12 alt

AWMF online

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Dt. Ges. f. Gynäkologie und Geburtshilfe

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 024/012

Organisation und Durchführung des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind medizinisch notwendig und entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.

1. Ziele des Neugeborenenscreenings

Ziel des Neugeborenenscreenings ist die vollständige und frühzeitige Erfassung aller Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Erkrankungen (s. u.). Hierbei ist zu achten auf:

- flächendeckende und vollständige Erfassung
- optimale Probengewinnung
- geringe Belastung der Neugeborenen und ihrer Familien
- sichere und vollständige Dokumentation
- klare Verantwortlichkeiten
- enge Zusammenarbeit zwischen regionalen Screeninglaborien und Behandlungszentren
- rascher und vollständiger Befundrücklauf aller Resultate
- niedriger Verwaltungsaufwand und möglichst geringe Kosten

2. Umfang der Screeninguntersuchungen

Der Umfang der Screeninguntersuchungen entspricht den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaften für pädiatrische Stoffwechselstörungen und Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin.

1. Für alle Neugeborenen empfohlen und in allen Bundesländern durchgeführt wird die Früherkennung von:
   - Phenylketonurie (PKU)

- klassischer Galaktosämie
- Hypothyreose

2. Für alle Neugeborenen empfohlen, aber bisher nur in einigen Bundesländern durchgeführt wird die Früherkennung von:
   - Biotinidasemangel
   - Adrenogenitalem Syndrom (AGS)

3. Zeitpunkt des Screenings

1. Im Regelfall ist eine Probeentnahme am 4. bis maximal 7. Lebenstag anzustreben.
2. Bei Entlassung vor dem 4. Lebenstag oder
   - bei Verlegung in eine andere Institution oder
   - bei Transfusion oder Austauschtransfusion mit Fremdblut

   wird eine Probeentnahme vor Entlassung / Verlegung / Transfusion durchgeführt. Dieses Verfahren soll die vollständige Erfassung aller Neugeborenen unabhängig von der Mitarbeit der Eltern ermöglichen.
3. Bei der Verlegung kann auf eine frühere Probeentnahme verzichtet werden, wenn die aufnehmende Institution über die noch durchzuführende Probeentnahme für das Neugeborenenscreening informiert ist. Die Verantwortung für eine Probeentnahme im Regelzeitraum liegt bei der aufnehmenden Institution.
4. Bei Frühgeborenen und kranken Neugeborenen im Krankenhaus sollte die Probeentnahme für das erste Neugeborenenscreening routinemäßig zwischen dem 4. und maximal 7. Lebenstag erfolgen (wie Regelfall Ziff. 1). Bei sehr unreifen Kindern (weniger als 32 Schwangerschaftswochen) muß ein Zweitscreening nach 2 Wochen erfolgen.
5. Bei einer Probeentnahme innerhalb der ersten 48 Stunden muß ein Zweitscreening durchgeführt werden. Bei einer Probeentnahme zwischen 48 und 72 Stunden wird ein Zweitscreening empfohlen. Für das Zweitscreening wird der Mutter eine Zweitkarte mitgegeben und die Notwendigkeit des Zweitscreenings im Kinderuntersuchungsheft vermerkt.
6. Er wird empfohlen, daß die Einsender (Kliniken, Geburtshelfer, Kinderärzte, niedergelassene Ärzte, Hebammen) die folgende Eintragung in jedes Kinderuntersuchungsheft vornehmen:

   ```
   Eine Blutabnahme für das Neugeborenenscreening ist erfolgt am
   ......................... um ................... Uhr und an das
   Screeninglabor in ..................... weitergeleitet worden. Ein
   Zweitscreening wird / wird nicht empfohlen. Bei auffälligem Ergebnis
   werden die Eltern benachrichtigt. Unauffällige Ergebnisse sind bei der
   unten genannten Stelle erfragbar.
   (Stempel des Einsenders mit Telefonnummer)
   ```

Ist das Neugeborenenscreening versäumt worden oder bestehen Zweifel, ob es durchgeführt wurde, muß dieses sofort nachgeholt werden, auch wenn dadurch im Einzelfall einmal das Screening doppelt erfolgt. Die häufigsten Gründe für die Nichterfassung von Neugeborenen mit metabolischen oder endokrinen Defekten sind Organisationsmängel wie die völlige Unterlassung des Screenings, unterlassene Nachkontrolle pathologischer Befunde oder unsachgemäße Probengewinnung.

4. Probengewinnung und -versand

Ziel ist die Herstellung von Trockenblutproben, die reproduzierbare Ergebnisse und eine eindeutige Zuordnung zum Kind ermöglichen. Hierzu dürfen nur die Filterkarten des untersuchenden Screeninglabors verwendet werden. Die auf den Filterpapier-Testkarten

gekennzeichneten Kreise müssen mit Blutstropfen vollständig durchtränkt werden (auf der Vorder- und Rückseite der Filterkarte erkennbar). Es soll nur Nativblut aufgetropft werden (kein EDTA-Blut, kein Nabelschnurblut, nicht während laufender Katecholamin-Infusion, nicht nach Bluttransfusion). Nach Trocknen der Testkarten bei Raumtemperatur (mindestens 1 Stunde und nicht erhitzen!) werden diese an das zuständige Screeninglaboratorium geschickt. Der Probenversand muß am Tag der Probenabnahme erfolgen. Sammeln von Proben über mehrere Tage vor dem Versand muß unbedingt unterbleiben. Zur sicheren Interpretation und Nachsorge soll die Testkarte neben den obligatorischen Stammdaten zur Identifizierung des Kindes (einschließlich Datum und Uhrzeit der Geburt) Angaben enthalten über:

- Adresse und Telefonnummer der Mutter (bei Ausländern Nationalität angeben)
- Adresse und Telefonnummer des Einsenders (Krankenhaus, anfordernder Arzt, Hebamme) zur Sicherung der Erreichbarkeit bei pathologischen Ergebnissen
- Datum und Uhrzeit der Probeentnahme
- Ernährungsstörungen z. B. fehlende Zufuhr von Milch
- Frühgeburtlichkeit mit Angabe des Gestationsalters
- eindeutige Kennzeichnung von Mehrlingen

Nähere Einzelheiten zur Probenabnahme sollen abnehmende Stellen / Einsender bei ihrem Screeninglabor erfragen. Abweichende Empfehlungen sollen Screeninglaboratorien ihren jeweiligen Einsendern mitteilen.

5. Befundrücklauf und Dokumentation

Jede Stelle, die Screeninguntersuchungen veranlaßt (Krankenhaus, Arzt, Hebamme), muß die Blutabnahme, den Versand und den Befundrücklauf der Ergebnisse in einer Weise dokumentieren, daß Durchführung und Ergebnis des Screenings dem einzelnen Neugeborenen zugeordnet werden können. Die Verantwortung hierfür liegt nicht beim Arzt / Kinderarzt, der die Vorsorgeuntersuchung U 3 durchführt. In der Regel sollen Screeninglaboratorien alle normalen Befunde den einsendenden Stellen innerhalb von einer Woche mitteilen. Dabei muß die Mitteilung so erfolgen, daß die Befunde individuell dem einzelnen Kind zugeordnet werden können. Eine enge Koorperation zwischen Screeninglaboratorien und Einsendern wird auch in Fragen der Dokumentation dringend empfohlen. Die Sicherung der Vollstädigkeit des Screenings kann z. B. durch regelmäßige Übermittlung der Geburtslisten oder der Geburtbuchnummern an die regionalen Screeninglaboratorien effektiv unterstützt werden. Zur Sicherung einer späteren Überprüfbarkeit des Screeningergebnisses wird die Aufbewahrung der Testkarten unter geeigneten Bedingungen für mindestens 10 Jahre empfohlen.

6. Verantwortlichkeit

Der Einsender (das Neugeborene betreuende Arzt / Krankenhaus oder Hebamme) ist verantwortlich für die Organisation und sachgerechte Durchführung der Probenentnahme sowie für die vollständige Dokumentation sowohl des Probenversands als auch des Befundrücklaufs. Der Einsender ist verantwortlich für die Einleitung der erforderlichen Maßnahmen bei pathologischem Screeningergebnis (Information der Eltern, Organisation von Wiederholungsuntersuchungen und / oder Veranlassung einer Behandlung).
Der weiterbehandelnde Arzt und die Laboratorien, die die speziellen Kontrolluntersuchungen zur Bestätigung der Diagnose durchführen, müssen bei jedem pathologischen Screeningergebnis die endgültigen Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen und die endgültige Diagnose an die Screeninglaboratorien rückmelden, da nur mit diesen Angaben die Effizienz des Screenings beurteilt werden kann, was aus Gründen der Qualitätssicherung zwingend notwendig ist. Die Screeninglaboratorien sind verantwortlich für die zeitgerechte Weitergabe des Befundes an die Einsender. Im Falle eines pathologischen Befundes muß das Screeningzentrum die Mitteilung des Befundes und den Namen der informierten, die

Behandlung des Kindes organisierenden Arztes dokumentieren. Die Leiter der Screeninglaboratorien sind für die unmittelbare Befundübermittlung verantwortlich.
Die Kommission empfiehlt, daß die regionalen Screeningzentren mit ärztlichen Beratern (Kinderendokrinologen, Stoffwechselspezialisten) aus korrespondierenden Behandlungszentren (in räumlicher Nähe zu den betroffenen Patienten) zusammenarbeiten, die die Übermittlung eines pathologischen Screeningbefundes mit einer fachspezifischen ärztlichen Beratung verbinden.

7. Struktur und Aufgaben der Screeninglaboratorien

Die regionale, flächendeckende Organisation des Neugeborenenscreenings vereinfacht die Zusammenarbeit zwischen Screeningzentren und Behandlungszentren. Die regionalen Screeningzentren müssen angeben können, wieviele Neugeborene mit welchem Ergebnis in ihrem Zuständigkeitsbereich gescreent und welche Diagnosen wie häufig gestellt wurden. Die Vollständigkeit des Neugeborenenscreenings kann nur mit diesen Angaben kontrolliert werden. Dies kann nur erreicht werden, wenn die Proben nicht gesplittet werden, sondern alle empfohlenen Screeninguntersuchungen in einem Screeningzentrum durchgeführt werden. Dieses Vorgehen ist auch aus Grünen der Probensicherheit dringend zu empfehlen. Die Screeningzentren haben die Pflicht, Maßnahmen zur Sicherung von organisatorischer und analytischer Qualität und Dokumentation durchzuführen. Hierzu gehören u. a. sachgerechte schriftliche Informationen der Einsender (z. B. Probeentnahme, Versand) und die Qualitätssicherung durch regelmäßige Teilnahme an externen Ringversuchen mit Zertifizierung (z. B. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, INSTAND). Die Kommission empfiehlt eine Erweiterung des Ringversuchsangebotes und schlägt vor, daß die Bundesärztekammer die Untersuchungen des Neugeborenenscreenings in die Liste der zertifikatspflichtigen Untersuchungen aufnimmt.
Im Hinblick auf die zunehmende Zahl von Frühentlassungen wird auch die Erfassung des genauen Screeningzeitpunktes, der Zahl der frühgescreenten Kinder (< 48 Lebensstunden) und der Zahl der Zweituntersuchungen immer wichtiger, um die Effektivität des Screenings beurteilen und fortentwickeln zu können.

8. Empfohlene Screening-Methoden

Die Kommission empfiehlt die Verwendung folgender Methoden für das Neugeborenenscreening:

Phenylketonurie

Zur Früherkennung der Phenylketonurie (PKU) sollen nur Methoden verwendet werden, die eine sichere Erfassung von erhöhten Phenylalaninwerten (> 2mg/dl) gewährleisten. Empfohlen werden quantitative Verfahren, deren analytische Sensitivität (definiert an Hand von Trockenblutproben, nicht Flüssigkeitstandards) bei < 2 mg/dl liegt. Eine IntraassayPräzision (CV) von < 10 % im unteren Entscheidungsbereich ist anzustreben. Das Entscheidungskriterium (cut-off) für interne und externe Kontrollen soll bei 2,5 - 3,0 mg/dl liegen. Die interne Kontrolle soll zusätzlich auch mit einer alternativen Methode durchgeführt werden.
Bakterielle Inhibitionsteste sind für den Einsatz im Frühscreening mangels Sensitivität nicht geeignet.

Galaktosämie

Das primäre Ziel des Galaktosämie-Screenings soll die sichere, möglichst frühzeitige Erkennung der klassischen Galaktosämie (Gal-1-PUT-Mangel) sein. Im Hinblick auf die

Frühentlassungen ist die Einführung von ernährungsunabhängigen Methoden zur Bestimmung der Enzymaktivität als Standardmethode dringend erforderlich (z. B. Beutler-Test). Pathologische Befunde zeigen sich durch Fehlen der Enzymaktivität. Zumindest bei früh gescreenten Neugeborenen (< 48 Lebensstunden) wird empfohlen, selektiv die Uridyltransferase zu messen. Bisher etablierte Screeningmethoden mit Bestimmung von Galaktose und/oder Galaktose-1-Phosphat sollen als ergänzende Verfahren immer zusätzlich durchgeführt werden (Erkennung von Galaktokinase- und Galaktoseepimerasemangel und ggf. von Gal-PUT-Varianten). Die große Mehrzahl der Fälle von klassischer Galaktosämie (aber nicht allte!) zeigen auch ohne die Zufuhr von Milch oder Laktose erhöhte "totale" Galaktose-Werte (= Galaktose + Galaktose-1-Phosphat). Testkarten, die höheren Temperaturen oder Feuchtigkeit ausgesetzt wurden, ergeben falsch pathologische Befunde bei der Bestimmung der Enzymaktivität.

Biotinidase

Zur Früherkennung des Biotinidasemangels wird eine kolorimetrische Bestimmung in Mikrotitierplatten empfohlen. Die Ergebnisse werden in Prozent des Tagesmittelwertes aller gemessenen angegeben. Befunde von 3/4 35% gelten als suspekt.
Fehlermöglichkeit:

- falsch-normale Befunde bei laufender Katecholamin-Infusion (bei kolorimetrischem Test)

Eine normale Biotinidaseaktivität schließt einen behandelbaren Holocarboxylase-Synthetase-Mangel nicht aus.

Hypothyreose

Zur Früherkennung der angeborenen Hypothyreose sollen immunologische Bestimmungsmethoden (immunoradiometrische, lumineszenz-immunometrische, enzymimmunometrische oder Assays) benutzt werden, die über eineausreichende Sensitivität für TSH von < 5 mE/ml verfügen. Als Entscheidungskriterium (cut-off) für die Anforderung von Kontrollen wird ein Wert von 15 - 20 mE/l Trockenblut angesehen. Die Variationskoeffizienten der Intra- und Interassyvariabiltät sollen im gesamten Meßbereich maximal bei 10 bis 15 % liegen. Adrenogenitales Syndrom (AGS). Für die Früherkennung des adrenogenitalen Syndroms eignen sich immunologische Meßverfahren zur Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons ohne vorherige Extraktion. Abhängig von der Spezifität der Antikörper des verwendeten Immunoassays ist die Rückrufgrenze für Reifgeborene bei Blutabnahme nach den ersten 48 Lebensstunden so festzulegen, daß eine Recallrate von etwa 0,1 % resultiert (99,9 Perzentile). Die Inter- und Intraassay-Variationskoeffizienten sollten kleiner als 10 % sein. Für Frühgeborene müssen außerdem Gestationsalter-abhängige Rückrufgrenzen, z. B. in Höhe der 97. Perzentile, eingesetzt werden. Damit wird Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden Rechnung getragen, die besonders bei Frühgeborenen in hohen Konzentrationen vorliegen können. Aus dem gleichen Grund können Nabelschnurblutproben und Trockenblutproben der ersten 48 Lebensstunden nicht für das AGS-Screening verwandt werden. Hoher maternaler Resthormongehalt führt dann zu falsch pathologischen Ergebnissen und erhöhter Recallrate.

9. Finanzierung

Das gegenwärtige System der Mischfinanzierung des Neugeborenenscreenings ist ungeeignet. Eine Mischfinanzierung und Abrechung der TSH-Bestimmungen über die kassenärtzlichen Vereinigungen oder über Krankenhausbudgets hat häufiges Probensplitting zur Folge. Probensplitting führt zu fehlender Probensicherheit und zu fehlender Kontrolle der Vollständigkeit des Screeningeffektes.[*1]

Das Neugeborenenscreening ist eine Vorsorgemaßnahme. Laut Sozialgesetzbuch V ist die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern eine Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherungen. Die Kommission empfiehlt die Einführung einer Pauschale, die alle Leistungen des Neugeborenenscreenings einschließlich aller notwendigen Kontrollen zur Diagnosesicherung abdeckt. Dazu sollen die gesetzlichen Krankenversicherungen Direktverträge mit den Screeninglaboratorien der Länder abschließen. Mit der Durchführung des Neugeborenen-Screenings sollen nur Screeningzentren beauftragt werden, die eine ausreichende Qualitätssicherung und Dokumentation vorweisen können. Darüberhinaus muß der organisatorische Aufwand der einsendenden Stellen, z. B. der Geburtskliniken, bei der Bemessung ihrer Budgets berücksichtigt werden.

Fußnote:
*1 - Im Jahr1992 wurde z. B. bei 809.114 Neugeborenen in der Bundesrepublik Deutschland das Screeningergebnis auf Phenylketonurie zu 97,0 %, auf Galaktosämie zu 96,4 %, auf Hyporhyreose jedoch nur zu 67,6 % erfaßt. 10.06.1997

10. Kontrolle und Entwicklung des Neugeborenenscreenings

Es wird die Bildung einer Nationalen Screeningkommission empfohlen, die sich aus Länderbeauftragten, Bundesbeauftragten und Experten zusammensetzt. Aufgaben dieser Kommission sind die ständige Überwachung und Fortentwicklung des Neugeborenenscreenings, die Entwicklung und Festlegung von Qualitätsstandards, die bundesweite Evaluierung der Ergebnisse, die Erarbeitung von Empfehlungen und die Information über das Neugeborenenscreening. Diese Nationale Screeningkommission soll einen jährlichen Gesundheitsbericht abgeben, der vor allem folgende Fragen beantworten muß:

- Erfassungsrate eines Geburtsjahrgangs
- wieviele Screeninguntersuchungen wurden auf welche Erkrankungen durchgeführt?
- wieviele pathologische Screeningergebnisse?
- wieviele falsch-pathologische Screeningergebnisse?
- wieviele bestätigte Diagnosen?

Münster, den 20.3.1997
Harms (Vorsitzender),
Grüters, Jorch (DÖGNPI), Machill, Muche, Przyrembel, Rauterberg, Roscher

Erarbeitet von der gemeinsamen, ständigen Konferenz für Neugeborenenscreening der Arbeitsgemeinschaften für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) und für Pädiatrische Endokrinologie (APE) der **Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin** in Zusammenarbeit mit der **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)**, der **Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS)**, der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)** und der **Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)**

Zurück zum Index Leitlinien der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin
Zurück zum Index Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe
Zurück zur Liste der Leitlinien
Zurück zur AWMF-Leitseite