (auffälliges Ergebnis ohne Vorliegen einer Erkrankung) mit der Folge unnötiger Beunruhigung von Eltern und negativer psychosozialer Auswirkungen führen. Fehlendes Nachgehen bei kontrollbedürftigen oder diskrepanten Befunden sind ande-

rerseits eine häufige Ursache für sog. „Screening-Versager“ (nicht erkannte Erkrankungsfälle). In einem zweiten Teil des „Tracking“-Systems sollte deshalb durch das Labor in Zusammenarbeit mit dem öffentlichen Gesundheitsdienst die lückenlose Weiterverfolgung aller kontrollbedürftigen Befunde gesichert werden. Dadurch sollten auch in diesem Bereich Vollständigkeit sowie schnelle Diagnosestellung und frühzeitiger Therapiebeginn bzw. Ausschluss einer Erkrankung gewährleistet werden.

- Trotz des stark erweiterten Screening-Umfangs kam es insgesamt zu keiner wesentlichen Erhöhung der Zahl von Kontrollanalysen und falsch-positiven Resultaten. Für das Phenylketonurie- und Galaktosämie-Screening wurde die Zahl notwendiger Nachkontrollen aufgrund der verbesserten Untersuchungstechnik stark gesenkt (von früher 0,32% auf 0,04% im Phenylketonurie-Screening und von 0,17% auf 0,03% im Galaktosämie-Screening). Insgesamt waren im Berichtszeitraum (Januar 1999 bis September 2001) nur bei 1,51% der gescreenten Kinder (4.889 von 323.020) Kontrolluntersuchungen wegen auffälliger Ergebnisse notwendig (Tabelle 4, Seite 17). Dazu trug die Tandem-Massenspektrometrie mit 0,26% bei den Aminoazidopathien, 0,07% bei den Fettsäureoxidationsdefekten und 0,30% bei den Organoazidopathien bei. Diese Kontrollraten für ganze Erkrankungsgruppen sind niedriger als diejenigen des Screenings auf einzelne Erkrankungen mit konventioneller Untersuchungstechnik.
- Nur das Screening auf das adrenogenitale Syndrom war insbesondere im ersten Jahr des Modellversuchs mit einer vergleichsweise hohen Kontrollrate (1,2%) behaftet. Ursache waren die zu Beginn verwendeten, von einschlägigen Fachgesellschaften empfohlenen cut-off-Werte (analytische Ausschlussgrenzen). Diese basierten auf Daten, die bei einem späteren Screening-Zeitpunkt erhoben wurden. Die im Verlauf des Modellprojektes erhobenen Daten haben eine Anpassung der cut-off-Werte erlaubt, die zu einer deutlichen Reduzierung der Rückrufrate auf ca. 0,6% bei gleichbleibender Sensitivität führte. Zur Kontrollrate im Screening auf das adrenogenitale Syndrom trugen insbesondere die untersuchten Frühgeborenen bei, die oft physiologisch noch hohe Steroidkonzentrationen aufweisen. Diese stehen ohnehin unter stationärer Beobachtung, so dass die durch Kontrollen im Neugeborenen-Screening verursachten Folgelasten minimal sind.
- Wesentliche Faktoren für die Erzielung der insgesamt niedrigen Kontrollrate bei hoher Befundungsqualität waren:
 - die hohe Sensitivität der eingesetzten Analyseverfahren (>99%).
 - die im Modellprojekt vereinbarte Pauschalvergütung der Analysen einschließlich aller notwendigen Kontrolluntersuchungen. Dadurch wurden die Anstrengungen des Labors begünstigt, diese auf das minimal erforderliche Maß zu reduzieren.
 - die wissenschaftliche Begleitung und der intensive Dialog des Labors mit einschlägigen Experten.

Im Vergleich dazu kommt es in nicht qualitätsgesicherten Programmen und bei derzeit noch gültigen Finanzierungsmodalitäten des Screenings in Deutschland zu Rückrufraten

von weit über 3% und damit verbundenen hohen Folgekosten und psychosozialen Belastungen für die Bevölkerung.

- Insgesamt führte einer von 18 kontrollbedürftigen Befunden zur Diagnose einer der Zielkrankheiten des Programms. Dies entspricht einem positiven Vorhersagewert von 5,5% (Tabelle 4, Seite 17). Unter den häufig detektierten Zielkrankheiten wiesen das Screening auf die Phenylketonurie (38%), den MCAD-Mangel (32%), und die angeborene Hypothyreose (28%) besonders hohe positive Vorhersagewerte auf. Das Screening auf das adrenogenitale Syndrom wies einen Wert von nur 2% (überwiegend bedingt durch niedrige Spezifität bei Frühgeborenen) auf und war somit wesentlich für den Durchschnittswert von 5,5% verantwortlich.
- Die Sicherstellung der Durchführung notwendiger Kontrollen und der Konfirmationsdiagnostik konnte nur mithilfe des „Tracking“-Systems (Labor und öffentlicher Gesundheitsdienst) zuverlässig gewährleistet werden. Von den insgesamt 10.635 kontroll- bzw. wiederholungsbedürftigen Befunden (wegen auffälliger Ergebnisse, Frühabnahme oder mangelhafter Probenqualität), wurden lediglich ca. 80% auf die initiale Anforderung hin (Stufe 1), d.h. ohne weitere Intervention durchgeführt (Tabelle 5, Seite 18). 1.830 (17,2%) erforderten individuelles Nachgehen nach einem abgestuften Schema. Die Interventionsmaßnahmen umfassten telefonische und schriftliche Kontaktaufnahmen des Screening-Zentrums mit Einsendern, betreuenden Ärzten und/oder Eltern bis hin zu Hausbesuchen durch das zuständige Gesundheitsamt.
- Die einmalige Intervention durch das Screening-Zentrum (Stufe 2) führte zur Abklärung von 903 der offenen Fälle, entsprechend einer kumulativen Abklärungsrate von 91,3%. Wiederholte Interventionsschritte (Stufe 3) führten zur Abklärung weiterer 661 Fälle, entsprechend einer weiteren Erhöhung der kumulativen Abklärungsrate auf 97,5%. 90 der weiterhin offenen Fällen konnten durch Einschaltung des Gesundheitsamtes (Stufe 4) abgeklärt werden, so dass insgesamt 98,3% aller erforderlichen Kontroll- und Zweituntersuchungen durchgeführt wurden. In den verbleibenden Fällen konnten entweder die betreffenden Kinder nicht mehr erreicht werden, z.B. weil die Familie weggezogen war (1%) oder es lehnten die Eltern weitere Untersuchungen ab (0,7%).
- Falsch negative Resultate (unauffälliges Untersuchungsergebnis trotz Vorliegen einer Erkrankung) sind bisher nur in zwei Fällen bekannt geworden: Ein Fall eines spät manifestierenden („late onset“) adrenogenitalen Syndroms und eine Hypertyrosinämie Typ I. Solche Fälle waren trotz sachgerechten Screenings schon aufgrund der genetischen Heterogenität dieser Zielerkrankungen zu erwarten und können nicht ganz vermieden werden. In beiden Fällen war die Laboranalytik des Screenings auch bei retrospektiver Nachuntersuchung unauffällig.

2.7 Medizinische Intervention, Erstbetreuung und Nachsorge Betroffener

- Der erweiterte Screening-Umfang umfasst eine Vielzahl z.T. sehr seltener und in der Praxis wenig bekannter Erkrankungen, die aufgrund ihrer Klinik teilweise sofortige, notfallmäßige Intervention erfordern. Deshalb wurden zwei klinische „Hot-Lines“ mit ständig erreichbaren Stoffwechselexperten an den Universitätskinderkliniken in Erlangen und München eingerichtet. Ein Nachsorgenetzwerk regionaler Kliniken soll eine kompetente Erstbetreuung in patientennahen Kompetenzzentren sicherstellen. Der Zeitraum von der Screening-Untersuchung bis zur Diagnosestellung und Behandlung der relevanten Erkrankungen wird seit Beginn des Modellprojektes systematisch erfasst.
- Die koordinierte Beteiligung („Hot-Lines“) und Einbeziehung von Nachsorgeeinrichtungen in das Screening-System, insbesondere bei den „neu“ gescreenten Erkrankungen, haben sich als unverzichtbar erwiesen. Nur so konnten nahezu alle betroffenen Kinder rechtzeitig behandelt und vor Folgeschäden bewahrt werden. Nur bei zwei Patienten mit besonders schweren Verlaufsformen (ein VLCAD-, ein multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel) kam das Screening trotz Vorliegen des Ergebnisses am fünften Lebenstag zu spät. Sie verstarben vor Eintreffen der Diagnose und der Möglichkeit spezifischer Intervention.
- Die Zeitabläufe von der Geburt bis zum Behandlungsbeginn von Kindern mit Zielkrankheiten des Modellprojektes lagen in der Regel bei weniger als acht Tagen (in Abbildung 1, Seite 19, gezeigt am Beispiel des MCAD-Mangels). Dies trifft leider nicht für die angeborene Hypothyreose zu (getrennte Finanzierung, siehe auch Kapitel 4). Hier lag das Alter bei Therapiebeginn in fünf von 38 Fällen bei über zwei Wochen (Abbildung 2, Seite 19). Ein Therapiebeginn der Hypothyreose nach mehreren Wochen, wie in Einzelfällen dokumentiert, ist so spät, dass spätere Behinderungen nicht auszuschließen sind.
- In der Verlaufskontrolle wurden nach bis zu drei Jahren bei 43 Kindern mit adrenogenitalem Syndrom keine lebensbedrohlichen Salzverlustkrisen und bei 31 präsymptomatisch erfassten Patienten mit MCAD-Mangel bisher keine Todesfälle beobachtet. Nur ein Patient mit Koinzidenz von adrenogenitalem Syndrom und MCAD-Mangel verstarb im Rahmen einer metabolischen Entgleisung. Auch bei den selteneren Defekten aus der Gruppe der Fettsäureoxidationsstörungen und Organoazidopathien konnten durch die Frühdiagnose und Therapie ansonsten zu erwartende schwere neurologische Schäden durch Stoffwechselkrisen oder Todesfälle bisher vermieden werden.
- Allein die hohen Detektionsraten von Kindern mit adrenogenitalem Syndrom und Fettsäureoxidationsstörungen belegen einen sehr hohen zusätzlichen präventiven Effekt des neuen Programms hinsichtlich der Verhinderung von Leid und Todesfällen sowie von bleibender Behinderung. Defekte dieser Gruppen zählen auch zu den wichtigen Ursachen des plötzlichen unerwarteten Todes im Kleinkindesalter.
- Um genauere Aussagen zur Effektivität des frühzeitigen Therapiebeginns bei einzelnen Erkrankungen machen zu können, ist eine Langzeitbeobachtung der betroffenen Kinder

noch über Jahre hinweg notwendig. In Zusammenarbeit mit pädiatrischen Experten der Universitäten wurde dies begonnen. Durch den Aufbau eines Registers und regelmäßige Erhebungen sollen die notwendigen Daten im Laufe der kommenden Jahre systematisch gesammelt, ausgewertet und publiziert werden.

3 Gesundheitsökonomische Aspekte

Eine detaillierte gesundheitsökonomische Analyse des Programms ist bei der bisherigen Laufzeit der Nachbeobachtung noch nicht möglich und steht noch aus. Vorläufig sind folgende Aussagen möglich:

- Auf der Kostenseite des erweiterten Programms stehen der zusätzliche Beratungsaufwand der Einsender bei der Elternaufklärung, die Untersuchungskosten (Logistik, Analytik, Befundung), die Kosten im Bereich der Nachsorge („Hot-Lines“, weiterführende Konfirmationsdiagnostik, Behandlungskosten) und die Kosten für das „Tracking“ (Vollständigkeit, Nachgehen kontrollbedürftiger Befunde).
- Auf der Seite des Nutzens steht die hohe Zahl der früherkannten Kinder mit behandelbaren Stoffwechseldefekten, die verdoppelt wurde. Dies hat zur Abwendung von bisher schicksalhaftem Leid und Behinderung von Kindern in sehr vielen Familien geführt. Daher wäre schon allein aus ethischen und sozialen Gründen eine rasche Verbreitung des bayrischen Modells zu wünschen. Die Senkung der Kontrollraten bei schon früher gescreenten Erkrankungen (Phenylketonurie, Galaktosämie) und die Verminderung der Zahl notwendiger Zweit-Screenings bei Frühentlassung durch die verbesserte Untersuchungstechnik und die Vorverlagerung des Screening-Zeitpunktes haben Folgekosten durch Arztvorstellungen und zusätzliche Untersuchungen sowie unnötige Beunruhigung von Familien vermieden. Hinzu kommt die erhöhte Durchführungssicherheit durch die Einführung umfangreicher Qualitätssicherungsmaßnahmen (klinische „Hot-Lines“, Nachsorgenetzwerk, „Tracking“).
- Aus gesundheitsökonomischer Sicht kann schon aufgrund der hohen Detektionsraten von behandelbaren Fettsäureoxidationsdefekten von einer deutlichen Steigerung der Gesamteffizienz des Screenings ausgegangen werden. Diese Erkrankungen fanden sich häufiger als die Phenylketonurie, bei der die Effizienz der Früherkennung durch Screening durch Kosten/Nutzen-Analysen seit langem belegt ist. Bei vorsichtiger Schätzung ist von einer zusätzlichen Einsparung von ansonsten anfallenden Folgekosten (für Intensivbehandlungs-, Rehabilitations-, Pflegemaßnahmen) in zweistelliger Millionenhöhe pro Jahr in Bayern wahrscheinlich.
- Eine genaue gesundheitsökonomische Evaluation wird auf der Basis vorhandener und noch zu erhebender Daten (insbesondere im Bereich der Nachsorge) möglich werden. Dies ist eine wichtige Aufgabe für die Zukunft.

4 Probleme und Schwierigkeiten

Die schon im Zwischenbericht beschriebenen Problemfelder blieben auch im weiteren Verlauf des Modellvorhabens bestehen:

- Aufgrund der vom Modellprojekt abgetrennten Finanzierung des Hypothyreose-Screenings konnte dieser wichtige Bereich nicht mit ähnlich hohen Qualitätsmaßstäben gesichert werden. Das Hypothyreose-Screening wurde nach wie vor bei ca. 20% der Einsender – entgegen der Richtlinien der Fachgesellschaften – isoliert von oft kleinen Laboratorien (z.B. Krankenhauslabors) vorgenommen, die nur TSH-Bestimmungen durchführten. Auch die Nachsorge bereitete hier durch das Fehlen einer koordinierten Struktur Probleme. Zum Teil wurden Betroffene erst mit inakzeptabler Verzögerung einer Behandlung zugeführt (siehe auch Kapitel 2.7).
- Die zwingend notwendige koordinierte Einbindung von Nachsorgeeinrichtungen und Spezialisten ist in dem Programm strukturell noch nicht zufriedenstellend geregelt. Sie erfolgt bisher auf rein freiwilliger Basis.
- Über die vertraglichen Vereinbarungen des Modellprojektes hinausgehende, zusätzlich notwendige, qualitätssichernde Logistikhilfen für die Einsender wie Freiumschläge zur Verkürzung der Versandzeiten und das bereitgestellte Barcodedokumentationssystem (Etiketten und Hefte), die bei der Planung des Modellprojektes nicht absehbar waren, blieben ohne Vergütung. Diese Mittel wurden vom Labor auf Kulanzbasis zur Verfügung gestellt und sachgerecht eingeführt.
- Die Zeitdauer des Ganges der Geburtsmeldungen von den Meldebehörden an das Gesundheitsamt war in vielen Landkreisen nach wie vor zu lang (oft zwei bis vier Wochen). Besondere Probleme hatten Gemeinden, die dem AKDB (Anstalt für Kommunale Datenverarbeitung in Bayern) angeschlossen sind.

5 Allgemeine Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Im bayerischen Modellprojekt konnten umfangreiche Erfahrungen gesammelt werden, welche organisatorischen und strukturellen Bedingungen für eine qualitätsgesicherte Einführung und Durchführung eines erweiterten Neugeborenen-Screenings erforderlich sind. Die Ergebnisse belegen, dass doppelt so viele Behinderungen und Todesfälle im Kindesalter als früher verhindert werden konnten und somit das Kernziel einer Erhöhung des präventiven Nutzens deutlich erreicht wurde. Gleichzeitig konnte eine hohe öffentliche Akzeptanz und eine einhellig positive Beurteilung des Programms in der Fachwelt festgestellt werden. Die Konferenz der Gesundheitsminister der Länder hat im Juni 2001 auf Antrag Bayerns den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen einstimmig aufgefordert, das erweiterte Neugeborenen-Screening nach bayerischem Modell in die Untersuchung U 2 nach den Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern und damit in die ärztliche Regelversorgung aufzuneh-

men. Für die bevorstehenden Verhandlungen lassen sich aus den vorliegenden Erfahrungen folgende Schlussfolgerungen und Empfehlungen ableiten:

- 1) Durch Einführung eines mittels Tandem-Massenspektrometrie erweiterten Neugeborenen-Screenings lässt sich eine erhebliche Verbesserung des präventiven Screening-Effektes erzielen. Hierbei darf jedoch keinesfalls von den Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission (Anlage 2) abgewichen werden. Dies betrifft insbesondere Qualitätssicherungsaspekte, die Vernetzung mit spezialisierten Nachsorgeeinrichtungen und die wissenschaftliche Begleitung. Ohne strikte Beachtung dieser Punkte würden unkontrollierbare Fehlleistungen (z.B. durch falsch-positive Befunde) entstehen und der zweifellos erreichbare Fortschritt in der Prävention könnte dann wieder verloren gehen.
- 2) Vordringliches Ziel bei der erforderlichen Umstrukturierung des Neugeborenen-Screenings in Deutschland muss es sein, integrierte Programme zum Nutzen des Kindes zu entwickeln, die sich nicht auf die Analytik im Labor beschränken, sondern den gesamten Screening-Prozess (Information und Elternaufklärung, Probenahme und Versand, Analytik und Befundung, spezialisierte medizinische Beratung und Intervention im Bedarfsfall, Sicherstellung vollständiger Erfassung und Abklärung kontrollbedürftiger Befunde) einschließlich der initialen Behandlung betroffener Kinder umfassen. Dies kann in der Zukunft nur durch eine sachgerecht „steuernde“ Finanzierung des Systems erreicht werden.
- 3) Die bisherige, aufgesplittete Finanzierung der reinen Laborleistung lässt nicht nur einige dieser Komponenten völlig unberücksichtigt, sondern fördert geradezu eine qualitätsmindernde Desintegration des Neugeborenen-Screenings in Deutschland. In der Vergangenheit hat insbesondere die isolierte Vergütung der reinen Laborleistung für das Hypothyreose-Screening der Qualität des Screenings insgesamt in hohem Maß geschadet. Auch die von der Erstuntersuchung losgelöste, separate Vergütung von Kontrolluntersuchungen hat bisher in Teilen Deutschlands zu völlig unnötigen Folgekosten und psychosozialen Belastungen für die Bevölkerung geführt. Dazu trägt auch die bisher meist fehlende geregelte Verknüpfung von Labor mit geeigneten Kompetenzzentren für Erstversorgung bei.
- 4) Die möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen ist entscheidend für die Effektivität eines Screening-Programms. Dokumentierte Teilnehmeraten sind deshalb ein wichtiges Element der Qualitätssicherung. Deshalb muss – insbesondere auch vor dem Hintergrund der Erfordernis einer schriftlichen Elterneinwilligung in die Untersuchungen – eine Logistik etabliert werden, die es erlaubt zu prüfen und zu sichern, dass alle Kinder Zugang zum System hatten und dass alle Eltern angemessen über die Wichtigkeit der Teilnahme aufgeklärt werden (siehe auch Kapitel 2.3).
- 5) Auch muss sichergestellt werden, dass kontrollbedürftige Screening-Befunde vollständig abgeklärt werden und für weiterbetreuende Ärzte das Vorliegen von Screening-Befunden einschließlich etwaiger Kontrolluntersuchungen sicher dokumentiert werden kann. Nach allen vorliegenden Erfahrungen beruhen Screening-Fehler weniger auf Laborfehlern, son-

dern sind meist organisatorisch bedingt und können nur durch ein geeignetes „Tracking“-System vermieden werden. Ablauffehler im Neugeborenen-Screening sind aufgrund der unvermeidbaren Verschiebung der Verantwortlichkeit von der veranlassenden Stelle (Geburtsklinik) auf weiterbetreuende Ärzte vorprogrammiert, wenn kein koordinierter übergeordneter Absicherungs- und Überprüfungs-Mechanismus existiert. Dies wird umso wichtiger, je mehr Erkrankungen das Programm umfasst. Eine Ausdehnung des Screening-Umfangs erhöht nicht nur die Früherkennungsrate, sondern gleichzeitig auch das Risiko der Nichterfassung betroffener Kinder durch „menschlich bedingte“ Fehler im Ablauf. Da solche Fehler zu irreparablen Gesundheitsstörungen betroffener Kinder führen können, sind prozessqualitätssichernde Maßnahmen besonders bedeutsam. Sie dienen letztlich der Durchsetzung der Rechte des einzelnen Kindes auf optimale Vorsorge.

- 6) Eine aussagekräftige Evaluierung der Ergebnisse und der Effizienz des Neugeborenen-Screenings ist nur möglich, wenn wie im bayerischen Modellprojekt zuverlässige, epidemiologisch verwertbare Daten über die Zahl der unterbliebenen Untersuchungen, reale Teilnahmeraten, Zweit- und Kontrolluntersuchungen, falsch-positive oder falsch-negative Befunde, gesicherte Diagnosen etc. erhoben werden. Als wichtige Aufgabe für die Zukunft stellt sich der Aufbau eines Registers zur systematischen Langzeitbeobachtung frühdiagnostizierter und therapierter Defekte.

Mit dem bayerischen Modellprojekt ist es gelungen, Maßstäbe im Neugeborenen-Screening in Deutschland zu setzen, die inzwischen auch international Anerkennung gefunden haben. Es bleibt zu hoffen, dass die bevorstehenden Verhandlungen auf Bundesebene zu Ergebnissen führen, die es erlauben, das Neugeborenen-Screening in ganz Deutschland zu einem sinnvoll vernetzten Instrument der Präventivmedizin umzugestalten. Es sollten Programme entstehen, welche konform mit internationalen Konventionen die unterschiedlichen Komponenten des Screenings integrieren, und nicht wie bisher nur die initiale Laborleistung erbringen.

Dabei sollte auch bedacht werden, dass mit der Einführung der Tandem-Massenspektrometrie ein Meilenstein in der Fortentwicklung des Neugeborenen-Screenings gesetzt wird, dem noch weitere folgen werden. Es ist klar absehbar, dass die raschen inhaltlichen und technologischen Fortschritte des Humangenomprojektes insbesondere die präventiven Sparten der Medizin nachhaltig beeinflussen und verändern werden. Die Durchsetzung der im Modellprojekt erprobten Qualitätssicherungsmaßnahmen wird dadurch prospektiv immer wichtiger. Das Neugeborenen-Screening als langbewährter Eckpfeiler für sinnvolle Prävention könnte dabei eine "Vorreiterrolle" für die Pädiatrie einnehmen, wenn es gelingt, die traditionellen Strukturen verantwortungsbewusst und vorrangig zum Nutzen des Kindes umzugestalten.

6 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 Ergebnisse des „Tracking“ auf Vollständigkeit (August 1999 bis September 2001). Eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens und der Ergebnisse findet sich bei Liebl et al.: Very High Compliance in an Expanded MS-MS Based Newborn Screening Program Despite Written Parental Consent, Preventive Medicine 34(2), 2002.

	N	% der Ziel- population
Gemeldete Geburten	235.134	
Todesfälle innerhalb von 3 Tagen	452	
Zielpopulation	234.682	100%
Namentlicher Abgleich Geburts-/Screening-Meldung erfolgreich	222.596	94,9%
Kontaktaufnahmen wegen fehlender Screening-Meldung	12.086	5,1%
Rückmeldungen	7.872	3,4%
Ergebnis: gescreent		
- im Modellprojekt, Datenübermittlung abgelehnt	4.988	2,1%
- außerhalb des Modellprojektes	2.053	0,9%
nicht gescreent		
- Fehler im Ablauf: verlorene Testkarten (105), Missverständnisse etc. (Screening nachgeholt)	535	0,2%
- Untersuchung abgelehnt	296	0,1%
Screening gesichert	230.172	98,1%
Screening-Status unklar	4.214	1,8%

Tabelle 2 Erfasste Erkrankungen (Januar 1999 bis September 2001, N = 323.020)

Erkrankung		klassi- sche Form	Sonder- formen/ Varianten
Konventionelle Testverfahren			
Hypothyreose	1: 3.800	86	2
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	1: 7.500	43	
Galaktosämie	1: 81.000	4	8 (D2/G)
Biotinidase-Mangel	1: 110.000	3	
Zwischensumme (klassische Testverfahren)		136	10
Tandem-Massenspektrometrie			
<u>Aminoazidopathien</u>			
Phenylketonurie (PKU)		28	28 (HPA)
Ahornsiruperkrankung (MSUD)		2	2
Hypermethioninämie (Methionin-Adenosyltransferase-Defekt) *		1	
Hypertyrosinämie Typ I und Typ II *		2	
	1: 9.800	33	
<u>Fettsäureoxidations(FAO)/-Carnitinzyklus-Defekte</u>			
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel		31	3
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase(LCHAD)-Mangel *		1	
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(VLCAD)-Mangel *		2	
Multipler-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MAD)-Mangel *		1	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-I-Mangel *		1	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-II-Mangel *		1	
Primärer Carnitintransporter-Mangel *		1	1
	1: 8.500	38	
<u>Organoazidämien</u>			
3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase(MCC)-Mangel *		5	2
Glutarazidurie Typ I (GA I)		2	
Propionazidämie (PA)		2	
Methylmalonazidämie (MMA)		1	
Isovalerianacidämie (IVA)		1	
Cobalaminstoffwechseldefekt C oder D *		1	
	1: 27.000	12	
Zwischensumme (Tandem-Massenspektrometrie)		83	36
Summe	1: 1220	219	46

*) im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitstudie

Tabelle 3 Erkrankungen mit als günstig evaluiertem Nutzen/Risiko-Verhältnis im Neugeborenen-Screening.

Schon bisher empfohlene Zielkrankheiten	Zusätzlich empfohlene Zielkrankheiten
Konventionelle Testverfahren	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Adrenogenitales Syndrom (AGS) • Biotinidase-Mangel • Galaktosämie 	
Tandem-Massenspektrometrie	
<u>Aminoazidopathien</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Phenylketonurie (PKU) • Homozystinurie / Hypermethioninämie • Ahornsiruperkrankung (MSUD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertyrosinämie Typ I (II)
<u>Fettsäureoxidations-Defekte</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MCAD)-Mangel 	<ul style="list-style-type: none"> • Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase(LCHAD)-Mangel • Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(VLCAD)-Mangel • Multipler-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MAD)-Mangel
<u>Carnitinzyklus-Defekte</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-I-Mangel • Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-II-Mangel • Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
<u>Organoazidämien</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Glutarazidurie Typ I (GA I) • Propionazidämie (PA) • Methylmalonazidämie (MMA) • Isovalerianacidämie (IVA) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase(MCC)-Mangel • 3-Hydroxy-3-Methyl-Gutaryl(HMG)-CoA-Lyase-Mangel • 3-Oxo-Thiolase(β-Ketothiolase)-Mangel

Tabelle 4 Kontrollbedürftige und falsch positive Befunde (Januar 1999-September 2001, N = 323.020; Abkürzungen: siehe Tabellen 2 und 3).

Erkrankung	Kontrollen ¹	Kontrollrate	falsch positiv	positiver Vorhersagewert ²
Klassische Testverfahren				
Hypothyreose	317	0,10%	229	28%
AGS ³	1.903	0,59%	1.860	2%
Biotinidase-Mangel	50	0,01%	47	6%
Galaktosämie	114	0,03%	102	11%
Zwischensumme (klassische Testverfahren)	2.384	0,74%	2.238	6%
Tandem-Massenspektrometrie				
<u>Aminoazidopathien</u>				
PKU / HPA	147	0,04%	91	38%
MSUD	9	<0,01%	5	44%
Hypermethioninämie	281	0,09%	280	<1%
Hypertyrosinämie	419	0,13%	417	<1%
Zwischensumme (Aminoazidopathien)	856	0,26%	793	7%
<u>FAO-/Carnitinzyklus-Defekte</u>				
MCAD Mangel	107	0,03%	73	32%
andere	125	0,04%	117	6%
Zwischensumme (FAO / Carnitinzyklus)	232	0,07%	190	18%
<u>Organoazidämien</u>				
3-MCC	141	0,04%	134	5%
GA I	98	0,03%	96	2%
PA / MMA	384	0,12%	381	<1%
IVA	245	0,07%	244	<1%
andere	118	0,04%	117	<1%
Zwischensumme (Organoazidämien)	986	0,30%	972	1%
<u>niedriges freies Carnitin</u>	431	0,13%	429	<1%
Zwischensumme (Tandem-MS)	2.505	0,78%	2.384	5%
Summe	4.889	1,51%	4.622	5.5%

1) Richtig-positive + Falsch-positive

2) Positiver Vorhersagewert = Richtig-positive / (Richtig-positive + Falsch-positive)

3) unter Verwendung gewichts- und altersadaptierter cut-off-Werte

Tabelle 5 „Tracking“ bei kontroll- und wiederholungsbedürftigen Befunden (Summe notwendiger Kontrollen wegen auffälliger Ergebnisse und Zweituntersuchungen bei Frühabnahme (<48 Stunden) oder mangelhafter Probenqualität). Eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens und der Ergebnisse findet sich bei Liebl et al.: Expanded Newborn Scree in Bavaria: Tracking to Achieve Requested Repeat Testing, Preventive Medicine, 34(2), 2002.

Stufe 1	Anforderung einer Kontroll- oder Zweituntersuchung	
	Anzahl	10.635 (100%)
	durchgeführte Kontrollen ohne weitere Maßnahmen	8.805 (82,8%)
	Nachgehen erforderlich	1.830 (17,2%)
Stufe 2	Einmalige Intervention durch das Screening-Zentrum (Kontaktaufnahme mit Einsender/betreuendem Arzt/Eltern)	
	zusätzlich durchgeführte Kontrollen	903 (8,5%)
	insgesamt durchgeführte Kontrollen auf Stufe 2	9.708 (91,3%)
Stufe 3	Mehrmalige Intervention durch das Screening-Zentrum	
	zusätzlich durchgeführte Kontrollen	661 (6,2%)
	insgesamt durchgeführte Kontrollen auf Stufe 3	10.369 (97,5%)
Stufe 4	Einschaltung des Gesundheitsamtes	
	zusätzlich durchgeführte Kontrollen	90 (0,8%)
	insgesamt durchgeführte Kontrollen auf Stufe 4	10.459 (98,3%)
	Kontrolluntersuchung nicht durchgeführt	
	- von den Eltern abgelehnt	74 (0,7%)
	- nicht erreichbar	102 (1,0%)

Abbildung 1 Zeitabläufe bis zum Therapiebeginn eines MCAD-Mangels (Teilauswertung, Patient 1 war der erste erfasste Fall während der Anfangsphase des Projektes).

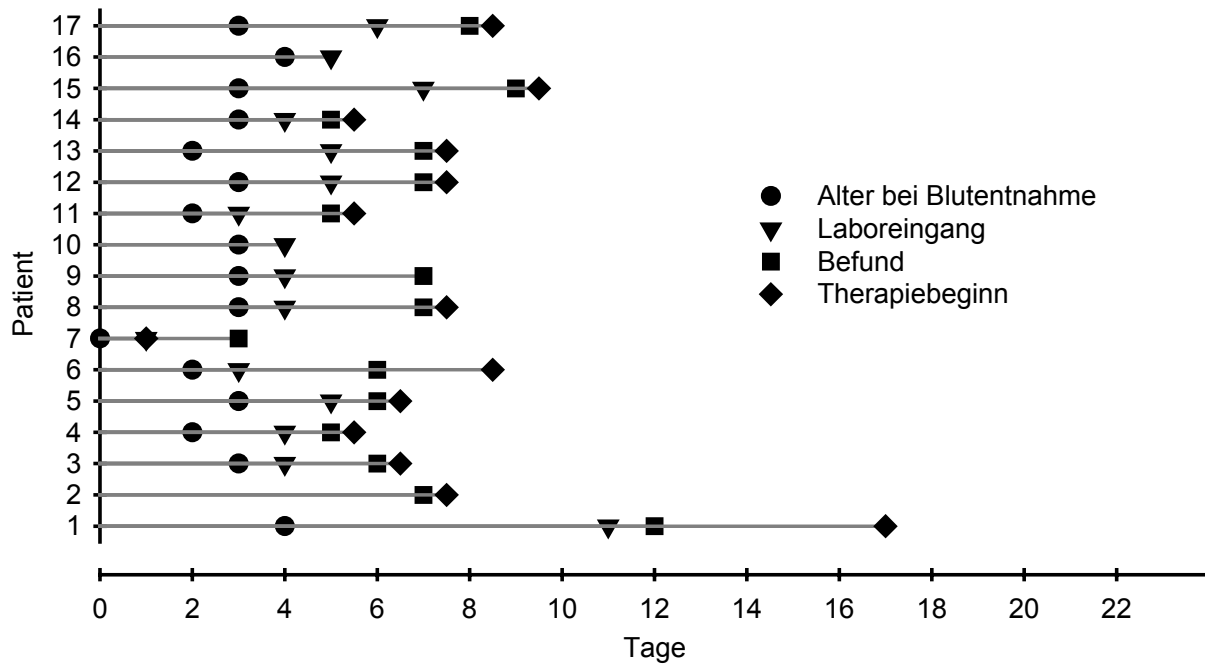
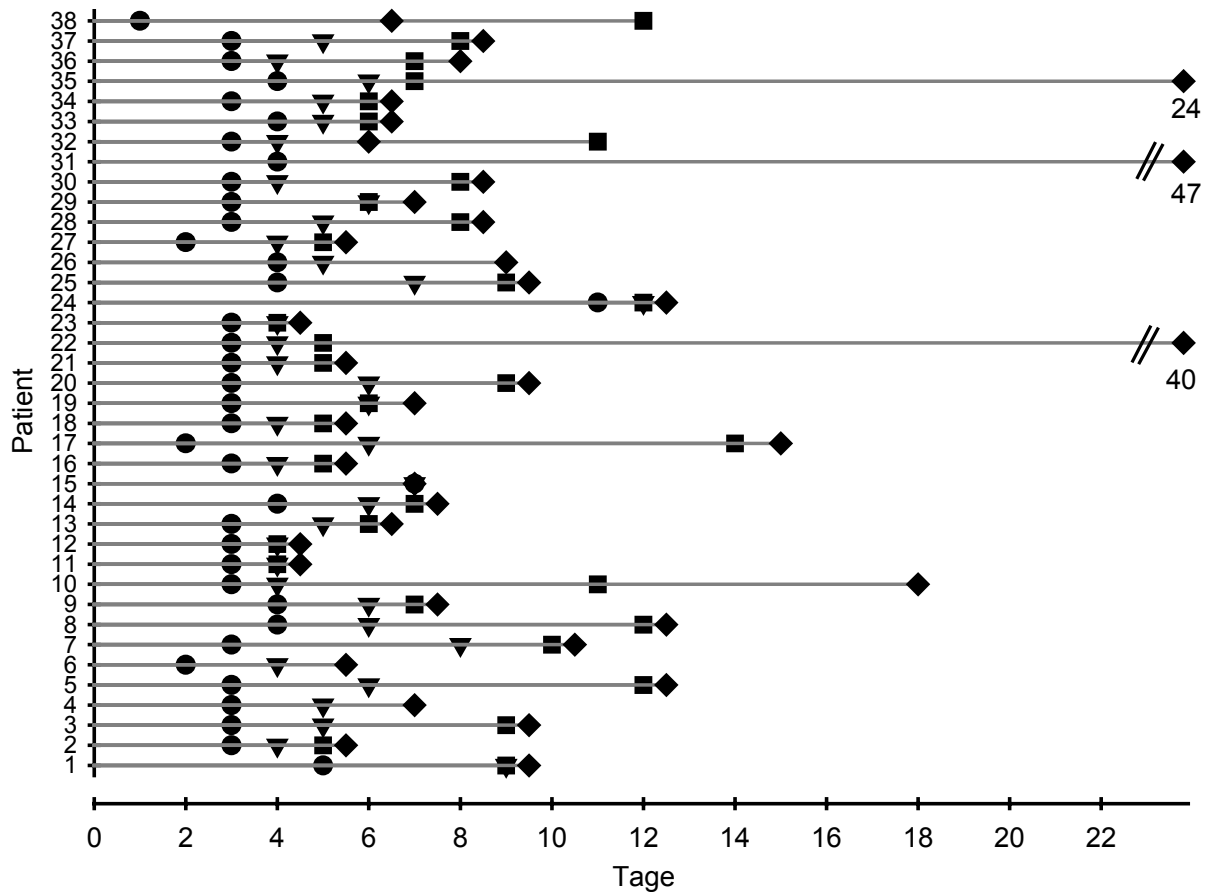


Abbildung 2 Zeitabläufe bis zum Therapiebeginn einer angeborenen Hypothyreose (Teilauswertung, Bedeutung der Symbole wie in Abbildung 1, s.o.)



7 Anlagen

- Anlage 1** Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) zum Untersuchungsauftrag des Neugeborenen-Screenings.
- Anlage 2** Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission zur Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) für das Neugeborenen-Screening.
- Anlage 3** Ethisch-rechtliche Aspekte des Neugeborenen-Screenings.
Liebl et al. (2001) Monatschr Kinderheilkd 149:1326-1335
- Anlage 4** Erweiterung des Neugeborenen-Screenings durch Tandem-Massenspektrometrie.
Roscher et al. (2001) Monatschr Kinderheilkd 149:1297-1303

Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) zum Untersuchungsauftrag des Neugeborenen-Screenings

Screening bedeutet nicht nur eine Erkrankung zu finden, sondern auch, die Diagnose zu sichern und den Patienten einer Therapie zuzuführen. Diese drei Elemente sind untrennbar Bestandteil des Screening-Prozesses und müssen für die gescreenten Erkrankungen gewährleistet sein. Aus diesem Grunde beschränkt sich die derzeitige Empfehlung der Screening-Kommission auf das Screening von fünf Erkrankungen (*Anmerkung*: vor Einführung von Tandem-Massenspektrometrie).

Eine Ausweitung des Screenings über diese Parameter hinaus ist ausschließlich Studien mit dem Ziel der Überprüfung vorbehalten.

Für das Screening ist die Einwilligung der Eltern nach vorheriger Aufklärung erforderlich. Eine Ausweitung des Screenings durch das Screening-Labor ohne vorherige Kenntnis der Eltern und der Einsender ist nicht statthaft. Die Durchführung solcher zusätzlicher Tests ohne Kenntnis der Eltern und Einsender ist selbst dann nicht zulässig, wenn sie ohne zusätzliche Kosten angeboten oder durchgeführt werden. Die Screening-Kommission weist auf die Gefahr hin, dass eine nicht vereinbarte Leistungsausweitung zu zusätzlichen Kosten und zur Verunsicherung der Eltern führen würde.

Für die ständige Screening-Kommission der DGKJ:

Prof. Dr. E. Harms (Sprecher)

Frankfurt, 16.11.99

Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) zur Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) für das Neugeborenen-Screening

Gegenwärtig wird die Einführung der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) als neue Methode für das Neugeborenen-Screening diskutiert. Die ständige Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde weist darauf hin, daß die **TMS zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht Standard für das Neugeborenen-Screening** ist, sondern sich in der Einführungsphase befindet. Eine Anwendung dieser Technologie im Screening sollte vorläufig nur als **Modellversuch unter wissenschaftlich kontrollierten Bedingungen** in einigen Zentren erfolgen.

Die Kommission empfiehlt, daß bei Einführung der TMS für das Neugeborenen-Screening folgende Grundsätze beachtet werden:

- Ziel ist eine kostengünstige Erweiterung des Screening-Umfangs und damit des präventiven Nutzens des Screenings.
- Bei Einführung der TMS soll der Regelzeitpunkt für das Neugeborenen-Screening auf den 3. Lebenstag vorverlegt werden. Dadurch kann das Neugeborenen-Screening an die Erfordernisse der Frühentlassung angepaßt und der Therapiebeginn vorverlegt werden. Ein früher Therapiebeginn ist für einige Erkrankungen, die durch TMS zusätzlich erfaßt werden, von entscheidender Bedeutung.
- Eine Erweiterung des Neugeborenen-Screenings sollte sich nur auf definierte und behandelbare Erkrankungen im Stoffwechsel von Aminosäuren, organischen Säuren und im Abbau von Fettsäuren beziehen, die mit dieser Technik zuverlässig und ohne Mehrkosten im selben Arbeitsgang mit dem sicheren Früh-Screening auf Phenylketonurie erfaßt werden.

Aus Qualitätssicherungsgründen und aufgrund der bisher limitierten Erfahrungen müssen für die Phase der Einführung dieser Technologie für das Neugeborenen-Screening folgende **Rahmenbedingungen** eingehalten werden:

Screening-Prozeß.

Zur Sicherung des präventiven Effektes für die neu in das Screening aufgenommenen Defekte müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Eine etablierte regionale Nachsorgestruktur muß vorhanden sein mit pädiatrischen Spezialisten, die mit der Akutintervention bei Stoffwechselentgleisungen dieser Defekte vertraut sind.
- Der Regelzeitpunkt für das Neugeborenen-Screening soll auf den 3. Lebenstag vorverlegt werden.
- Eine adäquate schriftliche Information muß Eltern und Beteiligten (Ärzte, Hebammen) zur Verfügung stehen.
- Eine wissenschaftliche Begleitung/Zusammenarbeit mit erfahrenen Spezialisten in der Diagnostik von Amino- und Organoacidopathien, sowie Defekten im Abbau von Fettsäuren muß so lange erfolgen, bis eine qualitätsgesicherte Durchführungspraxis unter Routinebedingungen gewährleistet ist und bis präventive Effekte und positive Kosten/Nutzen-Relationen eindeutig belegt sind.
- Die definitiven Diagnosen müssen dokumentiert werden, die Dokumentation muß zur Beurteilung des Screening-Effektes verfügbar sein.

Labormethodik

Zur Sicherung der Labordiagnostik ist die strikte Beachtung zentraler Kriterien von Qualitätskontrolle und Qualitätsmanagement Voraussetzung:

- Darstellung von laboreigenen Verfahren zur täglich fortlaufenden technischen und medizinischen Qualitätssicherung ("Good Laboratory Practice"-Norm)
- Aufbereitung und Bereitstellung einer Ergebnisdokumentation, die dem Einsender und dem Kinderarzt eine klare Information über die durch das Screening ausgeschlossenen Erkrankten gibt.

Eine Kostenübernahme durch Kostenträger sollte nur erfolgen, wenn diese Rahmenbedingungen und Qualitätssicherungskriterien erfüllt werden.

Begründung der Empfehlung:

Die Einführung der TMS-Technologie läßt eine erhebliche Verbesserung der Kosten/Nutzenrelation und des präventiven Screening-Effektes erwarten. Internationale Pilotstudien und Routine-Screening-Praxis an über 700.000 Neugeborenen belegen die Eignung der Technologie für das Neugeborenen-Screening. Für das Screening auf Phenylketonurie ist zu erwarten, daß die analytische Sensitivität und Spezifität durch die TMS erheblich verbessert wird, so daß weniger Nachkontrollen notwendig sind und weniger Folgekosten entstehen. Es ist zusätzlich zu erwarten, daß die Früherkennung weiterer, gesondert definierter Erkrankungen, die behandelbar sind, zu geringeren Folgekosten für die betroffenen Familien und die Gesellschaft führen, entweder durch Verhinderung von Todesfällen oder durch Vermeidung oder Linderung von Behinderung.

Diesen erwarteten positiven Effekten stehen Risiken gegenüber, die sich aus einer unsachgemäßen breiten allgemeinen Einführung und Anwendung der Technologie ergeben können:

- fehlender präventiver Effekt durch zu spätes Screening oder mangelnde Intervention/Nachsorge
- nicht indizierte und unkontrollierte Ausweitung des Screening-Umfangs ausschließlich aus kommerziellen Gründen
- hohe Zahl falsch positiver Befunde bei Anwendung nicht qualitätsgesicherter Verfahren, was zur Beunruhigung von Familien und zu nicht gerechtfertigten Folgekosten führt

Die Beachtung und Sicherstellung der in dieser Empfehlung formulierten Rahmenbedingungen ist deshalb für den Nachweis einer positiven Nutzen/Risiko-Relation erforderlich.

Frankfurt, den 9. November 1998

Für die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS):

Prof. Dr. E. Harms (Vorsitzender), Prof. Dr. A. Roscher

Für die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie (APE):

Prof. Dr. A. Grüters, Prof. Dr. U. Heinrich

Für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS):

Prof. Dr. S. Zabransky, Dr. R. Fingerhut

Für die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI):

Prof. Dr. F. Pohlandt, PD Dr. R. Rossi

B. Liebl¹ · R. von Kries² · U. Nennstiel-Ratzel¹ · A. C. Muntau³ · W. Röschinger³
 B. Olgemöller⁴ · A. Zapf⁵ · A. A. Roscher³

¹ Vorsorgezentrum des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD), Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern, Oberschleißheim

² Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München

³ Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München

⁴ Labor Becker, Olgemöller & Kollegen, München

⁵ Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz, München

Ethisch-rechtliche Aspekte des Neugeborenencreenings

Zusammenfassung

Neugeborenencreeningprogramme stehen vor der Herausforderung eines ethisch verantwortlichen Umgangs mit neuen Screeningtechnologien. Die Tandemmassenspektrometrie ermöglicht es, mit einem einzigen Analyseverfahren sehr viele Erkrankungen unterschiedlicher Inzidenz und Therapierbarkeit gleichzeitig zu erfassen. Klassische Voraussetzungen für die Einführung des Screenings auf die einzelne Erkrankung geraten dadurch in ein verändertes Licht. Mit dem vorliegenden Beitrag werden aktuelle ethisch-rechtliche Prinzipien unter Beachtung internationaler Konventionen vorgestellt und hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf ein mit Hilfe neuer Technologien erweitertes Neugeborenencreening erläutert. Bei der Verwirklichung dieser Prinzipien bestehen in Deutschland derzeit erhebliche Defizite. Das Bayerische Modellprojekt gilt als möglicher Ansatz zur Lösung der Probleme.

Schlüsselwörter

Neugeborenencreening · Ethik · Rechte

Das Neugeborenencreening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien ist eine der bedeutendsten Errungenschaften der Präventivmedizin und fester Bestandteil der gesundheitlichen Vorsorgemaßnahmen in fast allen Ländern der zivilisierten Welt. Bei diesem Bevölkerungsscreening wird die gesamte Population „gesunder“ Neugeborener ohne Rücksicht auf das Vorliegen klinischer Symptome oder eines erhöhten Risikos auf bestimmte Erkrankungen untersucht. Daraus ergeben sich mit Blick auf Zielsetzungen, Zustimmung, Methoden, und Umgang mit Proben und Ergebnissen andere ethisch-rechtliche Fragen als bei einem strikt individualbezogenen Verfahren [8].

Die Durchführung des Neugeborenencreenings auf eine bestimmte Erkrankung wird nach den so genannten „klassischen“ Screeningkriterien [1, 26] als sinnvoll erachtet, wenn

1. die Krankheit nicht zu selten ist und ein relevantes Gesundheitsproblem für das betroffene Individuum und/oder die Gesellschaft darstellt,
1. die Krankheit durch klinische Symptome in der Neugeborenenperiode nicht zu erkennen ist,
3. die Krankheit behandelbar ist und durch die frühzeitige Behandlung irreversible Schäden (z.B. des Gehirns) vermieden werden können,

4. ein geeignetes und von der Gesellschaft akzeptiertes Testverfahren zur Früherkennung zur Verfügung steht,
5. die Kosten-Nutzen-Relation des Screenings auf der Seite des Nutzens liegt.

Paradebeispiele für Erkrankungen, bei denen diese Voraussetzungen uneingeschränkt gegeben sind, sind die klassische Phenylketonurie (PKU) und die angeborene Hypothyreose. Diese beiden Zielkrankheiten stellen die Eckpfeiler der meisten Programme weltweit dar.

Neugeborenencreeningprogramme stehen derzeit vor der Herausforderung eines ethisch verantwortlichen Umgangs mit neuen Screeningtechnologien. So erlaubt die Tandemmassenspektrometrie (MS-MS) neben einer verbesserten analytischen Sensitivität und Spezifität des Screenings auf Phenylketonurie (PKU) ohne finanziellen Mehraufwand eine Ausweitung des Screeningumfangs auf eine Vielzahl weiterer Stoffwechseldefekte unterschiedlicher Inzidenz und Therapierbarkeit

Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Liebl
 Landesuntersuchungsamt für das
 Gesundheitswesen Südbayern,
 85762 Oberschleißheim
 Screening@LUAS.Bayern.de

B. Liebl · R. von Kries · U. Nennstiel-Ratzel
A. C. Muntau · W. Röschinger
B. Olgemöller · A. Zapf · A. A. Roscher

Ethical and legal aspects in newborn screening

Newborn screening programs are facing the challenge of an ethical responsible dealing with new screening technologies. Tandem mass spectrometry has the potential for simultaneous multi-disease screening using a single analytical technique. Therefore, classic requirements for the introduction of screening for the single disease are put in a modified light. This article presents modern ethical and legal principles in compliance with international conventions and illustrates implications for expanded newborn screening using new technologies. There is a considerable lack in the realization of these principles in Germany. The Bavarian model program is seen as a possible approach to solve the problems.

Keywords

Newborn screening · Ethics · Rights

[11]. Dadurch geraten klassische Voraussetzungen für die Einführung des Screenings auf die einzelne Erkrankung in ein verändertes Licht.

Angesichts der Gefahr unerwünschter psychischer oder sozialer Auswirkungen (Ängste, Stigmatisierung und Diskriminierung), die Screeningprogramme mit sich bringen [8], verlangt die Ausweitung des Neugeborenen Screenings durch neue Technologien eine Reevaluierung der Screeningkriterien.

Gegebenenfalls ist eine entsprechende Anpassung der Rahmenbedingungen der Programme sowohl mit Blick auf das Arzt-Patienten-Verhältnis als auch hinsichtlich der gesellschaftlichen Auswirkungen erforderlich. Dabei ist auch zu bedenken, dass es sich beim Neugeborenen screening um kein genetisches Bevölkerungsscreening im engeren Sinne handelt, weil (derzeit noch) keine DNA-analytischen Methoden routinemäßig zum Einsatz kommen. Dennoch werden indirekt (mit biochemischen Methoden) genetisch bedingte Erkrankungen erfasst. Deshalb müssen bei Planung und Gestaltung der Programme auch bestimmte Aspekte des genetischen Screenings mit berücksichtigt werden.

Mit dem folgenden Beitrag sollen zunächst aktuelle ethisch-rechtliche Prinzipien unter Beachtung internationaler Konventionen [4, 10, 27] vorgestellt und hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf ein mit Hilfe neuer Technologien erweitertes Neugeborenen screening erläutert werden. Danach werden derzeitige Probleme in Deutschland und Lösungsent-

würfe anhand des Bayerischen Modellprojektes dargestellt.

Ethisch-rechtliche Prinzipien

Beim Neugeborenen screening sind sowohl individual- als auch bevölkerungsethische Aspekte zu berücksichtigen. Diese sind in verschiedenen Staaten in unterschiedlicher Weise rechtlich fixiert. Aus der gemeinsamen Betrachtung lassen sich folgende Prinzipien (Tabelle 1) ableiten:

1. Das Neugeborenen screening ist eine medizinische Maßnahme

Jede Blutentnahme (auch diejenige innerhalb der gesunden Population) ist eine medizinische Maßnahme, wenn sie der Früherkennung von Krankheiten dient. Diese Feststellung ist wichtig, weil sie die Beteiligten (Staat, Laboratorien, Eltern, Ärzte) dazu verpflichtet, miteinander unter Beachtung fundamentaler Grundsätze ärztlichen Handelns wie medizinische Indikation, Freiwilligkeit, Aufklärungspflicht und Vertraulichkeit in Beziehung zu treten. Dadurch werden Individualrechte geschützt und dem Ausmaß des möglichen Einflusses Dritter (Staat, Versicherungsgesellschaften etc.) Grenzen gesetzt (über reine Kosten-Nutzen-Überlegungen hinaus). Die Beachtung dieser Grundsätze bringt auch die Verpflichtung mit sich, Programme anzubieten, in die alle Schritte von der sorgfältigen Indikationsstellung über die Durchführung bis hin zur Behandlung Betroffener integriert sind [10].

Tabelle 1

Ethisch-rechtliche Prinzipien im Neugeborenen screening

1. Das Neugeborenen screening ist eine medizinische Maßnahme
2. Ziel ist medizinische Intervention zum Nutzen des Kindes
3. Die Teilnahme ist freiwillig
4. Eltern und Öffentlichkeit müssen über die Bedeutung des Screenings umfassend informiert werden
5. Das Programm muss für alle Neugeborenen in gleicher Weise verfügbar und zugänglich sein
6. Es dürfen nur Testverfahren eingesetzt werden, die durch Pilotstudien innerhalb der zu untersuchenden Population evaluiert wurden
7. Eltern müssen über die Bedeutung auffälliger Ergebnisse und möglicherweise daraus resultierender Konsequenzen angemessen informiert werden
8. Weiterverfolgung und Nachsorge sind integrale Bestandteile des Neugeborenen screenings
9. Vertraulichkeit muss gewährleistet sein

2. Ziel ist medizinische Intervention zum Nutzen des Kindes

Zu den Kernzielen ärztlichen Handelns zählt die medizinische Intervention, die entweder kurativ (Heilung von Krankheiten), palliativ (Linderung von Leid) oder präventiv (Krankheitsverhütung) sein kann.

Klassische Zielsetzung des Neugeborenen Screenings ist es, medizinische Intervention im Sinne der Prävention zum Nutzen des einzelnen Kindes bei Erkrankungen zu ermöglichen, die im frühen Lebensalter auftreten und bei denen durch rechtzeitige und sachgerechte Behandlung ansonsten drohende Gesundheitsschäden vermieden werden können [1, 26].

Als nicht indiziert wird hingegen ein Massenscreening bei Neugeborenen angesehen, wenn

- ▶ durch diese Maßnahme ein Zustand ohne Krankheitswert erfasst wird,
- ▶ für die diagnostizierte Krankheit keine therapeutischen oder palliativen Maßnahmen möglich sind oder
- ▶ wenn es sich um eine spät (im Erwachsenenalter) sich manifestierende Erkrankung handelt, deren Diagnose auch dann noch rechtzeitig erfolgen kann, wenn ein „informed consent“ des Betroffenen selbst einholbar ist (nach Erreichen der Volljährigkeit) [5].

Schon traditionelle Screeningprogramme – selbst das isolierte Screening auf PKU – werfen hier Fragen auf. So kann beispielsweise aus einem auffälligen initialen PKU-Screeningbefund (erhöhtes Phenylalanin) neben der Möglichkeit eines technisch bedingten falsch-positiven Ergebnisses zunächst nicht sicher zwischen einer milden, nicht behandlungsbedürftigen Hyperphenylalaninämie und einer klassischen PKU unterschieden werden. Diese Unterscheidung wird erst bei der weiteren Abklärung des Screeningbefunds getroffen. Im Rahmen des Screenings werden deshalb neben der eigentlichen Zielkrankheit unweigerlich auch Formen der Hyperphenylalaninämie erfasst und diagnostiziert, bei denen das Ziel medizinischer Intervention zum Nutzen des unmittelbar

betroffenen Kindes nicht gegeben ist. Dies birgt zum einen (wie auch das falsch-positive Ergebnis) – bei mangelhafter Aufklärung und Betreuung – die Gefahr negativer psychosozialer Auswirkungen mit sich (Stigmatisierung, anhaltende Zweifel und Unsicherheit über den Gesundheitszustand des Kindes). Auf der anderen Seite kann – speziell im Fall der Hyperphenylalaninämie beim weiblichen Geschlecht – die Kenntnis einer milden Form, die die Betroffene selbst nicht schädigt, für das spätere Leben wichtig werden, weil sie im Falle einer späteren Schwangerschaft behandlungsbedürftig wird, um Fruchtschäden zu vermeiden (sog. maternale PKU). Diese Information wird schon deshalb den Eltern nicht vorenthalten werden, auch wenn sie nicht primäres Ziel der Screeninguntersuchung war.

Ebenfalls diskussionsbedürftig ist beispielsweise die unerwünschte Erkennung von Duarte-Varianten im Galaktosämiescreening oder von transienten Hypertyrosinämien im Screening auf die Hypertyrosinämie Typ I.

Die Diskussion um Nutzen und Zielsetzungen des Neugeborenen Screenings wird durch neue Technologien wie die Tandemmassenspektrometrie verschärft. Die MS-MS erlaubt einerseits eine Ausweitung des Screeningumfangs auf eine Vielzahl wichtiger, gut behandelbarer Störungen, die auch strenge klassische Screeningkriterien erfüllen. Darunter befinden sich insbesondere die angeborenen Defekte in der β -Oxidation von Fettsäuren, wie der MCAD-Mangel, einer der möglichen Ursachen des plötzlichen Kindstodes [11]. Daneben werden allerdings auch schwere Erkrankungen erfasst, die nur bedingt behandelbar sind (z.B. Propionazidämie, Methylmalonazidämie, Glutarazidurie Typ I). Es gibt widersprüchliche Ansichten zum Screening auf solche Krankheiten. Ein Standpunkt ist, dass es ein Recht auf Nichtwissen gibt und dass die Früherkennung einer schlecht behandelbaren Erkrankung mehr schadet als nützt [25]. Ein zweiter Standpunkt ist, dass bei geringen technischen Risiken (sichere Erkennung anhand der Testergebnisse) perfekte Behandlungsmöglichkeiten keine unabdingbaren Voraussetzungen sind, solange das betroffene Kind von der Früherkennung in irgendeiner Weise profitieren könnte.

Auch die Früherkennung einer schweren, schlecht behandelbaren Störung kann von gewissem „Nutzen für das Kind“, vor allem aber für seine Familie sein. So können im Einzelfall die begrenzten, aber doch vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden. Möglicherweise unnötige und belastende diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Rahmen einer späteren Diagnosestellung und damit zusätzliches Leid können vermieden werden. Hinzu kommt, dass Eltern in der Regel über die Probleme ihres Kindes so bald wie möglich informiert werden wollen [3, 6]. Es kann sogar argumentiert werden, dass das Zurückhalten von Information eine ungerechtfertigte Form eines medizinischen Paternalismus darstellt [24].

Aus den Ausführungen wird klar, dass bei der Bewertung, welchen Nutzen das im Rahmen des Neugeborenen Screenings erhobene Wissen hat, ein besonderes Augenmerk der Familie gilt. Der Nutzen für das betroffene Kind (und dessen Familie) steht dann außer Zweifel, wenn Behandlungsmethoden verfügbar sind und die Frühdiagnose mittels Neugeborenen Screening zu einer effektiven Therapie führt. Aber auch bei nur palliativ behandelbaren Krankheiten ist der Nutzen von frühem Wissen per se nicht bestreitbar [8].

Bei einem erweiterten Verständnis des Begriffs „Nutzen für das Kind“ sind auch Belange der Familienplanung betroffen, insbesondere im Hinblick auf folgende Schwangerschaften. „Nutzen für das Kind“ kann im weitesten Sinne auch Nutzen späterer Generationen von Neugeborenen implizieren. Eine besonders kritische Prüfung erfordert die ethische Vertretbarkeit von Programmen der klinischen und epidemiologischen Forschung [10].

3. Die Teilnahme ist freiwillig

Ein Grundsatz medizinischen Handelns ist das Prinzip der Freiwilligkeit der Inanspruchnahme einer Maßnahme [22]. Beim Neugeborenen Screening ergibt sich hier die Schwierigkeit, dass der Betroffene (das Kind) sein Recht auf individuelle Entscheidungsfreiheit selbst nicht wahrnehmen kann. Es stellt sich die Frage, ob die Eltern als gesetzliche Vertreter befugt sind, diese Entscheidung für ihr Kind zu treffen. Bei Erkrankungen mit eindeuti-

ger Screeningindikation (z.B. PKU) setzt die Unterlassung dieser mit einem nur minimalen Risiko (Fersenpunktion) verbundenen Maßnahme das Kind einem aus medizinischer Sicht unverantwortbaren Risiko auf vermeidbare dauerhafte Gesundheitsschädigung aus und beschneidet es in seinem Recht auf Zugang zu effektiver Intervention und Therapie. Deshalb ist in manchen Ländern (nicht in Deutschland) die Teilnahme am Neugeborenen Screening gesetzlich geregelt (so genanntes „mandatory program“). Ein international übliches Verfahren ist es, die Eltern zwar zu informieren, eine Ablehnung aber nur bedingt, z.B. unter Hinweis auf mögliche rechtliche Folgen im Falle der Erkrankung des Kindes, zuzulassen (Prinzip des so genannten „informed refusal“) [9, 10].

Angesichts neuer Screeningtechnologien wie der MS-MS muss das Prinzip des „informed refusal“ neu betrachtet werden. Während über das Recht der Eltern, medizinische Standardmaßnahmen zum Nutzen ihres Kindes wie das Screening auf PKU abzulehnen, kontrovers diskutiert werden kann, gibt es ein klares Recht darauf, Maßnahmen abzulehnen, die primär von Nutzen für die Familie sind [14]. Der traditionelle „informed refusal“-Ansatz ist also nur für einen Teil der durch MS-MS diagnostizierbaren Erkrankungen (PKU u.a.) akzeptabel. Für andere, auch erfassbare Krankheiten, bei denen eine wirksame Therapie nicht verfügbar oder wissenschaftlich (noch) nicht belegt ist, muss die individualisierte Einwilligung der Eltern in Form des „informed consent“ angestrebt werden, auch wenn dies aus einer Reihe von Gründen problematisch erscheint (mangelndes Wissen über genetisch bedingte Erkrankungen in der Bevölkerung, aber selbst bei den in der Primärversorgung tätigen Ärzten; Beratungsaufwand; Kosten) [2].

4. Eltern und Öffentlichkeit müssen über die Bedeutung des Screenings umfassend informiert werden

Voraussetzung für die Ausübung individueller Entscheidungsautonomie durch die Eltern ist eine umfassende Aufklärung über die Bedeutung des Screenings. Diese schließt eine Erläuterung des Zwecks dieser „Routinemaßnahme“, der eingesetzten Verfahren, des voraussichtlichen Nutzens und der möglichen Risiken ein.

Dabei sollten die Eltern von vornherein schon auf die möglichen Ausgänge des Screenings (tatsächlich positiv, tatsächlich negativ, falsch-positiv und falsch-negativ) vorbereitet werden. Anzustreben ist ein persönlich geführtes Gespräch durch den Arzt (medizinische Maßnahme).

Da ein vertieftes Gespräch aus organisatorischen Gründen oft schwierig ist, muss die Aufklärung durch zusätzliche schriftliche Informationsblätter unterstützt werden. Da die Eltern kurz nach der Geburt mit Broschüren regelrecht überhäuft werden, sollten diese bereits vor der Geburt ausgehändigt werden [17].

Ein Bevölkerungsscreening verlangt auch die umfassende und sachgerechte Information der Öffentlichkeit. Dies kann durch offizielle Mitteilungen, Berichte in den Medien etc. erfolgen [10].

Die Einführung neuer Technologien (z. B. MS-MS) und die zunehmende Ausweitung der Screeningverfahren erhöht den Informationsbedarf bei allen Beteiligten. Transparenz der Ziele und Methoden ist unabdingbar, um Vertrauen und die notwendige breite Akzeptanz bei Eltern und in der Öffentlichkeit zu schaffen. Dabei ist auch zu bedenken, dass das mit der Durchführung des Screenings befasste Fachpersonal (Ärzte, Krankenschwestern, Hebammen) mit den Zielkrankheiten erweiterter Programme teilweise wenig vertraut ist und verstärkt weitergebildet werden muss.

5. Das Programm muss für alle Neugeborenen in gleicher Weise verfügbar und zugänglich sein

Ein Screeningprogramm muss für die gesamte Zielpopulation, d.h. hier für alle Neugeborenen innerhalb eines gesundheitspolitischen Verantwortungsbereiches, in gleicher Weise verfügbar und zugänglich sein. *Allgemeine Verfügbarkeit* heißt, dass die Ressourcen des Programms ausreichen, um die Tests inklusive Konfirmationsdiagnostik und Nachsorge in Art und Umfang jedem Neugeborenen in gleicher Weise zur Verfügung stellen zu können. *Gleiche Zugangsmöglichkeiten* bedeutet, dass die Teilnahme am Programm jedem Neugeborenen ermöglicht wird, unabhängig von seinem sozialen oder wirtschaftlichen Status, seiner geographischen Herkunft, seiner ethnischen oder religiösen Zugehörigkeit [5,10].

Ganz abgesehen davon, dass nicht-gescreenen Kindern ein unnötiges Risiko für dauerhafte Gesundheitsschädigung durch angeborene Defekte aufgebürdet wird, ist die möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen entscheidend für die Effektivität eines Screeningprogramms. Dokumentierte Teilnahmeraten sind deshalb ein wichtiges Element der Qualitätssicherung [14, 16, 21]. Aus diesem Grund muss bei jedem Screeningprogramm auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien eine Logistik etabliert werden, die es erlaubt, zu prüfen und zu sichern, dass alle Kinder den Zugang zum Screening hatten. Auch muss sichergestellt werden, dass Screeningbefunde kontrolliert werden können (z. B. bei zu früher Blutentnahme etc.) [14, 15]. Um dabei der Gefahr organisatorischer und inhaltlicher Fehlentwicklungen (Ungleichbehandlung, genetische Stigmatisierung, wirtschaftliche Interessen der Durchführenden) vorzubeugen, sollten keine individuellen Kosten bei Familien entstehen [10]. Dies gilt auch für die Organisation z. B. durch Einführung der MS-MS oder anderer Testverfahren erweiterter Programme. Eine freiwillige Finanzierung („IGEL-Leistungen“) einzelner Parameter des Neugeborenencreenings durch die Eltern würde zu Ungleichbehandlung und potenzieller Diskriminierung von Bevölkerungsschichten führen.

6. Es dürfen nur Testverfahren eingesetzt werden, die durch Pilotstudien innerhalb der zu untersuchenden Population evaluiert wurden

Screeningprogramme müssen auf die Bedürfnisse der zu untersuchenden Bevölkerung abgestimmt sein. Die Ergebnisse aus anderen Ländern können bei der Planung neuer Programme nützlich sein, insbesondere hinsichtlich technischer Aspekte. Effizienz und Brauchbarkeit neuer Methoden müssen jedoch – schon wegen der genetischen Heterogenität unterschiedlicher Bevölkerungen (Inzidenzen, Erkrankungsvarianten) – an der zu untersuchenden Population überprüft werden. Pilotstudien können entweder begleitend zu laufenden Programmen oder prospektiv durchgeführt werden. Strategien, eingesetzte Methoden und die Art der Ergebnisvermittlung sollten integrale Be-

standteile der Pilotstudien sein [10]. Dies ist besonders wichtig, wenn (ethnische) Subpopulationen erfasst werden, bei denen die Gefahr von Bloßstellung, Stigmatisierung und Diskriminierung besteht (z. B. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Sichelzellanämie, Thalassämie).

Hier macht die neue Methodik der MS-MS keine Ausnahme. Diese Technologie lässt eine erhebliche Verbesserung der Kosten-Nutzen-Relation und des präventiven Screeningeffektes erwarten. Sie befindet sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt aber noch in der Einführungsphase und sollte nur unter kontrollierten Bedingungen hinsichtlich Analytik und Screeningprozess angewandt werden. Dem zu erwartenden positiven Effekt stehen Risiken gegenüber, die sich aus einer unsachgemäßen breiten Anwendung ergeben können, wie eine hohe Zahl falsch-positiver Befunde oder ein fehlender präventiver Effekt durch zu spätes Screening oder mangelnde Intervention/Nachsorge. Aus Qualitätssicherungsgründen und aufgrund der bisher limitierten Erfahrungen ist eine langfristige wissenschaftliche Begleitung bei der Einführung dieser Technologie unerlässlich [23].

7. Eltern müssen über die Bedeutung auffälliger Ergebnisse und möglicherweise daraus resultierender Konsequenzen angemessen informiert werden

Die Mitteilung der Möglichkeit des Vorliegens einer chronischen Erkrankung stellt eine große emotionale Belastung für die ganze Familie dar, selbst wenn die Krankheit gut behandelbar ist. Die negativen psychosozialen Auswirkungen können von anfänglichen Schockreaktionen, Sorgen und Ängsten bis hin zu einer langfristigen Beeinflussung der Eltern-Kind-Beziehung reichen [17].

Die derzeit im Neugeborenencreening eingesetzten Methoden inklusive der MS-MS erlauben per se noch keine Diagnosestellung. Mögliche Störfaktoren reichen von der Probenahme (Durchtränkung etc.) über den Weg ins Labor (Umwelteinflüsse, z. B. Sonneneinstrahlung) bis hin zur analytischen Aufbereitung (Variationen beim Herauslösen der Analyten). Hinzu kommt die biologische Variation der untersuchten Parameter.

Deshalb ist auch bei noch so sensitiven und spezifischen Testverfahren immer wieder die Überprüfung auffälliger Resultate notwendig. Nur ein Teil der Kontrolluntersuchungen führt letztlich zu einer Diagnose, wobei dann immer eine zusätzliche spezielle Bestätigungsdiagnostik angeschlossen werden muss.

Um Vertrauen zu schaffen und unnötige Beunruhigung zu vermeiden, sollten Eltern auf den Unterschied zwischen Screening und Diagnose wiederholt aufmerksam gemacht werden. Schon vor dem Screening sollte über die Möglichkeit falsch-positiver Befunde (auffälliges Ergebnis ohne Vorliegen einer Erkrankung) informiert werden. Nach dem Screening sollte das auffällige Ergebnis auf keinen Fall als endgültig dargestellt werden. Vielmehr sollte unter Bezugnahme auf die vorherige Aufklärung die Notwendigkeit einer weiteren diagnostischen Überprüfung betont werden [17].

Die neue Technik der MS-MS führt bei sachgerechter technischer Durchführung und Ergebnisinterpretation insgesamt zu niedrigen falsch-positiven-Raten. Jedoch tragen viele sehr seltene, in der Praxis wenig bekannte Erkrankungen zu den falsch-positiven Raten bei, die aufgrund ihrer Klinik teilweise sofortige, notfallmäßige Intervention erfordern [13, 15]. Deshalb nimmt auch der Bedarf an notwendiger Aufklärung und Information der Eltern vor und nach dem Screening zu. Dies muss bei der Einführung berücksichtigt werden.

8. Weiterverfolgung und Nachsorge sind integrale Bestandteile des Neugeborenen Screenings

Die Aufforderung zur Wiedereinsendung einer Kontrollprobe kann bereits als eine Form der Weiterverfolgung („Follow-Up“) angesehen werden. Solche Kontrolluntersuchungen können – wie erwähnt – „technisch“ bedingt sein.

Weiterverfolgung geht aber weit über das „technisch“ Notwendige hinaus und steht in enger Beziehung zu den Prinzipien ärztlichen Handelns. Nur durch enge Verknüpfung der Vorsorge-medicin mit der klinischen Medizin (Nachsorge) kann das Kernziel eines Screeningprogramms erreicht werden, nämlich aus der ganz überwiegenden

Mehrheit gesunder Neugeborener die ganz wenigen mit Krankheitsrisiken sicher herauszufinden und diese rechtzeitig und richtig zu behandeln [21, 22].

Ein vermeintlicher Patient darf nicht mit einem unsicheren Befund allein gelassen werden. Neben der individuellen Verantwortlichkeit des Einsenders ist es auch Aufgabe des Screeningprogrammes sicherzustellen, dass jeder aus dem Screening resultierende Krankheitsverdacht sachgerecht individualmedizinisch abgeklärt wird, dass gegebenenfalls eine Behandlung zeitgerecht veranlasst wird und eine optimale Langzeitbetreuung erfolgt, deren Ergebnisse systematisch erfasst und evaluiert werden. Diese über die reine Durchführung des Tests und die Befundung der Ergebnisse hinausgehenden Maßnahmen sind zur Sicherung und Überprüfung der Effizienz einer Screeningmaßnahme unabdingbar [10].

In diesem Punkt stellt die MS-MS eine besondere Herausforderung an die Prozessqualität eines Screeningprogrammes dar. Angesichts der Seltenheit und der klinischen Brisanz einiger der erfassten Erkrankungen kann der präventive Effekt nur durch Vernetzung des Screeningzentrums mit ausgewählten regionalen Behandlungszentren und pädiatrischen Spezialisten, die mit der Akutintervention bei Stoffwechsellstörungen dieser Defekte vertraut sind, gesichert werden [23].

9. Vertraulichkeit muss gewährleistet sein

Wie bei jeder ärztlichen Handlung muss auch beim Neugeborenen Screening absolute Vertraulichkeit gewährleistet sein. Befunde dürfen nur befugten Ärzten unter Wahrung der Schweigepflicht mitgeteilt werden.

Eine besondere Problematik stellt die Archivierung des Probenmaterials („Guthrie-Karten“) und persönlicher Daten dar. Diese ist aus einer Reihe von Gründen sinnvoll, wie z.B.:

- zur Nachuntersuchung von Restblutproben aus haftungsrechtlichen Gründen bei eingetretener Behinderung (Screening erfolgt?, Laborfehler?);
- um auf Gesuch von Eltern bestimmte Erkrankungen verstorbener Kinder retrospektiv zu diagnostizieren. Dies

kann zur Steuerung von Risikoschwangerschaften oder für die weitere Familienplanung nützlich sein;

- zur Evaluierung gegebener oder zukünftiger Möglichkeiten des Screenings.

Solchen berechtigten Interessen steht die Gefahr einer Verletzung des Gebots der Vertraulichkeit und der missbräuchlichen Verwendung zum Nutzen Dritter (Industrie, Versicherungen, Forschung) gegenüber [8]. Durch die Aufbewahrung der Ergebnisse und Testkarten bei großen Screeningzentren entsteht eine Sammlung von persönlichen Gesundheitsdaten und Blutproben, die nahezu die gesamten Geburtsjahrgänge ganzer Regionen erfasst. Diese Sammlung könnte im Sinne einer „Gendatei“, z.B. als Informationsquelle für Krankenkassen (Ablehnung von Versicherungswilligen), Arbeitgeber (Selektion von Arbeitnehmern) oder der pharmazeutischen Industrie (Identifizierung von Zielgruppen für Werbemaßnahmen) missbraucht werden [8].

Aus der Abwägung berechtigter Interessen und der Gefahren muss entschieden werden, in welcher Weise eine längerfristige zentrale Aufbewahrung von Daten und Proben des Neugeborenen Screenings in Frage kommt. Hierfür sind Regelungen unabdingbar, die Zeiträume und sonstige Bedingungen (Wahrung der Vertraulichkeit und der Belange des Datenschutzes etc.) genau festlegen.

Probleme in Deutschland

Im Gegensatz zu anderen Staaten (z.B. USA, Australien) bestehen in Deutschland keine spezifischen gesetzlichen Regelungen für das Neugeborenen Screening. Es gibt aber fachliche Empfehlungen. Neben älteren Bekanntmachungen des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes [1] liegen Richtlinien und Stellungnahmen der ständigen nationalen Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin vor, in denen auch die oben beschriebenen Prinzipien zum Ausdruck kommen:

- „Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland (1997) [21],
- „Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission zur Verwen-

derung der Tandem-Massenspektrometrie für das Neugeborenen-Screening“ (1998) [23],

- „Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission zum Untersuchungsauftrag des Neugeborenen-Screenings“ (1999) [22].

Der zu fordernde Minimalstandard für die Durchführung des Neugeborenen-screensings („standard of care“) wurde außerdem in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde

und Jugendmedizin aufgenommen [7]. Darin wird betont, dass die Gesamtqualität und damit der präventive Nutzen dieser Vorsorgemaßnahme so unterschiedliche Teilkomponenten wie Prozesskontrolle (Vollständigkeit, Dokumentation), Screeningumfang, Labor-methodik und Sicherung von rascher Nachsorge umfasst. In den meisten Bundesländern sind diese Leitlinien derzeit nicht bzw. nur unvollständig realisiert. Darüber hinaus sind die beschriebenen ethisch-rechtlichen Prinzipien nicht ver-

wirklicht (auf Diskrepanzen wird durch Querverweis auf die entsprechenden Prinzipien hingewiesen):

- Der Screeningumfang richtet sich teilweise nicht nach den fachlichen Empfehlungen (*Prinzipien 1 und 2*).
- Bezüglich Elternaufklärung und -einwilligung gibt es kein einheitliches Vorgehen (*Prinzipien 3 und 4*).
- Die Versorgung der Neugeborenen ist nicht einheitlich. Das Screening unterscheidet sich von Klinik zu Klinik zum Teil erheblich. Zuverlässige Daten zur organisatorischen Qualität (Teilnahmeraten etc.) sind nicht verfügbar (*Prinzip 5*).
- Die neue Technik der MS-MS wird teilweise ungeachtet der empfohlenen Rahmenbedingungen angewandt (*Prinzip 6*).
- Weiterverfolgung und Nachsorge sind nicht integrale Bestandteile des Systems. Zuverlässige Daten zu den Früherkennungsraten und dem Outcome entdeckter Fälle sind nicht verfügbar (*Prinzipien 7 und 8*).
- Aufbewahrung des Probenmaterials und der Daten erfolgen nicht nach einheitlichen Maßstäben (*Prinzip 9*).

Tabelle 2

Wesentliche Bestandteile, Methoden und Ergebnisse des bayerischen Modellprojektes

Bestandteile	Methoden	Ergebnisse
Schriftliche Elterneinwilligung	Standardisiertes Informationsblatt mit anhängender Einwilligungserklärung	Bei 56 % der Einsender nie, 37 % manchmal, 2 % häufig Probleme
Einsenderinformation, Weiterbildung	Fachinformationsfaltblatt, Screeninghandbuch, halbjährliche Berichte, Vorträge, Lehre	86% der Einsender fühlen sich ausreichend informiert
Servicetelefon	Zentrale ärztlich betreute Telefonnummer für Fragen zum Programm, Befundabfragen	20–30 Anrufe pro Tag
Öffentlichkeitsarbeit	Berichte in den Medien (Presse, Rundfunk, Fernsehen)	Hohe Akzeptanz bei Eltern und in der Öffentlichkeit
Sicherstellung der Zugangsmöglichkeit für alle Neugeborenen	Namentlicher Abgleich Screening-/Geburtenmeldungen, bei fehlender Screeningmeldung Kontaktaufnahme des Gesundheitsamtes mit Eltern	> 98 % dokumentierte freiwillige Teilnahme
Erweiterung des Screeningumfangs	Tests auf adrenogenitales Syndrom, Biotinidasemangel, MS-MS	Verdoppelung der Früherkennungsrate behandelbarer Störungen
Sicherstellung der Abklärung kontrollbedürftiger Befunde	Systematisches Nachgehen (telefonisch, schriftlich, Einbindung des Gesundheitsamtes)	In 20 % der Fälle notwendig, dadurch in 99 % vollständige Abklärung
Klinische Hotlines, Nachsorgenetzwerk	Ständig erreichbare Stoffwechselexperten, sachgerechte Erstbetreuung	Nahezu alle erfassten Kinder rechtzeitig behandelt
Langzeitnachsorge	Regelmäßige Erhebungen mittels standardisierter, krankheits-spezifischer Fragebögen	Noch keine Aussagen möglich
Wissenschaftliche Begleitung	Prüfung analytischer Qualität, Prozessqualität, Epidemiologie, Qualität der Nachsorge	Zwischenbericht, Fachpublikationen
Beirat (Experten, Krankenkassen, KV, Gesundheitsministerium)	Regelmäßige Treffen	Diskussion erzielter Ergebnisse, Beratung über weiteres Vorgehen

Die Probleme der deutschen Screeningprogramme hängen eng mit der Finanzierung des Systems zusammen. Das in den 60er Jahren aufgenommene Stoffwechselscreening (zuerst PKU, später auch Galaktosämie u.a.) wurde als staatlich finanzierte Untersuchung aufgebaut, während das Hypothyreosescreening Anfang der 80er Jahre als kassenärztliche Maßnahme eingeführt wurde, die entweder vom Krankenhaus über den Pflegesatz oder direkt von den Krankenkassen getragen wird [1]. Diese isolierte Finanzierung des Hypothyreosescreenings hat zu einer Zersplitterung des Systems geführt. Das Hypothyreosescreening wird nur zum Teil gemeinsam mit dem Stoffwechselscreening bei den Untersuchungsstellen der Länder (Universitätskliniken, staatliche Untersuchungseinrichtungen mit kassenärztlicher Ermächtigung) durchgeführt. Teilweise erfolgt – entgegen den Richtlinien – ein „Probensplitting“, und das Hypothyreosescreening wird isoliert von oft kleinen Laboratorien (z.B. Krankenhauslabors) vorgenommen, die nur TSH-Bestimmungen durchführen. Daneben führen zunehmend überregional

tätige Laboratorien das Stoffwechselscreening aus Vergütungen für das Hypothyreosescreening durch. Der angebotene Screeningumfang wird dann vom Labor bestimmt und reicht von empfohlenen bis hin zu nicht von der nationalen Screeningkommission empfohlenen Parametern (z.B. Lues-Antikörper, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel) und schließt zunehmend auch die MS-MS ein. Dabei wird MS-MS-Screening zum Teil unter Vernachlässigung erforderlicher Rahmenbedingungen (Aufklärung, Nachsorge, wissenschaftliche Begleitung) durchgeführt.

So ist zwischenzeitlich eine Situation entstanden, in der die regionalen Vorsorgeangebote z.T. extrem unterschiedlich in Qualität und Umfang sind mit der Folge einer Ungleichbehandlung der Neugeborenen von Bundesland zu Bundesland und sogar innerhalb der einzelnen Bundesländer. Die Programme sind vielfach nicht gesundheitspolitisch gesteuert und in ein Gesamtkonzept eingebettet, sondern hängen stark vom Angebot einzelner Labors und der individuellen Inanspruchnahme durch Geburtskliniken, Praxen und Hebammen ab.

Darüber hinaus ist die organisatorische Qualität der Screeningdurchführung nicht einheitlich und nicht überprüfbar. Über Teilnahmeraten, erforderliche bzw. durchgeführte Zweit- und Kontrolluntersuchungen, falsch-positive oder falsch-negative Befunde können in weiten Teilen keine zuverlässigen Daten erhoben werden [19, 28]. Durch die bestehende Vergütungspraxis wird die Durchführung von häufig nicht notwendigen und belastenden Kontrolluntersuchungen sogar begünstigt und nicht, wie zu fordern, minimiert. Die Aufbewahrung des Untersuchungsmaterials wird von Labor zu Labor unterschiedlich gehandhabt. Teilweise werden die Testkarten nach Abschluss der Untersuchungen vernichtet oder anonymisiert, teilweise werden sie über mehrere Jahre oder zeitlich unbefristet archiviert.

Hinzu kommt – begünstigt durch die Vergütung des Screenings als reine Laborleistung – eine oft mangelhafte Verknüpfung mit der Nachsorge. Konfirmationsergebnisse sind nur unvollständig dokumentierbar. Über die Zahl der gesicherten Diagnosen können keine epidemiologisch verwertbaren Daten erhoben werden [19]. Eine systematische Erfassung der Krankheitsverläufe (von

der Durchführung des Screenings über die Konfirmationsdiagnostik bis zum Langzeitverlauf) findet nicht statt. Im Gegensatz zu den Gesundheitssystemen in anderen Staaten kann daher über die Effizienz des Neugeborenen-Screenings in Deutschland insgesamt derzeit keine verlässliche Aussage gemacht werden.

Im schlimmsten Fall führen Fehler im Screeningsystem zu schwerer Behinderung oder Todesfällen, weil betroffene Kinder trotz Existenz des Programms viel zu spät oder gar nicht erkannt werden. Über das Auftreten solcher so genannten „Screeningversager“ gibt es hierzulande – im Gegensatz zu anderen Staaten – ebenfalls keine aussagekräftigen, systematischen Erhebungen, sondern lediglich anekdotische Einzelfallberichte [18, 20]. In Übereinstimmung mit internationalen Erfahrungen beruht die Mehrheit der haftungsrechtlich relevanten Fälle auf Organisationsfehlern und viel weniger häufig auf Fehlern in der Laboranalytik. Mangelnde Dokumentation und Durchführungssicherheit entstehen z.B. durch Verschiebung des Screenings bei Frühentlassung oder Verlegung, „Probensplitting“ an unterschiedliche Labore, mangelnde Rücklaufkontrolle von Befunden oder fehlendes Nachgehen bei kontrollbedürftigen oder diskrepanten Befunden. Nach internationalen Erfahrungen können solche, meist organisatorisch bedingte Fehler nur durch ein geeignetes so genanntes „Tracking-System“ vermieden werden [14, 15]. Dies wird umso wichtiger, je mehr Erkrankungen das Programm umfasst. Eine Ausdehnung des Screeningumfangs z.B. durch Einführung der MS-MS erhöht nicht nur die Früherkennungsrate, sondern gleichzeitig auch das Risiko der Nichterfassung betroffener Kinder durch Fehler im Ablauf des Screenings.

Die derzeitige Situation in Deutschland gibt angesichts aktueller Bestrebungen, die MS-MS allgemein einzuführen, Anlass zu besonderer Besorgnis. Dabei stehen weniger die Frage der Sinnhaftigkeit der Anwendung dieser Technologie oder labortechnische Probleme im Vordergrund, es sind vielmehr Mängel der Struktur- und Prozessqualität, die dringend behoben werden müssen.

Bayerisches Modellprojekt

Vordringliches Ziel bei der erforderlichen Umstrukturierung des Neugeborenen-Screenings in Deutschland muss sein, integrierte Programme zum Nutzen des Kindes zu entwickeln (Verwirklichung der *Prinzipien 1 und 2*, s. auch Tabelle 1), die sich nicht auf die Analytik im Labor beschränken, sondern den gesamten Screeningprozess einschließlich der Behandlung betroffener Kinder umfassen. In Bayern läuft seit 1.1.1999 ein entsprechendes Modellprojekt gemäß §§ 63 ff SGB V, das gemeinsam von den Krankenkassen in Bayern, der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns und vom bayerischen Gesundheitsministerium initiiert wurde [12]. Wesentliche Komponenten, Methoden und Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Für die Teilnahme am Programm ist die schriftliche Einwilligung eines Elternteils nach Aufklärung erforderlich (*Prinzipien 3 und 4*). Hierfür wird ein Elternaufklärungsfaltblatt mit anhängender Einwilligungserklärung zur Verfügung gestellt. Zur Unterstützung der Einsender werden ein Fachinformationsblatt und ein ausführliches, praxisorientiertes Screeninghandbuch zur Verfügung gestellt. Daneben finden spezielle Weiterbildungs- und Lehrveranstaltungen (z.B. in Hebammenschulen) statt. Halbjährliche Berichte an alle Teilnehmer informieren über aktuelle Ergebnisse und Schwierigkeiten und geben Ratschläge. Unter einem zentralen Servicetelefon können Fragen zum Programm gestellt und Befunde abgerufen werden. Dieses Angebot wird mit 500–700 Anrufen pro Monat (oder 20–30 pro Arbeitstag) rege in Anspruch genommen. Die Öffentlichkeitsarbeit erfolgt durch Pressemitteilungen, lokale und überregionale Berichterstattung und Interviews in den Medien (Zeitungen, Rundfunk, Fernsehen). Die Akzeptanz des Programms in der Fachwelt und der Bevölkerung ist hoch. Nach einer Umfrage im Mai 2000 ist der Großteil der Einsender (86 %) mit der Informationspolitik zufrieden. 56% haben nie, 37% manchmal und nur 2% häufig Schwierigkeiten bei der Elternaufklärung.

Ein neu eingeführtes Tracking-Verfahren durch den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD: Vorsorgezentrum am LUA Südbayern und Gesundheitsämter)

soll den Zugang und die möglichst vollständige Erfassung aller Neugeborenen (120.000–130.000 pro Jahr in Bayern) gewährleisten (*Prinzip 5*) [14]. Dazu werden die Namen der (bei Einwilligung der Eltern in das Tracking-Verfahren) als untersucht gemeldeten gegen die Geburtsmeldungen auf Landkreisebene abgeglichen. Die Gesundheitsämter nehmen Kontakt mit Eltern von Kindern ohne Screeningmeldung auf, um diese individuell zu beraten und die Teilnahme zu empfehlen. Durch das Tracking-System konnte die freiwillige Teilnahme am Programm bei über 98 % der in Bayern geborenen Kinder dokumentiert werden. In den Jahren 1999 und 2000 konnte außerdem bei 325 Kindern, bei denen das Screening versehentlich unterlassen worden war, dieses aufgrund des Trackings nachgeholt werden. Häufige Gründe für das Unterlassen der Untersuchung waren verlorengegangene Testkarten (64 Fälle) und Missverständnisse über die Zuständigkeit bei Verlegungen oder ambulanten Geburt. Nur bei 0,1% der Neugeborenen ist bekannt, dass das Screening von den Eltern definitiv abgelehnt wurde.

Die Laboruntersuchungen wurden zusammengefasst und unter den Bedingungen einer prospektiven Pilotstudie (*Prinzip 6*) auf das adrenogenitale Syndrom, den Biotinidasemangel, sowie mittels MS-MS (neben der PKU) erfassbare Störungen des Abbaus von Aminosäuren, organischen Säuren und Fettsäuren erweitert. Damit konnte die Früherkennungsrate von Kindern mit behandelbaren Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien von früher 1:2.600 (PKU, Hypothyreose, Galaktosämie) auf 1:1.350 in etwa verdoppelt werden (*s. auch begleitenden Beitrag von Roscher et al.*).

In einem zweiten Teil des Tracking soll durch die lückenlose Weiterverfolgung kontrollbedürftiger Befunde auch in diesem Bereich Vollständigkeit sowie schnelle Diagnosestellung und frühzeitiger Therapiebeginn bzw. Ausschluss einer Erkrankung gewährleistet werden (*Prinzipien 7 und 8*) [15]. Ca. 20 % aller kontrollbedürftigen Befunde (3.181 Frühabnahmen, 4.893 auffällige Ergebnisse 1999 und 2000) konnten erst durch das Nachgehen durch den ÖGD (telefonische und schriftliche Kontaktaufnahmen des Vorsorgezentrum zu Einsendern, betreuenden Ärzten bis hin zu

Hausbesuchen durch das Gesundheitsamt) abgeklärt werden. Durch das Tracking war es möglich, 99 % der notwendigen Kontroll- und Wiederholungsuntersuchungen durchzuführen. Zwei klinische „Hotlines“ mit ständig erreichbaren Stoffwechselexperten an den Universitätskinderkliniken in Erlangen und München und ein Nachsorgenetzwerk regionaler Kliniken sollen eine kompetente Beratung und Erstbetreuung betroffener Kinder sicherstellen. So konnten nahezu alle bisher entdeckten, von den Zielkrankheiten betroffenen Kinder rechtzeitig behandelt und vor Folgeschäden bewahrt werden (*s. Beitrag von Roscher et al.*). Mit der Erfassung der Ergebnisse der Langzeitnachsorge durch regelmäßige Erhebungen mittels standardisierter krankheitsspezifischer Fragebögen wurde begonnen. Hier sind noch keine Aussagen möglich.

Der Umgang mit den Testkarten ist so geregelt (*Prinzip 9*), dass die Blutproben bei negativen Befunden 3 Monate nach der Untersuchung durch Abtrennung von der Testkarte anonymisiert werden. Bei positiven Befunden werden die Testkarten dauerhaft aufbewahrt.

Das Programm wird wissenschaftlich begleitet. Gegenstand der Prüfung sind Prozessqualität, analytische Qualität, Epidemiologie und Qualität der Nachsorge. Ein Beirat, dem wissenschaftliche Experten, Vertreter der Krankenkassen, der kassenärztlichen Vereinigung und des bayerischen Gesundheitsministeriums angehören, tagt mindestens einmal jährlich zur Diskussion der erzielten Ergebnisse und Beratung über das weitere Vorgehen.

Das bayerische Modellprojekt hat national wie international große Anerkennung gefunden. Nach Umfrageergebnissen halten 93% der Einsender das Programm für einen Fortschritt und sind mit dem Ablauf zufrieden. Dies betrifft sowohl die Arbeit des Labors als auch die prozessqualitätssichernden Maßnahmen (Tracking, klinische Hotlines etc.), die insbesondere bei den beteiligten geburtshilflichen Einrichtungen und Kinderärzten als wesentliche und wichtige Verbesserung erachtet werden. Zu bedenken ist, dass bei der hohen Detektionsrate bereits eine Screeningunterlassungsrate von nur 1% zu einer unnötigen Behinderung pro Jahr in Bayern führt.

Die Konferenz der Gesundheitsminister der Länder hat im Juni auf Antrag Bayerns den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen einstimmig aufgefordert, das erweiterte Neugeborenencreening nach bayerischem Modell in die Untersuchung U 2 nach den Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern und damit in die ärztliche Regelversorgung aufzunehmen.

Dabei bleibt zu hoffen, dass die finanzielle Ausgestaltung bzw. die Vergütungsmodalitäten es erlauben werden, Programme zu gestalten, welche die unterschiedlichen Komponenten des Screenings unter Beachtung ethisch-rechtlicher Prinzipien integrieren und nicht wie bisher nur die initiale Laborleistung erbringen.

Dabei sollte auch bedacht werden, dass mit der Einführung der MS-MS ein Meilenstein in der Fortentwicklung des Neugeborenencreenings gesetzt wird, dem noch weitere folgen werden. Es ist klar absehbar, dass die raschen inhaltlichen und technologischen Fortschritte des Humangenomprojektes insbesondere die präventiven Sparten der Medizin nachhaltig beeinflussen und verändern werden [19]. Das Neugeborenencreening als langbewährter Eckpfeiler für sinnvolle Prävention könnte dabei eine „Vorreiterrolle“ für die Pädiatrie einnehmen, wenn es gelingt, die traditionellen Strukturen verantwortungsbewusst und vorrangig zum Nutzen des Kindes umzugestalten.

Literatur

1. BGA (Bundesgesundheitsamt) (Hrsg) (1991) Neugeborenencreening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten und Hypothyreose. Ratschläge für Ärzte. Merkblatt Nr. 44, Ausgabe 1991. Deutscher Ärzteverlag, Köln
2. Chadwick R, ten Have H, Husted J, Levitt M, McGleenan T, Shickle D, Wiesing U (1998) Genetic screening and ethics: European perspectives. *J Med Philosophy* 23:255-273
3. Dodge JA (1998) Cystic fibrosis should be added to diseases sought in all newborns. *Br Med J* 317:411
4. ELSI (2001) Ethical, legal, social, implications of Human genome project. <http://www.kumc.edu/gec/prof/geneelsi.html>

5. Gesellschaft für Humangenetik e.V. (1996) Positionspapier der Gesellschaft für Humangenetik e.V. *Med Genetik* 8:125-131
6. Hall DM, Michel JM (1995) Screening in infancy. *Arch Dis Child* 72:93-96
7. Harms E, Grüters G, Jorch G, Machill G, Muche A, Przyrembel H, Rauterberg E, Roscher A (1999) Organisation und Durchführung des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *B11:31-36*
8. Haverkamp F, Fuchs M, Lanzerath D (2001) Ethische Aspekte des Neugeborenen-Screenings. In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer, Wien New York, S 9-23
9. Hiller EH, Landenburger G, Natowicz R (1997) Public participation in medical policy-making and the status of consumer autonomy: The example of newborn-screening programs in the United States. *Am J Public Health* 87:1280-1288
10. Knoppers BM, Laberge CM (Hrsg) (1990) Genetic Screening: From Newborns to DNA Typing. Elsevier Science, Amsterdam New York Tokyo Singapore, pp 379-390
11. Levy HL (1998) Newborn screening by tandem mass spectrometry: A new era. Editorial. *Clin Chem* 44:2401-2402
12. Liebl B, Fingerhut R, Röschinger W, Muntau A, Knerr I, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA (2000) Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern: Konzeption und erste Ergebnisse. *Gesundh Wes* 62: 189-195
13. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA (2000) Zwischenbericht zum Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern (erhältl. beim Verfasser)
14. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA (2001) Very High Compliance in an Expanded MS-MS Based Newborn Screening Program Despite Written Parental Consent. *Prev Med* (im Druck)
15. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA (2001) Expanded Newborn Screening in Bavaria: Tracking to Achieve Requested Repeat Testing. *Prev Med* (im Druck)
16. Liebl B, Roscher AA (1998) Das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Bayern – Bestandsaufnahme und geplante Neuordnung. *Gesundh Wes* 60, Sonderheft 1: S20-S23
17. Müller-Sinik K, Haverkamp F (2001) Psychosoziale Auswirkungen des Neugeborenen-Screenings auf die Eltern und Konsequenzen für die ärztliche Betreuung. In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer, Wien New York, S 24-33
18. Razeghi S, Renner C, Überall MA, Wenzel D (1998) Spätdiagnose einer Phenylketonurie bei einem 2,5 Jahre alten Mädchen. *Monatsschr Kinderheilkd* 146:232-235
19. Roscher AA (2000) Kommentar zu: Zabransky S. Neugeborenen-Screening auf angeborene endokrine und metabolische Stoffwechselstörungen in Deutschland. *Pädiatr Prax* 57:379-382
20. Schwieger A, Löffler H, Niederhoff H, Brandis M, Schwab KO (2001) Späte Diagnose der Phenylketonurie – zwei Fallberichte. *Monatsschr Kinderheilkd [Suppl 2]*:S185
21. Ständige nationale Kommission für das Neugeborenen-Screening (1997) Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 770-772
22. Ständige nationale Kommission für das Neugeborenen-Screening (1999) Stellungnahme der ständigen Screening-Kommission zum Untersuchungsauftrag des Neugeborenen-Screenings. Frankfurt, 16.11.1999
23. Ständige nationale Kommission für das Neugeborenen-Screening (2000) Stellungnahme zur Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie für das Neugeborenen-Screening vom 9.11.1998. In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer, Wien New York, S 364-366
24. Stone DH, Stewart S (1996) Screening and the new genetics: a public health perspective on the ethical debate. *J Public Health Med* 18:3-5
25. Wald NJ, Morris JK (1998) Neonatal screening for cystic fibrosis. *Br Med J* 16:404-405
26. WHO (World Health Organization) (1968) Principles of screening for disease. WHO Technical Reports Series. Geneva
27. WHO (World Health Organization) (1998) Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO meeting on ethical issues in medical genetics, Geneva, 15-16 December 1997. WHO/HGN/GL/ETH/98.1 <http://www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm>
28. Zabransky S (2000) Neugeborenen-Screening auf angeborene endokrine und metabolische Stoffwechselstörungen in Deutschland. *Pädiatr Prax* 57:369-379

A. A. Roscher¹ · R. Fingerhut² · B. Liebl³ · B. Olgemöller²¹ Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München² Labor Becker, Olgemöller & Kollegen, München³ Vorsorgezentrum des öffentlichen Gesundheitsdienstes, Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern, Oberschleißheim

Erweiterung des Neugeborenen-screenings durch Tandemmassenspektrometrie

Zusammenfassung

Die Tandemmassenspektrometrie ist eine neue, vielversprechende Screeningtechnologie. Neben der Phenylketonurie können im gleichen Analysengang ohne Mehraufwand eine Vielzahl weiterer behandelbarer Aminoazidopathien, Erkrankungen der Fettsäureoxidation und Organoazidurien erfasst werden. Dem potenziellen Nutzen stehen Risiken einer unkontrollierten, nicht qualitätsgesicherten Anwendung wie spätes Screening, mangelhafte Intervention/Nachsorge oder Beunruhigung von Familien durch falsch-positive Befunde gegenüber. Die Technik wird in Bayern seit 1.1.1999 im Rahmen eines wissenschaftlich begleiteten Modellprojektes erprobt. Der vorliegende Beitrag beschreibt die technischen und medizinischen Voraussetzungen einer sachgerechten Einführung sowie bisherige Ergebnisse an über 300.000 Neugeborenen. Bei insgesamt niedrigen Belastungen durch Kontrollen wurde durch die neue Technologie eine Früherkennungsrate von Defekten von insgesamt 1:2.700 dargestellt. Insbesondere die hohe Frequenz von Defekten in der Oxidation von Fettsäuren (1:8.500) lässt einen hohen präventiven Effekt erwarten.

Schlüsselwörter

Neugeborenencreening · Tandemmassenspektrometrie · Bayerisches Modellprojekt

Die Inhalte und Organisationsstrukturen des Neugeborenencreenings werden derzeit aus guten Gründen neu betrachtet. Anlass dazu sind einerseits der aus dem Humangenomprojekt resultierende rapide Kenntniszuwachs hinsichtlich monogener Erbkrankheiten, andererseits die praktische Erfahrung, dass Früherkennung die Prognose vieler dieser Erkrankungen nachhaltig verbessern kann. Hinzu kommen Fortschritte in der Diätbehandlung und in der medikamentösen Therapie, die früher schwer schädigend verlaufende Stoffwechseldefekte heute deutlich besser behandelbar machen. Viele solcher gut behandelbarer Defekte sind in der Praxis noch wenig bekannt. Nicht wenige davon erfüllen auch strenge klassische Screeningkriterien, wie z.B. einige der angeborenen Defekte in der β -Oxidation von Fettsäuren, insbesondere der häufige MCAD-Mangel [1] oder die Tyrosinämie Typ I (NTBC-Therapie).

Tandemmassenspektrometrie: Untersuchung auf zahlreiche Defekte in einem Analysengang

Hinzu kommen technologische Fortschritte. Während bisher durch eine Methode nur jeweils eine Erkrankung gescreent wurde, können durch die Anwendung der neuen Analysetechnik der Tandemmassenspektrometrie (TMS) im gleichen Analysengang wie für das PKU-

Screening [2] potenziell eine Vielzahl weiterer Defekte erkannt werden [3]. Dadurch können bisher nicht erreichbare Fortschritte erzielt werden wie

- eine kostengünstige Erweiterung des Screeningumfangs auf definierte und behandelbare Störungen im Stoffwechsel von Aminosäuren, organischen Säuren und im Abbau von Fettsäuren,
- Vorverlegung des Screeningzeitpunkts infolge weitgehender Unabhängigkeit der Detektion von Proteinzufuhr (Frühentlassungen) und damit früherer Therapiebeginn,
- praktisch wichtige Fortschritte der sehr geringen Raten an falsch-positiven Befunden infolge höherer analytischer Spezifität und Sensitivität der Methodik [3].

Demgegenüber stehen Risiken, die sich aus einer unsachgemäßen breiten allgemeinen Einführung im Neugeborenen-screening ergeben könnten:

- fehlender präventiver Effekt durch zu spätes Screening oder mangelhafte Intervention/Nachsorge,

Prof. Dr. med. Adelbert A. Roscher
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstraße 4, 80337 München

A. A. Roscher · R. Fingerhut · B. Liebl
B. Olgemöller

Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry

Tandem mass spectrometry is a promising new screening technology. It enables to screen simultaneously within the same analytical run not only for phenylketonuria but also for a wide range of other treatable disorders in the metabolism of amino acids, organic acids and fatty acids. The high potential for an additional preventive benefit must be weighed against risks that might arise from lack of quality assured and premature technology application such as late screening, lack of intervention measures or high false positive rates. Here we describe the technical and medical prerequisites for technology introduction within a Bavarian model program and the results on > 300.000 newborns accumulated since 1999. At overall low recall rates a cumulative detection rate of 1:2.700 was achieved. In particular the high frequency in the recognition of fatty oxidation disorders (1: 8.500) is expected to provide a high preventive effect.

Keywords

Newborn screening · Tandem mass spectrometry · Bavarian model program

Neugeborenencreening

- ▮ unkontrollierte Ausweitung des Screeningumfangs aus „Kommerzialisierungsgründen“,
- ▮ hohe Zahl falsch-positiver Befunde bei Anwendung nicht qualitätsgesicherter Verfahren (Beunruhigung von Familien und nicht gerechtfertigte Folgekosten).

Für die sachgerechte Ausweitung des Neugeborenencreenings wird in Bayern seit dem 1.1.1999 ein wissenschaftlich begleitetes Modellprojekt durchgeführt, dessen Ergebnisse hier summarisch zusammengefasst werden. Die für ein solches Projekt fundamental wichtigen ethisch-rechtlichen Grundlagen werden in dem begleitenden *Beitrag von Liebl et al.* dargestellt.

Technische Voraussetzungen und Prinzip der Tandemmassenspektrometrie

Das lang bekannte generelle Prinzip der Massenspektrometrie besteht darin, dass geladene Teilchen, die im Hochvakuum durch ein elektrisches Feld beschleunigt werden, sich anschließend in einem Magnetfeld unterschiedlich stark ablenken lassen. Diese Ablenkung ist proportional zum Verhältnis von Masse zu Ladung (m/z).

Konventionelle Geräte, obschon unverzichtbar für spezielle Einzelanalysen, sind für eine kontinuierliche Beschickung mit Proben für ein Massenscreening nicht geeignet. Unabdingbar dafür sind ein hoher Probendurchsatz, möglichst geringer Probenverbrauch und eine einfache Probenvorbereitung ohne aufwendige Reinigungs- und Trennverfahren. Erst durch die Einführung der Multiquadropol-Technologie [4, 5] wurde dies zugänglich (Abb. 1).

Die Ionen werden ladungsabhängig in einem elektrischen Feld beschleunigt,

gebündelt und dann durch ein Hochfrequenzfeld massenabhängig in Schwingung versetzt. Die Schwingungsamplitude bleibt nur für Ionen einer bestimmten Masse so klein, dass sie passieren können (*Selektion*). Bei herkömmlicher GC-MS-Technik erfolgt die Erzeugung von Ionen mit großen Energien, die im allgemeinen unmittelbar zum Zerfall der Moleküle in kleinere spezifische Bruchstücke führt. Für die Analyse und Interpretation ist deshalb eine meist aufwändige Vorreinigung der Probe erforderlich. Die Einführung der Elektrosprayionisation [5] erlaubt heute die kontinuierliche Injektion flüssiger Proben in das Tandemmassenspektrometer, ohne dass die zu analysierenden Moleküle schon in der Ionenquelle in Bruchstücke zerfallen. Mit TMS können Aminosäuren (einschließlich Phenylalanin), freies Carnitin und Acylcarnitine aus der Screeningtestkarte nachgewiesen werden. All diese Analyte können nach Zugabe von internen Standards unter den gleichen Bedingungen extrahiert, dann mit butanolischer HCl zu den korrespondierenden ionisierten Butylestern derivatisiert und schließlich in gelöster Form in das Gerät injiziert werden.

Im ersten Massenspektrometer werden die Molekülionen auf Grund ihrer Masse (m/z -Verhältnis) getrennt. In der Kollisionszelle, in der sich ein Inertgas in geringen Konzentrationen befindet, zerfallen die Molekülionen auf Grund der Stoßenergie bei der Kollision mit den Gasmolekülen in spezifische Bruchstücke (Abb. 2). Die Aminosäuren spalten dabei immer ein Neutralteilchen der Masse 102 Dalton ab, während die Acylcarnitine den Fettsäurerest sowie die terminale Aminogruppe abspalten. Dadurch bleibt immer ein einheitliches Fragment der Masse $m/z = 85$ übrig.

Durch diese Charakteristik können sowohl Aminosäuren als auch Acylcar-

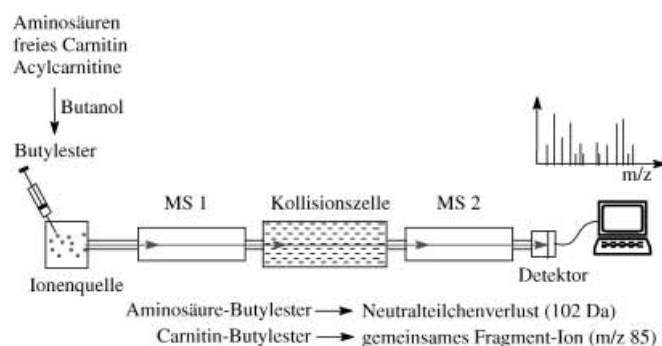
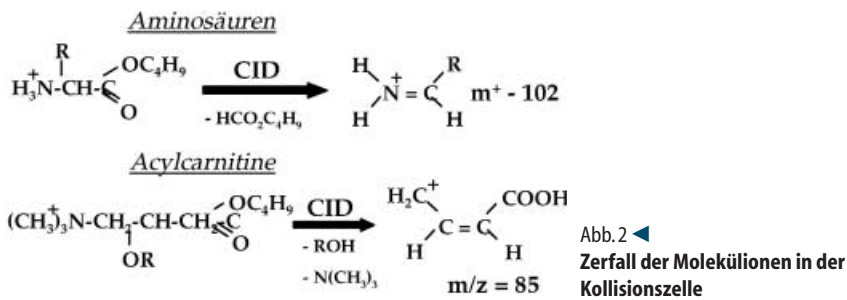


Abb. 1 ◀ Prinzip der Tandemmassenspektrometrie



nitine durch Anwendung spezieller „MS-Scan-Experimente“ in einem Zeitfenster von nur 2 Minuten quantitativ bestimmt werden [6], zusätzlich auch die Verhältnisse einzelner Metabolite zueinander, wie z.B. das Verhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin für die Erkennung der PKU. Durch die Betrachtung von Metabolitenprofilen anstelle von Einzelmetaboliten können die einzelnen Defekte gleichzeitig durch mehrere charakteristische Abweichungsmuster erkannt werden.

Durch eine solche Multiparameteranalyse erhöht sich die analytische Spezifität, wodurch die Rate falsch-positiver Befunde deutlich gesenkt werden kann.

Medizinische und logistische Voraussetzungen

Die Einführung einer solchen Technologie in einer frühen Phase erforderte neben der Techniketablierung auch die sorgfältige Beachtung von für die Gewährleis-

tung des Screeningeffektes essenziellen Rahmenbedingungen [7, 8, 9]:

- Festlegung des Screeningumfangs (Therapierbarkeit, abgesicherte Methodik),
- Etablierung eines abgestuften regionalen Nachsorgenetzwerks („Hotlines“),
- früherer Screeningzeitpunkt (3. Tag) und Beschleunigung der „Einsendelogistik“,
- Bereitstellung umfassender schriftlicher Information für Eltern und Beteiligte,
- etablierte Zusammenarbeit mit erfahrenen Spezialisten in der Diagnostik von Stoffwechselerkrankungen zur Sicherung von adäquater Befundungspraxis,
- Aufbau von Qualitätsmanagement (Laborakkreditierung) und von „Back-Up“-Prozeduren,
- Methodvalidierung in Bezug auf die gescreenten Erkrankungen,
- Softwareadaptierung zur Gewährleistung einer möglichst niedrigen Zahl „falsch-positiver“ Ergebnisse,
- Aufbereitung einer Ergebnisdokumentation, die dem Einsender und Kinderarzt eine klare Information über die durch das Screening erfassten Erkrankungen gibt,
- Etablierung eines geeigneten „Tracking-Systems“ zur Nachverfolgung positiver Screeningergebnisse.

Elterneinwilligung

Eine Einwilligung der Eltern zum Screening ist nach den geltenden Bestimmungen nicht nur für das Modellprojekt, sondern in jedem Fall (altes Screening, andere Labors) erforderlich [8]. Insbesondere wäre es unzulässig, eine Ausweitung des Screeningumfangs durch TMS ohne ausdrückliche schriftliche Zustimmung eines Elternteiles vorzunehmen.

Bisherige Ergebnisse des Modellprojekts

Im Zeitraum von ca. 2 1/2 Jahren (1.1.1999 bis 31.07.2001) wurden 307.676 Neugeborene untersucht. Dabei konnten für die Erkrankungen, die unabhängig von TMS mit konventionellen Verfahren gescreent werden, die erwarteten Häufigkeiten auch im neuen Modellprogramm bestätigt werden: für kongenita-

Tabelle 1
Durch TMS-Analyse im Screening erfasste Defekte (Zeitraum Januar 1999 – Juli 2001; n= 307.676)

	Klassische Form	Sonderformen/Varianten
Aminoazidopathien		
Phenylketonurie (PKU)	27	28 (HPA)
Hypermethioninämie (Met-Adenosyltransferase-Defekt)	1	
Tyrosinämie Typ I und Typ II	2	
Ahornsiruperkrankung (MSUD)	2	2
	1: 9.600	32
Defekte der Fettsäureoxidation/Carnitinzyklus		
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MCAD)-Mangel	29	3
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase(LCHAD)-Mangel	1	
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(VLCAD)-Mangel	2	
Multipler-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MAD)-Mangel	1	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-I-Mangel	1	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-II-Mangel	1	
Primärer Carnitintransporter-Mangel	1	1
	1: 8.500	36
Organoazidämien		
3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase(MCC)-Mangel	4	2
Glutarazidurie Typ I	2	
Propionazidämie (PA)	2	
Methylmalonazidämie (MMA)	1	
Cobalaminstoffwechseldefekt C oder D 1		
Isovalerialanazidämie	1	
	1: 28.000	11
Summe (Tandemmassenspektrometrie)	79	36
Kumulative Frequenz	1: 3.900	
(einschließlich Varianten)		1:2.700

le Hypothyreose etwa 1:4000, für das adrenogenitale Syndrom 1:8000, Galaktosämie (Galaktose-Uridyltransferasemangel) ca. 1:80.000 und Biotinidase-mangel ca. 1:100.000.

Die durch TMS-Technik früh erfassten und bisher durch Konfirmationsdiagnostik bestätigten Erkrankungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Aminoazidopathien

Die Einführung von TMS im Screening auf PKU und milde Hyperphenylalaninämien führte zu einem fast völligen Wegfall von Kontrolluntersuchungen durch falsch-positive Befunde, da durch die zusätzlich mögliche Beurteilung des Phe/Tyr-Verhältnisses die Spezifität des Screenings verbessert wurde.

Die gleichzeitig sehr hohe Sensitivität des Verfahrens ermöglicht auch völlig unabhängig von der Proteinzufuhr die sichere Erkennung von PKU bereits in den ersten 3 Tagen nach Geburt. Zwei Kinder mit klassischer Ahornsirup-erkrankung (MSUD) wurden vor Auftreten metabolischer Entgleisungen erkannt, 2 weitere Neugeborene mit milderer Varianten der Erkrankung. Eine persistierend hohe Hypermethioninämie wurde als S-Adenosyl-Transferasemangel klassifiziert, eine seltene, wahrscheinlich benigne Stoffwechselanomalie. Ungeklärt bleibt, wie sicher sich die klassische Homozystinurie über die Erfassung von Hypermethioninämie sicher erkennen lässt. Untersuchungen zu Mutationsfrequenzen lassen eine überraschend hohe Frequenz von (milden) Homozystinurien vermuten [10], die in Deutschland jedoch bisher weder über Screening (keine falsch-negativen Screeningfälle bekannt) noch durch Erfassung über klinische Diagnostik bestätigt werden kann.

Das Screening auf Hypertyrosinämie führte zur frühen Erkennung eines Falles mit Tyrosinämie Typ I, der frühzeitiger NTBC-Therapie zugeführt werden konnte. Eine weitere in Bayern später diagnostizierte Tyrosinämie Typ I wies im prospektiven Screening wie auch in retrospektiven Wiederholungsuntersuchungen reproduzierbar völlig normale Tyrosinspiegel auf. Dies unterstreicht die Kenntnis [11], dass ca. 10 % der Tyrosinämie-Typ I-Formen infolge biologischer Variation einen nur verzö-

gerten Tyrosinanstieg aufweisen. Diese Formen bleiben im Screening zwangsläufig unerkannt. Trotz dieses Sensitivitätsmankos und eines Anteils von unvermeidlichen Kontrolluntersuchungen (0,1 %) ist die Früherkennung der Tyrosinämie Typ I in Hinblick auf die zur Verfügung stehende medikamentöse Therapie (NTBC) und die Vermeidung von Lebertransplantation als ein wichtiger medizinischer Fortschritt zu werten. Des Weiteren wurde 1 Fall von Tyrosinämie Typ II oder Typ III erkannt. Bei Tyrosinämie Typ II lässt die präsymptomatische Therapie eine Vermeidung von gravierenden Kornealäsionen erwarten. Die Gesamthäufigkeit der in Bayern durch Screening erfassten Aminoazidopathien beträgt bisher 1: 9.600.

Erkrankungen der Fettsäureoxidation und des Carnitinzylus

Als wichtigster medizinischer Fortschritt der Einführung der neuen Technik der TMS sind die hohen Früherkennungsraten von behandelbaren Fettsäureoxidationsdefekten (1:8.500) zu werten (Tabelle 1).

Der MCAD-Mangel (ca. 1:10.000) findet sich in Bayern mindestens gleich häufig wie die PKU. Diese Erkrankung wies bisher eine frühkindliche Mortalität von 30 % im Rahmen von unerkannten hypoglykämischen metabolischen Entgleisungen bei katabolen Situationen (Infektionen, Operationen) auf [12]. In 40 % verbleiben nach unerkannten Stoffwechselkrisen neurologische Schäden. Defekte dieser Gruppe zählen auch zu den wichtigen Ursachen des plötzlichen unerwarteten Todes im Kleinkindesalter. Durch Frühdiagnose können diese Folgen durch eingehende Beratung (Vermeidung kataboler Situationen) und einfache Vorsorge (z.B. Carnitinsupplementierung) verhindert werden. Im Gegensatz zur Situation vor Einführung des erweiterten Screenings werden in der Verlaufskontrolle bei 31 präsymptomatisch erfassten MCAD-Patienten bisher keinerlei neurologische Schäden beobachtet. Nur 1 Patient mit Koinzidenz von MCAD und AGS verstarb im Rahmen einer metabolischen Entgleisung.

Auch bei einzelnen seltenen Defekten dieser Gruppe (VLCAD, LCHAD, Carnitin-Transporter-Defekt, Carnitin-Palmitoyltransferase-Mangel Typ I)

führte die Frühdiagnose zu einer bisher normalen Entwicklung der Kinder [13]. Bei 2 Patienten mit schweren Verlaufsformen dieser Defekte (1 VLCAD, 1 Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel) kam das Screening trotz Vorliegen des Ergebnisses am 5. Lebenstag zu spät. Sie verstarben vor Eintreffen der Diagnose und der Möglichkeit spezifischer Intervention. Bei Vorliegen von belastender Familienanamnese (ungeklärte frühkindliche Todesfälle) sollte deshalb das Screening schon am 1. Lebenstag kurz nach der Geburt abgenommen werden. Die postnatale katabole Phase begünstigt bei dieser Krankheitsgruppe das sehr rasche Auftreten von diagnostisch eindeutigen Metabolitenkonstellationen. Insgesamt überraschend war die sehr hohe Gesamtinzidenz (1:8.500) der im Screening erfassten Defekte dieser Krankheitsgruppe. Sie treten in dem untersuchten Kollektiv in etwa gleich häufig auf wie Aminoazidopathien.

Erkrankungen im Katabolismus von Aminosäuren (Organoazidurien)

Überraschenderweise fand sich als häufigster Defekt unter der Gruppe der Organoazidopathien der 3-Methyl-Crotonyl-Carboxylase-Mangel (3-MCC). Dies ist ein häufig asymptomatisch bleibender Defekt im Abbau von Leucin, der jedoch bei katabolen Zuständen (Operationen, Infekte) zu lebensbedrohlichen Stoffwechselkrisen führen kann. Durch Früherkennung können solche Folgen durch Vermeidung kataboler Situationen verhindert werden. Eine Vorhersage bezüglich der Langzeitprognose von neonatal entdecktem 3-MCC-Mangel bei individuellen Patienten ist derzeit jedoch noch nicht möglich. Durch die erst dieses Jahr erfolgte Aufklärung der molekularen Grundlagen dieses Defektes sollte in Zukunft eine präzisere prognostische Abschätzung möglich sein [14].

Zwei Kinder mit Propionazidämien und 1 Patient mit Methylmalonazidämie (MMA) wurden vor Auftreten manifester klinischer Symptome erkannt. Da die Prognose sehr stark von den Konsequenzen der initialen Entgleisungen abhängt, könnten diese Kinder eine günstigere Entwicklungschance haben als bisher bei üblicher Erstdiagnose im Rahmen eines Stoffwechselkomas. Eine mildere Form von MMA infolge eines Cobalamin C-Defektes wurde durch

typisches Acylcarnitinprofil schon im Screening entdeckt und therapiert. Außerdem wurden bisher 2 Fälle mit Glutarazidämie Typ I erfasst.

Andere Erkrankungen

Im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitstudie wurde auch evaluiert, inwieweit sich Abweichungen von relevanten Aminosäuren (Citrullin, Arginin, Ornithin) zum Screening von Harnstoffzyklusstörungen eignen. Erste Piloterfahrungen darüber wurden in der Literatur berichtet [15], eine kontrollierte Evaluierung liegt jedoch noch nicht vor. Eigene retrospektive Untersuchungen von Proben gesicherter Patienten und prospektive Pilotergebnisse zeigten eine insgesamt mangelnde Spezifität (viele falsch-positive Resultate) und Sensitivität (falsch-negative Ergebnisse) für Zwecke eines strikt qualitätsgesicherten Screenings. Infolge des sehr frühen Manifestationsalters kommt auch bei der Mehrheit der Harnstoffzyklusdefekte das Screening zu spät, woraus sich nach unserer Einschätzung insgesamt eine ungünstige Nutzen-Risiko Relation ergibt. Bisher scheint nur für die Citrullinämie eine weitere Evaluierung sinnvoll.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis war, dass (indirekt) über das Screening und veränderte Metabolitenprofile des Neugeborenen 2 Fälle mit mütterlichem 3-MCC-Mangel neu entdeckt wurden. Ein weiterer Fall von mütterlicher Glutarazidämie Typ I außerhalb des bayerischen Einzugsgebietes.

Sensitivität und Spezifität der TMS-Screeningverfahren

Jedes Bevölkerungsscreening muss nach Möglichkeit so ausgelegt werden, dass die Zielerkrankungen unter bestmöglicher Vermeidung von falsch-positiven Ergebnissen erkannt werden. Eine hohe Rate an notwendigen Kontrolluntersuchungen (mangelnde Spezifität) kann zu unerwünschten psychosozialen Belastungen weiter Bevölkerungskreise führen. Mangelnde Sensitivität (falsch-negative Ergebnisse) den Einsender im Glauben zurücklassen, dass die im Screeningumfang angegebenen Erkrankungen definitiv ausgeschlossen seien. Das Vorliegen von gescreenten Erkrankungen wird bei weiterer Diagnostik dann häufig nicht mehr erwogen.

Tabelle 2 zeigt auszugsweise die durch das Screeningzentrum des Öffentlichen Gesundheitsdienstes im Rahmen der Qualitätssicherungsmaßnahmen dokumentierten Recall-Raten des Bayerischen Modellprojektes.

Die insgesamt mit TMS gescreenten Erkrankungen induzierten in 0,61 % der Fälle Wiederholungs- oder Kontrolluntersuchungen. Dieser Anteil ist im Hinblick auf die Vielzahl der erfassten Erkrankungen als gering zu werten, wie dies durch die Merkmale der Technik (Multiparameteranalytik) auch zu erwarten war.

Im Vergleich dazu weist schon das konventionelle Screening auf nur einzelne Erkrankungen, wie z.B. auf AGS, ähnliche Recall-Raten auf; in einzelnen nicht-optimierten Programmen über 1 %. Der Hauptanteil von individuellen Recalls resultiert bei den neuen Verfahren aus dem Screening auf Tyrosinämie. Dies ist bedingt durch die schwierige Abgrenzung von der transienten Hyperthyrosinämie des Neugeborenen. Darüber hinaus wurden Neugeborene mit extrem niedrigen Carnitinwerten aus Sicherheitsgründen einer Kontrolle unterzogen, um daraus potenziell resultierender mangelnder Sensitivität bei Acylcarnitinanalysen vorzubeugen. Der mit konventioneller Technik früher signifikante Anteil von Kontrollen im PKU-Screening konnte durch die Einführung der TMS-Technik fast völlig eliminiert werden.

Die Daten belegen, dass ein erweitertes TMS-Screening bei strikt qua-

litätsgesicherter Durchführung zu keiner gravierenden Auswirkung hinsichtlich technisch bedingter Folgelasten führt.

Diskussion

Die bisherigen Ergebnisse des Modellprojektes zeigen, dass zusätzlich zu den durch konventionelle Methoden erfassten Defekten (Hypothyreose, AGS, Galaktosämie, Biotinidase-Mangel) durch die Einführung der TMS die Gesamtzahl der durch das Screening erfassten Neugeborenen mit behandelbaren Defekten von 1:2.600 (ehemaliges Programm) auf 1:1.350 nahezu verdoppelt werden konnte. Die kumulative Inzidenz der durch die TMS-Technik diagnostizierten und behandelten Erkrankungen betrug 1:2.700. Durch die frühzeitige Diagnose und Möglichkeit zur Intervention bei bisher spät oder gar nicht erkannten Stoffwechseldefekten zeichnet sich ein hoher präventiver Nutzen des erweiterten Neugeborenencreenings durch TMS ab. Der signifikanteste Beitrag ist zweifellos in der hohen Zahl der früh erfassten und behandelbaren Defekte in der Oxidation von Fettsäuren zu sehen.

Neben den Vorteilen der Früherkennung über Screening ist diesbezüglich die Methodik der Acylcarnitinanalyse auch sensitiver und spezifischer als die bisherigen Verfahren für Stoffwechseldiagnostik. Die Zahlen des Screenings belegen eindeutig, dass diese Erkrankungen bisher nur unzureichend diagnostiziert wurden; dies auch unter der

**Tabelle 2
Recallraten**

n₁ = 151.580	n₂	Recallrate
TSH	125	0,08 %
17 α -OHP	688	0,45 %
Galaktose, GAL-1-PUT	50	0,03 %
Biotinidase	24	0,02 %
MS-MS Teste		
Phenylalanin	64	0,04 %
Tyrosin	131	0,09 %
Andere Aminosäuren	110	0,07 %
Freies Carnitin	200	0,13 %
Acylcarnitine	458	0,30 %
Gesamt	1850	1,22 %

Annahme, dass ein gewisser Anteil dieser Defekte unter der Voraussetzung fehlender kataboler Krisensituationen asymptomatisch bleiben kann. Gleichwohl bleibt bei diesen Personen das potenzielle Risiko für fatale Stoffwechselentgleisungen bestehen [16]. Es sind deshalb, insbesondere bei MCAD-Mangel, Geschwisteruntersuchungen indiziert, die in ca. 30% zur Erkennung weiterer „Risikoträger“ führen [17]. Aus dieser „Familiendimension“ (ähnlich der genetischen Diagnostik) wird deutlich, dass erweitertes Screening auf Stoffwechseldefekte umfassende Informations- und Beratungsangebote erfordert. Dies impliziert die Notwendigkeit der Ausweitung medizinischer Nachsorgeressourcen bei flächendeckender Einführung solcher Programme.

Erweitertes Screening auf Stoffwechseldefekte erfordert umfassende Informations- und Beratungsangebote

Die Gewährleistung von niedrigen Recall-Raten und von unnötigen Kontrolluntersuchungen erfordert sehr aufwändige analytische Qualitätssicherungsmaßnahmen. Medizinisch indizierte Kontrolluntersuchungen im Screening sollten auch, wie im Bayerischen Modellprojekt vorgegeben, nicht gesondert vergütet werden, um Qualitätsmindernde „falsche Anreize“ hinsichtlich belastender Kontrollen zu vermeiden.

Der neue strukturelle Rahmen des Modellprojektes unter strikter Beachtung nationaler und internationaler Empfehlungen sowie von Konsensuskonventionen (WHO, Unesco etc.) hat sich als durchführbar und gut praktikabel erwiesen. Dies betrifft insbesondere die Aspekte der umfassenden Information vor Testung, schriftliche Zustimmung, Schutz vor Diskriminierung oder Stigmatisierung und die Maßnahmen zur umfassenden Qualitätssicherung des organisatorischen Screeningablaufs. Gleichzeitig bestätigen die hohen (freiwilligen) Teilnah-

meraten (>98%) und eine kürzlich durchgeführte Umfrage eine sehr hohe Akzeptanz des Programms bei Einsendern, nachsorgenden Kinderärzten und in der breiten Öffentlichkeit (s. auch Beitrag von *Liebl et al.*).

Trotz der ermutigenden Resultate zeigen die bisherigen Erfahrungen jedoch auch, dass bei Ausweitungen des Neugeborenen Screenings keinesfalls von den Empfehlungen der Nationalen Screening-Kommission [18] zur Einführung von TMS-Screening abgewichen werden kann. Dies betrifft insbesondere Qualitätssicherungsaspekte, die zwingend notwendige organisatorische Vernetzung mit spezialisierten Nachsorgeeinrichtungen und die wissenschaftliche Begleitung. Ohne strikte Beachtung dieser Eckpunkte würden unkontrollierbare Belastungen (z.B. durch falsch-positive Befunde) für die Bevölkerung entstehen und der zweifellos erreichbare Fortschritt in der Prävention könnte nicht risikofrei gewährleistet werden.

Literatur

1. Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, Craft A, Bartlett K (2001) Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 358:1063-1064
2. Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC (1998) Use of phenylalanine-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem* 44:2405-2409
3. Levy HL (1998) Newborn screening by tandem mass spectrometry: A new era. *Editorial. Clin Chem* 44:2401-2402
4. Smith RD, Loo JA, Edmonds CG, Barinaga CJ, Udseth HR (1990) New developments in biochemical mass spectrometry: electrospray ionization. *Anal Chem* 62:882-899
5. Griffiths WJ, Jonsson AP, Liu S, Rai DK, Wang Y (2001) Electrospray and tandem mass spectrometry in biochemistry. *Biochem J* 355:545-561
6. Rolinski B, Arnecke R, Dame T, Kreischer J, Olgemöller B, Wolf E, Balling R, Hrabe de Angelis M, Roscher AA (2000) The biochemical metabolite screen in the Munich ENU Mouse Mutagenesis Project: Determination of amino acids and acylcarnitines by tandem mass spectrometry. *Mamm Genome* 11:547-551
7. Liebl B, Fingerhut R, Röschinger W, Muntau A, Knerr I, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA (2000) Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen Screenings in Bayern: Konzeption und erste Ergebnisse. *Gesundheitswesen* 62: 189-195
8. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA (2001) Very High Compliance in an Expanded MS-MS Based Newborn Screening Program Despite Written Parental Consent. *Prev Med* (im Druck)
9. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA (2001) Expanded Newborn Screening in Bavaria: Tracking to Achieve Requested Repeat Testing. *Prev Med* (im Druck)
10. Linnebank M, Homberger A, Junker R, Nowak-Goettl U, Harms E, Koch HG (2001) High prevalence of the I278T mutation of the human cystathionine beta-synthase detected by a novel screening application. *Thromb Haemost* 85:986-988
11. Laberge C, Grenier A, Valet JP, Morissette J (1990) Fumarylacetoacetase measurement as a mass-screening procedure for hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 47:325-328
12. lafolla AK, Thompson RJ Jr, Roe CR (1994) Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 124:409-415
13. Fingerhut R, Roschinger W, Muntau AC, Dame T, Kreischer J, Arnecke R, Superti-Furga A, Troxler H, Liebl B, Olgemöller B, Roscher AA (2001) Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Lin Chem* 47:1763-1768
14. Holzinger A, Roschinger W, Lagler F, Mayerhofer PU, Lichtner P, Kattenfeld T, Thuy LP, Nyhan WL, Koch HG, Muntau AC, Roscher AA (2001) Cloning of the human MCCA and MCCB genes and mutations therein reveal the molecular cause of 3-methylcrotonyl-CoA: carboxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 10:1299-1306
15. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, Strauss AW, Comeau AM, Eaton RB, Grady GF (2001) Tandem Mass Spectrometric Analysis for Amino, Organic, and Fatty Acid Disorders in Newborn Dried Blood Spots: A Two-Year Summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 47:1945-1955
16. Raymond K, Bale AE, Barnes CA, Rinaldo P (1999) Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: sudden and unexpected death of a 45 year old woman. *Genet Med* 1:293-294
17. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, Jouvett P, Boutron M, Slama A, Vianey-Saban C, Bonnefont JP, Rabier D, Kamoun P, Brivet M (1999) Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 22:488-502
18. Ständige nationale Kommission für das Neugeborenen-Screening (1999) Stellungnahme zur Verwendung der Tandemmassenspektrometrie für das Neugeborenen-Screening vom 9.11.1998. *Monatsschr Kinderheilkd* 147:310-311