publiziert bei:	AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr.	024/012	Klasse:	S2k

Leitlinie

der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE),
der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS),
dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ),
der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),
der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS),
der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM),
dem Deutschen Hebammenverband und
der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien

Nennstiel-Ratzel U., Genzel-Boroviczény O., Böhles H., Fusch C. , Grüters-Kieslich A. , Mohnike K., Rossi R., Ensenauer R., Odenwald B., Hoffmann G.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 1
1 Einleitung 4
2 Zielkrankheiten des Screenings 4
3 Aufklärung und Einwilligung 5
4 Sicherstellung der Prozessqualität 6
5 Durchführung der Untersuchungen 7
5.1 Durchführungsverantwortung 7
5.2 Zeitpunkt der Probennahme 7
5.2.1 Normalfall: Blutentnahme 36. bis 72. Lebensstunde 7
5.2.2 Sonderfall: Frühgeborene oder kranke Neugeborene 8
5.2.3 Sonderfälle: Blutentnahme vor der 36. Lebensstunde 8
5.3 Beschriftung der Testkarte 8
5.4 Blutentnahme 10
5.5 Probenversand 14
5.6 Befundmitteilung 14
5.6.1 Pathologische Befunde 15
6 Sonderfälle 17
6.1 Besonderheiten bei Therapie des Neugeborenen 17
6.2 Besonderheiten bei kranken Müttern 18
7 Qualitätssicherung des Neugeborenen-Screenings 18
8 Kurze Beschreibung der Zielkrankheiten des Neugeborenen-Screenings 19
8.1 Hypothyreose 19
8.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS) 20
8.3 Biotinidase-Mangel 22
8.4 Galaktosämie 23
8.5 Phenylketonurie (PKU) und milde Hyperphenylalaninämie (MHP) 24
8.6 Ahornsirupkrankheit (MSUD) 26
8.7 Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel 28
8.8 Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)/mTFP-Mangel 29
8.9 Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel 31
8.10 Carnitinzyklusdefekte 32

8.10.1 Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel 32
8.10.2 Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel 33
8.10.3 Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel 34
8.11 Glutarazidurie Typ I (GA 1) 35
8.12 Isovalerianazidurie (IVA) 36
9 Literatur 38
10 Konsensverfahren 39

1 Einleitung

Das Neugeborenen-Screening ist eine bevölkerungsmedizinische Präventionsmaßnahme, deren Ziel sowohl die vollständige und frühzeitige Erkennung als auch die qualitätsgesicherte Therapie aller Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Krankheiten ist. Da bei diesem Bevölkerungs-Screening die gesamte Population vorwiegend gesunder Neugeborener ohne das Vorliegen klinischer Symptome oder eines erhöhten Risikos auf bestimmte Erkrankungen untersucht wird, sind an die Prozessqualität im analytischen sowie prä- und postanalytischen Screeningablauf besonders hohe Anforderungen zu stellen. Auch muss ein effektives Screeningprogramm sicherstellen, dass alle in den Screeningprozess involvierten Berufsgruppen, die Eltern und die Bevölkerung über das Screening informiert sind.

In Deutschland wurde dieses Neugeborenen-Screening im Juli 2005 flächendeckend eingeführt. Geregelt sind die Grundzüge des Screeningverfahrens in den vom gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) gemäß § 26 SGB V beschlossenen Kinder-Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) in Anlage 2-4 [1]. Darüber hinaus unterliegt dieses Screening den Regelungen des am 01.02.2010 in Kraft getretenen Gendiagnostikgesetzes (GenDG [2]). In § 5 der Kinder-Richtlinie sind die Zielkrankheiten des Screenings abschließend definiert. Über eine Aufnahme weiterer Zielkrankheiten müssen der G-BA auf der Grundlage der jeweils aktuellen wissenschaftlichen Evidenz sowie die am Robert-Koch-Institut (RKI) angesiedelte Gendiagnostikkommission entscheiden.

Die Screeningproben dürfen nur in Laboratorien untersucht werden, die nach Absatz III §§11-15 der Kinder-Richtlinie zugelassen sind [1].

2 Zielkrankheiten des Screenings

Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird derzeit ausschließlich auf die nachfolgenden Zielkrankheiten gescreent:

1. Hypothyreose

2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)

3. Biotinidasemangel

4. Galaktosämie

5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)

6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)

7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel

8. Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel

9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel

10. Carnitinzyklusdefekte

a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I (CPT-I)-Mangel

b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II (CPT-II)-Mangel

c) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel

11. Glutarazidurie Typ I (GA I)

12. Isovalerianazidurie (IVA)

Die Untersuchung weiterer, hier nicht aufgeführter Krankheiten ist nicht Teil des Screenings. Daten zu solchen Krankheiten sind, soweit technisch ihre Erhebung nicht unterdrückt werden kann, unverzüglich zu vernichten. Deren Nutzung, Speicherung oder Weitergabe ist nicht zulässig (§ 5 Absatz 3 Kinder-Richtlinie) [1]. Das Screening auf zusätzliche Zielkrankheiten im Rahmen wissenschaftlicher Studien oder auf Basis besonderer Ländergesetze ist nicht Teil dieser Richtlinie.

3 Aufklärung und Einwilligung

Das Neugeborenen-Screening ist eine medizinische Maßnahme und unterliegt damit dem Prinzip der Freiwilligkeit der Teilnahme. Die Einwilligung der Eltern (Personensorgeberechtigten) als gesetzliche Vertreter des Kindes ist nach vorheriger Aufklärung durch eine verantwortliche ärztliche Person entsprechend den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (§§ 8, 9 GenDG) [2] erforderlich. Transparenz ist unabdingbar, um Vertrauen und die notwendige breite Akzeptanz bei Eltern und in der Öffentlichkeit zu schaffen. Im Vergleich zu dem für jeden einsichtigen hohen Nutzen gibt es keine plausiblen Gründe, das mit nur minimalem Risiko (Fersenpunktion) verbundene Screening abzulehnen. Informierte Eltern von Neugeborenen stimmen deshalb fast ausnahmslos dem Screening zu.

Die umfassende Aufklärung schließt eine Erläuterung des Screeningzieles (s. unter 1), des Screeningprozesses, des voraussichtlichen Nutzens, der möglichen Risiken sowie der Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses ein. Dabei sollten die Eltern auf die möglichen Ergebnisse des Screenings (tatsächlich positiv, tatsächlich negativ, falsch positiv und falsch negativ) vorbereitet werden. Sie sollten informiert werden, dass unauffällige Befunde ihnen nur auf Nachfrage mitgeteilt werden. Die Kinder-Richtlinie sieht in § 4 vor, dass die Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen vor der Durchführung des Screenings eingehend an Hand eines Informationsblattes (s. Anlage) durch den verantwortlichen Arzt aufzuklären sind. Dies soll der Regelfall sein. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Aufklärung durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist. Nach Rücksprache kann dies auch der Laborarzt des Screeninglaboratoriums sein. Die Inhalte der Aufklärung sowie die Einwilligung oder Ablehnung sind mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) sowie der Unterschrift der aufklärenden Person zu dokumentieren (informed consent). Die Einwilligung umfasst den Umfang der genetischen Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die ausgefüllten Einwilligungserklärungen sollten zu den Patientenakten genommen werden. Wichtig ist es, eine Ablehnung der Sreeninguntersuchung, auch der Frühabnahme, und die Aufklärung über mögliche Folgen gut zu dokumentieren.

Dem Labor muss vor der Analyse ein Nachweis über die Einwilligung vorliegen (§ 8 GenDG). Als Nachweis wird eine schriftliche oder elektronische Bestätigung der für das Screening verantwortlichen Person als ausreichend erachtet [3]. Ausreichend ist auch ein Kreuz in einem entsprechenden Feld

auf der Filterpapierkarte. Daneben bieten einige Laboratorien die Möglichkeit an, dass die für die Geburtshilfe bzw. Neonatologie verantwortliche ärztliche Person dem Labor einmalig eine schriftliche Erklärung zusendet, in der versichert wird, dass in allen Fällen, in denen eine Screeningkarte ins Labor eingesandt wird, eine schriftliche Einwilligung in der Klinik vorliegt.

Nach der Kinder-Richtlinie (§9(6)) ist die Ablehnung des Screenings oder der Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme auf leeren Filterpapierkarten zu dokumentieren und an das Screeninglabor zu senden. Einsender, Datum und Ablehnung müssen auf diesen Testkarten eingetragen werden, personenbezogene Daten nur mit Einwilligung der Eltern.

4 Sicherstellung der Prozessqualität

Zum Erlangen einer hohen Prozessqualität ist die Sicherstellung der Vollständigkeit der Untersuchungen auf Populationsbasis sowie das Tracking aller kontroll- und wiederholungsbedürftigen Befunde bis zum endgültigen Ausschluss der Zielkrankheiten bzw. der definitiven Diagnosestellung und Therapieeinleitung unabdingbar. Um dies sicher zu gewährleisten, ist die Einbindung eines Trackingzentrums notwendig. Derzeit sind Trackingzentren in Deutschland jedoch nicht flächendeckend vorhanden. Das bedeutet, dass die die Geburt verantwortlich leitende Person sicherstellen muss, dass:

- den Eltern aller Kinder (auch bei ambulanter Geburt und Hausgeburt) die Durchführung des Screenings angeboten, hierüber aufgeklärt und dieses dann durchgeführt wird
- der Rücklauf der Befunde kontrolliert wird,
- die Eltern über einen auffälligen Befund rasch und kompetent aufgeklärt werden.

Ist ein Trackingzentrum eingebunden, so müssen die Patientendaten vom Labor an das Screening- oder Trackingzentrum übermittelt werden, damit dieses die im Folgenden beschriebenen Aufgaben wahrnehmen kann. Auch hierüber muss aufgeklärt und eine entsprechende Einwilligung eingeholt werden.

Die Einbindung eines Trackingzentrums gewährleistet:

- Sicherstellung der Vollständigkeit:
  Die Daten (nicht Befunde) der gescreenten Kinder werden entweder mit den in einer Region geborenen Kindern abgeglichen oder die Geburtenbuchnummern werden auf Vollständigkeit geprüft. Eltern von nicht gescreenten Kindern werden über das Screening informiert, die Untersuchung wird ihnen nochmals angeboten. Es hat sich gezeigt, dass auf diese Weise in nicht wenigen Fällen der Verlust von Testkarten auf dem Weg ins Labor oder ein z.B. bei Verlegung des Kindes vergessenes Screening entdeckt werden kann. Dies erlaubt ein Nachholen des Screenings [4].
- Tracking der pathologischen und wiederholungsbedürftigen Befunde:
  Im Trackingzentrum wird überprüft, ob die angeforderten Kontroll- und Wiederholungsuntersuchungen zeitnah durchgeführt werden. Geschieht dies nicht, so werden der Einsender und soweit nötig die Eltern kontaktiert. Ohne dieses Tracking würden ca. 20% der angeforderten zweiten Untersuchungen nicht durchgeführt [5].

5 Durchführung der Untersuchungen

5.1 Durchführungsverantwortung

Die Verantwortung für die Durchführung des Screenings liegt bei dem Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat. Jeder die U2-Früherkennungsuntersuchung beim Neugeborenen durchführende Arzt hat sich bei der Untersuchung zu vergewissern, dass die Entnahme der Blutprobe für das erweiterte Neugeborenen-Screening im Untersuchungsheft des Kindes dokumentiert wurde. Ist das Screening nicht dokumentiert oder erfolgte die Erstabnahme vor vollendeten 36 Lebensstunden, so hat er das Screening bzw. dessen Wiederholung den Eltern anzubieten und ggf. durchzuführen [1].

Das Neugeborenen-Screening unterliegt nach § 3, Absatz 2c dem GenDG [2]. Damit gilt der Arztvorbehalt, das heißt die Verantwortung für die Durchführung des Screenings einschließlich der erforderlichen Aufklärung und Einwilligung muss beim Arzt bzw. der Ärztin bleiben. Wurde die Geburt durch eine Hebamme verantwortlich geleitet, so soll sie in gegenseitigem Einvernehmen einen verantwortlichen Arzt benennen. Hier besteht die Möglichkeit, dass die Aufklärung bereits vor der Geburt durch den dann für das Screening verantwortlichen Arzt erfolgt und die Eltern eine Bestätigung über die Aufklärung erhalten. Die Befunde erhält der aufklärende Arzt und mit Einwilligung der Eltern zusätzlich die Hebamme. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist. Die Ärzte der Screeninglaboratorien stehen an Werktagen für evtl. Rückfragen zur Verfügung. Hier wird auf Grund der Diskrepanz zum GenDG auf die Beschränkung auf Ausnahmefälle hingewiesen. Die zur Durchführung des Screenings erforderliche Blutentnahme kann nach allgemeinem Arztrecht auf die Hebamme bzw. das Pflegepersonal delegiert werden.

5.2 Zeitpunkt der Probennahme

5.2.1 Normalfall: Blutentnahme im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden

Oberstes Ziel des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien ist die frühest mögliche Erkennung betroffener Kinder, um diese umgehend einer Behandlung zuführen zu können.

Die Blutprobe für das Screening sollte im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden abgenommen werden, um auch frühzeitig auftretende Stoffwechsel- bzw. Elektrolytkrisen bei den betroffenen Kindern verhindern zu können. Darüber hinaus erleichtert die katabole Stoffwechsellage in diesem Zeitraum die Detektierbarkeit von β-Oxidationsstörungen der Fettsäuren und von Organoazidopathien; bei zu spätem Screening besteht bei vollständig kompensierter Stoffwechsellage die Gefahr falsch negativer Befunde [6, 7, 8].

5.2.2 Sonderfall: Frühgeborene

Bei Frühgeborenen vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen wird ebenfalls im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden Blut für das Screening abgenommen. In einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen muss ein abschließendes Zweit-Screening erfolgen. Dieses Zweit-Screening sollte erst 7 - 10 Tage nach dem Erstscreening durchgeführt werden.

5.2.3 Sonderfälle: Blutentnahme vor vollendeten 36 Lebensstunden

Einige der Zielkrankheiten können bereits frühzeitig zu einer lebensbedrohlichen Krise führen. Die meisten dieser Erkrankungen können schon wenige Stunden nach der Geburt erkannt werden, da schon früh erhöhte Metabolitenkonzentrationen im Blut gefunden werden können.

Daher soll in folgenden Situationen eine erste Screening-Blutprobe schon vor vollendeten 36 Lebensstunden entnommen werden, eine weitere dann im empfohlenen Zeitraum (Zweit-Screening).

- Ambulante Geburt bzw. Entlassung aus der Geburtsklinik vor dem Alter von 36 Lebensstunden
  Bei Entlassung aus der Klinik ist auch vor vollendeten 36 Lebensstunden eine Blutentnahme in den Kinder-Richtlinien vorgesehen. Ein Zweit-Screening ist dann nach vollendeten 36 und bis zu 72 Lebensstunden durchzuführen. Es ist hilfreich, wenn die entlassende Klinik die Notwendigkeit des Zweitscreenings im gelben Untersuchungsheft dokumentiert und eine Screeningkarte ins gelbe Kinderuntersuchungsheft legt. Sollte die Frühabnahme abgelehnt werden, so empfiehlt sich die Dokumentation von Aufklärung und Ablehnung in der Patientenakte. Den Eltern sollte eine Bestätigung über die erfolgte Aufklärung und eine leere Testkarte mitgegeben werden. Die Blutentnahme kann dann durch den weiter betreuenden Kinderarzt oder auch die Hebamme [9] erfolgen.
- Verlegung in eine andere Institution oder in ein andere Abteilung (z.B Intensivstation)
  Vor Verlegung in eine andere Institution/Abteilung sollte nach Möglichkeit (auch vor vollendeten 36 Lebensstunden) eine Blutentnahme erfolgen. Ein Zweit-Screening ist dann nach der vollendeten 36. und bis zur 72. Lebensstunde durchzuführen. Falls kein Screening abgenommen wurde, muss die Folgeinstitution/-abteilung darauf aufmerksam gemacht werden. Kliniken bzw. Abteilungen, die Neu- und Frühgeborene aufnehmen, müssen sich über das Vorhandensein oder Fehlen eines Screenings versichern.
- intensivmedizinische Maßnahmen, Medikamente
  Auf jeden Fall sollte ein erstes Screening vor Bluttransfusionen, Plasmagaben oder Medikamentengaben, insbesondere Dopamin und Steroide, erfolgen. Ein Kontroll-Screening ist dann nach Ende der Maßnahmen erforderlich, Details siehe in Kapitel 6.1

5.3 Beschriftung der Testkarte

Es sind ausschließlich die für das Programm vorgesehenen Testkarten (Kennzeichnung als Medizinprodukt nach IVD) zu verwenden (Abbildung 1). Die Testkarten müssen folgende Angaben vollständig enthalten [1].

- Erst- oder Folgekarte

- Name und Vorname des Kindes
- Geschlecht des Kindes
- Datum und Uhrzeit der Geburt
- Datum und Uhrzeit der Probenentnahme
- Geburtenbuch-Nummer
- Telefonnummern, unter denen die Eltern (Personensorgeberechtigten) zum Zeitpunkt der evtl. nötigen mündlichen Befundübermittlung zu erreichen sind
- Nachweis über die Einwilligung der Personensorgeberechtigten (Kreuz auf einem entsprechenden Feld genügt)
- Name des verantwortlichen Einsenders
- Adresse und Telefonnummer des Einsenders (Krankenhaus, einsendender Arzt, Hebamme)
- Kostenträger
- Angabe des Gestationsalters und des Geburtsgewichts
- Angaben zu parenteraler Ernährung
- Angaben zu Transfusion, Kortikosteroidgabe, Katecholamingabe
- Besonderheiten wie positive Familienanamnese
- evtl. Durchführung des Neugeborenen-Hörscreenings (sofern ein Feld vorhanden ist).

Die Angaben zum Neugeborenen, wie z.B. das Alter bei Probenahme (Geburts- und Abnahmedatum mit Uhrzeit angeben), Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht, sind für die richtige medizinische Bewertung einiger Parameter (z.B. beim 17-OHP-Screening) unbedingt erforderlich.

Auch Adresse und Telefonnummer eines Elternteils sind unbedingt mit anzugeben, damit die Eltern falls erforderlich schnell erreicht werden können. Einige der untersuchten Erkrankungen, z.B. klassische Galaktosämie, Organoazidopathien oder einige β-Oxidationsdefekte, können innerhalb von Stunden zu lebensbedrohlichen Situationen für das Neugeborene führen und bedürfen der sofortigen, notfallmäßigen medizinischen Intervention. Um diese Fälle so früh wie möglich erkennen zu können, bearbeitet das Screening-Labor die Proben an allen Tagen mit Posteingang d.h. an 6 Tagen in der Woche.

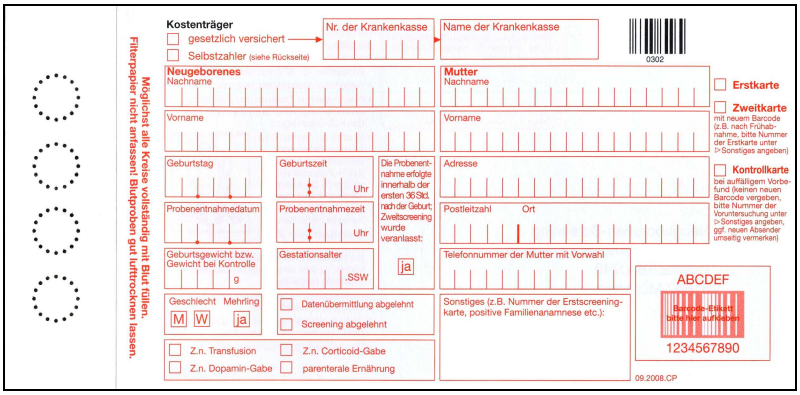
Eine eindeutig dem Kind zuzuordnende Nummer (z.B. Screening-ID) bzw. ein Barcodeaufkleber muss sowohl auf die Testkarte als auch nach der Blutentnahme in das Kinderuntersuchungsheft und in die Patientenakte, je nach Region auch in das Geburtenbuch eingeklebt werden.

Es ist darauf zu achten, dass im gelben Untersuchungsheft und in der Akte nur dann ein Screeningaufkleber angebracht ist, wenn die Blutentnahme erfolgt und die Testkarte an das Labor geschickt wurde. Ansonsten geht der weiterbehandelnde Kinderarzt fälschlicherweise von einem durchgeführten Screening aus. Wird ein Kind verlegt oder entlassen und der Aufkleber wurde versehentlich bereits in das gelbe Untersuchungsheft eingeklebt, obwohl das Blut noch nicht abgenommen wurde, so ist dies hier eindeutig kenntlich zu machen.

Der Einsender muss unbedingt auf der Testkarte erkennbar sein, je nach Labor z.B. durch Barcode oder Stempel des Einsenders.

Folgekarten nach Erstscreening vor 36 Lebensstunden oder vor 32 Schwangerschaftswochen sind entsprechend zu kennzeichnen (ankreuzen).

Abbildung 1: Beispiel für eine Testkarte



5.4 Blutentnahme

Die Qualität der Blutproben ist entscheidend für exakte Untersuchungsergebnisse. Um gleichbleibende Saugfähigkeit des Filterpapiers zu gewährleisten, müssen die Karten trocken gelagert und vor Verunreinigungen durch Alkohol, Wasser, Handlotionen, Puder etc. geschützt werden. Das Filterpapier darf nicht mit bloßen Fingern angefasst werden.

Im Regelfall wird Kapillarblut aus der Ferse auf das Filterpapier der Testkarte getropft (Abbildung 3). Venenblut kann ebenfalls verwendet werden. Hierbei sollte es sich jedoch nicht um Blut aus venösen Zugängen handeln, weil Infusionsreste die Ergebnisse verfälschen können. Auf keinen Fall darf EDTA-Blut verwendet werden, denn der Zusatz von EDTA kann zu falsch positiven Befunden des AGS-Screenings oder zu falsch negativen Befunden des Hypothyreose-Screenings führen.[10]

Beim Betropfen der Testkarte sollte auf folgende Punkte geachtet werden:

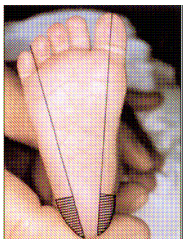
- Es sollten möglichst alle Kreise von einer Seite betropft werden. Auch Stellen außerhalb der markierten Kreise können verwendet werden. Die Entnahme muss rasch erfolgen. Mit zunehmender Dauer werden gerinnungsaktive Substanzen freigesetzt, die die Tropfenbildung hemmen.
- Auf keinen Fall darf ein angetrockneter Blutfleck mehrfach oder derselbe Kreis von Vorder- und Rückseite betropft werden. Es muss darauf geachtet werden, dass das Filterpapier vollständig durch den von einer Seite aufgetragenen Blutstropfen durchtränkt ist.
- Das Filterpapier sollte nicht gegen die Punktionsstelle gedrückt werden, die Ferse nicht „melken“ oder quetschen (Gefahr einer Verdünnung der Blutstropfen durch Gewebsflüssigkeit).
- Wird venöses Blut verwendet, sollte dieses frei auf die Testkarte aufgetropft werden.

Abbildung 2 z. B: Trocknung auf Schubladeneinsatz

- Die betropften Karten sollten mindestens zwei (besser 3-4) Stunden an der Luft getrocknet werden (keine künstlichen Wärmequellen wie Lampen, Föhn, Inkubatoren etc. verwenden). Es ist unbedingt darauf zu achten, dass die Proben vor dem Versand gut durchgetrocknet sind. Die Karten sollten beim Trocknen nirgends aufliegen (Tischkante, Nierenschale). Wärme, Feuchtigkeit, Desinfektionsmittel, Cremes etc. können die Testsubstanzen zerstören bzw. zu falsch positiven Analyseergebnissen führen. Die Karten müssen vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden und dürfen nicht in unmittelbarer Nähe der Zimmerheizung oder dort liegen, wo beispielsweise Desinfektionsmittel versprüht werden (Wickeltisch etc.). Das Filterpapier darf an den Stellen, die mit Blut betropft werden, und deren Umgebung weder vor noch nach der Probenahme mit bloßen Fingern angefasst werden. Die Hygienevorschriften sind zu beachten (z.B. betropfte Karten nicht auf dem Schreibtisch trocknen oder lagern) (Beispiel Abb.2).

Die Probenqualität wird sofort nach Probeneingang kontrolliert. Unbefriedigende Qualität der Blutproben kann zu falschen Testergebnissen führen. Die Untersuchung solcher Proben kann deshalb abgelehnt werden. Bei erkennbaren Qualitätsmängeln, die kein verlässliches Untersuchungsergebnis erlauben, wird der Einsender sofort über die Notwendigkeit einer erneuten Blutentnahme benachrichtigt. In Tabelle 1 sind typische Fehler bei der Testkartenbeschickung zusammengestellt.

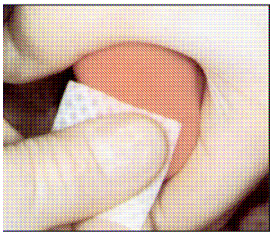
Abbildung 3: Blutentnahme durch Fersenpunktion



Handschuhe **anziehen.**

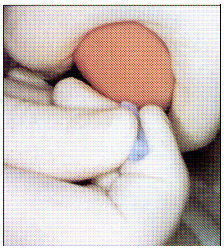
Punktionsstelle auswählen**. Die Punktion erfolgt in der Regel am äußeren oder inneren Fersenrand der Fußsohle. In der Sohlenmitte besteht erhöhte Gefahr einer Verletzung des Fersenbeinknochens. Die Lanzette muss im schraffierter Bereich senkrecht eingestochen werden, um das Fersenbein nicht zu verletzen.**

Ferse mit einer Hand fixieren. **Durch Fixierung zwischen Daumen und Zeigefinger (Mittel-, Ring- und Kleinfinger über den Fußrücken legen) kann der Druck im Fersenbereich kontrolliert werden.**

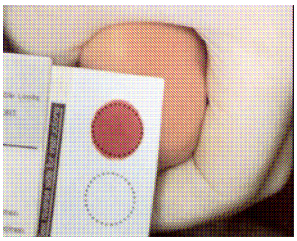


Desinfizieren. **Die Desinfektion erfolgt mit 70 prozentigem Isopropanol bzw. einem entsprechenden Hautantiseptikum z.B. auf Basis von Octenidinhydrochlorid/Phenoxyethanol. Überschüssiges Antiseptikum wird mit einem sterilen Tupfer weggewischt Die Haut muss bei der Blutentnahme trocken sein.**

Bei sehr unreifen Frühgeborenen können alkohol-basierte Hautdesinfektionsmittel in den ersten 7-10 Lebenstagen zu lokalen Verätzungen führen.
Händedesinfektionsmittel dürfen nicht verwendet werden dürfen (pflegende Substanzen stören die Analyse).

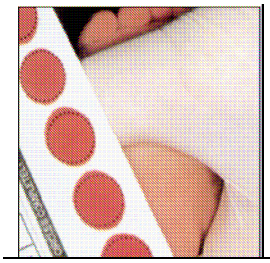


Einstich **mit einer sterilen Stechhilfe. Die Spitze sollte nicht länger als 2,4 mm sein (bei Frühgeborenen kürzere Spitzen). Die Stechhilfe wird unter leichtem Druck zügig in die Haut am Fußsohlenrand eingestochen.**



Ersten Blutstropfen abwischen **(mit trockenem, sterilem Tupfer). Er enthält unter Umständen Gewebsflüssigkeit und ist für die Laboruntersuchung nicht geeignet.**

Mit nachfolgenden Tropfen Kreise der Testkarte vollständig ausfüllen. **Die Blutstropfen werden in einem Schritt durch leichte Berührung von *einer* Seite der Testkarte so aufgetragen, dass *Vorder- und Rückseite* der Kreise vollständig und gleichmäßig *durchtränkt* sind**



Möglichst alle, jedoch mindestens drei Kreise sollten befüllt werden. Es können auch Stellen außerhalb der markierten Kreise verwendet werden

Abbildungen aus www.gelifesciences.com/whatman

Tabelle 1: Typische Fehler für Qualitätsmängel

Qualitätsmangel	Mögliche Ursachen
Zu wenig Material	• Weniger als drei Kreise ausgefüllt • Kreise nicht vollständig ausgefüllt • Kreise nicht vollständig durchtränkt (Blut nur auf der Vorderseite, auf der Rückseite wenig oder gar nichts)
Mechanisch beschädigte Blutflecken	• Blut unsachgemäß mit Kapillare oder Kanüle aufgetragen, dabei Filterpapier angekratzt, durchstochen oder eingerissen
Nasse Blutflecken	• Probe vor Versand nicht ausreichend getrocknet
„Ausgelaugte“, hell verfärbte, mit „Serumringen“ umgebene oder verunreinigte Blutflecken	• Bei Desinfektion der Entnahmestelle Alkohol nicht genügend abgewischt • Blutentnahmestelle gequetscht oder „gemolken“ • Probe falsch getrocknet • Filterpapier wurde vor oder nach der Probenahme mit den Fingern angefasst oder hatte Kontakt mit Alkohol, Wasser, Handlotion etc.
Zu viel Probenmaterial, „gelackte“ Blutflecken	• Mehrere Blutstropfen übereinander aufgetragen • Kreise von Vorder- und Rückseite befüllt
Dunkle Blutflecken, nicht eluierbar	• Probe falsch getrocknet, hitzeexponiert • Alte, vergessene Proben (> 2 Wochen)

	Richtig:	Feld vollständig durchtränkt
	Falsch:	„ausgelaugte“ Probe (falsch getrocknet oder verdünnt mit Alkohol, Wasser etc.)
	Falsch:	mehrfach an gleicher Stelle betropfte Probe
	Falsch:	zu wenig Material

5.5 Probenversand

Die Testkarten müssen vor dem Verpacken gut durchgetrocknet sein. Wenn mehrere Karten in einem Umschlag verschickt werden, sind diese immer alternierend zu legen (nicht Blutflecken auf Blutflecken). Die Umschläge müssen noch am Tag der Probenentnahme abgeschickt werden. Sie sollten in einen Briefkasten gesteckt werden, der noch am selben Tag entleert wird. Besonders wichtig ist dies am Wochenende. Zeitverzögerungen beim Probenversand, z.B. durch Sammeln von Proben über mehrere Tage hinweg oder durch Umwege über Verwaltungen (Hauspost), sind unbedingt zu vermeiden.

Die Testkarten sollten weder einzeln noch gesammelt in Plastiktüten gelagert oder transportiert werden. In diesen kann sich eine feuchte Atmosphäre ausbilden (z.B. durch Kondenswasser), die das Probenmaterial schädigt.

Sommerliche Temperaturen können sich nachteilig auf die Stabilität insbesondere von Enzymen (GALT, Biotinidase) auswirken. Fehlbestimmungen durch Kälteeinfluss beim Transport in Wintermonaten sind dagegen nicht zu erwarten.

Die Filterpapierkarte ist an ein zur Durchführung der notwendigen Laborleistungen nach § 11 der Kinder-Richtlinie berechtigtes Labor zu senden.

5.6 Befundmitteilung

Wenn der Befund des Screenings den Verdacht auf das Vorliegen einer Zielkrankheit ergibt, wird die verantwortliche ärztliche Person umgehend informiert. Diese muss dafür sorgen, dass dem Labor eine Telefonnummer vorliegt, unter der sie bei einem pathologischen Screeningbefund erreichbar ist.

Nach § 11 des GenDG [2] darf das Ergebnis der Untersuchung nur den Eltern (Personensorge-berechtigten) und nur durch die verantwortliche ärztliche Person, die die Aufklärung vorgenommen hat, mitgeteilt werden. Das Labor darf den Befund nur dieser verantwortlichen ärztlichen Person mitteilen. Ist diese nicht erreichbar und der Befund erfordert umgehend eine Kontrolluntersuchung oder weitergehende Diagnostik bzw. Therapieeinleitung, teilt der Laborarzt den Eltern (Personensorgeberechtigten) den Befund direkt mit (§10 Abs.4 der Richtlinie). Zusätzlich hat die Gendiagnostikkommission in einer Mitteilung klar gestellt, dass in Notfällen das Labor das Untersuchungsergebnis weiteren Ärzten mitteilen darf, um eine medizinisch erforderliche Maßnahme zu ermöglichen, wenn eine rechtzeitige Mitteilung an die Auftrag gebenden Ärzte nicht gewährleistet werden kann. Diese dürfen den Eltern den Befund mitteilen (Vertretungsregelung, diensthabender Arzt) (Veröffentlichung ggf. unter http://www.rki.de/cln_178/nn_1967698/DE/Content/Institut/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO__Mitteilungen__05.html). Wird das Screening ausnahmsweise durch die Hebamme durchgeführt, hat der Laborarzt die Eltern über das pathologische Ergebnis zu informieren (analog §10 Abs.4 der Richtlinie).

Unauffällige Screeningbefunde werden der verantwortlichen ärztlichen Person schriftlich übermittelt. Die Eltern erhalten den Befund nur auf Nachfrage von dieser. Es muss kontrolliert werden, ob zu jeder für das Screening abgenommenen Blutprobe auch ein Befund beim Einsender eingeht (Befundrücklaufkontrolle).

Über dieses Procedere sollten die Eltern bereits im Rahmen der Aufklärung informiert werden.

Im Neugeborenen-Screening kann lediglich ein Erkrankungsverdacht gestellt werden, der weiter abgeklärt werden muss. Wie bei jeder Laboruntersuchung sind sowohl falsch negative als auch falsch positive Ergebnisse möglich.

Ein unauffälliger Befund schließt das Vorliegen von seltenen Sonderformen oder sich spät manifestierenden Varianten der gescreenten Erkrankungen nicht aus. Das Neugeborenen-Screening kann im Einzelfall eine gezielte Diagnostik nicht ersetzen.

5.6.1 Pathologische Befunde

Die derzeit im Neugeborenen-Screening eingesetzten Methoden erlauben per se noch keine Diagnosestellung, sondern nur einen Krankheitsverdacht, der rasch abgeklärt werden muss.

Unter 100 Kindern mit auffälligem Befund sind 9 erkrankte Kinder zu erwarten (positiver Vorhersagewert - PPV) [11.]. Dies variiert allerdings für die einzelnen Krankheiten erheblich (2% - 58% - PPV für die einzelnen Zielkrankheiten s. Kapitel 8). In vielen Fällen handelt es sich um ein eindeutig pathologisches Ergebnis, das das Vorliegen einer Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit anzeigt. Die Ergebnisse werden unverzüglich der verantwortlichen ärztlichen Person mitgeteilt. Diese informiert umgehend die Eltern. Dabei sollte durch eine kompetente Information eine unnötige Beunruhigung vermieden, gleichzeitig aber auf eine rasche Kontrolluntersuchung hingewirkt werden. Der Befund enthält Empfehlungen für die zu ergreifenden Maßnahmen, entweder möglichst zeitnah eine Blutabnahme für das erforderliche Kontrollscreening bzw. - wenn erforderlich - die Vorstellung bei einem Stoffwechselspezialisten oder pädiatrischen Endokrinologen zu veranlassen. Namen und Telefonnummern der nächst gelegenen endokrinologischen oder Stoffwechselzentren werden mitgeteilt. Die notwendige Basisinformation zu den einzelnen Erkrankungen finden sich in Kapitel 8 dieser Leitlinie und den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS) auf der AWMF-Homepage (027-017, 027-018, 027-047).

Zum anderen kann ein grenzwertiges oder, bedingt durch die normale biologische Variabilität der untersuchten Parameter, nur vorübergehend auffälliges Ergebnis vorliegen, bei dem aber das Vorliegen einer Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. In diesen Fällen wird zunächst eine Kontrolluntersuchung zur Klärung des auffälligen Befundes angefordert.

Häufige „Störfaktoren“ und deren mögliche Auswirkungen auf das Neugeborenen-Screening sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Störfaktoren für das Neugeborenen-Screening

Zielkrankheit	*Mögliche Ursachen für* ***falsch positive Befunde***	*Mögliche Ursachen für* ***falsch negative Befunde***
Hypothyreose	BE < 36 Lebensstunden, Jodkontakt des Kindes (Desinfektion, Kontrastmittel, Medikamente), Thyreostatika (Mutter)	Frühgeburt < 32 SSW, Intensivtherapie/Operationen, Blut- oder Plasmaprodukte, Dopamin, Steroide, EDTA-Blut Trisomie 21 [12] - hier sollte zusätzlich FT4 im Serum bestimmt werden
AGS (Adrenogenitales Syndrom)	BE < 36 Lebensstunden, Stress, Frühgeburt, EDTA-Blut	Steroidtherapie der Mutter oder des Kindes, Blut- oder Plasmaprodukte
Biotinidase-Mangel	Hitze-Einwirkung auf die Probe, Frühgeburt, Ikterus	Blut- oder Plasmaprodukte
Galaktosämie	*Enzym GALT:* Hitze-Einwirkung auf die Probe, G-6-PDH-Mangel (selten) [13]	*Enzym GALT:* Bluttransfusion (Erythrozyten)
	Gesamtgalaktose: Leberbypass (offener D.venosus arantii)	*Gesamtgalaktose:* Laktosefreie Ernährung bzw. noch keine ausreichende Milchzufuhr
PKU (Phenylketonurie)	Parenterale Ernährung mit Aminosäuren, Leberschaden, maternale PKU	BE < 36 Lebensstunden
MSUD (Ahornsirupkrankheit)	Parenterale Ernährung mit Aminosäuren, Hydroxyprolinerhöhung	BE < 36 Lebensstunden
MCAD-Mangel		BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage
LCHAD-Mangel **VLCAD-Mangel** **CPT-I-Mangel** **CPT-II-Mangel** **CACT-Mangel**		BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage

BE: Blutentnahme SSW: Schwangerschaftswoche

6 Sonderfälle

6.1 Besonderheiten bei Therapie des Neugeborenen

Nach Möglichkeit sollte, unabhängig vom Lebensalter, eine Probe für das Screening stets **vor** Transfusion oder Medikamentengabe (Kortikosteroide, Katecholamine) abgenommen werden.

Wurde die Screening-Blutprobe aber unter dem Einfluss dieser Maßnahmen abgenommen, müssen die Medikamente unbedingt auf der Screeningkarte vermerkt werden, da sie zu falsch positiven oder falsch negativen Befunden führen können. **Ein Kontroll-Screening wird dann generell 5 Tage nach Ende der Maßnahme empfohlen**. Sind die Medikamente abgesetzt, werden sie auf der Kontrollkarte nicht mehr angegeben.

<u>Bluttransfusion, Gabe von Erythrozyten-Konzentraten oder Plasma</u>

Während einer Behandlung mit Blut- oder Plasmaprodukten können alle gescreenten Parameter verfälscht sein.

Ein Kontroll-Screening sollte **5 Tage** nach Ende der Maßnahme erfolgen.

Wurde vor der Transfusion kein Screening-Blut abgenommen, so ist zum Ausschluss einer Galaktosämie in Abhängigkeit von der Ernährungssituation die zusätzliche Bestimmung der Gesamtgalaktose oder eine spätere Kontrolle erforderlich.

<u>Kortikosteroidtherapie</u>

Unter Kortikosteroidtherapie kann das Screening auf AGS falsch negative Befunde ergeben.

Ein Kontroll-Screening sollte **5 Tage** nach Ende der Therapie erfolgen.

<u>Katecholamintherapie</u>

Unter Katecholamintherapie kann das Screening auf Hypothyreose falsch negative Befunde ergeben.

Ein Kontroll-Screening sollte **5 Tage** nach Ende der Therapie erfolgen.

Besonderheiten bei kranken Müttern

In Tabelle 3 sind mütterliche Einflüsse auf den Screeningbefund dargestellt. Liegt bei der Mutter einer der genannten Faktoren vor, so soll dies auf der Testkarte vermerkt werden.

Tabelle 3: Einfluss mütterlicher Erkrankungen oder Therapie auf den Screeningbefund

Mütterliche Bedingungen	**Betroffener Parameter des Screenings**	**Folge**
Mit Thyreostatika behandelte mütterliche Hyperthyreose	Erhöhtes TSH Niedriges T4	Transiente Hypothyreose
substituierte Hypothyreose	Keine	Keine
Steroidtherapie (auch für die Lungenreife)	Niedriges oder möglicherweise falsch normales 17-OHP	Supprimierte kindliche NNR-Funktion; evtl. falsch negativer Befund
AGS	Erhöhtes 17-OHP	evtl. falsch positiver Befund
Maternale PKU oder HPA unbehandelt	Erhöhtes Phe, Ratio Phe/Tyr normal	evtl. falsch positiver Befund bei sehr früher BE

BE: Blutentnahme SSW: Schwangerschaftswochen

*Bei der pränatalen Verwendung von plazentagängigen Steroiden muss von einem Effekt auf den Fetus ausgegangen werden, da die verwendeten Substanzen (Betamethason und Dexamethason) nicht durch die plazentare 11-ß-Hydroxylase inaktiviert werden. Da es einen nachweisbaren Effekt auf den Fetus (Lungenreife) gibt, ist auch beim Feten von pharmakologisch wirksamen Medikamenten-Spiegeln auszugehen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Effekt zu insgesamt niedrigeren 17-OHP-Spiegeln im Trockenblut führt und damit theoretisch auch zu falsch-negativen Fällen führen kann [14, 15]. Unklar bleibt, ob oder in wie weit der Effekt durch wiederholte Steroidgabe beeinflusst wird [16]. Die Dauer des Effekts ist unklar und nicht systematisch untersucht – bei der Gabe von Dexamethason an Frühgeborene wird die HPA-Achse über 14 Tage supprimiert und bis zu 21 Tage beeinflusst – die Daten zu längeren Beobachtungszeiträumen sind unklar [17, 18].

7 Qualitätssicherung des Neugeborenen-Screenings

Die Laborleistungen für das Neugeborenen-Screening dürfen nur in Laboratorien erbracht werden, denen die Genehmigung der zuständigen KV nach § 11 der Kinder-Richtlinie vorliegt. Details für die Qualitätssicherung im Labor sind in den §§ 11-14 der Kinder-Richtlinie geregelt.

Die Laboratorien sind für die optimale Einstellung der Sensitivität und Spezifität der Analyseverfahren, insbesondere die Anpassung der Cut-offs auf die Rückmeldung der die endgültige Konfirmations-Diagnostik durchführenden Ärzte und Einrichtungen angewiesen. Daher sollten für jedes Kind, bei dem ein auffälliger Screeningbefund abgeklärt werden muss, Arztbriefe bzw. Befunde der Konfirmationsdiagnostik an die Laboratorien gesandt werden.

8 Kurze Beschreibung der Zielkrankheiten

Hier handelt es sich nur um eine kurze Beschreibung der Zielkrankheiten (nach Wendel/ Lindner/ Bettendorf 2009 [19] und dem Screening-Handbuch 2002 [20]). Weitere Informationen finden sich in eigenen AWMF Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS).
http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-017.html

http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-018.html

http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-047.html

Die im Folgenden angegebenen Prävalenzen und positiv prädiktiven Werte (PPV) wurden auf Basis von 4 Mio. in Deutschland 2004 bis 2009 geborenen Kinder berechnet [11].

Jegliche Diagnostik, die über die Wiederholung der Untersuchung aus einer 2. Trockenblutkarte hinausgeht, sollte von einem Stoffwechsel- bzw. endokrinologischen Zentrum veranlasst und bewertet werden, das die weitere Betreuung des Patienten übernimmt! Nach Vorliegen eines abschließenden Ergebnisses soll den Eltern eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.

8.1 Hypothyreose

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der angeborenen primären Hypothyreose. Diese geht mit einer erhöhten TSH-Konzentration im Blut einher. Die häufigste Ursache (80-90%) ist eine Entwicklungsstörung der Schilddrüse, viel seltener (10-20 %) liegt eine Störung der Hormonsynthese vor.

Prävalenz: 1 : 3.600 Neugeborene.

Symptomatik

In der Regel sind die Kinder in den ersten Lebenstagen asymptomatisch. Symptome entwickeln sich in den ersten Lebenswochen. Diese sind Ikterus prolongatus, muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche, Nabelhernie, Makroglossie und Myxödem. Die Fontanellen bleiben weit offen und das Skelettalter ist retardiert (fehlende Ossifikationskerne in Knie und Sprunggelenk). Ohne Behandlung ist die typische Symptomatik der Hypothyreose im Alter von 3-6 Monaten mit schwerwiegender geistiger und körperlicher Entwicklungsverzögerung, Wachstumsstillstand, Muskelhypotonie, trockener Haut, großer Zunge, heiserer Stimme, Nabelhernie, Obstipation und Bradykardie nicht zu übersehen.

Positiver Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentration von TSH. Bei einem erhöhten TSH-Wert im Screening liegt in 30% der Fälle eine primäre kongenitale Hypothyreose vor.

Falsch positiver Befund: TSH ist in Proben, die in den ersten 24 Lebensstunden entnommen wurden, durch den Geburtsstress oft erhöht. Nach Jodkontamination sind transiente Hypothyreosen möglich.

Falsch negative Befunde können bei Frühgeborenen und bei schwerkranken Neugeborenen, insbesondere während Dopamin- oder Kortikosteroidtherapie sowie Kindern mit Down-Syndrom vorkommen. Die sekundäre (zentrale) Hypothyreose kann im TSH-Screening nicht entdeckt werden.

Maßnahmen

Eine klinische Notfallsituation besteht nicht und eine stationäre Behandlung ist in der Regel nicht indiziert! Eine sofortige Abklärung ist am nächsten Werktag erforderlich.

Je nach Höhe der TSH-Konzentration sollte spätestens am nächsten Werktag die Untersuchung aus Trockenblut wiederholt oder die Probenentnahme für eine Messung der Schilddrüsenhormone veranlasst werden.

Die Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht sollte bei einem Pädiater mit Schwerpunkt pädiatrische Endokrinologie bzw. in einem entsprechenden Zentrum erfolgen

- Messung Schilddrüsenhorme - TSH, fT4 bzw. T4 im Serum
- Bei einer TSH-Konzentration im Trockenblut (Screeningkarte) von > 50 mU/L bei Reifgeborenen sollte sofort nach Entnahme der Serumproben zur Konfirmationsdiagnostik mit der Behandlung mit L-Thyroxin in einer Anfangsdosis von 50 µg/Tag bei reifen eutrophen Neugeborenen (10-15 µg/kg x d) begonnen werden.
- Sonographie der Schilddrüse.
- Bei einer TSH-Konzentration von < 50 mU/L können die Ergebnisse der Kontrolluntersuchung abgewartet werden.

Prognose

Entscheidend für die Prognose ist der möglichst frühzeitige Therapiebeginn. Bei rechtzeitigem Beginn der Hormonbehandlung in den ersten beiden Lebenswochen ist in der Regel mit einer normalen motorischen und geistigen Entwicklung zu rechnen.

http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-017html

8.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des klassischen AGS durch einen genetisch bedingten 21-Hydroxylasemangel. Folge des Defektes ist eine Nebennierenrinden-dysfunktion mit blockierter Cortisol-, teilweise auch mit blockierter Aldosteron-Biosynthese und gesteigerter Androgenbildung. Vor dem Enzymblock akkumuliert 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), welches beim Neugeborenen-Screening im Trockenblut bestimmt wird. Das nicht-klassische AGS und seltenere Enzymstörungen werden im Screening nicht sicher erkannt.

Prävalenz: 1 : 12.900 Neugeborene.

Symptomatik

Beim klassischen AGS hat die vermehrte Androgenbildung bei Mädchen bereits in utero eine Virilisierung des äußeren Genitales herbeigeführt (alle Praderstadien)!

Beim Klassischen AGS mit Salzverlust ist die Cortisol- und Aldosteron-Biosynthese gestört. Infolge des Aldosteronmangels entwickeln die Neugeborenen mitunter schon im Alter von einer Woche ein „Salzverlustsyndrom“. Die Kinder zeigen Gedeihstörung, Trinkschwäche, Erbrechen, Gewichtsverlust, Blutdruckerniedrigung, Apathie bis hin zum Schock. Es besteht eine typische Elektrolytentgleisung mit erhöhter Kalium- und verminderter Natrium- und Chloridkonzentration im Plasma. Außerdem besteht eine metabolische Azidose.

Beim klassischen AGS, einfach virilisierend (ohne Salzverlust) ist nur die Cortisol-Biosynthese gestört. Eine Salzverlustkrise tritt nicht auf.

Der Cortisolmangel bei den unterschiedlichen Formen des AGS kann zu einer Addison-Krise führen. Die Virilisierung des äußeren Genitales schreitet nach der Geburt voran.

Befund aus dem Screeninglabor

Deutlich bis stark erhöhte Spiegel für 17-OHP.

Zu beachten ist, dass Frühgeborene und Neugeborene mit perinatalem Stress (erster Lebenstag, krankes Neugeborenes) deutlich höhere 17-OHP-Spiegel aufweisen als gesunde Reifgeborene.

Maßnahmen

Klinische Untersuchung und Blutentnahme müssen sofort nach Mitteilung eines hochgradig auffälligen Befundes, möglichst durch einen pädiatrischen Endokrinologen, erfolgen!

Das Screeninglabor wird je nach Ausprägung der 17-OHP-Erhöhung Empfehlungen zur weiteren Diagnostik und zum weiteren Vorgehen geben.

- Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut bei leicht erhöhten Werten
- Sofortige Klinikeinweisung bei deutlich erhöhten Werten, nach Möglichkeit in eine Klinik mit einem Schwerpunkt für pädiatrische Endokrinologie
- Überprüfung von Elektrolyten, Blutzucker und Säure-Basen-Status
- Bestimmung von 17-OHP im Serum und der Plasmareninaktivität
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Bestimmung der Hormonprofile in Blut / Trockenblut und/oder Urin
- Mutationsanalytik im CYP21 A2-Gen
- Bei Erhärtung des Verdachts eines AGS: Beginn der Behandlung mit Hydrocortison und 9α-Fluorcortisol, evtl. zusätzliche Kochsalzgabe.

In Stresssituationen wie Operationen oder hochfieberhaften Infekten ist die Tagesdosis des Hydrocortisons zu erhöhen. Bei anhaltendem Erbrechen muss die Therapie intravenös erfolgen (stationär). Den Patienten muss ein Notfallausweis mit diesen Informationen ausgestellt werden.

Die Möglichkeit einer operativen Korrektur des äußeren Genitales bei Mädchen soll den Eltern mitgeteilt werden. Die umfangreichen ethischen und funktionellen Fragen bezüglich einer operativen Korrektur des äußeren Genitales bei Mädchen mit AGS sprengen den Rahmen dieser Leitlinie. Diese

Beratungen sollten individuell erfolgen und Zentren mit entsprechenden pädiatrisch-endokrinologischen und auch operativen Erfahrungen vorbehalten sein.

Prognose

Die Prognose des AGS ist bei frühzeitigem Therapiebeginn gut. Betroffene Kinder entwickeln sich bei bedarfsgerechter Hormonersatztherapie in der Regel normal.

http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-047.html

Weitere Informationen zur Konfirmationsdiagnostik der folgenden Krankheiten finden sich in der Leitlinie: Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenen-Screening der APS http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-021.html

8.3 Biotinidase-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten Biotinidase-Mangels. Biotin ist ein Vitamin, das als Kofaktor verschiedener Enzyme im Abbau organischer Säuren wirkt. Beim genetisch bedingten Defekt der Biotinidase, welche für die Rückgewinnung von Biotin erforderlich ist, kommt es in den ersten Wochen und Monaten nach der Geburt zu einer zunehmenden Biotinverarmung des Organismus. In Abhängigkeit von der Menge an Biotin in der Nahrung manifestiert sich der Stoffwechseldefekt mit einer neurologischen und dermatologischen Symptomatik.

Prävalenz: 1 : 23.000 Neugeborene (schwere Formen und Varianten).

Symptomatik

Bei einem sehr schweren Biotinidase-Mangel (Enzym-Restaktivität < 1%) entwickeln Säuglinge meist etwa ab dem 2. Lebensmonat erythematöse Hautveränderungen, muskuläre Hypotonie, Enzephalopathie und biochemische Auffälligkeiten (Ketoazidose, Hyperlaktatämie, typisches Profil der organischen Säuren im Urin). Es wurden allerdings auch 2 Patienten mit früher Symptomatik bereits im Alter von 2 und 3 Wochen beschrieben [21]. Schon bei einer Biotinidase-Restaktivität von > 1% kann diese frühe Symptomatik ausbleiben, und Kinder mit einem partiellen Biotinidasemangel (Restaktivität 10-30%) bleiben zumindest im ersten Lebensjahr symptomfrei.

Befund aus dem Screeninglabor

Verminderte Biotinidase-Aktivität. Die Angabe erfolgt meist in Prozent der mittleren Enzymaktivität (% der Norm). Bei 0-10% Restaktivität besteht der Verdacht auf einen schweren Biotinidase-Mangel, bei 10-30% Restaktivität besteht der Verdacht auf einen partiellen Biotinidase-Mangel.

Maßnahmen

Eine klinische Notfallsituation besteht nicht und eine stationäre Behandlung ist nicht indiziert! Vorstellung des Kindes <u>am nächsten Werktag</u> in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum.

Das Screeninglabor wird je nach Einschränkung der Biotinidase-Aktivität Empfehlungen zur weiteren Diagnostik geben.

- Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut oder

- prompte Abklärung durch ein pädiatrisches Stoffwechselzentrum
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht durch Quantifizierung der Biotinidase-Aktivität in Plasma oder Serum.
- Behandlung mit 5-10 mg Biotin pro Tag per os.

Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung haben Kinder mit Biotinidase-Mangel eine ausgezeichnete Prognose. Eine bedarfsgerechte Biotingabe verhindert alle klinischen und biochemischen auffälligkeiten. Setzt die Therapie zu spät ein, drohen schwere irreversible Symptome (v.a. Hör- und Sehverluste).

8.4 Galaktosämie

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der klassischen Galaktosämie auf Grund eines genetisch bedingten Defekts der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) mit einer Enzymaktivität < 1% der Norm. Infolge dieser stark verminderten Enzymaktivität akkumulieren Galaktose und die Galaktosemetabolite Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P) und Galaktitol, sobald das Neugeborene mit Milch gefüttert wird. Gal-1-P in großen Mengen verursacht etwa ab dem 4. Lebenstag eine ausgeprägte Leberfunktionsstörung, die sich zuerst in einer deutlichen Gerinnungsstörung und Hyperbilirubinämie zeigt.

Prävalenz: 1 : 68.000 Neugeborene.

Sehr milde Varianten der Galaktosämie, die nicht unter den Begriff der klassischen Galaktosämie fallen, sind die sog. Duarte-Varianten. Bei diesen Varianten, die 10 mal häufiger als die klassische Galaktosämie vorkommen, ist die Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) in ihrer Aktivität im Gegensatz zur klassischen Galaktosämie nur relativ gering eingeschränkt. Bei einem vom Duarte-Gendefekt betroffenen Kind liegt die GALT-Aktivität >25% der normalen Enzymaktivität. Kinder mit Duarte-Varianten entwickeln nach derzeitigem Stand der Wissenschaft keine Symptome! 22

Symptomatik der klassischen Galaktosämie

Unter Milchfütterung entwickelt sich bis zum Ende der ersten Lebenswoche eine schwere Leberfunktionsstörung. Übliche Symptome sind Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Lethargie, Gewichtsabnahme, ein ausgeprägter Ikterus, eine Hepatomegalie, Ödeme, eine vorgewölbte Fontanelle und eine beginnende Kataraktbildung. Außerdem besteht eine Neigung zur Sepsis mit E. coli. Sehr selten kommt eine etwas leichtere Variante der klassischen Galaktosämie vor. Bei diesen Varianten treten geringe Zeichen der Leberfunktionsstörung erst später - etwa zum Ende des ersten Lebensmonats - auf.

Befund aus dem Screeninglabor

Deutlich verminderte Aktivität des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) und gleichzeitig stark erhöhte Konzentration von Galaktose (Galaktose + Gal-1-P) > 20 mg/dL bei normaler Ernährung. Das Screeninglabor wird in Abhängigkeit vom Befund Empfehlungen zum direkten weiteren Vorgehen geben.

Maßnahmen

Bei Verdacht auf eine klassische Galaktosämie handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!

- unverzügliche stationäre Aufnahme des Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum
- Gerinnung (oft bereits bei sonst unauffälligem Kind deutlich eingeschränkt), Transaminasen, Bilirubin, Blutzucker und Säure-Basenstatus sind zu prüfen.
- Achtung: hohe Suszeptibilität für E. coli Sepsis
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Quantitative Bestimmung der GALT-Aktivität in Erythrozyten, Messung der G-1-P-Konzentration in Erythrozyten; Mutationsanalytik im GALT–Gen
- Unverzüglich Stopp der Milchernährung! Weitere Ernährung mit laktosefreier Milch auf Sojabasis (z.B. Humana SL, Aptamil Soja). Ggf. bei schwerer Leberfunktionsstörung supportive Therapie.

Besteht der Verdacht auf eine Duarte-Variante (≥ 25% GALT-Aktivität) liegt keine Notfallsituation vor. In diesem Fall ist keine stationäre Aufnahme erforderlich.

Prognose

Auch bei frühzeitigem Therapiebeginn und konsequenter Diätführung ist die Prognose der klassischen Galaktosämie nicht so gut wie erhofft. Langzeitkomplikationen können Intelligenzdefekte unterschiedlichen Ausmaßes, schwere Sprachentwicklungsverzögerungen, Ataxie, Tremor und gestörte Pubertätsentwicklung (v.a. bei Mädchen) sein.

8.5 Phenylketonurie (PKU) und milde Hyperphenylalaninämie

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung einer behandlungsbedürftigen Phenylketonurie aufgrund eines genetisch bedingten Defekts der Phenylalaninhydroxylase (PAH). Hyperphenylalaninämien können auch durch einige ebenfalls genetisch bedingte Defekte im Stoffwechsel des Tetrahydrobiopterin (BH4) verursacht sein, dem Kofaktor der PAH. Eine Störung des BH4-Stoffwechsels liegt in Deutschland bei ca. 2% der Fälle von Hyperphenylalaninämie vor [23].

Stark erhöhte Phenylalaninkonzentrationen im Blut (> 600 µmol/L) wirken toxisch auf das Gehirn. Es sind die schweren Formen des PAH-Mangels, die unbehandelt das Krankheitsbild der Phenylketonurie hervorrufen und deshalb einer frühzeitigen diätetischen Behandlung zur konstanten Absenkung des Plasmaphenylalaninspiegels bedürfen. Kein Behandlungsbedarf besteht nach den deutschen „Leitlinien“, wenn die Phenylalaninkonzentration im Blut unter normaler Ernährung 600 µmol/L nicht übersteigt.

Prävalenzen: PKU: 1 : 10.000 Neugeborene; nicht behandlungsbedürftige MHP: 1 : 7.000 Neugeborene.

Symptomatik

Säuglinge mit einem PAH-Mangel weisen trotz stark erhöhter Phenylalaninspiegel während der Neonatalperiode keine Symptome auf. Demgegenüber sind bei einer Störung im BH4-Stoffwechsel oftmals schon in den ersten Lebenstagen neurologische Symptome wie extrapyramidale Bewegungsstörungen, Temperaturregulationsstörungen und Muskeltonusveränderungen vorhanden, die in den ersten Lebenswochen bis -monaten deutlicher werden.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentration für Phenylalanin (Phe), erhöhter Phenylalanin/Tyrosin (Phe/Tyr) Quotient.
Bei einem erhöhten Phe + Phe/Tyr Quotienten liegt in ca. 60% eine PKU oder MPH vor.

Maßnahmen

Eine klinische Notfallsituation besteht nicht! Vorstellung des Kindes am nächsten Werktag in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum.

Das Screeninglabor wird je nach Ausmaß der gemessenen Phenylalanin-Erhöhung die Empfehlung zur weiteren Diagnostik geben.

- Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Vorstellung am nächsten Werktag in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum zur Konfirmationsdiagnostik
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht, Aminosäurenanalyse im Plasma, Bestimmung der Pterin-Metabolite im Urin, Aktivitätsbestimmung der Dihydropteridin-Reduktase (DHPR) im Trockenblut, BH4-Belastungstest (24h).
- Bei Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Hyperphenylalaninämie oder PKU ist unmittelbar nach Abschluss der Probenentnahme für die Konfirmationsdiagnostik mit der Diättherapie zu beginnen. Zur Senkung hoher Phenylalaninkonzentrationen wird eine volladaptierte phenylalaninfreie Flaschennahrung verabreicht. Angepasst an die Höhe der Phenylalaninkonzentration und die individuelle Phenylalanintoleranz des Patienten kann sofort oder baldmöglichst Muttermilch zugefüttert werden.

Sollte sich herausstellen, dass ein Defekt im Tetrahydrobiopterin (BH4)-Stoffwechsel vorliegt, so ist sofort mit einer Behandlung mit Neurotransmittervorstufen (5-Hydroxytryptophan und L-DOPA/Carbidopa) zu beginnen. Diese Behandlung muss unbedingt in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum in Zusammenarbeit mit einem Neuropädiater erfolgen.

Prognose

Bei frühzeitig einsetzendem Therapiebeginn und konsequenter Diätführung können sich Kinder mit klassischer PKU völlig normal entwickeln. Die Prognose der seltenen atypischen PKU-Formen durch BH4-Mangel ist weniger einheitlich [24].

Maternale PKU

Hierbei handelt es sich um eine Embryofetopathie bei Schwangeren mit PKU bzw. Hyperphenylalaninämie (auch bei milderen und asymptomatischen Formen). Dabei kann es zum Spontanabort kommen. Neugeborene (ohne PKU) solcher Mütter zeigen häufig intrauterin Wachstumsstörungen, die nach der Geburt fortbestehen. Bei fehlender Stoffwechseleinstellung der

Mutter weisen mehr als 90 % dieser Kinder in Abhängigkeit von der Höhe der mütterlichen Plasmaphenylalaninkonzentration eine Mikrozephalie, mentale Retardierung und/oder angeborene Herzfehler auf. Die Phenylalaninkonzentration ist kurz nach der Geburt erhöht (240-1200 µmol/l bzw. 4-20 mg/dl) und fällt innerhalb der ersten 24 Lebensstunden in den Normbereich ab, wenn das Kind keine PKU hat.

8.6 Ahornsirupkrankheit (MSUD)

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der Ahornsirupkrankheit (Maple Syrup Urine Disease; MSUD). Dieser liegt ein genetisch bedingter Defekt im „Verzweigtkettigen 2-Oxosäuren-Dehydrogenase Enzymkomplex“ zugrunde. In der Folge akkumulieren die verzweigtkettigen 2-Oxosäuren (früher „α-Ketosäuren“) sowie die zugehörigen Aminosäuren Leucin, Valin, Isoleucin und Alloisoleucin. Von diesen Substanzen haben Leucin und die zugehörige 2-Oxo-Isocapronsäure in hohen Konzentrationen akute und chronische neurotoxische Wirkung.

Prävalenz 1:160.000 Neugeborene.

Symptomatik

Neugeborene mit der schweren klassischen Form der MSUD werden ab dem 3.-5. Lebenstag somnolent. Zu einer Trinkschwäche gesellen sich zunehmend neurologische Symptome wie Störungen von Reflexen und Muskeltonus und als Zeichen eines Hirnödems eine vorgewölbte Fontanelle. Charakteristisch sind eine Streckhaltung der unteren Extremitäten und ein Opisthotonus. Schließlich wird das Kind ateminsuffizient und tief komatös. Gleichzeitig mit der neurologischen Symptomatik beginnt auch der intensive süßliche, maggi- oder karamellartige Geruch des Kindes nach Ahornsirup.

Bei leichteren/atypischen Varianten unterschiedlichen Schweregrades treten neurologische Symptome entweder verzögert zum Ende der Neugeborenenphase auf oder es kommt erst ab dem Kleinkindalter während fieberhafter Erkrankungen zu rezidivierenden ketoazidotischen Zuständen mit Ataxie und Bewusstseinstrübung.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentrationen der Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Alloisoleucin (kombiniert gemessen) und meist auch für Valin.

Maßnahmen

Bei Verdacht auf Ahornsirupkrankheit handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!

Das Screeninglabor wird je nach Höhe der im Trockenblut gemessenen Konzentration für Leucin+Isoleucin Empfehlungen zur weiteren Diagnostik geben.

- unverzügliche Einweisung des Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum, bei einer Konstellation, die eindeutig für das Vorliegen einer Ahornsirupkrankheit spricht,
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut

- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht mit Aminosäureanalyse im Plasma, Analyse der organischen Säuren im Urin, evtl. Messung der Enzymaktivität in Hautfibroblasten oder Mutationsanalyse
- Ob eingreifende Maßnahmen wie Hämodialyse/Hämofiltration erforderlich sind, hängt von der Höhe der aktuellen Plasma-Leucinkonzentration und dem klinischen Zustand des Kindes ab. Evtl. kann die Versorgung mit Glucose/Insulin und einer leucinfreien Nahrung ausreichend sein.
- Nach der Akutbehandlung wird mit einer auf den Patienten zugeschnittenen leucin-, valin- und isoleucinarmen Ernährung (unter Verwendung spezieller Aminosäuremischungen) begonnen.

Prognose

Die Prognose hängt von der biologischen Restaktivität, dem Zeitpunkt des Therapiebeginns und der langfristigen Einstellung des Stoffwechsels ab. In der Akutphase ist die möglichst rasche Senkung der erhöhten Leucinkonzentrationen lebensrettend. Bei konsequenter Diät ist eine befriedigende geistige Entwicklung möglich.

8.7 Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten MCAD-Mangels. Infolge der Aktivitätsminderung des Enzyms „Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase“ können langkettige Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (abgespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, nur zum Teil abgebaut werden. Dementsprechend können sie weniger Energie als üblich liefern. Gleichzeitig ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/ Hungerperioden sind, eingeschränkt. Unter Bedingungen, bei denen der Organismus in der Energiegewinnung von der Fettsäurenoxidation abhängt, z.B. während fieberhafter Erkrankungen, bei Inappetenz und Erbrechen oder auch schon bei unphysiologisch langen Nüchternphasen, können Symptome wie Übelkeit und Lethargie auftreten, die in hypoketonämische Hypoglykämien münden können. Eine akute Krise kann mit einer gefährlichen enzephalopathischen Symptomatik einhergehen.

Prävalenz: 1 : 10.000 Neugeborene.

Symptomatik

Solange ein Kind (insbesondere auch in den ersten Lebenstagen) regelmäßig und in den altersüblichen Abständen gefüttert wird, bzw. Mahlzeiten zu sich nimmt, bleibt es in der Regel klinisch unauffällig und entwickelt sich auch vollkommen normal. Im Rahmen von fieberhaften Erkrankungen mit Inappetenz, Erbrechen oder Diarrhoe können lebensbedrohliche Krisen auftreten. Bei nicht ausreichender Glucosezufuhr kommt es zur schweren Hypoglykämie und in der Folge zu Koma, Krampfanfällen und Tod. In Einzelfällen kann es auch bereits in der Neugeborenenperiode zu lebensbedrohlichen Krisen kommen.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentrationen von Octanoyl-Carnitin (C8) und anderen mittelkettigen Acylcarnitinen. Bei ca. 40% der Verdachtsfälle liegt ein MCAD-Mangel vor.

Maßnahmen

Eine klinische Notfallsituation besteht nicht und eine stationäre Aufnahme ist bei asymptomatischen Kindern nicht indiziert.

Kontakt zu Stoffwechselzentrum sofort, Vorstellung am nächsten Werktag.

Die Eltern müssen unbedingt sofort darüber aufgeklärt werden, dass ihr Kind mit Muttermilch oder üblicher Säuglingsnahrung in ausreichender Menge und in den üblichen Abständen (3-4 Stunden) versorgt werden muss. [7, 25]

Das Screeninglabor wird je nach Höhe der im Trockenblut gemessenen Konzentration an mittelkettigen Acylcarnitinen Empfehlungen zum weiteren Vorgehen geben:

- Bei der Vorstellung des Kindes durch die Eltern in einem Pädiatrischen Stoffwechselzentrum am nächsten Werktag sollten Diagnoseeröffnung, Bestätigungsdiagnostik und Besprechung von Vorsorgemaßnahmen bei Inappetenz und interkurrenten Erkrankungen sowie die Ausstellung eines Notfallausweises erfolgen.
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder

Plasma, Acylglyzine im Urin, Mutationsanalytik im ACADM-Gen.

- Vermeidung von längeren Nüchternperioden
- Maßnahmen zur Anabolisierung bei interkurrenter Erkrankung, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall durch orale Gabe von Maltodextrin-Lösung. Gegebenenfalls ist bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen eine Glukose/Elektrolytlösung i.v. unter stationären Bedingungen zu verabreichen. CAVE: Operationen (Katabolismus-Risiko in perioperativen Nüchternphasen)!
- Optional: Substitution von Carnitin bei niedrigem freien Plasma-Carnitinspiegel.

Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen können Entgleisungen in den allermeisten Fällen vermieden werden. Die Kinder entwickeln sich dann völlig normal.

8.8 Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)/mTFP-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten LCHAD/mTFP-Mangels. Infolge der Aktivitätsminderung einer oder mehrerer Funktionen des mitochondrialen Trifunktionellen Proteins (mTFP) ist die Oxidation der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (abgespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel vorwiegend im Herzmuskel, der Leber und der Skelettmuskulatur und in der Folge zu Symptomen von Seiten dieser Organe. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt. Daneben wirken die akkumulierenden Zwischenprodukte der Fettsäurenoxidation toxisch auf Zellmembranen (Muskulatur) und Gehirn.

Prävalenz: 1 : 200.000 Neugeborene

Symptomatik

Neugeborene mit der schwersten Ausprägung des Enzymdefekts sind schon in den ersten 2 bis 3 Lebenstagen schwer krank. Sie zeigen die Symptomatik eines Atmungskettendefekts (Mitochondriopathie) mit ausgeprägter Laktazidose und Kardiomyopathie. Kinder mit einem weniger schweren LCHAD-Mangel präsentieren sich überwiegend im zweiten Lebenshalbjahr mit der für eine Fettsäurenoxidationsstörung typischen Symptomatik wie Hypoglykämien oder dem Reye-ähnlichen Syndrom (Somnolenz, Zeichen der Hepatopathie, mäßige Hyperammonämie) im Rahmen eines Infekts. Auch eine rasch tödlich verlaufende Kardiomyopathie kann auftreten.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentrationen der langkettigen hydroxylierten Acylcarnitine (C14OH, C16OH, C18OH, C18:1OH).

Maßnahmen

Bei Verdacht auf einen LCHAD-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!

Das Screeninglabor wird je nach Höhe der im Trockenblut gemessenen Konzentrationen der für den Stoffwechseldefekt spezifischen Acylcarnitine Empfehlungen zur weiteren Diagnostik geben.

- Unverzügliche Einweisung des Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum bei einer Konstellation, die hochverdächtig für das Vorliegen eines LCHAD/mTFP-Mangels ist,
- Säure-Basen-Status, Laktat, Ammoniak, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Intensivbehandlung bei Vorliegen einer schweren Symptomatik.
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, Messung der Aktivität der Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im LCHAD-α (HADHA)-Gen (Einheitliche Mutation beim Großteil aller mitteleuropäischen Patienten) oder LCHAD-β (HADHB)-Gen.
- Bei einem unauffälligen oder wenig akuten Verlauf: Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren. Vermeidung von längeren Nüchternperioden durch Festlegung kurzer Abstände zwischen den Mahlzeiten, ggf. nächtliche Dauersondierung über PEG-Sonde.
- Maßnahmen zur Anabolisierung bei interkurrenter Erkrankung, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall durch orale Gabe von Maltodextrin-Lösung. Gegebenenfalls ist bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen eine Glukose/Elektrolytlösung i.v. unter stationären Bedingungen zu verabreichen.
- Die Indikation zur stationären Aufnahme ist großzügig zu stellen, da oft bereits banale Infekte zu bedrohlichen Stoffwechselentgleisungen führen können. Beeinträchtigungen des Bewusstseinszustandes treten auch ohne Hypoglykämie auf. Häusliche Blutzuckerkontrollen sind daher nicht angezeigt! CAVE: Operationen (Katabolismus-Risiko in perioperativen Nüchternphasen)!

Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen können Entgleisungen und plötzliche Todesfälle in den meisten Fällen vermieden werden. Retinale Degeneration und periphere Neuropathie können sich als Ausdruck einer toxischen Komponente entwickeln. Die Langzeitprognose hängt von der Verhinderung der sich entwickelnden Kardiomyopathie ab.

Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten VLCAD-Mangels. Infolge der Aktivitätsminderung des Enzyms „Very Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase“ ist die Oxidation der überlangkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel vorwiegend im Herzmuskel, der Leber und der Skelettmuskulatur und in der Folge zu Symptomen von Seiten dieser Organe. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt.

Prävalenz: 1 : 100.000 Neugeborene.

Symptomatik

In seltenen Fällen kann es bereits in den ersten Lebenstagen noch ohne erkennbare kardiale Symptome zum plötzlichen Tod durch Atemstillstand kommen. Meistens fallen Patienten mit der schwersten Manifestation aber etwa ab dem 2. Trimenon mit einer schweren Kardiomyopathie begleitet von einem Reye-ähnlichen Syndrom (Somnolenz, Zeichen der Hepatopathie, mäßige Hyperammonämie) auf. Akutverläufe mit Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand sind möglich. Bei einer weiteren (hepatischen) Form kommt es etwa ab dem 2. Lebenshalbjahr zu Hypoglykämien und einer hepatischen Symptomatik mit Reye-ähnlichem Syndrom. In vielen leichteren Fällen (myopathische Form) bleiben die Kinder über lange Zeit unauffällig, bis sie unter körperlicher Belastung Zeichen der Myopathie und Rhabdomyolyse entwickeln.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentrationen der langkettigen Acylcarnitine, insbesondere C14:1–Carnitin (C14:1).

Maßnahmen

Bei hochgradigem Verdacht auf einen VLCAD-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!

Das Screeninglabor wird je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben:

- unverzügliche Einweisung des Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum, bei einer Konstellation, die für das Vorliegen eines VLCAD-Mangels spricht
- Säure-Basen-Status, Ammoniak, Laktat, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Supportive Intensivbehandlung bei Vorliegen einer schweren Symptomatik
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, Messung der VLCAD-Aktivität in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im ACADVL-Gen.

- Bei einem klinisch und laborchemisch (CK, ALT, AST) unauffälligen Verlauf: Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren und Weiterführung des Stillens (50% [7]). Bei symptomatischen Patienten Muttermilch-Stopp und ausschließlich Diättherapie. Vermeidung von Nüchternperioden durch Festlegung von (kurzen) Abständen zwischen den Mahlzeiten.
- Maßnahmen zur Anabolisierung bei interkurrenter Erkrankung, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall durch orale Gabe von Maltodextrin-Lösung. Gegebenenfalls ist bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen eine Glukose/Elektrolytlösung i.v. unter stationären Bedingungen zu verabreichen.
- Die Indikation zur stationären Aufnahme ist bei den schweren Formen großzügig zu stellen, da oft bereits banale Infekte zu bedrohlichen Stoffwechselentgleisungen führen können.
  Beeinträchtigungen des Bewusstseinszustandes treten auch ohne Hypoglykämie auf. Häusliche Blutzuckerkontrollen sind daher nicht angezeigt!
  CAVE: Operationen (Katabolismus-Risiko in perioperativen Nüchternphasen)!

Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen können Entgleisungen in den meisten Fällen vermieden werden. Die Langzeitprognose hängt von der Vermeidung der sich entwickelnden Kardiomyopathie ab.

8.9 Carnitinzyklusdefekte

8.9.1 Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten CPT I-Mangels. Aufgrund der Aktivitätsminderung des Enzyms „Carnitin-Palmitoyl-Transferase I“ ist der Transport der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien, den Ort ihres oxidativen Abbaus, gestört. Dementsprechend wird die Oxidation der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (abgespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Auch die Produktion von Ketonkörpern, die als wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden fungieren, ist stark eingeschränkt.

Prävalenz 1 : 800.000 Neugeborene.

Symptomatik

Nur in einem von etwa insgesamt 30 publizierten Fällen verstarb ein Neugeborenes ohne Vorzeichen plötzlich in der 34. Lebensstunde unter dem Bild eines Herz-Atemstillstands. In allen anderen Fällen traten Symptome erst zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat auf. Typischerweise kam es während einer interkurrenten Erkrankung zu Episoden von hypoketonämischer Hypoglykämie mit Krampfanfällen, Lethargie bis hin zum Koma sowie Zeichen eines Reye-ähnlichen Syndroms (Zeichen der Hepatopathie, mäßige Hyperammonämie).

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentration des freien Carnitins, verminderte Konzentration der langkettigen Acylcarnitine.

Maßnahmen

Es handelt sich nicht um einen klinischen Notfall.

Das Screeninglabor wird Empfehlungen zum weiteren Vorgehen geben:

- Kontakt sofort; Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut oder
- baldige Abklärung (nächst möglicher Werktag) durch ein pädiatrisches Stoffwechselzentrum.
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Konzentration des freien Carnitins im Trockenblut oder Plasma, Verhältnis von freiem Carnitin zu Acylcarnitinen (> 100), Messung der CPT I-Enzymaktivität in Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im CPT1A-Gen.
- Beginn einer Ernährung mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz mittelkettiger (MCT) Fette und essentieller Fettsäuren.
- Vermeidung von unphysiologisch langen Nüchternperioden.
- Bei Erbrechen sollte ein enterales oder parenterales kohlenhydratreiches Notfallregime Anwendung finden.

8.9.2 Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten CPT II-Mangels. Aufgrund der Aktivitätsminderung des Enzyms „Carnitin-Palmitoyl-Transferase II“ ist die für den oxidativen Abbau erforderliche Aktivierung der langkettigen Fettsäuren gestört. Dadurch wird die Oxidation der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (abgespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Dieses führt zu einem Energiemangel vorwiegend in Herzmuskel, Leber und Skelettmuskulatur und folglich zu Symptomen von Seiten dieser Organe. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt.

Prävalenz: 1 : 1.000.000 Neugeborene.

Symptomatik

Bei der schweren neonatalen Form muss mit einem dramatischen lebensbedrohlichen Krankheitsbild (Herz-Atemstillstand) in den ersten Lebenstagen gerechnet werden. Die klinische Präsentation umfasst Hypoglykämien, Lethargie, Krampfanfälle, muskuläre Hypotonie, Hepatomegalie sowie Kardiomyopathie mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Es können auch Malformationen an Gehirn und Nieren (polyzystische Nieren) vorhanden sein. Die Laborbefunde deuten auf ein Reye-ähnliches Syndrom (Leberfunktionsstörungen, mäßige Hyperammonämie) hin. Bei der leichteren infantilen Form treten Symptome (Hypoglykämien, Reye-ähnliches Syndrom) erst jenseits der Neugeborenenphase auf. Bei den leichtesten Formen haben Erwachsene unter körperlicher Belastung myopathische Symptome.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentrationen der langkettigen Acylcarnitine (wie C16, C16:1, C18, C18:1 und C18:2) bei erniedrigter Konzentration des freien Carnitins (C0).

Maßnahmen

Bei hochgradigem Verdacht auf einen CPT II-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!

Das Screeninglabor wird je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben:

- Bei einer Konstellation, die für das Vorliegen eines CPT II-Mangels spricht, ist die unverzügliche Einweisung des Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum, erforderlich
- Säure-Basen-Status, Ammoniak, Laktat, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Supportive Intensivbehandlung bei Vorliegen einer schweren Symptomatik. Sorgfältige Überwachung während der ersten Lebenstage. Unberechenbare Situation!
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, Messung der CPT II-Aktivität in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im CPT2-Gen
- Bei einem wenig akuten oder unauffälligen Verlauf Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren.
- Vermeidung von langen Nüchternperioden.

8.9.3 Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten CACT-Mangels. Aufgrund der Aktivitätsminderung des Enzyms „Carnitin-Acylcarnitin-Translokase“ ist der oxidative Abbau der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (abgespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt.

Symptomatik

Bei diesem Stoffwechseldefekt muss mit einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild (Herz-Atemstillstand) in den ersten Lebenstagen gerechnet werden.

Die klinische Präsentation kann umfassen: Hypoglykämien, Enzephalopathie mit Lethargie bis hin zum Koma, muskuläre Hypotonie, Hepatomegalie, Kardiomyopathie mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Es sind auch mildere, sich später manifestierende Verläufe bekannt.

Befund aus dem Screeninglabor

Das Muster der Acylcarnitine ist von dem des CPT-II-Mangels nicht zu unterscheiden. Es finden sich erhöhte Konzentrationen der langkettigen Acylcarnitine (C16, C18, C18:1, C18:2) sowie der entsprechenden Dicarbonsäureverbindungen (C16-DC, C18-DC; C18:1-DC, C18:2-DC).

Maßnahmen

Bei hochgradigem Verdacht auf einen CACT-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!

Das Screeninglabor wird je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben:

- Bei einer Konstellation, die eindeutig für das Vorliegen eines CACT-Mangels spricht, ist die unverzügliche Einweisung des Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum, erforderlich
- Säure-Basen-Status, Ammoniak, Laktat, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Supportive Intensivbehandlung bei Vorliegen einer schweren Symptomatik. Sorgfältige Überwachung während der ersten Lebenstage. Unberechenbare Situation!
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, Messung der CACT-Aktivität in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im CAC-Gen.
- Bei einem wenig akuten oder unauffälligen Verlauf: Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren.
- Vermeidung von langen Nüchternperioden.

8.10 Glutarazidurie Typ I (GA 1)

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der genetisch bedingten Glutarazidurie Typ I. Aufgrund des Aktivitätsmangels der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase akkumulieren organische Säuren, die akute und chronische neurotoxische Wirkung haben.

Prävalenz: 1 : 120.000 Neugeborene.

Symptomatik

Wenn nicht bei Geburt schon ein Makrozephalus vorhanden ist, entwickelt er sich häufig in den ersten Lebenswochen. Z.T. kommt es in den ersten Lebensmonaten (nicht akut!) zu neurologischen Auffälligkeiten wie muskuläre Hypotonie, Zittrigkeit, Irritabilität und auch Erbrechen. Bei der Bildgebung des Gehirns sind schon beim Neugeborenen charakteristische Zeichen einer frontotemporalen Hirnatrophie (Bereich der Sylvischen Furche), eine verzögerte Myelinisierung und z.T. subdurale Flüssigkeitsansammlungen zu sehen. Im Alter von 2-36 Monaten (Mittel: 14 Monate) kann es während eines Infekts zu einer enzephalopathischen Krise mit der Ausbildung eines irreversiblen dyston-dyskinetischen Syndroms infolge einer Striatumdegeneration kommen.

Befund aus dem Screeninglabor

Erhöhte Konzentration von Glutarylcarnitin (C5DC).

Maßnahmen

Eine klinische Notfallsituation besteht nicht! Kontakt sofort; Vorstellung in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum am nächsten Werktag

- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Glutarylcarnitin im Plasma, organische Säuren im Urin, Enzymaktivität der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase in kultivierten Hautfibroblasten oder Lymphozyten und Mutationsanalytik im GCDH-Gen sind nicht zwingend notwendig.
- sorgfältige neurologische Evaluation (einschließlich cerebraler Bildgebung)
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Baldmöglichst Beginn einer Spezialdiät mit einem reduzierten Tryptophan- und Lysingehalt sowie Verabreichung von L-Carnitin.
- Training der Eltern im Erkennen von interkurrenten Erkrankungen mit der Gefahr einer akuten enzephalopathischen Krise, mit dem Ziel eine Striatumdegeneration mit der nachfolgenden schweren neurologischen Symptomatik zu vermeiden.
- Bei erhöhten Körpertemperaturen ist eine konsequente medikamentöse Fiebersenkung zu betreiben.
- Die Indikation zur stationären Aufnahme ist in den ersten 2 Lebensjahren, insbesondere bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen großzügig zu stellen. In dieser Situation müssen L-Carnitin und Glucose intravenös verabreicht werden.

Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Diätführung kann in vielen Fällen das Auftreten der enzephalopathischen Krise vermieden werden. Dann ist eine altersentsprechende motorische und geistige Entwicklung möglich.

Sind die neurologischen Schäden bereits eingetreten, ist die Prognose nicht gut. Die Symptomatik lässt sich in der Regel trotz Therapie nicht bessern. Ein Teil der Patienten verstirbt an weiteren neurologischen Verschlechterungen bzw. damit einhergehenden Komplikationen.

8.11 Isovalerianazidurie (IVA)

Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der genetisch bedingten Isovalerianazidurie. Aufgrund der Aktivitätsminderung der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase akkumulieren beim Neugeborenen Isovaleriansäure und Derivate, die zu einem enzephalopathischen Krankheitsbild mit metabolischer Azidose und Hyperammonämie führen können.

Prävalenz: 1 : 100.000 Neugeborene

Symptomatik

Typischerweise kommt es innerhalb der ersten beiden Lebenswochen, in einigen Fällen bereits am 2. oder 3. Lebenstag, zu einem akuten enzephalopathischen Krankheitsbild mit metabolischer Azidose und z.T. Hyperammonämie. Der typische Verlauf umfasst Trinkschwäche und Erbrechen, Lethargie, progrediente neurologische Symptomatik, Dehydratation, zerebrale Krampfanfälle und Koma. Begleitet werden kann dieser krisenhafte Verlauf von einem auffälligen Schweißfußgeruch des Kindes!

Befund aus dem Screeninglabor

Stark erhöhte Konzentration von Isovalerylcarnitin (C5)

Maßnahmen

Es handelt sich immer um einen klinischen Notfall!

Wird vom Screeninglabor fallbezogen eine relativ gering erhöhte Konzentration von Isovalerylcarnitin gemeldet, kann es sich um eine leichte, möglicherweise zeitlebens asymptomatisch verlaufende Form des Stoffwechseldefekts handeln.

Das Screeninglabor wird je nach Befund Empfehlungen geben:

- sofortige Vorstellung in einem Pädiatrischen Stoffwechselzentrum
- Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Ammoniak, Laktat, Glucose
- Bei schwerem Verlauf supportive Intensiv-Therapie, evtl. Hämodialyse/Hämofiltration. Beginn einer Dauerbehandlung mit einer im Proteingehalt eingeschränkten Ernährung unter Zusatz von Carnitin und Glycin.
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Konzentration von Isovalerylcarnitin im Trockenblut oder Plasma, organische Säuren im Urin, ggf. Mutationsanalytik des IVD-Gens. Die Messung der Enzymaktivität der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase in Hautfibroblasten ist nicht zwingend notwendig.
- Bei Verdacht auf eine leichte, möglicherweise asymptomatisch verlaufende Ausprägung der Stoffwechselstörung (Isovalerylcarnitin im Blut und Isovaleriansäure-Derivate im Urin sind nur leicht erhöht!) sollte diese durch Nachweis entsprechender Mutationen im IVD-Gen bestätigt werden.
- Bei der leichten Form der Isovalerianazidämie sollte keine diätetische Therapie, sondern lediglich mit einer Gabe von Carnitin begonnen werden. Das Risiko einer metabolischen Entgleisung während interkurrenter Erkrankung ist bei dieser Form derzeit noch unklar, daher sollten die Betroffenen zum jetzigen Zeitpunkt in der Betreuung eines pädiatrischen Stoffwechselzentrums bleiben.

Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und raschem Therapiebeginn sowie Vermeidung von metabolischen Entgleisungen bestehen gute Aussichten auf eine altersentsprechende motorische und geistige Entwicklung.

9. Literatur

1 Beschluss über eine Änderung der Kinder-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 21. Dezember 2004; Dt. Ärzteblatt 2005; 102: A1158-63

2 Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) Bundesgesetzblatt 2009 Teil I Nr. 50

3 Gendiagnostikkommission Bericht über die 2. Sitzung der GEKO am 22.01.2010 (http://www.rki.de/cln_169/nn_1756182/DE/Content/Institut/Kommissionen/GendiagnostikKommission/GenDG.html)

4 Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. Prev Med. 2002;34(2):127-131

5 Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA. Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. Prev Med. 2002; 34(2): 132-137.

6 AWMF-Leitlinie Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenenscreening 2010

7 Spiekerkötter U. Angeborene Störungen der Fettsäurenoxidation. Pädiat. Prax. 2009; 73: 655-669

8 CLSI: Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns; Approved Guideline Nebraska Department of Health & Human Services 2009

9 BT Ausschuss für Gesundheit: Drs. 160502 17.03.2009

10 Holtkamp, U., Klein, J., Sander, J., Peter, M., Janzen, N., Steuerwald, U., Blankenstein, O. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. Clin Chem 2008; 54: 602-605

11 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS): Nationaler Screeningreport 2009 www.screening-dgns.de

12 Weijermann M.E., de Winter P. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr 2010; 169: 1445-1452

13 Okano Y, Fujimoto A, Miyagi T, Hirono A, Miwa S, Niihira S, Hirokawa H & Yamano Y. Two novel glucose-6-phosphate dehydrogenase variants found in newborn mass-screening for galactosaemia. Eur J Pediatr 2001; 160: 105-108

14 Buyukkayhan D, Ozturk MA, Kurtoglu S, Koklu E & Yikilmaz A. Effect of antenatal betamethasone use on adrenal gland size and endogenous cortisol and 17-hydroxyprogesterone in preterm neonates. J Pediatr Endocrinol Metab 2009; 22: 1027-1031

15 King JL, Naber JM, Hopkin RJ, Repaske DR, Bailey L & Leslie ND. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 1038-1042

16 Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM & Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Res 2004; 56: 701-705

17 Ford LR, Willi SM, Hollis BW & Wright NM. Suppression and recovery of the neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged dexamethasone therapy. J Pediatr 1997; 131: 722-726.

18 Merz U, Pfaffle R, Peschgens T & Hornchen H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants weighing < or = 1250 g: association with perinatal data and chronic lung disease. Acta Paediatr 1998; 87: 313-317.

19 Wendel U, Lindner M, Bettendorf M. Neugeborenen-Screening in Deutschland: Positiver Screeningbefund – was ist zu tun? Schattauer Verlag 2009

20 Liebl B., Muntau A.C., Fingerhut R., Knerr I., Röschinger W., Nennstiel-Ratzel U., Olgemöller B., Roscher A.A. Screening-Handbuch sps publications 2002

21 Haagerup A et al Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. Dev. Med Child Neurol, 1997; 39: 832-835

22 Ficicioglu, C.,Thomas, N.,Yager, C.,Gallagher, P. R., Hussa, C., Mattie, A., Day-Salvatore, D. L., Forbes, B. J. Duarte (DG) galactosemia: a pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening Mol Genet Metab 2008; 95: 206-212

23 Muntau A.C., Beblo S., Koletzko B. Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. Monatsschr Kinderheilk 2000; 148: 179-193

24 Jäggi L., Zurflüh M.R., Schuler A., Ponzone A., Porta F., Fiori L., Giovannini M., Santer R., Hoffmann G.F., Ibel H., Wendel U., Ballhausen D., Baumgartner M.R., Blau N. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. Mol Genet Metab 2008; 93: 295-305

25 Spiekerkötter U., Bastin J., Gillingham M., Morris A., Wijburg F., Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 555-561

10. Verfahren zur Konsensbildung

Erstellung März 1997 durch:

Expertengruppe:

E. Harms (Vorsitzender, APS), A. Roscher (APS), A Grüters (APE), U. Heinrich (APE), O. Genzel.Boroviczeny (GNPI), Rossi (GNPI), A. Schulze (DGNS), S. Zabransky (DGNS).

Überarbeitung Juni 2002

Neufassung 2011 durch:

Redaktionskommittee der gemeinsamen, ständigen Kommission für Neugeborenenscreening:

1. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE), Anette Grüter-Kieslich, K. Mohnicke
2. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, H. Böhles, G. F. Hoffmann
3. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Uta Nennstiel-Ratzel, federführend, G. F. Hoffmann
4. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS), Uta Nennstiel-Ratzel, C. Fusch
5. Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, R. Rossi
6. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) Orsyla Genzel-Boroviczeny, R. Rossi

2008-2011 erarbeitet von den zuvor Genannten unter Federführung von Uta Nennstiel-Ratzel, konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 32 Teilnehmern der zuvor genannten Fachgesellschaften sowie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshife (DGGG) und des Deutschen Hebammenverbandes, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war. Der 1. Entwurf wurde am 1. 4. 2011 elektronisch zugestellt. Änderungsvorschläge wurden bis zum 28. 4. 2011 an den Leitlinienbeauftragten eingereicht. Diese Vorschläge wurden zeilenbezogen in den Entwurf eingefügt und allen Teilnehmern zugestellt. Die Änderungswünsche wurden von U. Nennstiel-Ratzel berücksichtigt, Der 2. Entwurf wurde am 13. 6. 2011 elektronisch den Mitgliedern der interdisziplinären Delphi-Konferenz zugestellt. 24 Voten wurden abgegeben, 12 zustimmend, 6 bedingt zustimmend und 6 ablehnend. Ein erneut modifizierter, dritter Entwurf wurde am 26. 9. 2011 elektronisch zugestellt und erhielt bis zum 24. 10. 2011 13 Zustimmung sowie 15 bedingte Zustimmungen. Die Bedingungen beschränkten sich im Wesentlichen auf Aussagen zur Erwärmung und Desinfektion der Ferse. Diese Textpassagen wurden geändert. Der Vorstand der GNPI verabschiedete die Leitlinie nach Rücksprache mit der ständigen Kommission für Neugeborenenscreening am 2. Dezember 2011.

Erstellungsdatum:	1997
Überarbeitung von:	12/2011
Nächste Überprüfung geplant:	12/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online