

### FA-Prüfungsvorbereitungsseminar

26. Sept. 2019 - 09:00

Ort: Ärztekammer für Wien, Weinburggasse 10-12

## Neugeborenen-Screening / Update



Daniela Karall, MD, IBCLC  
Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Pädiatrie I,  
Angeborene Stoffwechselstörungen  
daniela.karall@i-med.ac.at



## Neugeborenenscreening: Prinzipien – Umsetzung – Nebenwirkungen?

Das Neugeborenen-Screening dient der **Früherkennung** von angeborenen Stoffwechseldefekten und endokrinen Störungen bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche **Therapieeinleitung** im Krankheitsfall ermöglicht werden.

(Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Deutschland)



## Wilson & Jungner (1968): Kriterien für ein Screeningprogramm

1. Wichtiges Gesundheitsproblem
2. Allgemein anerkannte **Behandlungsmöglichkeit**
3. **Ressourcen** für Diagnose und Behandlung vorhanden
4. **Latentes bzw. frühsymptomatisches Stadium**
5. **Adäquater Test**/Untersuchungsmöglichkeit vorhanden
6. Test für die Bevölkerung **akzeptabel**
7. **Natürlicher Verlauf** der Erkrankung ist verstanden
8. Akzeptierte Regeln, wer als **Patient** behandelt werden soll
9. **Kosten** (Diagnose, Behandlung) sind angemessen
10. Kontinuierlicher diagnostischer und therapeutischer **Prozess**



## Neugeborenenscreening

- Krankheit ausreichend häufig
- behandelbar (Ausnahmen!)
- Untersuchung flächendeckend
- Test einfach
- Test kostengünstig

## „Entgleisungsgefahr“

HOCH



NIEDRIG

Harnstoffzyklusdefekte  
Amino-Organosäurepathien, Fettsäureoxidationsstö.  
Glykogenosen, Galaktosämie  
Cofaktorstörungen  
Energistoffwechselstörungen  
Kongenitale Glykosylierungsstörungen (CDG)  
Lysosomale / Peroxisomale Störungen  
Purin-/Pyrimidin-Stoffwechselstörungen  
u.a.

## Neugeborenenscreening - Historischer Rückblick

Asbjörn Fölling (1888-1973) - Erstbeschreibung PKU (1934)



Horst Bickel (1918-2000) - Therapie der PKU (1953/54)

www.bh4.org

Robert Guthrie (1916-1996) - Screening der PKU (1963)



## Neugeborenencreening – Historischer Rückblick in Österreich

1963	R. Guthrie	
1966	O. Thalhammer	
1978	TSH-RIA	
1989	DELFA	6-8 Erkrankungen
2002	Tandemmassenspektrometrie	>20 Erkrankungen



## Zeitpunkt Blutabnahme (BA)

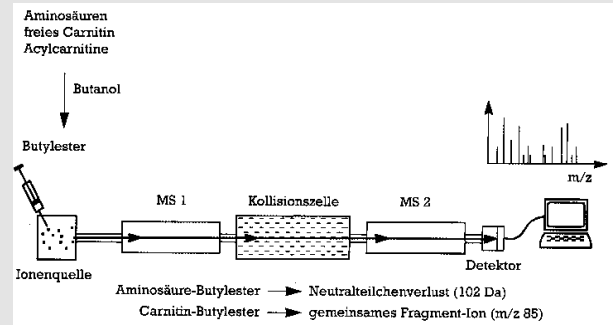
- am 3. LT (vollendete 36 Lebensstunden), auch bei FG
- bei Entlassung vor 3. LT vorher + Zweitscreening (MKP)
- bei Verlegung / Transfusion vorher
- bei FG Zweitscreening nach 2 Wochen
- bei Zweifel der Durchführung Wiederholung
- (Cave: andere Länder andere Sitten!)

Stand: Oktober 2018

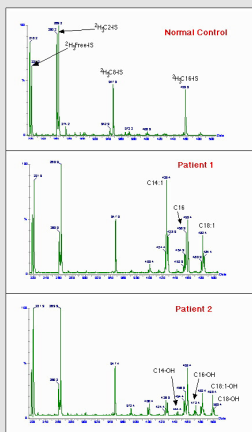
Benötigte Stanzen (je 3 mm = 3,2 ul Blut):

- 1 für Biotinidase
- 1 für Galaktosämie
- 1 für Tandemmassenspektrometrie (AA, FAOD, OA)
- 1 für TSH (Schilddrüse)
- 1 für 17-OH-Progesteron (AGS)
- 1 für Cystische Fibrose

## Tandemmassenspektrometrie



## Acylcarnitinprofil



**Anhang 1. Neugeborenen-Screening Zielkrankheiten ab 1.1.2015**

Zystische Fibrose  
 Biotinidase Defizienz  
 Galaktosämie  
 Kongenitale Hypothyreose  
 Adrenogenitales Syndrom

Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie  
 Ahornsirup Krankheit (Leuzinose)  
 Tyrosinämie Typ I  
 Hypermethioninämie (Homozystinurie)  
 Citrullinämie / Argininosuccinat-Lyase-Mangel

Methylmalonazidurie/ Propionazidämie  
 Isovalerialanazidämie  
 Glutarazidurie Typ I  
 Glutarazidurie Typ II/ Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

Carnitin-Transporter-Mangel  
 Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel  
 Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel/ Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel

Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel  
 Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel  
 Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel/ Trifunktionalen Proteins



**Nicht gescreente Erkrankungen**

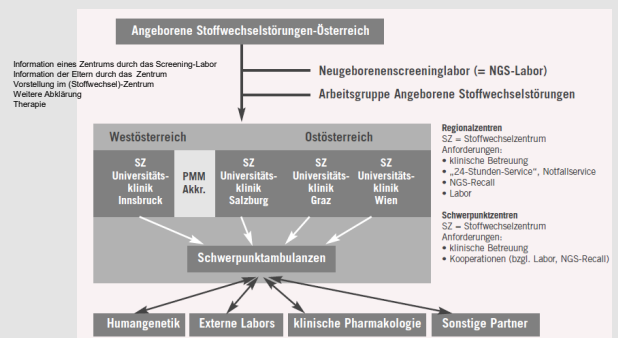
- Mitochondriopathien
- Peroxisomale Störungen
- Lysosomale Speichererkrankungen
- Sonstige (z.B. Cofaktoren, Vitamine, Transporter, ...)

**Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen 1985 – 2010 (Klinik für Pädiatrie Innsbruck)**

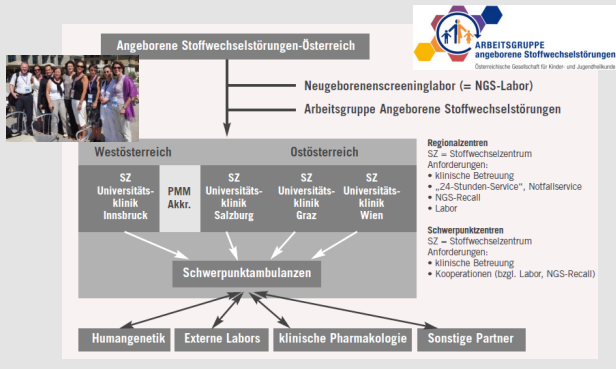
	Patientenanzahl	Neonatale Manifestation
Aminoazidopathien, Organoazidurien	103	51 (37 vom Screening)
Harnstoffzyklusdefekte	12	6
Galaktosestoffwechselstö.	35	35 (35 vom Screening)
Hereditäre Fruktoseintoleranz	5	-
Glykogenosen	18	3
Lysosomale Speichererkr.	42	3
Mitochondriopathien	62	23
Fettsäureoxidationsdefekte	16	11 (8 vom Screening)
Peroxisomale Erkrankungen	9	4
gesamt	302	136 (80 vom Screening)



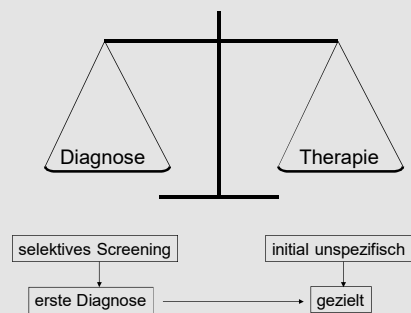
**Was passiert bei positivem NGS-Befund?**

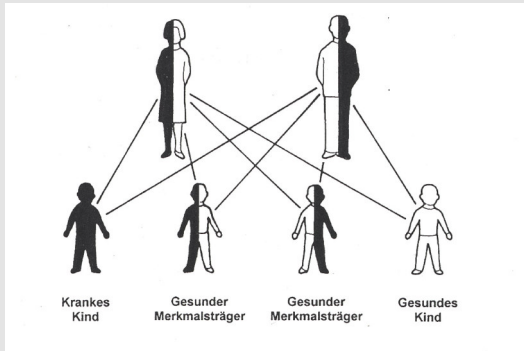


**Beispiel für regionale Versorgungsstrukturen**



Bei Auftreten von Symptomen auch bei negativem Screening unabhängig vom Alter unbedingt Wiederholung des Screenings!

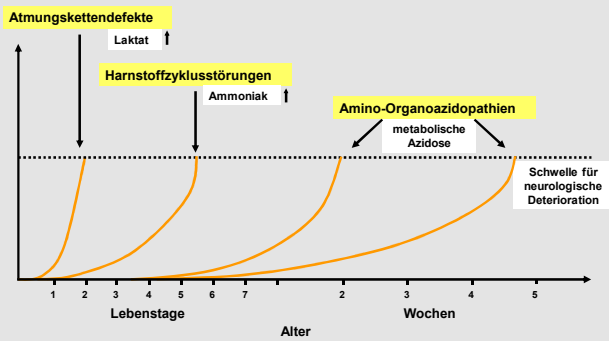




Die Gesamthäufigkeit rezessiver Erkrankungen beträgt etwa 1: 250.  
(J. Murken, 1996)

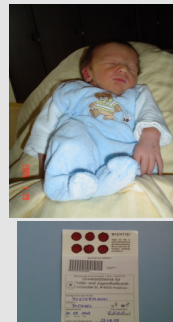
Kumulativ gesehen ist ca. jedes 500. Neugeborene von einer angeborenen Stoffwechselerkrankung betroffen.  
(G. Hoffmann, 1997)

### Symptomfreies Intervall



Bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen gibt es zwei „Szenarien“:

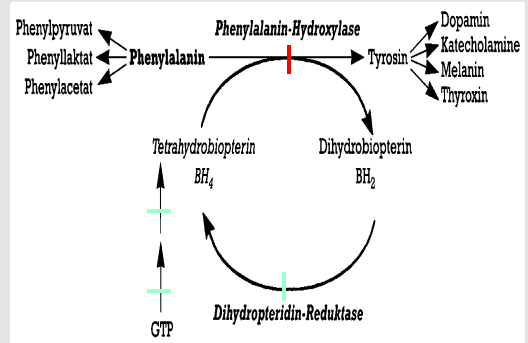
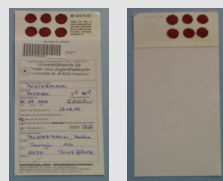
- 1) Unauffälliges Kind mit positivem Neugeborenencreening
- 2) Symptomatisches Kind mit Symptomen / metabolischer Entgleisung



### Neugeborenen-Screening

Phenylketonurie – unbehandelt

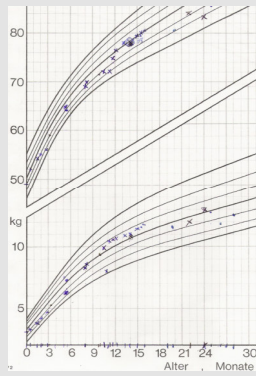
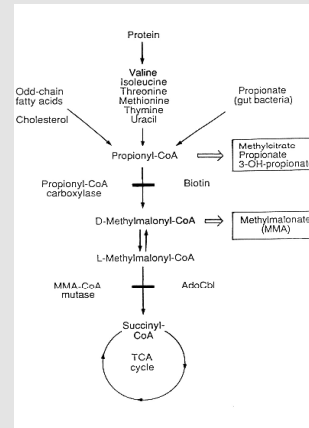
– behandelt



### Luca – Beispiel: Propionazidämie

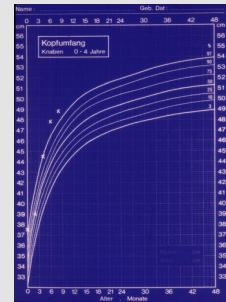
- zweites Kind einer 24-jährigen gesunden Mutter
- Schwangerschaft und Geburt unauffällig
- 40 SSW, GG 3120 g, GL 49 cm, KU 36 cm
- Apgar 9/10/10, Nabelschnurarterien-pH 7,3
- bekannte Propionazidämie bei der älteren Schwester

### Propionazidämie



### Organoazidurien

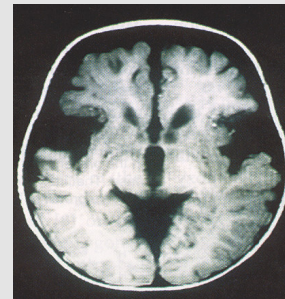
#### Glutarazidurie Typ I

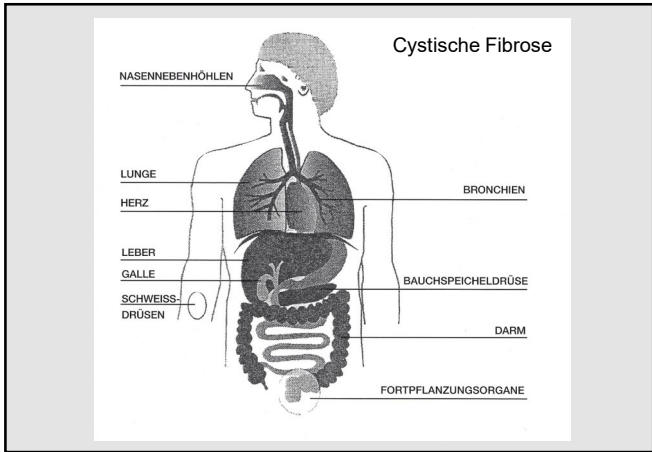
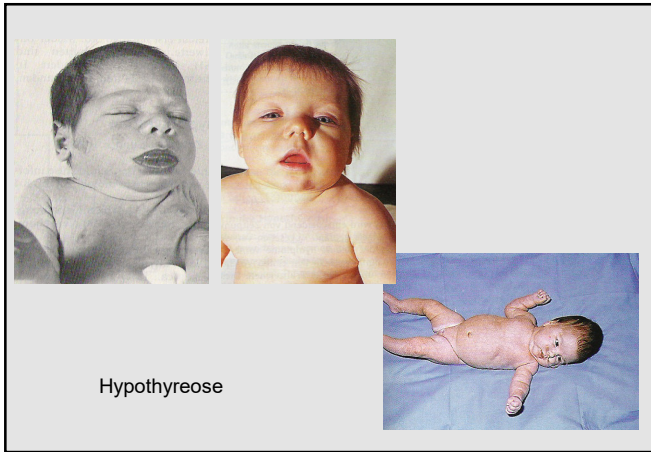
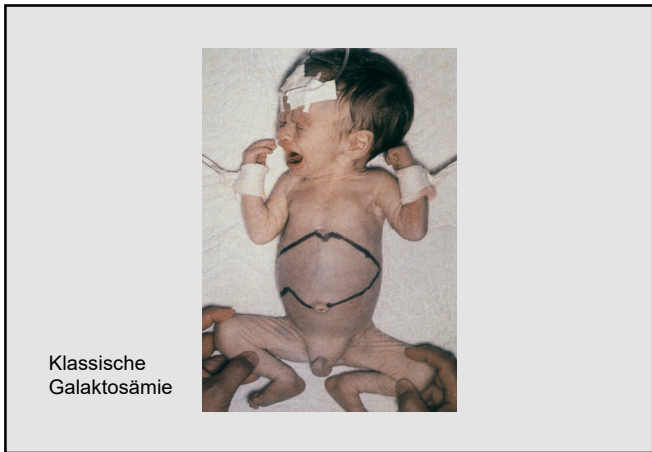
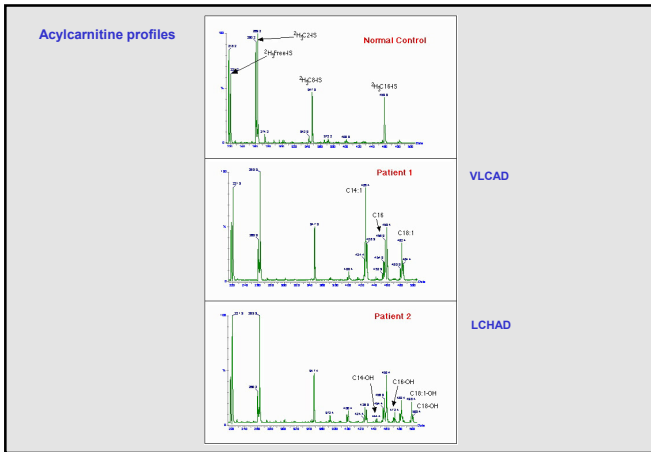
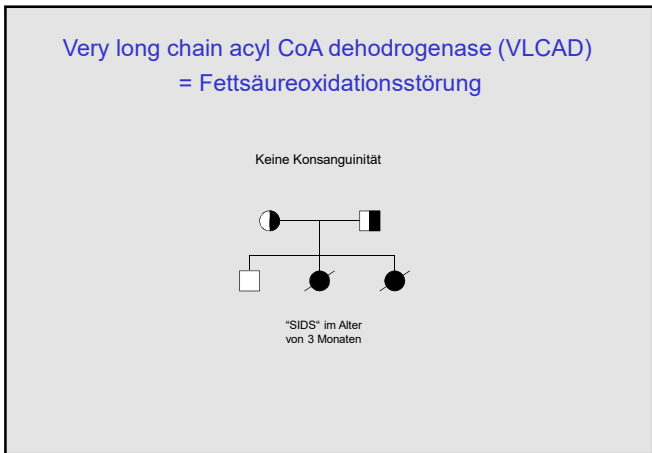
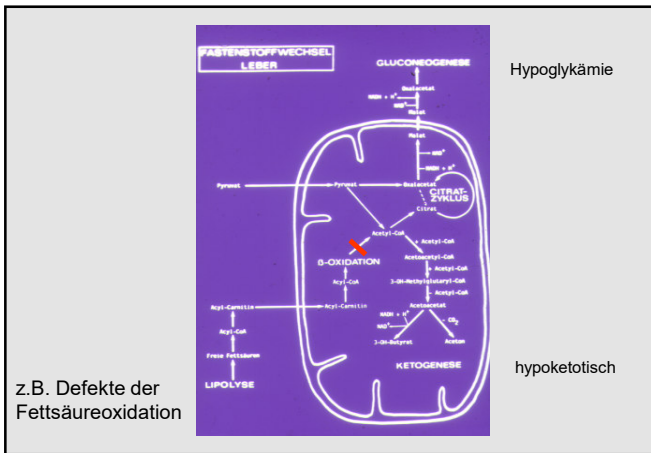


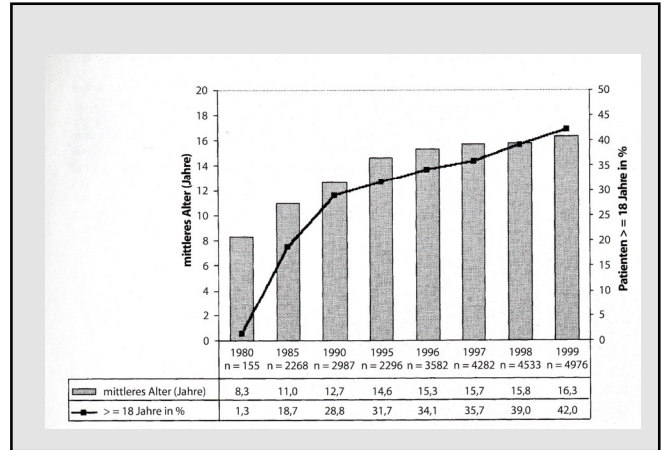
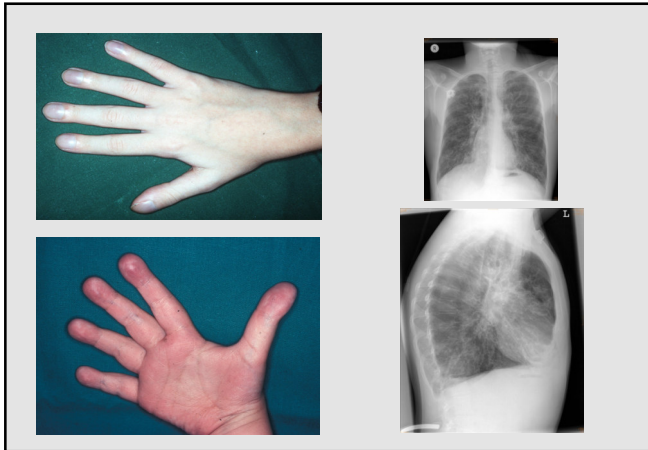
#### Glutarazidurie Typ I



#### Glutarazidurie Typ I







National Research Council USA,  
Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (1975)

**Genetic Screening Programs:  
Principles and Research**

Screening might be appropriate even when a direct medical treatment is not available if there is

- Benefit to the infant to provide management and support
- Benefit to the family to inform subsequent reproductive decision
- Benefit to society to provide knowledge about the condition

**Sollen lysosomale Speichererkrankungen  
(= LSD) gescreent werden?**

**ACMG NBS recommendations –  
Familial and societal benefits of early identification**

- großteils genetische Störungen = Familienberatung
- Vermeidung diagnostischer Odysseen = Kostenersparnis
- besseres Verständnis des Krankheits-Verlaufes
- frühere medizinische Interventionen möglich
- systematisches Erfassen von Nutzen / Risiko med. Interventionen
- Erfassung der Krankheiten in Forschungsprojekten

**Die Entscheidung über ein Neugeborenen-Screening beinhaltet klinische, ethische, rechtliche, gesellschaftspolitische Aspekte.**

**Zusammenfassung:  
Herausforderungen des Neugeborenen-Screenings**

- Was bedeutet der auffällige Befund?
  - Krankheit oder Risikofaktor? Prognose? Behandlung möglich?
  - Manifestationsalter (möglicherweise erst im Erwachsenenalter)?
- Falsch positive / negative Befunde?
- Mögliche Varianten ohne klinische Relevanz
  - Non-diseases / attenuierte Krankheitsformen
- Wünsche / Bedürfnisse von Betroffenen / Eltern
- ....