

FRÜHERKENNUNG DURCH DAS SCREENING FÜR NEUGEBORENE

Mitja Heinemann

Als Reihenuntersuchung bietet das Neugeborenencreening die Chance, viele Krankheiten früh zu erkennen und rechtzeitig die richtigen Maßnahmen einzuleiten. Was ist – von der Abnahme bis zum Ergebnis – zu beachten, damit das Screening sichere Ergebnisse liefert?

Das Neugeborenencreening in Deutschland wurde in den letzten Jahrzehnten von einem einfachen Stoffwechselscreening zum komplexen Früherkennungs-Untersuchungsprogramm ausgeweitet. Im Jahr 2021 kommen Untersuchungen auf Sichelzellanämie und Spinale Muskelatrophie hinzu. Kinder werden nun auf zahlreiche angeborene Erkrankungen des Stoffwechsels, des Hormon- und Immunsystems, des Bluts sowie des neuromuskulären Systems (Tab. 1) untersucht. Viele dieser Erkrankungen können, werden sie nicht behandelt, während der ersten Lebensmonate – manche sogar während der ersten Lebensstage – zu irreversiblen Schäden und in einigen Fällen auch zum Tod des Kindes führen. Eine frühzeitige Diagnose bildet daher die Grundlage für eine rechtzeitige Therapie, um Krankheitsfolgen zu vermeiden beziehungsweise abzumildern. Die korrekte und rechtzeitige Identifizierung betroffener Kinder kann schon bei der Blutentnahme durch die Kinderärztin* oder die Hebamme auf den richtigen Weg gebracht werden, insbesondere indem die Handhabung der Trockenblutkarte (Präanalytik) beachtet wird. (Tab. 1, S. 19)

Ein Screening und viele gesetzliche Vorgaben

Umfang und Ablauf des Neugeborenencreenings werden durch die Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern, die sogenannte Kinderrichtlinie des gemeinsa-

men Bundesausschusses (GBA), festgelegt.¹ Diese Richtlinie wird regelmäßig aktualisiert, indem zum Beispiel neue Zielerkrankungen definiert werden. In Deutschland unterliegt das Neugeborenencreening zudem dem Gendiagnostikgesetz (GenDG).³ Hierdurch entstehen umfangreiche Anforderungen an korrekte Aufklärung und die Dokumentation der Einwilligung durch die sorgeberechtigten Personen. Insbesondere muss auf das Recht hingewiesen werden, das Screening trotz dringender medizinischer Empfehlung ablehnen zu können. Bei der Durchführung des Screenings sind Vorgaben der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) zu beachten, zudem unterliegen die Laboruntersuchungen den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK).⁴

Es muss auf das Recht hingewiesen werden, das Screening ablehnen zu können

Wer trägt die Verantwortung?

Die korrekte Durchführung des Neugeborenencreenings verantwortet laut Kinderrichtlinie immer die Person, die »die Geburt

des Kindes verantwortlich geleitet hat.«¹ Diese Person muss die Eltern gemäß GenDG über das Neugeborenencreening aufklären. Falls die Geburt nicht ärztlich geleitet wurde, muss eine verantwortliche Ärztin* benannt werden. Die Abnahme des Neugeborenen-creenings kann dann an eine Hebamme delegiert werden, wenn eine Ärztin* für ein Aufklärungsgespräch zur Verfügung steht. Bei konkreten Fragen zur Handhabung dieser Regelungen in der Praxis kann das jeweilige Screeninglabor weiterhelfen.

Screening ist nicht gleich Screening

In der Kinderrichtlinie wird zwischen den Parametern des erweiterten Neugeborenen-creenings (ENS) und dem Mukoviszidose-creening unterschieden. Dem Neugebo-

renscreening auf Mukoviszidose kommt dabei eine Sonderrolle zu, da einerseits im Stufenmodell des Mukoviszidosescreenings⁵ in Einzelfällen eine genetische Untersuchung auf vorab definierte Mutationen erfolgen kann. Andererseits ist eine Mukoviszidose-Erkrankung im Gegensatz zu vielen Erkrankungen des erweiterten Neugeborenen-creenings keine akute Notfallsituation. Aus diesen Gründen ist der Verzicht auf eine ärztliche (!) Aufklärung vor der Untersuchung nicht zu rechtfertigen. Ohne Hinweis auf die erfolgte ärztliche Aufklärung sowie anschließende Einwilligung der Sorgeberechtigten kann diese Untersuchung nicht durchgeführt werden. Diese Aufklärung darf auch nicht delegiert werden, sondern muss von einer Ärztin* persönlich durchgeführt und dokumentiert werden.

Neue Zielerkrankungen

In den letzten Jahren wurde das Neugeborenencreening regelmäßig um neue Zielerkrankungen erweitert. Die jüngsten Erweiterungen betreffen schwere angeborene Immundefekte (SCID), die Spinale Muskelatrophie (SMA) sowie die Sichelzellanämie.

Kinder mit SCID haben ein massiv beeinträchtigt Immunsystem, wodurch bereits kleinere Infektionen in den ersten Lebenswochen zum Versterben der Kinder führen können. Im Neugeborenencreening werden seit 2019 sogenannte »T-cell receptor excision circles« (TREC) gemessen, die bei gesunden Kindern im Rahmen der Reifung von T-Zellen im Blut nachweisbar sind. Eine reduzierte TREC-Zahl im Blut kann ein Hinweis auf einen SCID sein und muss sofort abgeklärt werden. Für betroffene Kinder steht die Reduktion des

Tabelle 1 Umfang des Neugeborenencreenings (Stand 2021)^{1,2}

Screening auf ...	Erkrankungsart	Messverfahren	Häufigkeit in Deutschland ^{1,2}
Mukoviszidose	Stoffwechsel	Immunoassay (ggf. Gentest)	1 : 3300
Hypothyreose	hormonell	Immunoassay	1 : 3499
Sichelzellanämie	Blut	Elektrophorese/ Massenspektrometrie	1 : 3950
Phenylketonurie/ Hyperphenylalaninämie	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 5316
Spinale Muskelatrophie	neuromuskulär	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	1 : 6000 – 1 : 11.000
Medium Chain Acyl Coenzym A Dehydrogenase-Mangel	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 10.222
Adrenogenitales Syndrom	hormonell	Immunoassay/ Massenspektrometrie	1 : 13.676
Biotinidasemangel	Stoffwechsel	Enzymtest	1 : 22.895
Schwere kombinierte Immundefekte	Immunsystem	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	1 : 32.500
Galaktosämie, klassische Form	Stoffwechsel	Enzymtest	1 : 69.466
Very Long Chain Acyl Coenzym A Dehydrogenase-Mangel	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 84.903
Isovalerianazidämie	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 97.032
Glutarazidurie Typ I	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 132.891
Tyrosinämie Typ I	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 135.000
Ahornsiruperkrankung	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 152.825
Long Chain Hydroxy Acyl Coenzym A Dehydrogenase-Mangel	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 169.805
Carnitinzyklusdefekte	Stoffwechsel	Massenspektrometrie	1 : 509.416

Infektionsrisikos an erster Stelle. Im weiteren Verlauf ist häufig eine Stammzelltransplantation erforderlich.

An SMA erkrankte Kinder leiden unbehandelt an zunehmender und irreversibler Muskelschwäche, die bei schwerer Verlaufsform innerhalb der ersten zwei Lebensjahre durch das Versagen der Atemmuskulatur zum Tod führt. Durch Einführung der Gentherapie steht betroffenen Kindern jedoch inzwischen eine sehr wirksame Therapie zur Verfügung.^{6,7} Hier gilt: Je früher die Erkrankung diagnostiziert und therapiert wird, desto mehr irreversible Schäden können vermieden werden. Die frühe Diagnosestellung soll durch das Neugeborenencreening erreicht werden. Dort wird der Gendefekt direkt nachgewiesen. Nicht erkrankte Anlageträger werden jedoch bewusst nicht identifiziert.

Ebenfalls ab 2021 wird die Sichelzellanämie in das Screening mitaufgenommen. Davon betroffene Kinder haben verformte rote Blutkörperchen, was zu Blutarmut, einer erhöhten Zähflüssigkeit des Bluts und zu Organschädigungen sowie erhöhter Infektanfälligkeit führt. Die Behandlung umfasst die Infektionsprophylaxe, Verhaltensmaßnahmen sowie gegebenenfalls Medikamente und

Bei ambulanten Geburten sollten Hebammen und Kinderärztinnen* auf eine zügige Abnahme des Screenings achten

in einigen Fällen eine Stammzelltransplantation. Im Screening wird die Erkrankung durch das typische Auftreten irregulären Hämoglobins im Blut erkannt.

Der Zeitfaktor ist wichtig

Sämtliche Zielerkrankungen des Neugeborenencreenings können weiterhin aus nur einer korrekt und vollständig betroffenen Trockenblutkarte untersucht werden, indem für jede Untersuchung ein kleines Stück betroffenes Filterpapier ausgestanzt wird. Die Abnahme sollte laut Kinderrichtlinie zwischen der 36. und 72. Lebensstunde erfolgen. Grundsätzlich ist jedoch eine Abnahme vor der 48. Lebensstunde anzustreben, um den Screeningbefund nicht unnötig zu verzögern. Insbesondere bei ambulanten Geburten sollten Hebammen und Kinderärztinnen* auf

eine zügige Abnahme des Screenings achten. Bei sehr unreifen Kindern (<32. SSW) muss im Verlauf ein zweites Screening nach errechnetem Reifealter von 32 SSW durchgeführt werden.

Medikamente beeinflussen das Ergebnis

Neben dem Abnahmezeitpunkt können Medikamente der Mutter oder auch des Kindes Einfluss auf das Screeningergebnis haben. Besonders die mütterliche Einnahme bestimmter Antibiotika oder Schilddrüsenmedikamente kurz vor der Geburt kann das Screeningergebnis verfälschen. Bei Kindern selbst beeinflussen beispielsweise Transfusionen, die intravenöse Gabe von Aminosäuren oder die Gabe von Steroiden das Ergebnis. (Tab. 2)

Tabelle 2 Präanalytische Einflussfaktoren auf das Neugeborenencreening

	AS/AC	GALT	Biotinidase	TSH	17-OHP	IRT	TREC
Unzureichende Durchtränkung	falsch negativ	falsch positiv	falsch positiv	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ	falsch positiv
Hitze		falsch positiv	falsch positiv			falsch negativ	
Verunreinigung mit Desinfektionsmittel	falsch negativ	falsch positiv	falsch positiv	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ	
EDTA-Heparin-Citrat-Blut				falsch negativ	falsch positiv	falsch negativ	falsch positiv
Zu frühe Abnahme	falsch negativ			falsch positiv	falsch positiv	falsch positiv	
Abnahme unmittelbar nach Bluttransfusion	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ	falsch negativ
Steroidtherapie des Kindes					falsch negativ		
Katecholamintherapie des Kindes			falsch negativ				
Jodkontamination				falsch positiv			
Schilddrüsenhormon-Therapie der Mutter				falsch positiv			
Stuhlkontamination						falsch positiv	

! AS/AC = Aminosäuren/Acylcarnitine ! GALT = Galtaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase ! TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon
! 17-OHP = 17-Hydroxyprogesteron ! IRT = Immunreaktives Trypsin ! TREC = T-cell-receptor excision circles



Abb. 1: Links: Unzureichende Durchtränkung der Trockenblutkarte (Vorder- und Rückseite). Rechts: Mehrfache Betropfung der Trockenblutkarte (Vorder- und Rückseite).

Korrektes Handling sichert die Qualität des Befunds

Neben dem Abnahmezeitpunkt ist die korrekte Behandlung der Trockenblutkarte der Aspekt, an dem die abnehmende Person den größten Einfluss auf die Qualität des Screeningbefundes hat. Zuallererst ist eine korrekte Betropfung der Trockenblutkarte mit Fersenblut sicherzustellen, da im Labor sonst von einem falschen Blutvolumen ausgegangen wird. Es ist wichtig, die Trockenblutkarte weder zu wenig noch übermäßig zu betropfen, da sonst fälschlicherweise ein zu niedriges oder zu hohes Volumen angenommen wird, wodurch potenziell falsch positive oder falsch negative Befunde entstehen können. Als grobe Faustregeln lassen sich zusammenfassen:

- Solange »das Blut noch fließt«, darf die Trockenblutkarte betropft werden. Es können grundsätzlich mehrere direkt aufeinanderfolgende Tropfen auf dieselbe Stelle gegeben werden – das Filterpapier saugt sich in der Tiefe und in der Breite voll. Sobald allerdings der Blutfluss stoppt, darf dieselbe Stelle nicht weiter betropft werden! Keine Nachbetropfung!
- Nur von einer Seite betropfen!
- Das Filterpapier muss komplett (von beiden Seiten sichtbar) durchtränkt sein.
- Keine Kapillaren mit gerinnungshemmenden Zusätzen zur Abnahme verwenden! Diese können die Tests im Screeninglabor verfälschen!

In den Screeninglaboren wird zwar eine Qualitätskontrolle der Trockenblutkarten mit gegebenenfalls Neuanforderung wegen Präanalytikfehler durchgeführt – eine Neuanahme verzögert jedoch den Screening-

befund und ist eine zusätzliche Belastung für Kind und Eltern.

Zusätzlich zur korrekten Betropfung ist buchstäblich die Handhabung der Trockenblutkarte wichtig. Die direkte Berührung des Filterpapierstreifens mit den Händen sollte vermieden werden, da selbst mit dem Auge nicht wahrnehmbare Kontaminationen mit Stuhl zu falsch positiven Befunden des Mukoviszidosescreenings führen können. Nach Abnahme soll die TB-Karte für drei Stunden bei Raumtemperatur (!) getrocknet werden, bevor sie in einem Briefumschlag an das Screeninglabor verschickt wird. Eine Reihe von Einflussfaktoren und ihre Auswirkungen auf das Screeningergebnis sind in Tab. 2 aufgelistet.

Zum Transport der Trockenblutkarten

Es ist darauf zu achten, die Transportzeiten möglichst niedrig zu halten. Insbesondere sollte das Sammeln von Screeningkarten über mehrere Tage unbedingt vermieden werden. Dies gilt auch für Poststellen, zum Beispiel in Praxisverbänden, MVZs oder Krankenhäusern. Beim Versand der Trockenblutkarten gilt: übermäßige Hitzeeinwirkungen vermeiden! Einige der untersuchten Enzyme verlieren durch Hitze ihre Aktivität, wodurch potenziell falsch positive Befunde entstehen können. Problematisch sind auch die Ablage auf Heizungen im Winter sowie die Lagerung in Briefkästen oder Autos mit direkter Sonneneinstrahlung im Sommer.

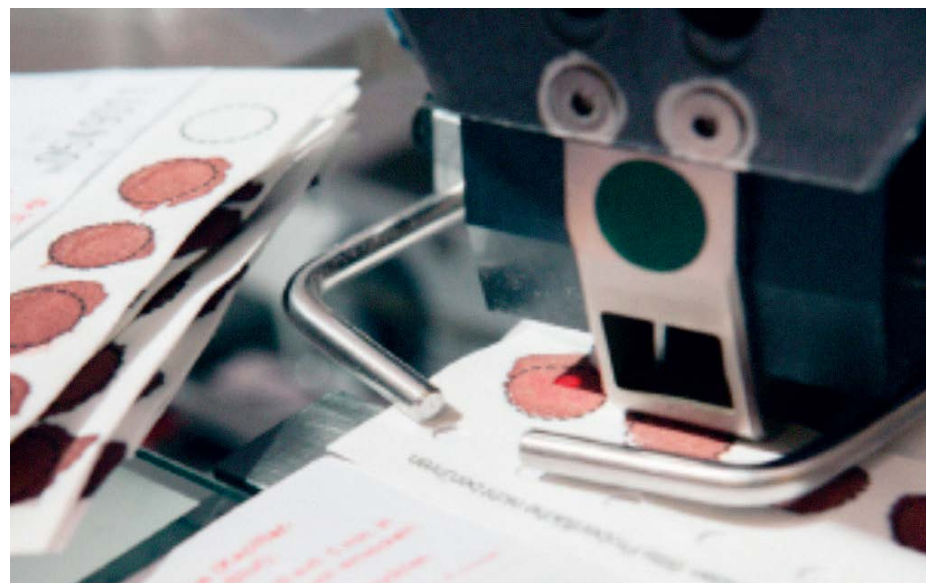


Abb. 2: Ausstanzen von Trockenblutkarten.

Was passiert im Labor?

Nach Eintreffen im Labor werden die Trockenblutkarten geprüft und erfasst. Im Anschluss laufen unterschiedliche Tests (Massenspektrometrie, verschiedene Enzymassays, Nukleinsäureamplifikation, siehe Tab. 1), für die jeweils ein kleiner Blutspot der betroffenen Trockenblutkarte ausgestanzt wird (Abb. 2). Nach Abschluss der Untersuchungen werden die Ergebnisse zusammengeführt. Binnen 24 Stunden nach Eingang der Probe ist der Screeningbefund erstellt. Sind Messergebnisse auffällig, müssen die entsprechenden Tests gemäß Screeningrichtlinie zunächst laborintern wiederholt werden, bevor ein positiver Befund übermittelt wird.

Neben der Diagnostik sind die Screeninglabore in der Beratung und Schulung der einsendenden Kliniken, Ärztinnen* sowie Hebammen engagiert, vor allem regionale Screeningzentren bieten regelmäßig Schulungen an.

Der Befund ist positiv – was nun?

Nicht jeder auffällige Befund im Neugeborenencreening bedeutet gleich das Vorliegen einer angeborenen Erkrankung. Die sogenannte Präanalytik – also Faktoren, die das Testergebnis vor der eigentlichen Messung beeinträchtigen, kann zu unplausiblen und im Einzelfall zu fälschlich auffälligen Ergebnissen führen. Um eine Erkrankung sicher ausschließen zu können, wird in diesen Fällen eine zweite Karte angefordert. Ebenso wird bei grenzwertigen Befunden verfahren. Damit soll das Risiko einer nicht erkannten Erkrankung minimiert werden.

Neuabnahmen sind auch erforderlich, wenn das Kind bei Abnahme zu jung (<36 Lebensstunden) oder zu unreif (<32. SSW) war. Die Verantwortung für die Organisation der Zweitabnahmen liegt grundsätzlich weiterhin bei der Person, die die Geburt des Kindes geleitet hat, kann aber ebenso delegiert werden wie die Erstabnahme.

Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS) veröffentlicht in regelmäßigen Abständen Screeningreports, in denen unter anderem der positive Vorhersagewert (PPV) der jeweiligen Parameter angegeben wird.⁸ Die PPVs der jeweiligen Parameter zeigen starke Unterschiede (circa 2 bis 50 Prozent), welche einerseits methodisch bedingt sind, andererseits durch die Beachtung der Präanalytik bei Abnahme – im Posi-

tiven wie im Negativen – beeinflusst werden können.

Das Labor behält die Übersicht

Das Eintreffen noch ausstehender Kontrollkarten wird von den Screeninglaboren überprüft (»Tracking«), damit keine potenziell auffälligen Befunde verloren gehen. Durch mangelnde Aufklärung, Umzug oder einfach Vergesslichkeit kann die Abnahme der Kontrollkarte schon einmal übersehen werden. In diesen Fällen bemüht sich das Screeninglabor, im Sinne der Kinder, aktiv um die Abnahme der noch ausstehenden Kontrollkarten.

Wenn sich ein Verdacht erhärtet

Ergibt das Neugeborenencreening den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer Erkrankung, nimmt das Screeninglabor umgehend Kontakt mit der Einsenderin* auf, um die weitere Diagnostik zur Bestätigung des Krankheitsverdachts einzuleiten. Bei Bestätigung des Krankheitsverdachts erfolgt häufig direkt die Einbindung in eine Spezialambulanz einer möglichst wohnortnah gelegenen Kinderklinik, die die betroffenen Familien weiter betreut. Hier hat sich die Einrichtung regional vernetzter Screeningzentren bewährt, die in enger Abstimmung betroffene Familien vom Eingang der Trockenblutkarte bis hin zur Therapiebegleitung optimal versorgen können.

Die Verantwortung für die Zweitabnahme liegt bei der Person, die die Geburt des Kindes geleitet hat

Die Therapiebegleitung ist in der Regel eine lebenslange Aufgabe, die spätestens mit Vollendung des 18. Lebensjahrs einen Wechsel der betreuenden Ärztinnen* erfordert. Auch hier ist eine enge Vernetzung oder Pädiatrie mit den jeweiligen Fachdisziplinen für erwachsene Patientinnen* anzustreben, um

einen langfristigen Therapieerfolg sicherzustellen. Für viele (Stoffwechsel-)Erkrankungen bestehen hier schon langfristige Erfahrungswerte.⁹ Dies ist ebenso für die neuen Zielerkrankungen anzustreben, wobei die zuletzt hinzugekommenen Fachgebiete so unterschiedlich sind, dass sie eine Tendenz zu größeren, interdisziplinär vernetzten Zentren vermuten lassen.

Quellen

- 1 Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2020
- 2 Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O: Newborn screening: a prime example for effective secondary prevention. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2014;58(2):139–45
- 3 Deutscher Bundestag: Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). 2009
- 4 Neufassung der »Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen-Rili-BÄK«. www.bundesaeztekammer.de/rilibaek2019 (Zugriff 3.8.21)
- 5 Heinemann ML, Hentschel J, Becker S, Prenzel F, Henn C, Kiess W et al.: Einführung des deutschlandweiten Neugeborenencreenings für Mukoviszidose. LaboratoriumsMedizin. 2016;40(6):373–84
- 6 Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW et al.: Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713–22
- 7 Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723–32
- 8 Brockow I, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Gramer G, Janzen N et al.: Nationaler Screeningreport Deutschland 2018. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e. V.
- 9 Mütze U, Garbade SF, Gramer G, Lindner M, Freisinger P, Grünert SC et al.: Long-term outcomes of individuals with metabolic diseases identified through newborn screening. Pediatrics. 2020 Nov 1;146(5)

Dr. med. Mitja L. Heinemann, Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Screeningzentrum Sachsen, mitja.heinemann@medizin.uni-leipzig.de

Heinemann M: Früherkennung durch das Screening für Neugeborene. Hebammenforum 9/2021; 22: 17–22