

Zwischenbericht zum Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern

B. Liebl ¹, U. Nennstiel-Ratzel ¹, A.A. Roscher ²

- 1) Priv.Doz. Dr.med. Bernhard Liebl, Dr.med. Uta Nennstiel-Ratzel, MPH
Vorsorgezentrum des öffentlichen Gesundheitsdienstes, Landesuntersuchungsamt für
das Gesundheitswesen Südbayern, Veterinärstr. 2, 85764 Oberschleißheim
- 2) Univ.Prof. Dr.med. Adelbert Roscher
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-
Maximilians-Universität, Lindwurmstr. 4, 80337 München

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Einleitung	8
2.1 Hintergrund, Anlass der Neuordnung	8
2.2 Ziele der Neuordnung	8
3 Ergebnisse bis März 2000 und Diskussion	11
3.1 Sicherstellung der Vollständigkeit	11
3.1.1 Praktisches Vorgehen, Erfahrungen	11
3.1.2 Screening-Rate	13
3.1.3 Kinder ohne Screening-Meldung, Kontaktaufnahmen	16
3.1.4 Befragung der Gesundheitsämter	18
3.2 Untersuchungen	20
3.2.1 Analysenqualität und Laborlogistik.....	20
3.2.2 Beschreibung der untersuchten Säuglingspopulation, Einsenderverteilung	21
3.2.3 Detektionsraten	22
3.2.4 Kontrollrate	24
3.2.5 Zweitscreening-Rate	25
3.2.6 Zeitabläufe des Screenings.....	26
3.3 Tracking bei Zweit-Screening- und Kontrolluntersuchungen.....	28
3.3.1 Vorgehensweise.....	28
3.3.2 Bisherige Erfahrungen	29
3.4 Nachsorge	30
3.5 Öffentlichkeitsarbeit, Servicetelefon	32
3.5.1 Öffentlichkeitsarbeit.....	32
3.5.2 Servicetelefon	33
3.6 Einsenderbefragung	34
3.7 Kosten/Nutzen-Überlegungen.....	35
4 Allgemeine Schlussfolgerungen und Empfehlungen	36
5 Anlagen	38

1 Zusammenfassung

Das Neugeborenen-Screening ist eine seit langem etablierte bevölkerungsmedizinische Vorsorgemaßnahme. Es dient der Früherkennung behandelbarer angeborener Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien, die zu geistigen oder körperlichen Behinderungen und auch zum Tod führen, wenn die Behandlung zu spät oder gar nicht einsetzt. Sein Nutzen ist unbestritten und seit vielen Jahren belegt. Darauf aufbauend sollen durch das Modellprojekt die Qualität des Ablaufs (Prozessqualität) verbessert sowie neueste medizinische Fortschritte und technologische Entwicklungen sinnvoll in das Vorsorgesystem eingebracht werden.

Ziel: Verbesserung des präventiven Nutzens durch

- Neuordnung des Screening-Systems nach anerkannten Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie von Expertengremien internationaler Organisationen (WHO, UNESCO)
- Einführung von umfassenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung
- Einführung von neuen Untersuchungsmethoden, insbesondere der Tandem-Massenspektrometrie, zur kostengünstigen Erweiterung des Screening-Umfangs

Methodik: Wissenschaftlich begleitetes Modellprojekt der gesetzlichen Krankenkassen gemäß §§ 63 ff SGB V

- Zusammenführung der bisher verstreuten Screening-Aktivitäten in eine einheitliche Organisationsform für ganz Bayern und Darstellung von Synergien durch eine „Public-Private Partnership“ Konzeption
- Einbeziehung des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) zur Durchsetzung von notwendigen rechtlichen und ethischen Standards (Rechte des Kindes auf optimale Vorsorge), zur Sicherung der Prozessqualität der bevölkerungsmedizinischen Maßnahme und zur umfassenden Information der Öffentlichkeit
- Sicherung des Screening-Ziels durch Einbeziehung von spezialisierten klinischen Einrichtungen („Hot-Lines“) und eines Nachsorgenetzwerkes
- Wissenschaftliche Evaluierung, ob sich die neue Form des Screenings als generelle Vorsorgestruktur bewährt und zur allgemeinen Einführung empfohlen werden kann.

Bisherige Ergebnisse:

Screening-System und Prozessqualität

- Die notwendigen umfassenden Systemänderungen konnten zügig und ohne gravierende Probleme eingeführt, und in Routineform stabilisiert werden. Dabei erwies sich die Konzentration der Laboraktivitäten auf eine Stelle für ganz Bayern als zwingende Grundvoraussetzung. Die sachgerechte Umsetzung wurde durch die verbesserten Finanzierungsgrundlagen und durch die Einbeziehung des öffentlichen Gesundheitsdienstes nachhaltig begünstigt.
- Die Zusammenarbeit der beteiligten Partner (ÖGD, Privatlabor, wissenschaftliche Experten, Nachsorgeeinrichtungen) verläuft bisher problemlos.

- Durch Einbindung des ÖGD (Vorsorgezentrum, Gesundheitsämter) im Rahmen der nachgehenden Gesundheitsfürsorge und die neu eingeführten Maßnahmen zur Sicherung der Vollständigkeit des Screenings sowie im Einzelfall notwendiger Intervention („Tracking“) konnten bestehende Systemschwächen und Versorgungslücken zeitnah erfasst und kontinuierlich geschlossen werden. Sie erlauben ein zeitnahes „Qualitätsmonitoring“ und verringern gleichzeitig haftungsrechtliche Risiken aller Beteiligten.
- Die dokumentierte freiwillige Teilnahmerate konnte von früher unter 80% auf über 98% gesteigert werden. Nur bei 95 Neugeborenen ist bekannt, dass das Screening von den Eltern definitiv abgelehnt wurde (August 1999 bis März 2000). Dies belegt deutlich die Notwendigkeit und die Effizienz der Maßnahmen für umfassende Information der Eltern.
- Auf Grund der Kontaktaufnahmen der Gesundheitsämter mit Eltern von Kindern ohne Screening-Meldung wurde im Zeitraum von August 1999 bis März 2000 in 181 Fällen das Screening bei bis dahin noch nicht gescreenten Kindern nachgeholt. Ursache für die Unterlassung der Untersuchung waren u.a. verlorengegangene Testkarten, Missverständnisse über Zuständigkeit oder ambulante Geburten.
- Ca. 20% aller kontrollbedürftigen Befunde konnten erst durch das Nachgehen durch das Vorsorgezentrum des ÖGD abgeklärt werden. In der Hälfte dieser Fälle war eine weitere Intervention des Vorsorgezentrums nötig, bis letztendlich das Gesundheitsamt eingeschaltet werden musste.
- Das Tracking wurde insbesondere bei den beteiligten geburtshilflichen Einrichtungen und Kinderärzten als wesentliche und wichtige Verbesserung erachtet. Zu bedenken ist, dass bei der hohen Detektionsrate des Screening-Programms bereits eine Screening-Unterlassungsrate von nur 1% zu einer unnötigen Behinderung pro Jahr in Bayern führt.
- Der Screening-Zeitpunkt konnte durch die neuen Untersuchungsmethoden deutlich vorverlagert werden. Dadurch konnten vor der Neuordnung bestehende Probleme im Zusammenhang mit zunehmenden Frühentlassungen und ambulanten Geburten zufriedenstellend gelöst werden. Außerdem wurden dadurch die Möglichkeiten für die rechtzeitige Behandlung erkrankter Kinder verbessert.
- Alle bisher mit dem Routineprogramm erfassten Kinder konnten frühzeitig behandelt und vor Folgeschäden bewahrt werden. Dabei erwies sich die koordinierte Beteiligung (Hot-Lines) und Einbeziehung von Nachsorgeeinrichtungen in das Screening-System, insbesondere bei den „neu“ gescreenten Erkrankungen, als unverzichtbar.
- Eine Einsenderumfrage belegt eine außerordentlich hohe Akzeptanz des neuen Screening-Modells bei den beteiligten Ärzten und in der Öffentlichkeit.

Analysenqualität und Laborlogistik

Etabliert und nachgewiesen wurde:

- betriebssichere Durchführung sämtlicher neuer Screening-Methoden unter Beachtung der Qualitätsnormen der einschlägigen Fachgesellschaften
- Akkreditierung des Labors, sowie jährliche Erneuerung nach Überprüfung durch labormedizinische Fachorgane

- Gewährleistung von Ausfallsicherheit und zeitnahe Bearbeitung und Befundübermittlung, einschließlich Wochenend- und Feiertagsbereitschaft
- Logistische Unterstützung der Einsender bei Organisations- und Dokumentationsfragen
- Gut funktionierende Zusammenarbeit mit den beteiligten Wissenschaftlern und Stoffwechsel-Experten zur Sicherung von sachgerechter Befundinterpretation von noch nicht standardisierten Analysendaten

Eine kürzlich durchgeführte Einsenderumfrage bestätigt den bisher hohen „Zufriedenheitsgrad“ mit der Arbeit des beauftragten Labors.

Screening-Umfang und Detektionsraten

- Durch die Erweiterung des Screening-Umfangs wurde die Rate der früherkannten Kinder mit behandelbaren Stoffwechseldefekten von früher 1:2600 auf 1:1378 nahezu verdoppelt. Dies entspricht den positiven Erwartungen, die an die Einführung der neuen Untersuchungsmethoden geknüpft wurden.
- Unter 151580 untersuchten Neugeborenen (Januar 1999 bis März 2000) wurden insgesamt 110 von einer Stoffwechselstörung oder Endokrinopathie betroffene Kinder entdeckt (89 klassische Defekte und 21 Sonderformen der gescreenten Erkrankungen). Davon allein 50 Fälle (37 klassische Defekte und 13 Sonderformen) mit Hilfe der neuen Technik der Tandem-Massenspektrometrie.
- Trotz des stark erweiterten Screening-Umfangs kam es aufgrund der Spezifität der neuen Untersuchungstechniken und sachgerechter Interpretation der Analysenergebnisse nicht zu einer Erhöhung der Zahl von falsch positiven Resultaten (auffällige Untersuchungsergebnisse ohne Vorliegen einer Erkrankung) und Kontrollanalysen. Für das Phenylketonurie- und Galaktosämie-Screening wurde die Zahl notwendiger Nachkontrollen stark gesenkt. Einzig das Screening auf das adrenogenitale Syndrom (AGS) ist noch mit einer vergleichsweise hohen Rate kontrollbedürftiger Befunde behaftet (0,4%).
- Falsch negative Resultate (unauffälliges Untersuchungsergebnis trotz Vorliegen einer Erkrankung) oder Screening-Versager (beim Screening nicht erkannte Erkrankungsfälle) sind bisher nicht bekannt geworden.
- Allein die hohen Detektionsraten von behandelbaren Fettsäureoxidationsdefekten (1:9000), sowie des neu eingeführten Screenings auf das adrenogenitale Syndrom (1:8000) belegen schon jetzt einen sehr hohen zusätzlichen präventiven Effekt des neuen Programms hinsichtlich der Verhinderung von Leid und Todesfällen sowie von bleibender Behinderung.
- Gesundheitsökonomisch sind durch das neue Screening-Programm in Bayern bei vorsichtiger Schätzung pro Jahr Einsparungen von ansonsten anfallenden Folgekosten in zweistelliger Millionenhöhe zu erwarten.

Nachsorgenetzwerk

- Die eingeführten Maßnahmen zur Gewährleistung rascher Intervention (Hot-Lines) und für die Interaktion mit medizinischen Spezialisten erwies sich als zwingend notwendig und hat sich bisher bewährt.

- Die Sicherstellung der Durchführung notwendiger Kontrollen und der Konfirmationsdiagnostik konnte durch die Beteiligung des ÖGD zuverlässig gewährleistet werden.
- Erstmals wird systematisch der Zeitraum von der Screening-Untersuchung bis zur Diagnosestellung und Behandlung der relevanten Erkrankungen erfasst. Seine in der Regel kurze Dauer belegt die Wirksamkeit des neuen Screening-Programms ebenso wie die deutlich erhöhte Detektionsrate. Mit der systematischen Weiterverfolgung der Entwicklung der betroffenen Kinder konnte begonnen werden.

Probleme und Schwierigkeiten

- Der gegenwärtige Finanzierungsmodus der Laboruntersuchungen mit einer Abtrennung des Hypothyreose-Screenings vom Modellprojekt führt dazu, dass dieser wichtige Bereich nicht mit ähnlich hohen Qualitätsmaßstäben gesichert werden kann. 18% der Einsender führen nach wie vor – entgegen der Richtlinien der Fachgesellschaften – ein mit Qualitätsrisiken behaftetes und auch unökonomisches Probensplitting durch.
- Die Zeitdauer des Ganges der Geburtsmeldungen von den Meldebehörden an das Gesundheitsamt ist in vielen Landkreisen noch zu lang. Da bei den einschlägigen Erkrankungen möglichst rasch mit der Behandlung begonnen werden sollte, ist eine frühzeitige Geburtsmeldung an das Gesundheitsamt zwingend erforderlich. Ggf. sind dafür geeignete Rechtsgrundlagen zu schaffen.
- Die zwingend notwendige koordinierte Einbindung von Nachsorgeeinrichtungen und Spezialisten in das Programm ist strukturell noch nicht zufriedenstellend geregelt. Sie erfolgt bisher auf rein freiwilliger Basis.
- Bei Kindern mit endokrinologischen Defekten (Hypothyreose und adrenogenitales Syndrom) bereitet die Nachsorge im Vergleich zu Kindern mit Defekten, die im neuen Stoffwechsel-Screening entdeckt werden, größere Probleme. Zum Teil wurden sie erst mit Verzögerung einer Behandlung zugeführt. In diesem Bereich sollten die kontraproduktiven Finanzierungsgrundlagen (getrennte Vergütung des Hypothyreose-Screenings, s.o.) und das Nachsorgekonzept verbessert werden.
- Es erwies sich zur Sicherung der Prozessqualität als unbedingt notwendig, zusätzliche logistische Hilfen für Einsender (u.a. Freiumschläge zur Verkürzung der Versandzeiten) bereitzustellen. Dies war bei der Planung nicht absehbar und konnte bisher deshalb nur auf freiwilliger Kulanzbasis geregelt werden.
- Es zeigte sich auch ein noch hoher notwendiger Fortbildungs- und Informationsbedarf bei Hebammen und in Teilen der Ärzteschaft. Entsprechende Schritte wurden eingeleitet.

Wissenschaftliche Begleitstudie:

- Im Modellprojekt wird begleitend untersucht, welche weiteren Erkrankungen unter Beachtung von Risiko/Nutzen- und Kosten/Nutzen-Relationen noch zusätzlich in den Screening-Katalog aufgenommen werden können. Durch das Begleitprogramm wurden - zusätzlich zum regulären Untersuchungsumfang - bei insgesamt 11 Neugeborenen seltene Defekte identifiziert. Dadurch konnte die Gesamteffizienz des neuen Screenings noch erheblich gesteigert werden.

- Die wissenschaftliche Begleitung erwies sich auch zur Gewährleistung einer hohen Befundungsqualität mit niedrigen Kontrollraten als unverzichtbar. Sie sollte in der Einführungsphase der neuen Screening-Technologien auch nach den Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission gewährleistet sein.
- Die bisherigen Daten legen bereits jetzt nahe, dass noch ca. 10 weitere Erkrankungen (u.a. seltene Fettsäureoxidationsdefekte, Tyrosinämie Typ I) technisch sicher und nutzbringend gescreent werden könnten.
- Bei einigen anderen Defekten (z.B. Harnstoffzyklusdefekte) zeigen die Daten aufgrund von Unsicherheiten bei der Analytik ein zu hohes Risikopotential (Verunsicherung von medizinischem Personal und Familien) für sachgerechte Einführung auf.
- Die fast vollständige Teilnahme der Bevölkerung am Programm wird nach Ablauf des Projektes erstmals in Deutschland die Erhebung von epidemiologisch gesicherten Daten zur Frequenz von wichtigen angeborenen Defekten sowie die Feststellung von gesundheitsökonomischen Auswirkungen und die Erhebung der Gesamteffizienz der präventiven Maßnahme erlauben.

Die bisherigen Daten und Erfahrungen belegen schon jetzt, dass das Modellvorhaben die gesteckten Ziele mit hoher Wahrscheinlichkeit erreichen, und in einzelnen Bereichen sogar übertreffen wird. Gleichzeitig kann bisher eine außerordentlich hohe öffentliche Akzeptanz des Programms und eine einhellige positive Beurteilung durch nationale und internationale wissenschaftliche Fachgremien festgestellt werden.

Die bisher vorliegenden Zwischenergebnisse des bayerischen Modellprojektes sind sehr ermutigend und gaben Anlass für zahlreiche Bestrebungen in den anderen Regionen Deutschlands ein ähnliches Screening einzuführen. Die dazu aus dem Modellprojekt ableitbaren Schlussfolgerungen finden sich in Kapitel 4 (Seite 36 und folgende).

2 Einleitung

2.1 Hintergrund, Anlass der Neuordnung

Etwa eines von 1000 Neugeborenen ist durch eine seltene angeborene Stoffwechselstörung oder Endokrinopathie in seiner Gesundheit gefährdet. Werden diese Krankheiten nicht frühzeitig erkannt, so drohen den betroffenen Kindern geistige und körperliche Behinderung oder gar der Tod.

Das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien ist eine von allen Fachgremien auch international seit langem geforderte Präventivmaßnahme. 1966/67 wurde in Bayern das Screening auf Phenylketonurie (PKU), 1980/81 das Galaktosämie-Screening als staatliche Leistung eingeführt, 1981/82 folgte das Hypothyreose-Screening als kas- senärztliche Leistung.

Eine Neuordnung des Screenings wurde aus verschiedenen Gründen nötig:

- Das Programm entsprach nicht mehr den Screening-Richtlinien¹. Dort werden zahlreiche Forderungen zur Prozessqualität genannt. Das Programm umfasste insbesondere keine ausreichenden organisatorischen Verfahren, um möglichst alle Neugeborenen zu untersuchen sowie die rasche Rückmeldung der Befunde und ggf. die Nachkontrolle und Einleitung von Therapiemaßnahmen sicherzustellen (sog. „Tracking“). Durch mangelnde Prozessqualität war die wichtigste Präventionsmaßnahme für Kinder in Bezug auf Schutz vor Behinderung nicht gleichförmig gewährleistet, Chancengleichheit nicht gegeben. Die dokumentierten Screening-Raten lagen bei unter 80%.
- Durch die Einführung der neuen Technik der Tandem-Massenspektrometrie und verbesserter herkömmlicher Labormethoden konnte der Screening-Umfang und der präventive Nutzen kostengünstig erweitert werden.
- Eine zunehmende Tendenz zur Frühentlassung erzwingt vermehrt Frühabnahmen von Blutproben mit nachfolgend notwendigen Zweituntersuchungen. Mit den neuen Methoden ist eine Vorverlegung des Screening-Zeitpunktes vom 5. auf den 3. Lebenstag möglich. Somit kann die Zahl notwendiger Zweituntersuchungen verringert und eine notwendige Behandlung bei erkannten Kindern früher eingeleitet werden. ´

2.2 Ziele der Neuordnung

In den Richtlinien der ständigen Kommission für das Neugeborenen-Screening der Fachgesellschaften¹ wurde 1997 formuliert: „Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die **vollständige und frühzeitige** Erfassung **aller** Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Stoffwechselstörungen.“ Das Neugeborenen-Screening soll nicht als bloße Laborleistung, sondern als ein integratives Gesamtkonzept zur Vermeidung von Behinderung verstanden werden, in das vom Geburtshelfer bis zum nachbetreuenden Kinderarzt und Stoffwechselspezialisten alle eingebunden sind. Gleichzeitig muss jedes Kind unabhängig von seinem Geburtsort und seiner sozialen Herkunft die gleiche Chance haben, einer vermeidbaren Behinderung oder Erkrankung zu entgehen (s.a. Anlage 2, S. 41).

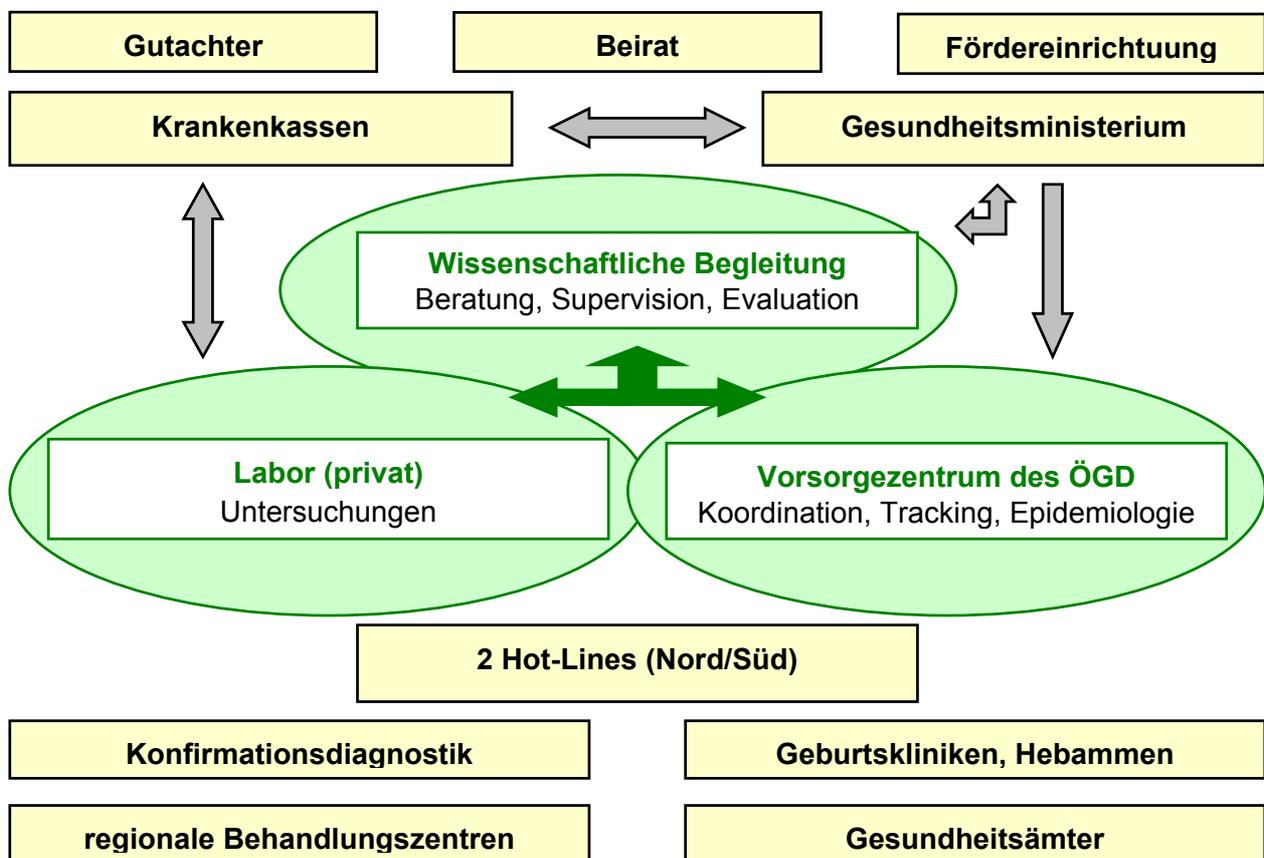
¹ Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. Monatsschr Kinderheilkd 145 (1997) 770-772

Im Rahmen des Modellprojektes wurden unter Beachtung von nationalen und internationalen Empfehlungen, sowie von Konsensus-Konventionen (WHO, UNESCO, etc.), wesentliche Veränderungen des Untersuchungsumfangs, der Methoden der Laboruntersuchungen und der Organisation des Screenings vereinbart²:

- Neue Organisationsstruktur

In seiner Grundkonzeption beruht das Modellvorhaben der bayerischen Krankenkassen auf einer abgestimmten Zusammenarbeit zwischen privatem Sektor (Labor), dem öffentlichen Gesundheitsdienst (Koordinierung, Information, Tracking) und universitären Einrichtungen (Nachsorge, Forschung, Lehre) (sog. „Public-Private Partnership“, Abb. 1).

Abb. 1 Organigramm



- Neue Labormethoden, erweiterter Screening-Umfang

Neu eingeführt wurde die Technik der Tandem-Massenspektrometrie für das Screening auf die Phenylketonurie und weitere Erkrankungen aus dem Bereich der Aminoazidopathien, der Organoazidopathien und Fettsäureoxidationsdefekte, sowie die Untersuchung auf den Biotinidase-Mangel und das adrenogenitale Syndrom. Im Galaktosämie-Screening sollen routinemäßig neben der Substratmessung auch Enzymaktivitätsmessungen (GAL-1-PUT) durchgeführt werden.

² Bayer. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit (Hrsg.) (1998) Konzept zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern.

Insbesondere die Tandem-Massenspektrometrie ist eine vielversprechende neue Methode für das Neugeborenen-Screening, die eine erhebliche Verbesserung der Kosten/Nutzen-Relation und des präventiven Screening-Effektes erwarten lässt. Die ständige Screening-Kommission der Fachgesellschaften weist darauf hin (Anlage 1, S. 39), dass diese Technik zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht Standard für das Neugeborenen-Screening ist, sondern sich in der Einführungsphase befindet. Eine Anwendung dieser Technologie im Screening sollte vorläufig nur als Modellversuch unter wissenschaftlich kontrollierten Bedingungen in einigen Zentren erfolgen.

- Neue Maßnahmen zur Verbesserung der Prozessqualität

Das frühere Screening-Programm umfasste keine ausreichenden Maßnahmen, um möglichst alle Neugeborenen zu erreichen. Um die Qualität des Screening-Prozesses zu verbessern, wurde ein Tracking-System durch den öffentlichen Gesundheitsdienst aufgebaut. Damit wird die möglichst frühzeitige Ermittlung nicht gescreenter Kinder und eine Verbesserung der Information aller Beteiligten angestrebt.

Durch Tracking-Maßnahmen soll außerdem die Abklärung wiederholungsbedürftiger oder auffälliger Screening-Befunde und eine kompetente Erstbetreuung betroffener Kinder sichergestellt werden. Für die neuen, mittels Tandem-Massenspektrometrie erfassbaren Erkrankungen wurden klinische „Hot-Lines“ in Nord- und Südbayern eingerichtet.

Durch die Begleitstudie sollen die Effizienz dieser Maßnahmen nach wissenschaftlichen Kriterien überprüft und Empfehlungen für die Weiterentwicklung abgeleitet werden.

3 Ergebnisse bis März 2000 und Diskussion

3.1 Sicherstellung der Vollständigkeit

Das Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern hat als populationsbezogene Interventionsmaßnahme (Prävention) das Ziel einer vollständigen Erfassung aller Neugeborenen, um für jedes in Bayern geborene Kind die gleiche Chance zu gewährleisten, die Zielkrankheiten des Screenings frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Zuvor war dies auf Grund der Mischfinanzierung, z.T. mangelnder Dokumentation und unvollständiger Datenerhebung nicht möglich. Eine zunehmende Tendenz zu Frühentlassung und ambulanter Geburt erzwingen vermehrt Frühabnahmen mit notwendigen Zweituntersuchungen (sog. Zweit-Screening). Deren Durchführung sowie die Nachverfolgung pathologischer Befunde konnte nicht durchgängig gewährleistet werden³. Valide Daten zu diesen Bereichen existierten nicht. Der Anteil der gescreenten Kinder konnte trotz großer Bemühungen seitens der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenen Screening auf endokrine und metabolische Stoffwechselstörungen (DGNS) nur geschätzt werden. So rechnet man für die Jahre 1996 und 1997 je nach Screening-Parameter mit 20-30% nicht erfasster Kinder⁴.

3.1.1 Praktisches Vorgehen, Erfahrungen

Das im Modellprojekt teilnahmeberechtigte Labor⁵ (Dres. Becker, Olgemöller & Partner, München) schickt, sofern die Eltern der Datenübermittlung an den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) zugestimmt haben, zwei mal täglich die Datensätze der gescreenten Kinder an das Vorsorgezentrum des ÖGD. Einmal pro Woche erhalten die Gesundheitsämter vom Vorsorgezentrum Namenslisten der im kooperierenden Labor gescreenten Kinder.

Bis 31. Dezember 1999 bekamen die Gesundheitsämter, ebenfalls einmal wöchentlich, von den Standesämtern Listen mit den Geburtsmeldungen. Seit 1. Januar 2000 erfolgt die Datenübermittlung über die Geburt eines Kindes an die Gesundheitsämter nicht mehr direkt durch die Standesämter, sondern durch die Meldebehörden (§ 5a Bayerische Meldedaten-Übermittlungsverordnung, eingefügt durch Verordnung vom 10.08.1999, GVBl S.368, Anlage 3, S. 43). Die Änderung der Rechtsgrundlage war wegen der Neufassung des Personenstandsgesetzes auf Bundesebene erforderlich geworden.

Die Gesundheitsämter gleichen die Namen der beiden Listen (Liste der gescreenten Kinder vom Vorsorgezentrum, Liste der geborenen Kinder von den Meldebehörden) ab und nehmen im Rahmen der Beratung zur Gesundheitsvorsorge (Art. 11 GDG⁶) schriftlich, telefonisch oder bei einem Hausbesuch Kontakt zu den Eltern auf, deren Kinder nicht auf der Liste des Vorsorgezentrums stehen. Sie informieren über die Möglichkeiten des erweiterten Screenings und klären, ob das Kind anderweitig untersucht wurde (Tracking, Abb. 2). Die Anzahl der gemeldeten Geburten, der Kon-

³ Zabransky, S. (2000) Neugeborenen-Screening auf angeborene endokrine und metabolische Stoffwechselstörungen in Deutschland. Pädiat.Prax. 57, 369-379

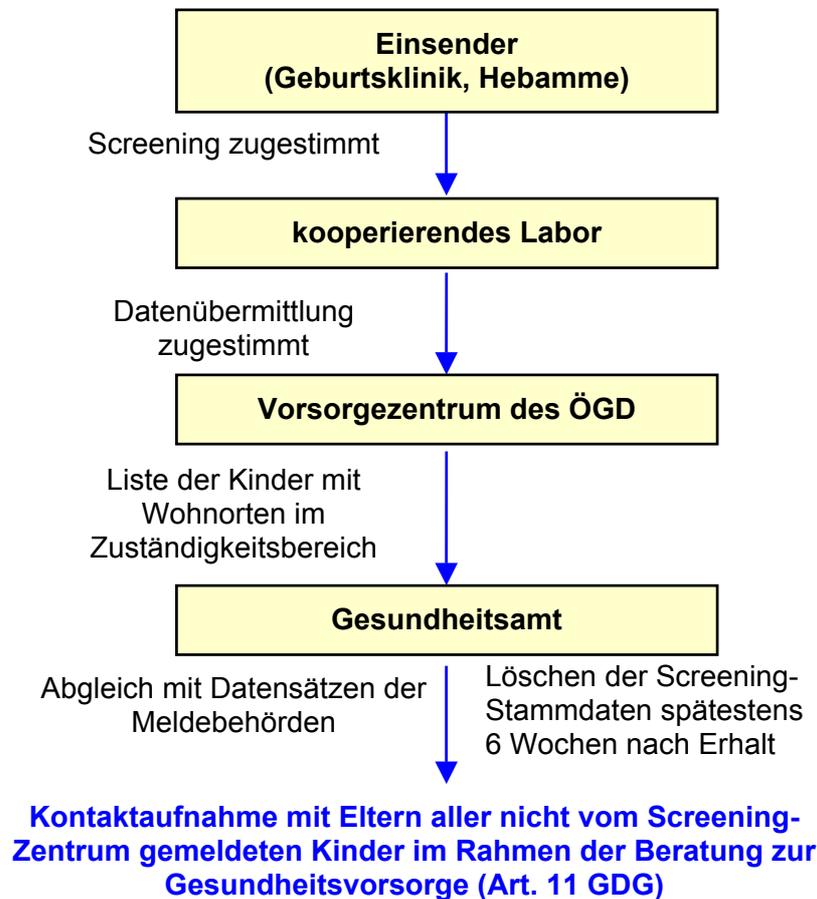
⁴ Zabransky S. (1998) Datenerhebung der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening auf endokrine und metabolische Stoffwechselstörungen für das Jahr 1997. Screening Journal 1998, 37-48.
In der Erhebung der DGNS nicht erfasste Kinder 1996/97: Phenylketonurie 20,2%/ 18,8%, Galaktosämie 20,3%/18,8%, Hypothyreose 33,2/ 28,2% der Lebendgeborenen Kinder in Deutschland

⁵ Bayer. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit (Hrsg.) (1998) Konzept zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern.

⁶ Gesetz über den öffentlichen Gesundheitsdienst - GDG vom 12. Juli 1986. GVBl 120, BayRS 2120.1-A

taktaufnahmen mit Eltern sowie deren Ergebnisse meldet das Gesundheitsamt in anonymisierter Form einmal monatlich an das Vorsorgezentrum.

Abb. 2 Tracking auf Vollständigkeit: Datenfluss (Stammdaten Kind/Mutter)



Ein solches Tracking-System wurde in Deutschland mit Beginn des Modellprojektes im Januar 1999 erstmalig eingeführt. Beteiligt waren in den Monaten Januar bis März neun⁷, ab April flächendeckend alle bayerischen Gesundheitsämter. Nach anfänglichen Problemen (u.a. mit dem Erstellen der Statistiken und den Rückmeldungen durch die Gesundheitsämter an das Vorsorgezentrum) ist die Zusammenarbeit mittlerweile sehr effizient.

Unbefriedigend ist derzeit noch die Zusammenarbeit mit den Einwohnermeldeämtern hinsichtlich der Zeitdauer bis zur Geburtsmeldung an das Gesundheitsamt (s.a. Kapitel 3.1.4, S. 18, und Abb. 7, S. 19). Seit 1. Januar 2000 kommt es in vielen Landkreisen zu starken Verzögerungen (z.T. 4-6 Wochen). Bedingt ist dies dadurch, dass die Geburten erst nach der Beurkundung gemeldet werden. Besondere Probleme haben momentan Gemeinden, die dem AKDB⁸ angeschlossen sind. Da bei den einschlägigen Erkrankungen möglichst rasch mit der Behandlung begonnen werden sollte, stellt diese Verzögerung für die Effektivität des Systems ein erhebliches Problem dar. Hierfür ist eine frühzeitige Geburtsmeldung an das Gesundheitsamt zwingend erforderlich. Ggf. sind dafür geeignete Rechtsgrundlagen zu schaffen.

⁷ Gesundheitsämter Bamberg, Erlangen, Günzburg, Ingolstadt, Karlstadt, Landshut, Miesbach, Neumarkt, Kitzingen

⁸ AKDB = Anstalt für Kommunale Datenverarbeitung in Bayern

3.1.2 Screening-Rate

Im Jahr 1999 wurden dem Statistischen Landesamt 123244 in Bayern geborene Kinder gemeldet. Das Vorsorgezentrum erhielt vom kooperierenden Labor die Daten von 117973 gescreenten Kindern, entsprechend einer Screening-Rate von 95,7%. Hinzu kommen ca. 2% gescreenter Kinder, bei denen die Datenübermittlung an den ÖGD abgelehnt wurde.

In die Statistiken der Gesundheitsämter geht die Zahl der in nicht kooperierenden Labors gescreenten Kinder und der Kinder, deren Eltern eine Datenübermittlung abgelehnt haben, mit ein. Erhoben werden diese Zahlen über die Kontaktaufnahmen der Gesundheitsämter mit Eltern.

Aus den Statistiken der Gesundheitsämter ergeben sich die in Tab. 1 und Abb. 3 gezeigten Screening-Raten für die einzelnen Monate des Jahres 1999 und die Monate Januar bis März 2000. In Abb. 4 sind die Durchschnittswerte des Zeitraums August bis Dezember 1999 für die jeweiligen Regionen graphisch dargestellt. Aus Tab. 2 können zusätzlich die Zahlen der Sterbefälle in den ersten drei Lebenstagen, sowie die Anzahl der Kontaktaufnahmen und positiven Rückmeldungen entnommen werden. Für die Monate Januar bis Juli 1999 wurden die Daten nicht so detailliert erhoben.

Wie die Daten zeigen, konnte die Screening-Rate von 80% im Januar 1999 auf 98% seit November 1999 gesteigert werden. Dies ist ein wesentlicher Fortschritt und belegt deutlich den Erfolg der neu eingeführten Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität des Screenings. Die sehr hohe und fast vollständige Teilnahme der Bevölkerung am Programm wird nach Ablauf des Projektes erstmals in Deutschland die Erhebung von epidemiologisch gesicherten Daten zur Frequenz von wichtigen angeborenen Defekten erlauben.

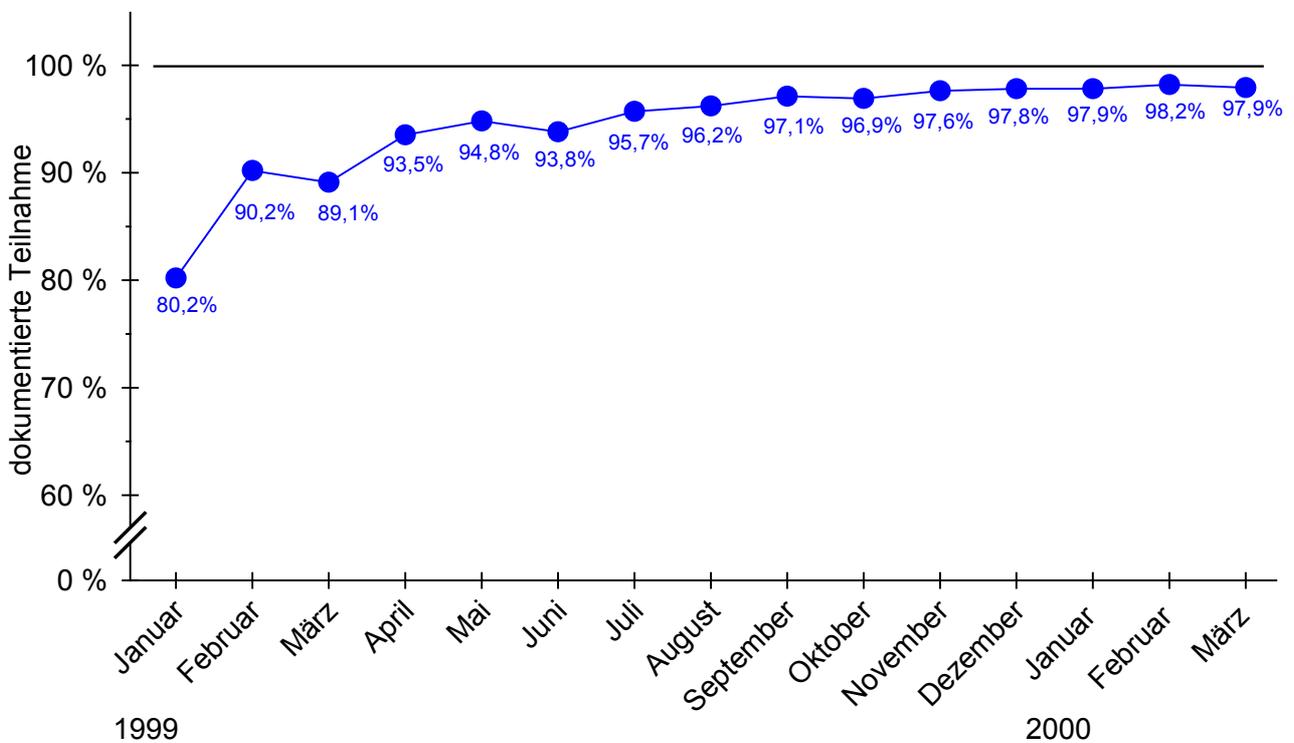
Dennoch bedarf es weiterer Anstrengungen, in Form von Öffentlichkeits- oder direkter Überzeugungsarbeit insbesondere bei Hebammen und Eltern, um die Screening-Rate hoch zu halten bzw. weiter zu erhöhen (s.a. Ergebnisse der Einsenderbefragung, Kapitel 3.6, S. 34). Weitere Informationen für die Eltern, Ärzte und Hebammen durch Gesundheitsämter und das Vorsorgezentrum sollen vor allem in Regionen mit unterdurchschnittlichen Screening-Raten bewirken, dass jedes Kind zumindest die Möglichkeit zur Teilnahme am Screening-Programm erhält. Nur so können die Rechte des Kindes auf optimale Vorsorge sichergestellt werden. Zu bedenken ist, dass bei der hohen Detektionsrate des neuen Screening-Programms (s.a. Kapitel 3.2.3, S. 22) bereits eine Screening-Unterlassungsrate von nur 1% zu einer unnötigen Behinderung pro Jahr in Bayern führt.

Tab. 1 Geburtsmeldungen und Screening-Raten Januar 1999 bis März 2000

(bezogen auf die für den jeweiligen Monat vorliegenden Statistiken der Gesundheitsämter)

		gemeldete Geburten	gescreente Kinder	Screening-Rate
Januar	1999	4638	3720	80,2%
Februar	1999	5236	4721	90,2%
März	1999	8357	7448	89,1%
April	1999	8323	7786	93,5%
Mai	1999	8824	8366	94,8%
Juni	1999	10128	9499	93,8%
Juli	1999	10922	10453	95,7%
August	1999	9241	8914	96,2%
September	1999	9636	9362	97,1%
Oktober	1999	8679	8362	96,9%
November	1999	8096	7885	97,6%
Dezember	1999	8528	8324	97,8%
Januar	2000	8771	8586	97,9%
Februar	2000	8643	8477	98,2%
März	2000	8878	8695	97,9%

Abb. 3 Zeitlicher Verlauf der Screening-Raten



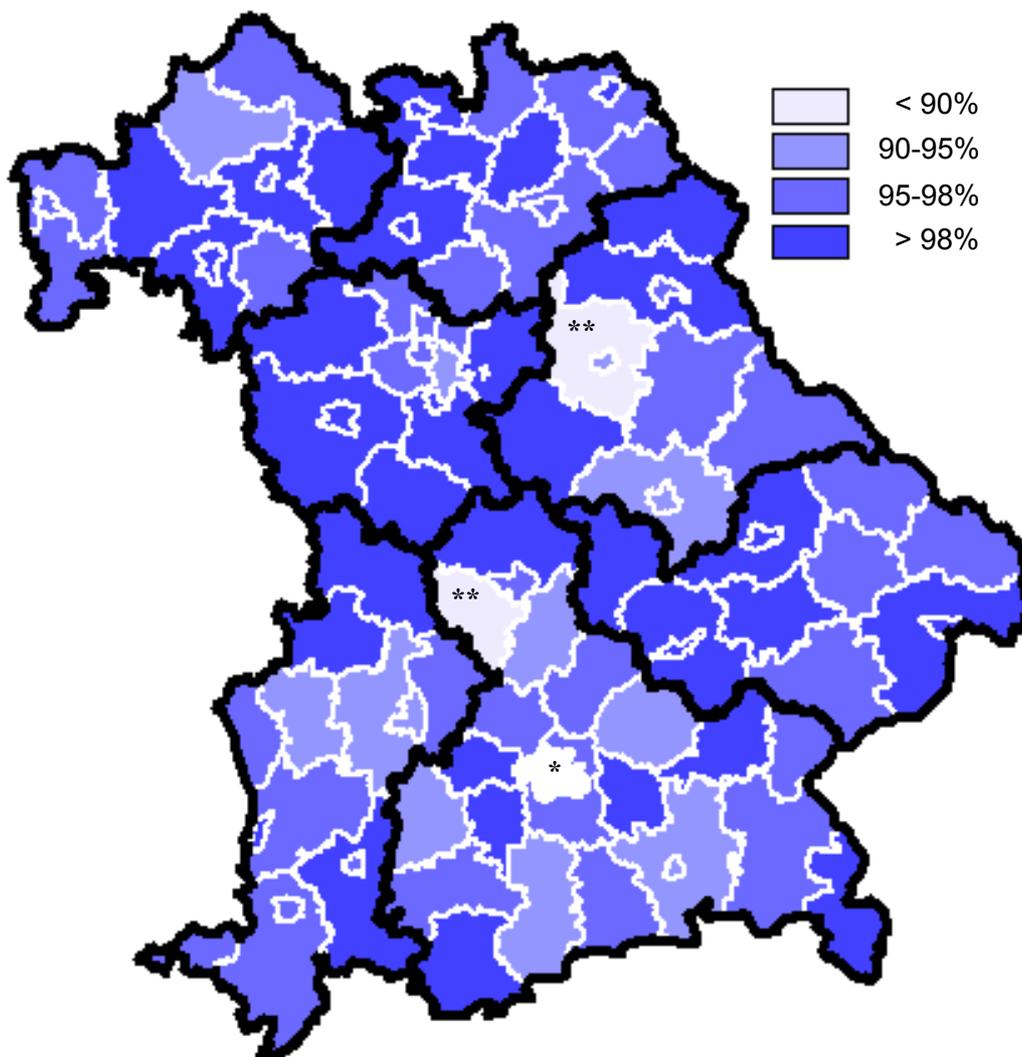
Tab. 2 Gesundheitsamtstatistiken August 1999 bis März 2000

	N	%
Geburten	70141	100
Sterbefälle in den ersten 3 Tagen	374	0,5
Screening-Untersuchungen	68284	97,3
Kontaktaufnahmen	4433	6,3
positive Rückmeldungen*	2767	62,4*

* Prozentangaben bezogen auf Kontaktaufnahmen, sonst auf Geburten

Abb. 4 Regionale Screening-Raten (Mittelwerte August bis Dezember 1999)

In Anlage 4 (S. 44) sind die Zahlen der einzelnen Regionen tabellarisch aufgelistet



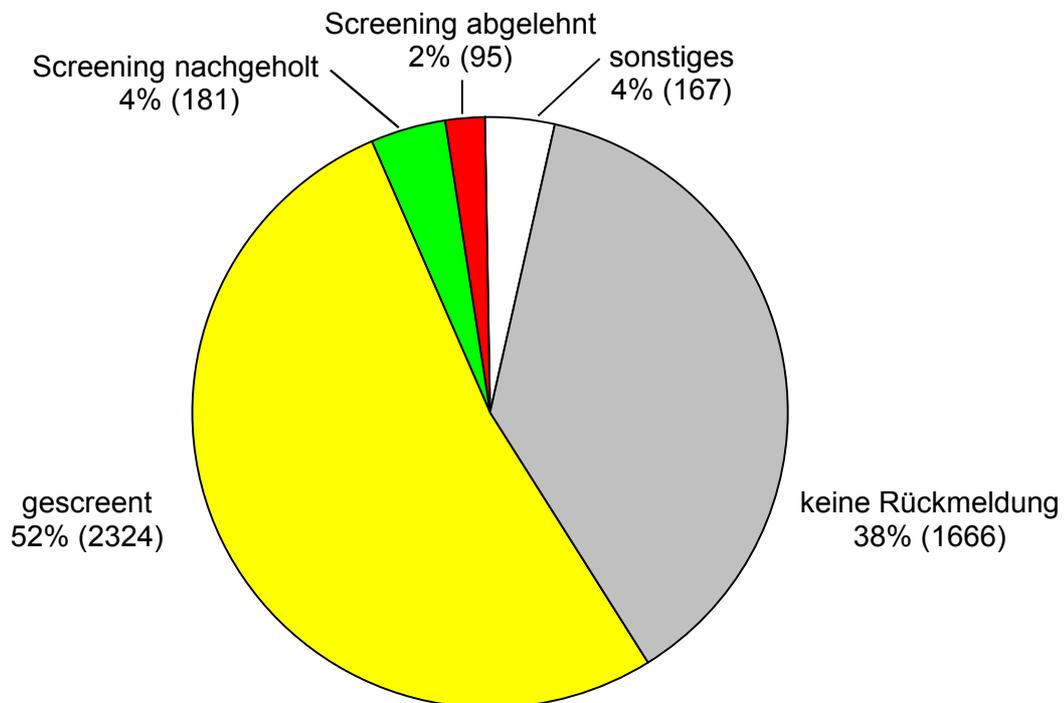
*) für München liegen 1999 keine Daten vor

***) in Schrobenhausen und Sulzbach schicken die Kliniken die Blutproben nicht an das kooperierende Labor.

3.1.3 Kinder ohne Screening-Meldung, Kontaktaufnahmen

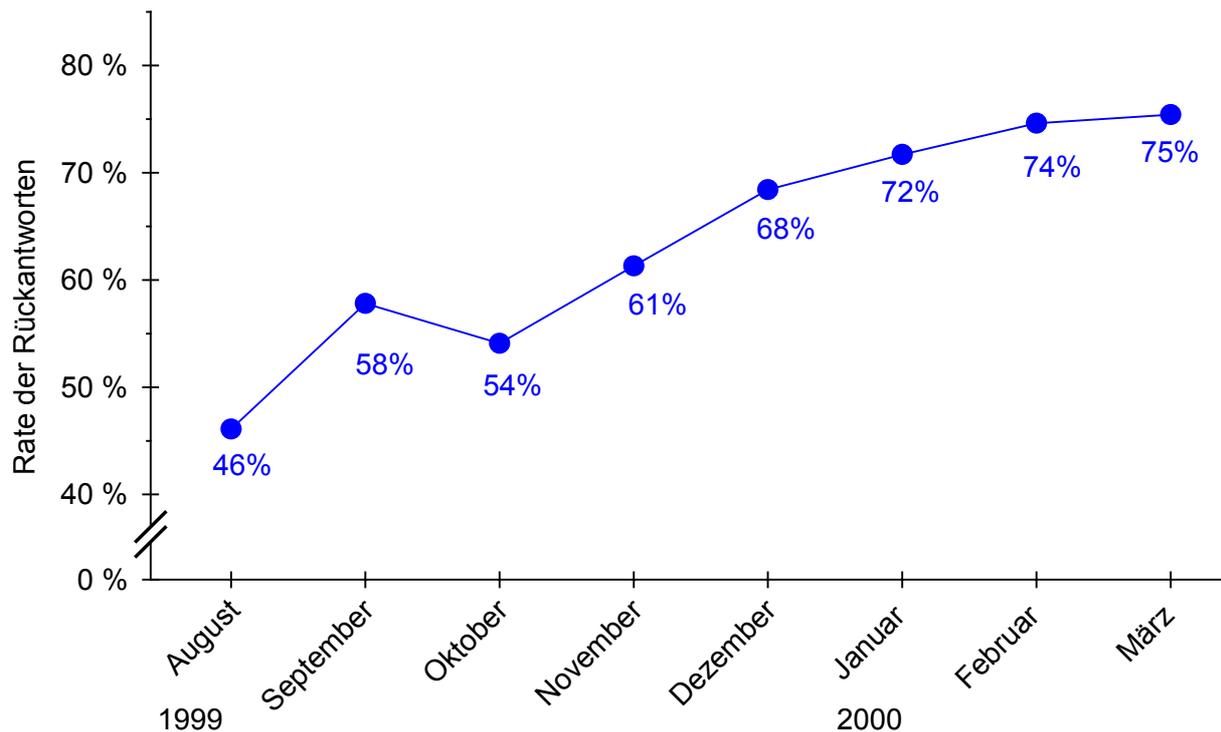
In den Monaten August 1999 bis März 2000 war es 4433 mal (entspricht 6,3% der Geburten, Tab. 2) notwendig, dass die Gesundheitsämter versuchten, schriftlich, telefonisch oder durch einen Hausbesuch Kontakt zu Eltern aufzunehmen, weil der Name ihres Kindes nicht auf der jeweiligen Screening-Liste stand. Etwa die Hälfte der kontaktierten Eltern hatte ihr Kind entweder in einem nicht kooperierenden Labor screenen lassen oder die Datenübermittlung abgelehnt (Abb. 5). 2% der kontaktierten Eltern lehnte die Screening-Untersuchung ab; das entspricht insgesamt einem Anteil von 1,3‰ oder eins von 740 Kindern wurde nicht gescreent, weil seine Eltern das Screening abgelehnt hatten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein höherer Anteil an abgelehnten Screening-Untersuchungen und Datenübermittlungen zu erwarten ist als die Zahlen aus den Rückmeldungen der Gesundheitsämter belegen, da die betreffenden Eltern vermutlich selten auf eine Kontaktaufnahme reagieren („information bias“)⁹.

Abb. 5 Ergebnis der Kontaktaufnahmen (n=4433; August 1999 bis März 2000; Prozentangaben bezogen auf die Anzahl der Kontaktaufnahmen)



Der Anteil der Rückantworten auf die Kontaktaufnahmen durch das Gesundheitsamt war in den ersten Monaten des Modellprojektes (mit regionalen Unterschieden) noch gering (46% im August 1999). Er konnte kontinuierlich gesteigert werden und lag im März 2000 bereits bei 75% (Abb. 6). Er kann durch wiederholte Kontaktaufnahmen und das Beilegen einer Antwortvordruckes weiter erhöht werden. Bisher erfolgte die Kontaktaufnahme in Fällen ohne Rückmeldung zu 88% schriftlich, zu 8% telefonisch und zu 4% per Brief und Telefon.

⁹ Die Zahl 2% Datenübermittlung abgelehnt entstammt der Laborstatistik

Abb. 6 Rate der Rückantworten auf Kontaktaufnahmen (August 1999 bis März 2000)

Auf Grund der Kontaktaufnahmen der Gesundheitsämter wurde im Zeitraum von August 1999 bis März 2000 in 181 Fällen das Screening bei bis dahin noch nicht gescreenten Kindern nachgeholt.

Gründe für die 181 Nachuntersuchungen waren 30mal verlorengegangene Testkarten (einmal ging ein Briefumschlag mit 5 Testkarten verloren, in einem Fall wurde aus diesem Grund ein Carnitinmangel erst nach viereinhalb Monaten erkannt!). Einmal wurde nach abgelehnter Frühabnahme durch die Eltern die Untersuchung am 3. Lebenstag von der Hebamme nicht veranlasst, da sie der Meinung war, das Screening sei in der Geburtsklinik durchgeführt worden. In vier Fällen waren Missverständnisse über die Zuständigkeit für das Screening nach Verlegung des Neugeborenen in eine andere Klinik Ursache für die das Unterlassen der Untersuchung. In den übrigen Fällen dürfte es sich um bayerische Kinder handeln, die nicht in Bayern geboren und damit primär nicht mit dem erweiterten Screening untersucht wurden, deren Eltern dies aber wünschten (Problem der Grenzgebiete zu anderen Bundesländern) oder um Kinder, deren Eltern durch Hebamme oder Arzt nicht zum Screening geraten worden war.

Bezogen auf die gesamte bayerische Neugeborenenpopulation wurden 3,3% der zwischen August 1999 und März 2000 geborenen Kinder in nicht kooperierenden Labors gescreent oder ihre Daten wurden dem ÖGD nicht übermittelt¹⁰. Einsender, deren Patientinnen vermehrt die Datenübermittlung ablehnen, werden vom Vorsorgezentrum nochmals über den Sinn der Datenerhebung informiert.

Durch Einbindung des ÖGD (Vorsorgezentrum, Gesundheitsämter) im Rahmen der nachgehenden Gesundheitsfürsorge und die neu eingeführten Maßnahmen zur Sicherung der Vollständigkeit des Screenings und im Einzelfall notwendiger Intervention konnten somit bestehende Systemschwä-

¹⁰ aus Gesundheitsamtsstatistiken

chen und Versorgungslücken zeitnah erfasst und kontinuierlich geschlossen werden. Sie erlauben ein zeitnahes „Qualitätsmonitoring“ und verringern gleichzeitig haftungsrechtliche Risiken aller Beteiligten^{11,12,13}. Diese Maßnahmen wurden insbesondere bei den beteiligten geburtshilflichen Einrichtungen und Kinderärzten als wesentliche und wichtige Verbesserung erachtet (s.a. Ergebnisse der Einsenderumfrage, Kapitel 3.6, S.34, Anlage 7, S. 46, und Anlage 8, S. 47).

3.1.4 Befragung der Gesundheitsämter

Ende April wurde vom Vorsorgezentrum eine Befragung der Gesundheitsämter über deren Erfahrungen mit dem Modellprojekt begonnen (Fragebogen siehe Anlage 9, S. 49; Auswertung siehe Anlage 10, S. 50). Aus den bisher ausgewerteten Fragebögen (72 von 81) zeichneten sich folgende Trends ab:

- Bis zum Eingang der Geburtsmeldung vergehen in der Regel (76%) 2-4 Wochen (Abb. 7). Nur sechs Gesundheitsämter erhalten die Geburtsmeldung innerhalb von 2 Wochen, einem Zeitpunkt, an dem die Behandlung einiger der gescreenten Erkrankungen bereits eingesetzt haben sollte.
- Bis zu 5 Kontaktaufnahmen pro Monat verzeichnen 38 (53%) der Gesundheitsämter, 47% leisten mehr (Maximum 50). In 44% der Fälle kombinieren die Gesundheitsämter mittlerweile telefonische und schriftliche Kontaktaufnahmen; Hausbesuche sind selten. Ein Drittel der Gesundheitsämter erhält damit eine Rücklaufquote von > 70%.
- Eltern, die wegen fehlender Screening-Meldung kontaktiert worden waren, reagierten in knapp 60% „häufig“ positiv (Abb. 8a), nur bei 6 Gesundheitsämtern (8%) „häufig“ mit einer ablehnenden Haltung (Abb. 8b). Drei Gesundheitsämter (4%) erreichten die Eltern „häufig“ schwer.
- Der Service des Vorsorgezentrums wird in 94% als gut bezeichnet, wobei die Öffentlichkeitsarbeit verbessert werden sollte. Allerdings haben bisher nur 18 (25%) der befragten Gesundheitsämter selbst Presseartikel veröffentlicht. Vom Vorsorgezentrum werden entsprechende Unterlagen zur Verfügung gestellt. Hebammen und Ärzte wurden von 58 bzw. 51% der Gesundheitsämter informiert.

¹¹ Blatt H (1993) TSH-Screening beim Neugeborenen: Verantwortung über Befundrücklauf zwischen Krankenhaus, Frauenarzt und nachbehandelndem Kinderarzt geteilt. Der Frauenarzt 34 773-774

¹² Oberlandesgericht Hamm, Urteil vom 16. September 1991, Az 3U 112/90, abgedr in MedR (1992) 340.

¹³ Teichner M (1993) TSH-Test: Haftung bei unterlassener Rücklaufkontrolle. Hautnah Päd 1/93, 67-68

Abb. 7 Zeitdauer bis zur Geburtsmeldung vom Einwohnermeldeamt

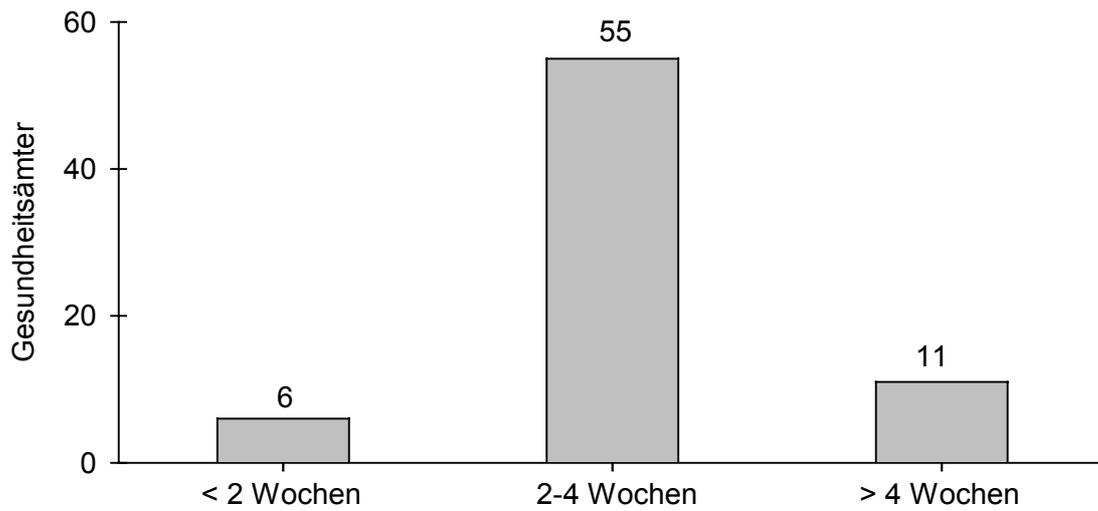
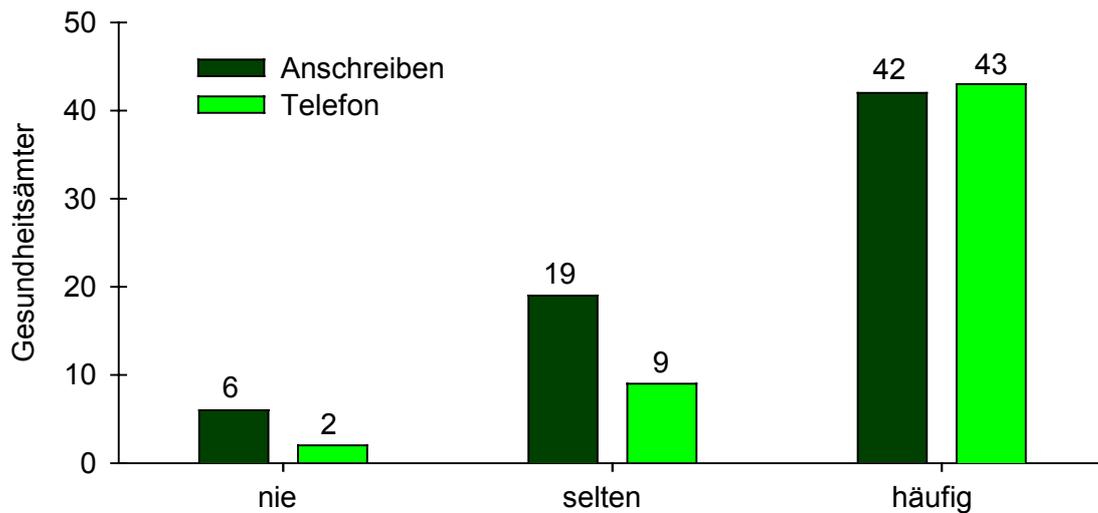
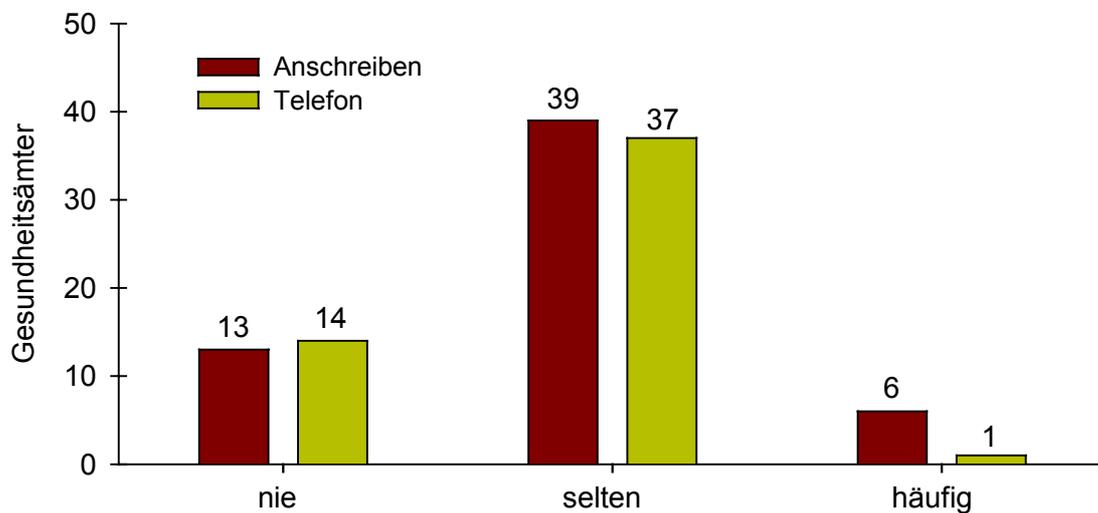


Abb. 8 Reaktion der Eltern auf Kontaktaufnahmen aus Umfrage bei den Gesundheitsämtern

a) positive Elternreaktion



b) ablehnende Haltung



3.2 Untersuchungen

3.2.1 Analysenqualität und Laborlogistik

Die Krankenkassen vergüten alle labormedizinischen Leistungen, die auf den privaten Sektor übertragen wurden. Voraussetzung für die Vergütung ist die Erfüllung unabdingbarer fachlicher Qualitätskriterien¹⁴.

Das im Modellprojekt teilnahmeberechtigte Labor (Dres. Becker, Olgemöller & Partner, München) erfüllt alle geforderten analytischen Qualitätskriterien der Fachgesellschaften (Anlage 1, S. 39). Belegt wird dies durch die vorliegende Akkreditierung nach EN DIN 45001 (in Konformität mit DIN ISO 9002) im Bereich Laboratoriumsdiagnostik durch die DACH¹⁵ (vertreten im DAR¹⁶) für die Durchführung sämtlicher geforderter Screening-Methoden, insbesondere auch der Tandem-Massenspektrometrie. Ausfallsicherheit und zeitnahe Bearbeitung und Befundübermittlung, einschließlich Wochenend- und Feiertagsbereitschaft sind gewährleistet. Die erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen, soweit solche angeboten werden, wurde nachgewiesen.

Ein bedeutendes Element des Modellprojektes ist die vom Labor geforderte Zusammenarbeit mit dem Vorsorgezentrum des ÖGD („Public-Private Partnership“) und wissenschaftlichen Experten. Die Kooperation zwischen Labor und Vorsorgezentrum hat sich, auch dank moderner Datenverarbeitung und Kommunikationstechnik, als problemlos erwiesen. Gut funktioniert auch die Zusammenarbeit mit den beteiligten Wissenschaftlern und Stoffwechselexperten zur Sicherung von sachgerechter Befundinterpretation von noch nicht standardisierten Analysedaten. Dabei erwies sich die Konzentration der Laboraktivitäten auf eine Stelle für ganz Bayern als zwingende Grundvoraussetzung. Auch nach Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften¹⁷ sind flächendeckende Zentren mit hohen Probenzahlen anzustreben (Zielgröße 100000 pro Jahr).

Wesentlich ist auch die vom Labor geleistete logistische Unterstützung der Einsender bei Dokumentation und Befundrücklaufkontrolle (s.a. Testkarte: Anlage 5, S. 45, Barcodeheft: Anlage 6, S. 45). Die Einsenderumfrage (Kapitel 3.6, S. 34, Anlage 7, S. 46, und Anlage 8, S. 47) bestätigt den bisher hohen „Zufriedenheitsgrad“ mit der Arbeit des beauftragten Labors.

Problematisch ist allerdings der herrschende Finanzierungsmodus der Laboruntersuchungen mit einer Abtrennung des Hypothyreose-Screenings vom Modellprojekt. Sie führt dazu, dass dieser wichtige Bereich nicht mit ähnlich hohen Qualitätsmaßstäben hinsichtlich der Labordiagnostik, aber auch hinsichtlich der nachgehenden Gesundheitsfürsorge durch den ÖGD, gesichert werden kann (s.a. Kapitel 3.4, S. 30). 18% der Einsender führen nach wie vor entgegen der Richtlinien der Fachgesellschaften ein auch unökonomisches und mit Qualitätsrisiken behaftetes Probensplitting durch.

¹⁴ Bayer. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit (Hrsg.) (1998) Konzept zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern.

¹⁵ DACH = deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH

¹⁶ DAR = deutscher Akkreditierungsrat

¹⁷ APS/APE (1996) Zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in der Bundesrepublik Deutschland. Empfehlungen einer Expertengruppe der Arbeitsgemeinschaften für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) und Pädiatrische Endokrinologie (APE) vom 9. November 1995. Der Kinderarzt 27 321-322

3.2.2 Beschreibung der untersuchten Säuglingspopulation, Einsenderverteilung

Tab. 3 zeigt die bis März 2000 untersuchte Säuglingspopulation, aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Mehrlingsgeburten und Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g.

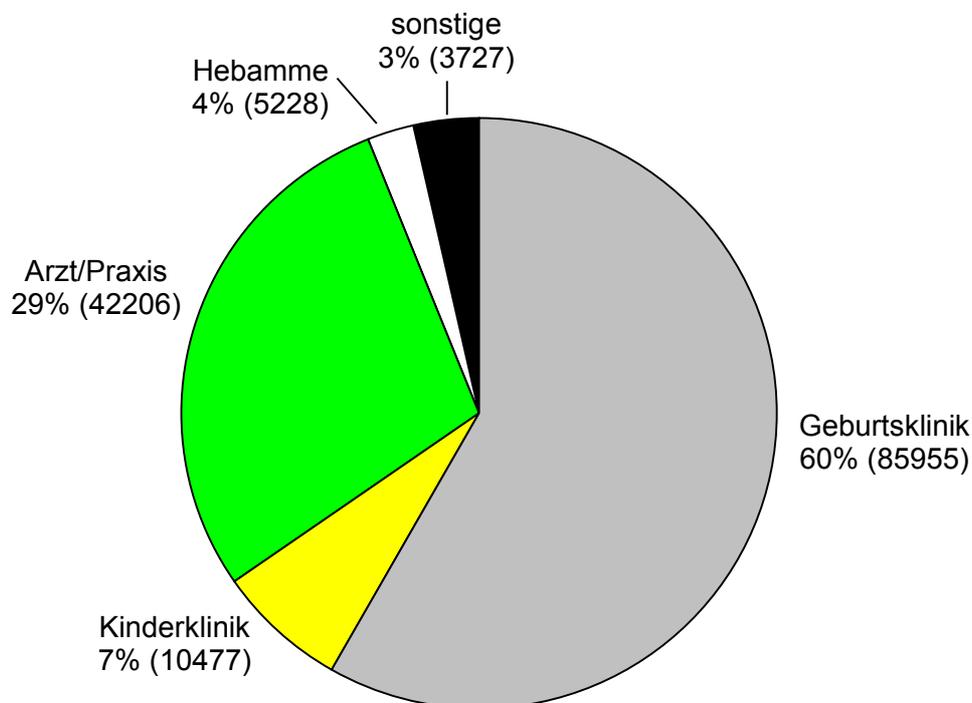
Tab. 3 **Untersuchten Population von Säuglingen** (Januar 1999 bis März 2000; nicht einbezogen sind Kinder, bei denen die Datenübermittlung abgelehnt wurde)

	N	%
Knaben	75986	51,5
Mädchen	71062	48,1
< 2000 g	2643	1,8
Zwillinge	3637	2,5
Drillinge	135	0,1
Vierlinge	4	–
gesamt	147591	100,0

Bei der Verteilung der Einsender (Abb. 9) liegt der Anteil der Kliniken mit 67% erstaunlich niedrig. Dies wird allerdings durch den in Bayern hohen Anteil an Belegärzten relativiert, in diesem Fall firmiert der niedergelassene Kinderarzt oder Gynäkologe als Einsender.

Frühabnahmen erfolgen zu 87% in den Kliniken, Kontrolluntersuchungen zu 82%.

Abb. 9 **Verteilung der Einsender von Blutproben auf Kliniken und Praxen (N=147591)**



3.2.3 Detektionsraten

Unter den von Januar 1999 bis März 2000 untersuchten 151580 Neugeborenen wurden insgesamt 89 schwerwiegende Stoffwechselerkrankungen festgestellt (Tab. 4). Dies entspricht einer Gesamtinzidenz von 1:1703 bzw. bei Berücksichtigung milderer Sonderformen (weitere 21 Kinder) von 1:1378 (vor der Neuordnung ca. 1:2600). Die Früherkennungsrate konnte aufgrund des erweiterten Untersuchungsumfangs also in etwa verdoppelt werden. Aus dem Bereich der neu untersuchten Erkrankungen wurden am häufigsten Neugeborene mit adrenogenitalem Syndrom erkannt. Lebensbedrohliche Salzverlust-Krisen konnten aufgrund der Früherkennung und Therapie in allen Fällen verhindert werden. Die neue Technik der Tandem-Massenspektrometrie lieferte die Basis für die Diagnose in insgesamt 50 Fällen (37 klassische und 13 Sonderformen). Am häufigsten trat (neben der Phenylketonurie) der MCAD-Mangel auf.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitstudie zum Modellprojekt wird untersucht, welche weiteren Erkrankungen unter Beachtung von Risiko/Nutzen- und Kosten/Nutzen-Relationen noch zusätzlich in den Screening-Katalog aufgenommen werden können. Durch das Begleitprogramm wurden - zusätzlich zum regulären Untersuchungsumfang - bei insgesamt 11 Neugeborenen seltene Defekte identifiziert (Tab. 4). Dadurch konnte die Gesamteffizienz des neuen Screenings noch erheblich gesteigert werden. Die bisherigen Daten legen bereits jetzt nahe, dass noch ca. 10 weitere Erkrankungen (seltene Fettsäureoxidationsdefekte, Tyrosinämie Typ I und einige andere) technisch sicher und nutzbringend gescreent werden könnten. Bei einigen anderen Defekten (z.B. Harnstoffzyklusdefekte) zeigen die Daten aufgrund von Unsicherheiten bei der Analytik ein zu hohes Risikopotential (Verunsicherung von medizinischem Personal und Familien) für sachgerechte Einführung auf.

Die in Bayern gefundenen Prävalenzen für die schon bisher gescreenten Erkrankungen entsprechen weitgehend den von Pollitt¹⁸ bzw. Seymour¹⁹ beschriebenen Häufigkeiten. Für die Hypothyreose liegt die Prävalenz in der untersuchten Population bei 1:4600, Pollitt beschreibt je nach Region 1:4000 bis 1:6500. Die Prävalenz der Phenylketonurie lag in Bayern bei 1:12600, Pollitt beschreibt 1:10000 (Belgien), 1:12000 (Großbritannien) bis 1:80000 (Japan). Bei anderen Erkrankungen liefert das neue Programm überhaupt erstmals Hinweise zu Prävalenzen.

Aus klinischen Erfahrungen wurde bisher über große Defizite bei der rechtzeitigen Erfassung von Störungen in der Oxidation von Fettsäuren berichtet. Diese Erkrankungen weisen eine frühkindliche Mortalität von 30% auf. In 40% verbleiben nach unerkannten Stoffwechselkrisen neurologische Schäden. Sie sind auch eine wichtige Ursache des plötzlichen unerwarteten Todes im Kleinkindesalter. Es standen jedoch bisher keine geeigneten Screening-Verfahren zur Prävention zur Verfügung. Auf Grund molekulargenetischer Untersuchungen wurde in der Literatur für die häufigste Störung, den MCAD-Mangel, eine Frequenz im Bereich von 1:8000 bis 1:15000 angenommen. Die vorliegenden Screening-Daten belegen in der Tat eine hohe Prävalenz des MCAD-Mangels mit einer Häufigkeit von 1:11660 in der bayerischen Bevölkerung. Unter Hinzurechnung weiterer, seltener vorkommender Defekte ergibt sich eine Gesamthäufigkeit von gut behandelbaren Fettsäureoxidations-Defekten von 1:9000. Diese Erkrankungen fanden sich insgesamt häufiger als erwartet,

¹⁸ Politt RJ, Green A., McCabe CJ, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Virdi NK (1997) Neonatal Screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assessment 1:7, 1-202

¹⁹ Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, Littlejohns P, Lord J, Wilcox AH (1997) Newborn screening of inborn errors of metabolism: a systematic review. Health Technol Assessment 1:11, 1-95

während andere Stoffwechselerkrankungen aus der Gruppe der organischen Azidurien in Bayern nur eine geringe Frequenz aufwiesen.

Pang und Clark²⁰ beschreiben für das adrenogenitale Syndrom Prävalenzen von 1:7500 (Brasilien) bis 1:21000 (Neuseeland). Im europäischen Vergleich (1:10000 bis 1:14000)⁹ konnte in Bayern mit 1:8000 eine vergleichsweise hohe Prävalenz gefunden werden

Tab. 4 Detektionsraten. Aufgeführt sind die im Zeitraum von Januar 1999 bis März 2000 bei 151580 untersuchten Neugeborenen erkannten Fälle.

Erkrankung	klassische Form	Sonderformen/Varianten	offen
klassische Testverfahren:			
Hypothyreose	31	2	
adrenogenitales Syndrom (AGS)	19		5
Galaktosämie	1	6 (D2/G)	
Biotinidasemangel	1		
Zwischensumme (klassische Testverfahren)	52	8	5
Tandem-Massenspektrometrie:			
Phenylketonurie (PKU)	12	11 (HPA)	
Hypermethioninämie	1		
Tyrosinämie Typ I *	1		
Ahornsiruperkrankung (MSUD)		1	
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MCAD)-Mangel	13	1	
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase(LCHAD)-Mangel *	1		
(Very-)Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase((V)LCAD)-Mangel *	1		
Short-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(SCAD)-Mangel *			1
primärer Carnitintransportermangel *	1		
Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-I-Mangel *	1		
Glutarazidurie Typ II / CPT-II-Mangel *	1		
Propionazidämie	1		
3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase(MCC)-Mangel *	4		
Zwischensumme (Tandem-Massenspektrometrie)	37	13	1
insgesamt	89	21	6

*) im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitstudie

²⁰ Pang S, Clark A (1993) Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. Screening 2, 105-39

3.2.4 Kontrollrate

Die wissenschaftliche Begleitung erwies sich auch zur Gewährleistung niedriger Kontrollraten als unverzichtbar. Sie sollte in der Einführungsphase der neuen Screening-Technologien auch gemäß den Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission (Anlage 1, S. 39) gewährleistet sein.

Zwischen Januar 1999 und Ende März 2000 lagen bei 1850 Kindern kontrollbedürftige Befunde vor. Tab. 5 zeigt diese Population aufgeschlüsselt nach Geschlecht, niedrigem Geburtsgewicht und Frühabnahmen. Bei 15 Kindern wurde die Kontrolluntersuchung aufgrund des Todes aus anderen Ursachen nicht durchgeführt, in 8 Fällen lehnten die Eltern eine Kontrolluntersuchung ab, 10 Kinder waren trotz intensiver Bemühungen nicht mehr auffindbar.

Tab. 5 Beschreibung der Säuglingspopulation, bei der Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden

	N	%
Knaben	1041	56
Mädchen	786	43
Mehrling	188	10
Geburtsgewicht < 2000g	128	7
Alter bei Probenahme < 3 Tage	260	14
gesamt	1850	100

Bei 110 Kindern (entspricht 1:1378) wurde eine endokrinologische oder metabolische Stoffwechselstörung diagnostiziert (s.a. Kapitel 3.2.3, S. 22). 64 Kontrolluntersuchungen waren noch offen, 1643 konnten als unauffällig abgeschlossen werden.

Aufgrund der verbesserten Untersuchungstechnik hat die Erweiterung des Screening-Umfangs zu keinem Anstieg der Kontrollrate geführt. Sie lag mit 1,2% trotz des erweiterten Untersuchungsumfanges in der gleichen Größenordnung wie vor der Neuordnung. Allerdings hat eine Verschiebung der Ursachen für Nachuntersuchungen stattgefunden. Während die Rückrufrate alter Zielkrankheiten (PKU, Galaktosämie) aufgrund der verwendeten Untersuchungstechniken deutlich reduziert wurde, spielen jetzt neue Zielkrankheiten, insbesondere das adrenogenitale Syndrom, die Hauptrolle.

Kontrolliert wurde 688 mal (0,45%, ohne Frühabnahmen und ohne Kinder mit Geburtsgewicht < 2000g) wegen eines erhöhten 17α -Hydroxy-Progesteron-Wertes (17α -OHP, Untersuchungsparameter des AGS-Screenings), 200 mal (0,13%) wegen eines erniedrigten freien Carnitins, 458 mal (0,30%) wegen auffälliger Acylcarnitinwerte (Routine plus wissenschaftliches Begleitprogramm), 125 mal (0,08%) wegen eines erhöhten TSH-Wertes (Thyreotropin oder thyroid stimulating hormone, Untersuchungsparameter des Hypothyreose-Screenings), 64 mal (0,04%), wegen eines erhöhten Phenylalaninspiegels, 131 mal (0,09%) wegen eines erhöhten Tyrosins (wissenschaftliches Begleitprogramm), 110 mal (0,07%) wegen Auffälligkeiten anderer Aminosäuren (Routine plus wissenschaftliches Begleitprogramm), 50 mal (0,03%) wegen eines auffälligen Galaktosämie-Screenings und 24 mal (0,02%) wegen erniedrigter Biotinidase-Enzymaktivitäten (Tab. 6).

Unter den Kontrollen wegen auffälliger Acylcarnitinwerte wurde bei insgesamt 23 Kindern (5% der Acylcarnitin-Kontrolluntersuchungen) in der Stoffwechselklinik ein pathologischer Befund bestätigt.

Das Vorliegen eines adrenogenitalen Syndroms bestätigte sich bei 19 Kindern (3% der 17α -OHP Kontrollen). 26% der TSH-Kontrollen führten zur Diagnose einer angeborenen Hypothyreose (33 Fälle). Bei 23 Kindern mit erhöhten Phenylalaninspiegeln (36% der Phenylalaninkontrollen) ergab sich 12 mal eine klassische Phenylketonurie und 11 mal eine Hyperphenylalaninämie (Tab. 6).

Unter den Kindern, die bei wiederholt auffälligen Screening-Ergebnissen (Erst- und Kontrollbefund) einer weiterführenden Labordiagnostik zugeführt worden waren, lag der Anteil der bestätigten Verdachtsdiagnosen für den Biotinidasemangel und die Galaktosämie bei 100% (6 mal Duarte Variante, 1 mal klassische Galaktosämie), für die Hypothyreose bei 97%, für die Hyperphenylalaninämie bei 82%, für das adrenogenitale Syndrom bei 61%, und für Erkrankungen mit auffälligem Acylcarnitinmuster bei 35% (u.a. 13 mal MCAD-Mangel)(Tab. 6).

Tab. 6 Kontrollen (N=1850 von 151580 untersuchten Neugeborenen)

Parameter	Zahl kontroll- bedürftiger Befunde	Kontrollrate	weiterführende Labordiagnostik notwendig	Endergebnis unauffällig	Erkrankung bestätigt	Erkrankte/ Kontrollen	Erkrankte/ weiterführende Labordiagnostik notwendig
TSH	125	0,08%	34	92	33	26%	97%
17α -OHP	688	0,45%	31	622	19	3%	61%
Galaktose, GAL-1-PUT	50	0,03%	7	40	7	14%	100%
Biotinidase	24	0,02%	1	24	1	4%	100%
Phenylalanin	64	0,04%	28	32	23	36%	82%
Tyrosin	131	0,09%	8	126	1	1%	13%
weitere Aminosäuren	110	0,07%	14	106	2	2%	14%
freies Carnitin	200	0,13%	26	195	1	1%	4%
Acylcarnitine	458	0,30%	66	406	23	5%	35%
gesamt	1850	1,22%	215	1643	110	6%	51%

3.2.5 Zweitscreening-Rate

Zweituntersuchungen auf Grund einer Frühabnahme innerhalb der ersten 48 Stunden p.p. wurden (aus Sicherheitsgründen) 2125 mal empfohlen. 32 Eltern lehnten diese ab, 70 ließen die Zweituntersuchung nicht im kooperierenden Labor durchführen. 166 Kinder konnten trotz Bemühungen des kooperierenden Labors, der Einsender, des Vorsorgezentrums und der zuständigen Gesundheitsämter nicht ausfindig gemacht werden.

Unter den Kindern mit Frühabnahme fand sich 348 mal (16,4%) ein auffälliger Befund, der im Rahmen des Zweit-Screenings kontrolliert wurde. In aller Regel handelte es sich um ein erhöhtes 17α -OHP (281mal = 13,2% der Frühabnahmen), das sich bei der Zweituntersuchung normalisiert hatte.

Ein Erst-Screening vor Entlassung ist dennoch notwendig. Durch die neuen Labormethoden ist für die überwiegende Zahl der erfassten Erkrankungen bereits innerhalb der ersten 48 Lebensstunden ein sicheres Ergebnis möglich. Die Frühabnahme trägt deshalb dazu bei, sicherzustellen, dass erkrankte Kinder auch bei ambulanter Geburt oder Frühentlassung rechtzeitig behandelt werden. Durch Verschiebung des Screenings erhöht sich bei einigen Erkrankungen das Risiko für zu späte Intervention. Auch werden durch das Erst-Screening vor Entlassung Missverständnisse über die Zuständigkeit vermieden (s.a. Kapitel 3.1.3, S. 16).

3.2.6 Zeitabläufe des Screenings

Ein wichtiger Bestandteil der Neuordnung des Neugeborenen-Screenings ist die Vorverlegung des Screening-Zeitpunktes auf den 3. Lebenstag. Ziel ist es, ein Zweit-Screening zu vermeiden sowie den Zeitrahmen des diagnostischen Fensters zu erweitern, um die Kinder möglichst frühzeitig einer Behandlung zuführen zu können. Zu Beginn des Jahres 1999 lag das Durchschnittsalter bei Blutentnahme mit 4,31 Tagen (KI 95%: 4,11-4,52) noch signifikant höher als im März 2000 mit einem Alter von 3,21 Tagen (KI95%: 3,17-3,26) (Abb. 10). Der Anteil der über 3 Tage alten Kinder bei Blutentnahme sank von über 40% auf ca. 20% (Abb. 11). Ziel muss eine weitere Senkung des Durchschnittsalters sein.

Abb. 10 Durchschnittliches Alter bei Blutentnahme (mit 95%-Konfidenzintervallen)

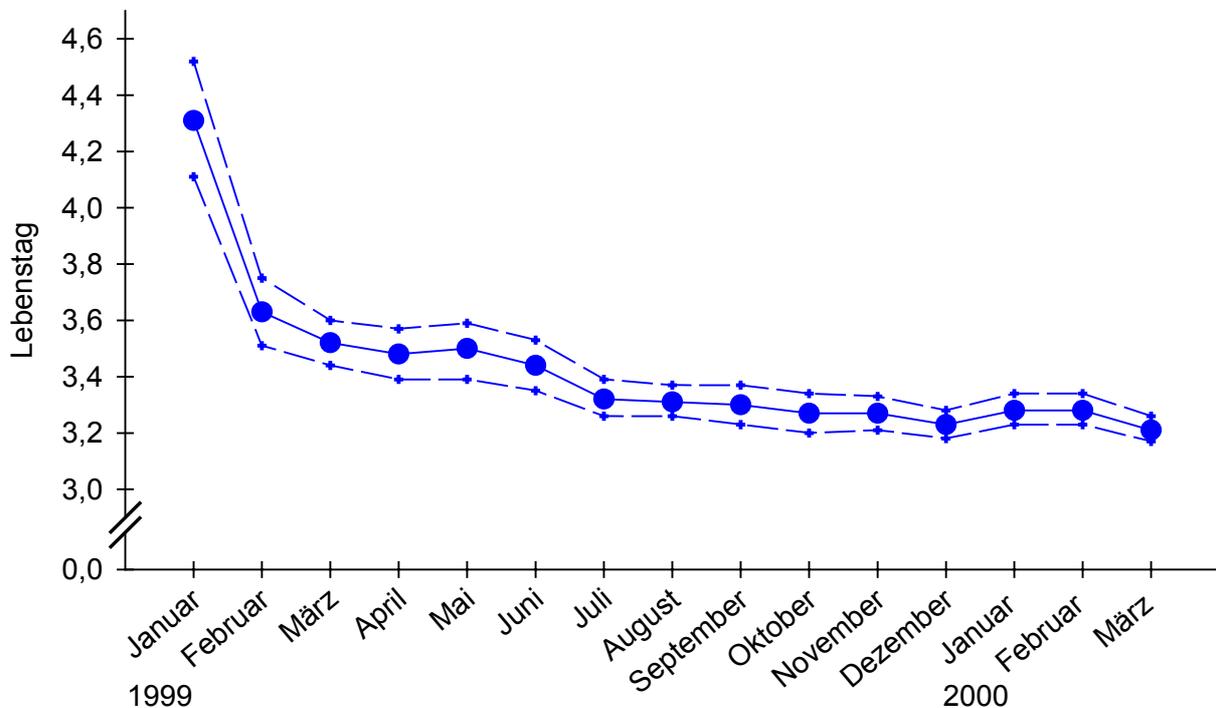


Abb. 11 Verteilung der Alterskategorien bei Blutentnahme

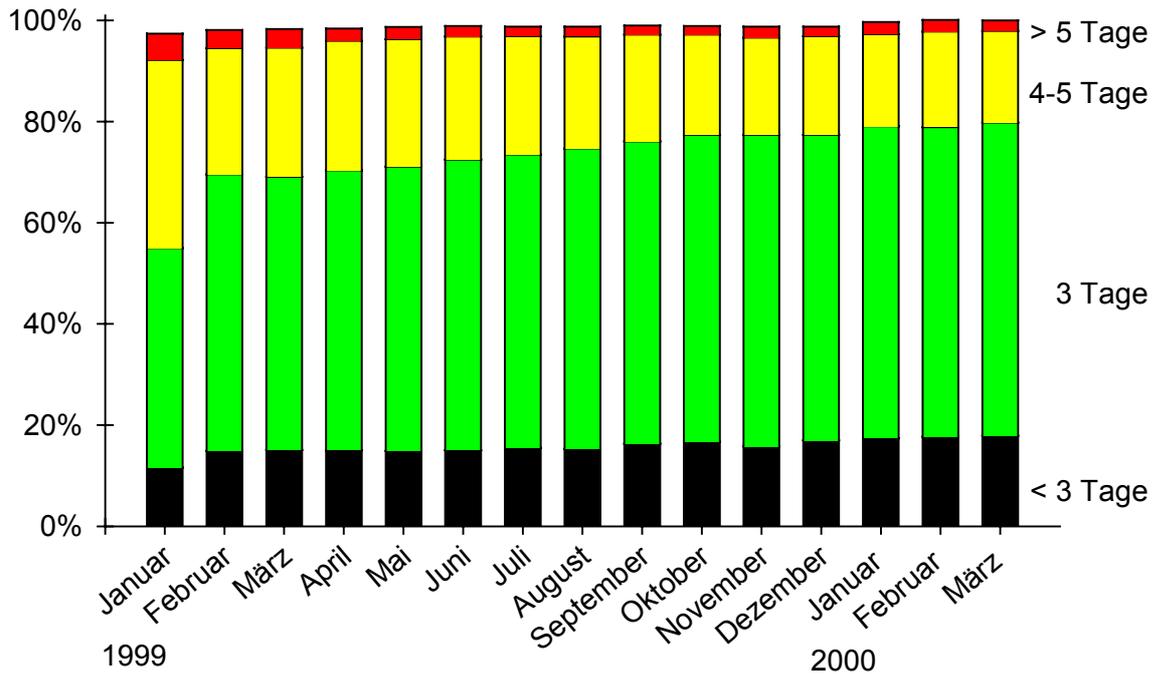
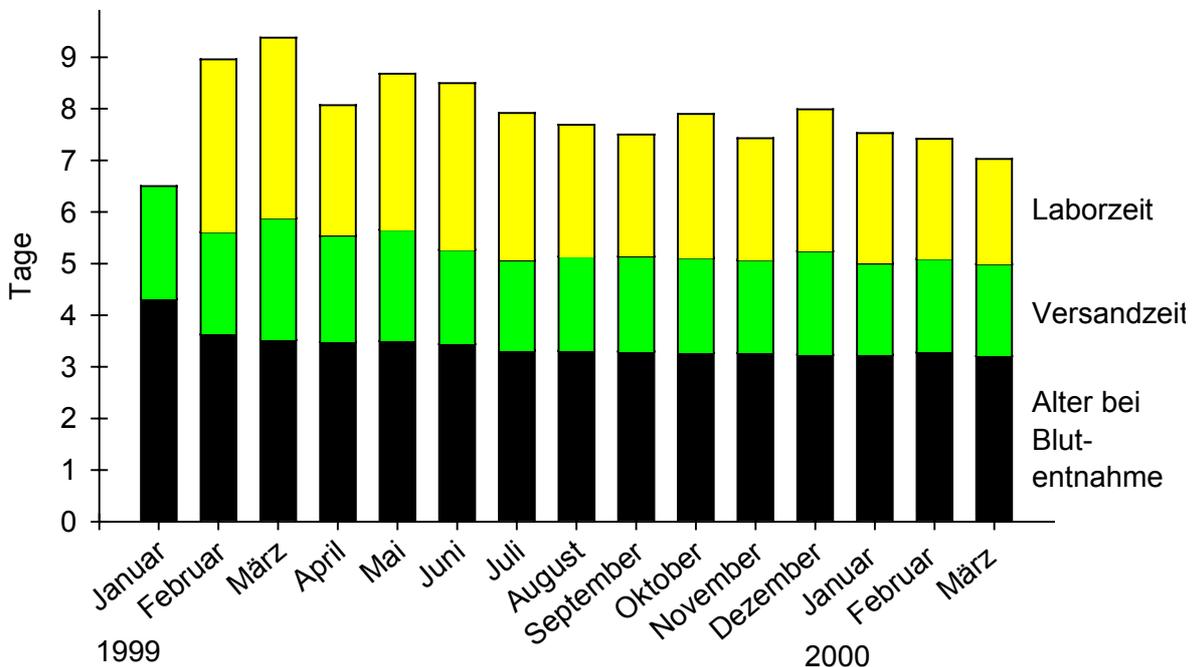


Abb. 12 Zeitdauer bis zur Befundmitteilung



Wie Abb. 12 zeigt, sank auch die durchschnittliche Zeit für den Versand signifikant von 2,19 Tagen (KI95%: 2,13-2,25) im Januar 1999 auf 1,78 Tage (KI95%: 1,76-1,8) im März 2000. Dabei erwies es sich zur Sicherung der Prozessqualität als unbedingt notwendig, zusätzliche logistische Hilfen für Einsender (Freiumsschläge zur Verkürzung der Versandzeiten) bereitzustellen. Dies war bei der Planung nicht absehbar und konnte bisher deshalb nur auf freiwilliger Kulanzbasis geregelt wer-

den. Einsender, bei denen der Versand besonders lange dauert, werden vom Vorsorgezentrum gebeten, auf ein unverzügliches Absenden des Probenmaterials zu achten.

Auch die Dauer bis zur Befundmitteilung durch das Labor konnte signifikant gesenkt werden, bis Januar 2000 auf durchschnittlich 2,0 Tage (unter Einbeziehung von Verzögerungen durch Wochenenden und interne Wiederholungsuntersuchungen).

3.3 Tracking bei Zweit-Screening- und Kontrolluntersuchungen

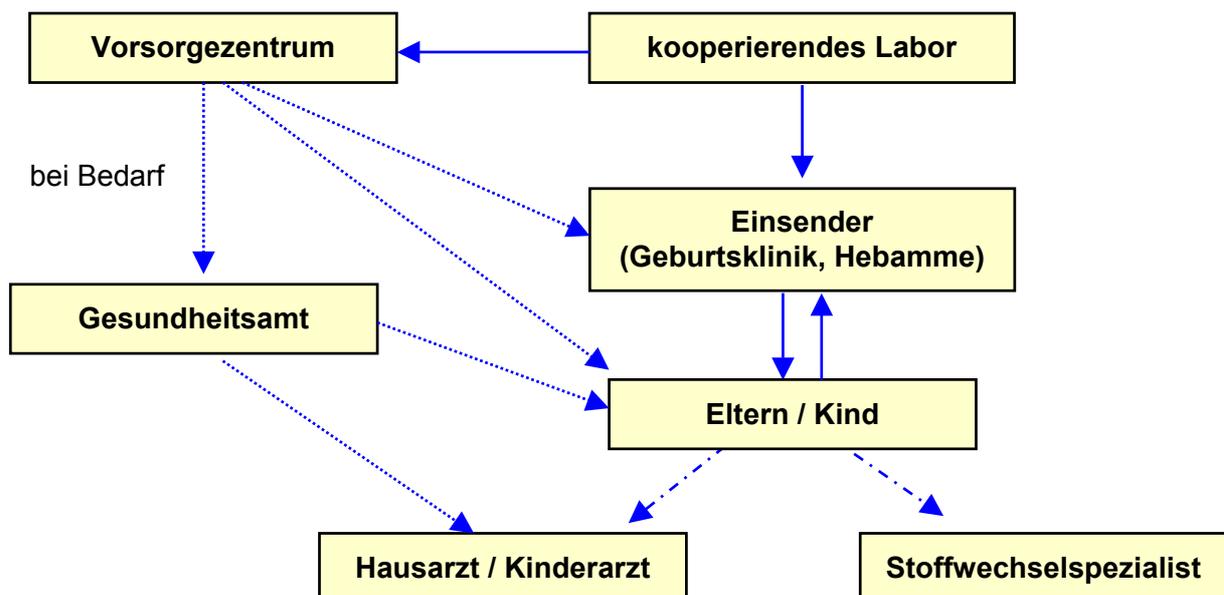
Wird das Blut für die Screening-Untersuchung innerhalb der ersten 48 Stunden abgenommen oder ist die Probenqualität mangelhaft, so muss eine Zweituntersuchung zum sicheren Ausschluss einer Erkrankung durchgeführt werden. Bei vorzeitiger Entlassung aus der Klinik oder ambulanter Entbindung sollte eine Probenentnahme vor Entlassung stattfinden, um alle Kinder zu erfassen. Bei auffälligem Laborbefund ist ebenfalls eine Kontrolluntersuchung erforderlich.

Bis zur Einführung des Modellprojektes war es allein Aufgabe des Einsenders, die Eltern auf notwendige Kontrolluntersuchungen hinzuweisen. Das Vorgehen bei Frühabnahmen war nicht geregelt. Inwieweit Zweit- oder Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, ist weder erfasst noch dokumentiert worden.

3.3.1 Vorgehensweise

Werden dem Vorsorgezentrum vom Labor nicht innerhalb einer bestimmten Frist (befundabhängig, in der Regel 10 Tage) die Daten der Zweit bzw. Kontrolluntersuchung mitgeteilt, so nimmt das Vorsorgezentrum telefonisch oder schriftlich Kontakt zum Einsender oder den Eltern auf. Bringt dieses Vorgehen keinen Erfolg, so versucht das zuständige Gesundheitsamt direkten Kontakt zu den Eltern (ggf. auch bei einem Hausbesuch) aufzunehmen und sie von der Notwendigkeit der Wiederholung bzw. Kontrolle zu überzeugen (Abb. 13).

Abb. 13 Sicherstellung von Zweit- und Kontrolluntersuchungen



3.3.2 Bisherige Erfahrungen

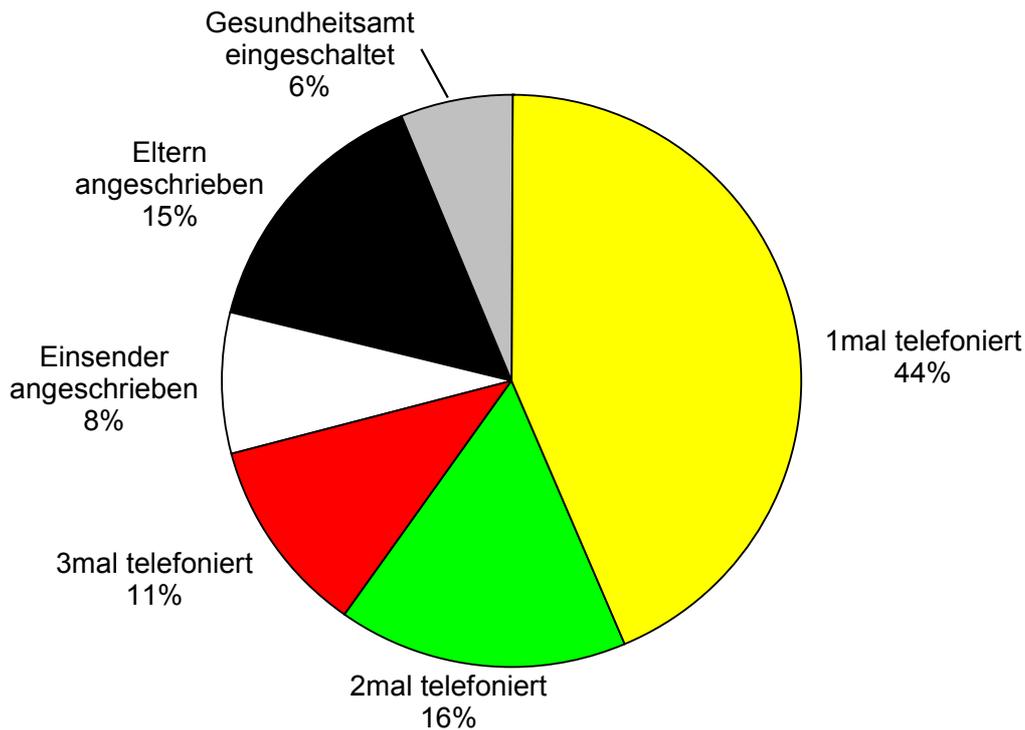
Im Jahr 1999 waren 2177 Zweituntersuchungen (1,8% der untersuchten Kinder) bedingt durch eine Frühabnahme (< 48 Lebensstunden) oder schlechte Probenqualität, sowie 1391 Kontrolluntersuchungen (1,2% der untersuchten Kinder) wegen auffälliger Befunde notwendig. Wie Abb. 14 zu entnehmen ist, musste das Vorsorgezentrum in 11-40% der Fälle (je nach Ursache, insgesamt 21%) ein Tracking nicht durchgeführter Wiederholungsuntersuchungen durchführen. In der Hälfte dieser Fälle war eine weitere Intervention durch das Vorsorgezentrum nötig, bis letztendlich 77 mal (ca. 2%) das Gesundheitsamt eingeschaltet werden musste. Abb. 15 zeigt die Interventionsmaßnahmen des Vorsorgezentrums im Detail.

In einem Fall konnten Eltern erst nach einem Einsenderanschreiben und drei Telefonaten bewegt werden, den TSH-Wert ihres Kindes kontrollieren zu lassen, der dann zur Diagnose einer Hypothyreose führte. In einem anderen Fall wurde aufgrund der konsequenten Abklärung auch grenzwertiger Befunde ein late-onset AGS entdeckt.

Zusammenfassend war es aufgrund des Trackings möglich, 99% der notwendigen Kontroll- und Wiederholungsuntersuchungen durchzuführen. Ohne Intervention wären ca. 20% der Untersuchungen nicht oder verspätet durchgeführt worden. Bei der hohen Anzahl von notwendigen Interventionen wären ohne das Tracking etliche Diagnosen nicht oder zumindest erheblich später gestellt worden.

Abb. 14 Tracking kontroll- und wiederholungsbedürftiger Befunde 1999

	Ursachen für Wiederholungsuntersuchungen								
	Früh-entlassung	Proben-qualität	17 α -OHP	TSH	Galaktose / gal-1-PUT	Biotinidase	Phenylalanin	andere Aminosäuren	Acylcarnitine
Abgleich offener Fälle mit nachfolgenden Untersuchungen <small>je nach Befund, i.d.R. nach 10 Tagen</small>	1720	457	517	94	36	20	42	193	489
Anruf beim Einsender der Erstkarte (bzw. weiterbetreuendem Arzt, Eltern)	332 (19%)	49 (11%)	134 (26%)	25 (27%)	6 (17%)	8 (40%)	13 (31%)	38 (20%)	96 (20%)
Abgleich mit nachfolgenden Befunden <small>wenn 10 Tage später weiterhin offen</small>									
erneuter Anruf	146	21	48	14	4	1	6	5	35
fallbezogen:									
• Brief an Einsender der Erstkarte (bzw. weiterbetreuenden Arzt, Eltern)	127	45	13	4	1	–	2	6	13
• Einschaltung des Gesundheitsamtes	64	4	5	2	–	–	–	–	2

Abb. 15 Interventionsmaßnahmen des Vorsorgezentrums

3.4 Nachsorge

Alle bisher mit dem Routineprogramm erfassten Kinder konnten rechtzeitig behandelt und vor Folgeschäden bewahrt werden. Mit Ausnahme von zwei sehr seltenen schweren Stoffwechselstörungen wurden auch die zusätzlich im wissenschaftlichen Begleitprogramm entdeckten Kinder rechtzeitig einer Therapie zugeführt. Dabei erwies sich die koordinierte Beteiligung (Hot-Lines) und Einbeziehung von Nachsorgeeinrichtungen in das Screening-System, insbesondere bei den „neu“ gescreenten Erkrankungen, als unverzichtbar. Diese zwingend notwendige Einbindung von Nachsorgeeinrichtungen und Spezialisten in das Programm ist strukturell noch nicht zufriedenstellend geregelt. Sie erfolgt bisher auf rein freiwilliger Basis.

Das Vorsorgezentrum beobachtet im Neugeborenen-Screening aufgefallene Kinder bis die Kontrollbefunde unauffällig sind oder eine Diagnose gestellt und die Weiterbetreuung durch einen Stoffwechselexperten oder Kinderarzt gewährleistet ist. Zur Sicherung der Diagnose werden Befundkopien bzw. ein entsprechender Arztbrief gefordert. Der behandelnde Arzt füllt bei Einwilligung der Eltern einen vom Vorsorgezentrum gemeinsam mit den Universitätskinderkliniken in Erlangen und München entwickelten Erhebungsbogen aus (Anlage 11, S. 52, bis Anlage 14, S. 55), in dem die Methoden und die Zeitdauer der Diagnosestellung und der Behandlungsbeginn erfasst werden.

Bei Kindern mit endokrinologischen Defekten (adrenogenitales Syndrom und Hypothyreose) bereitet die Nachsorge im Vergleich zu Kindern mit Defekten, die im neuen Stoffwechsel-Screening entdeckt werden, größere Probleme. Dies bestätigen auch die bisherigen Erhebungen zur Effizienz der Nachsorge. Trends der ersten Auswertungen über die jeweiligen Zeitabläufe können Abb. 16 bis Abb. 18 entnommen werden. Während das Alter bei Therapiebeginn bei der Phenylketonurie bei 4 bis 7 Tagen lag, betrug es beim adrenogenitalen Syndrom 5 bis 18 Tage. Bei der Hypothyreose lag das Alter bei Therapiebeginn in 11 von 14 Fällen unter einer Woche, in Einzelfällen aber deutlich später. Ein Therapiebeginn der Hypothyreose mit 14 oder 18 Tagen, wie in zwei Fällen

dokumentiert (Abb. 18) ist so spät, dass spätere geistige Retardierungen nicht auszuschließen sind. In einem der beiden Fälle musste das Vorsorgezentrum wiederholt telefonieren, damit eine Kontrollprobe abgenommen wurde. In diesem Bereich sollten die kontraproduktiven Finanzierungsgrundlagen (getrennte Vergütung des Hypothyreose-Screenings) und das Nachsorgekonzept verbessert werden.

Um endgültige Aussagen über die Effektivität und Effizienz des frühzeitigen Therapiebeginns machen zu können, ist ein Langzeit-Follow-up über Jahre hinweg notwendig. In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Hadorn, ehem. Direktor der Universitätskinderklinik München, wurde dies begonnen (s.a. Bericht von Prof. Dr. Hadorn an das StMAS vom Mai 2000).

Abb. 16 Zeitabläufe bis zum Therapiebeginn einer Phenylketonurie (Teilauswertung, jede Linie entspricht einem Patienten)

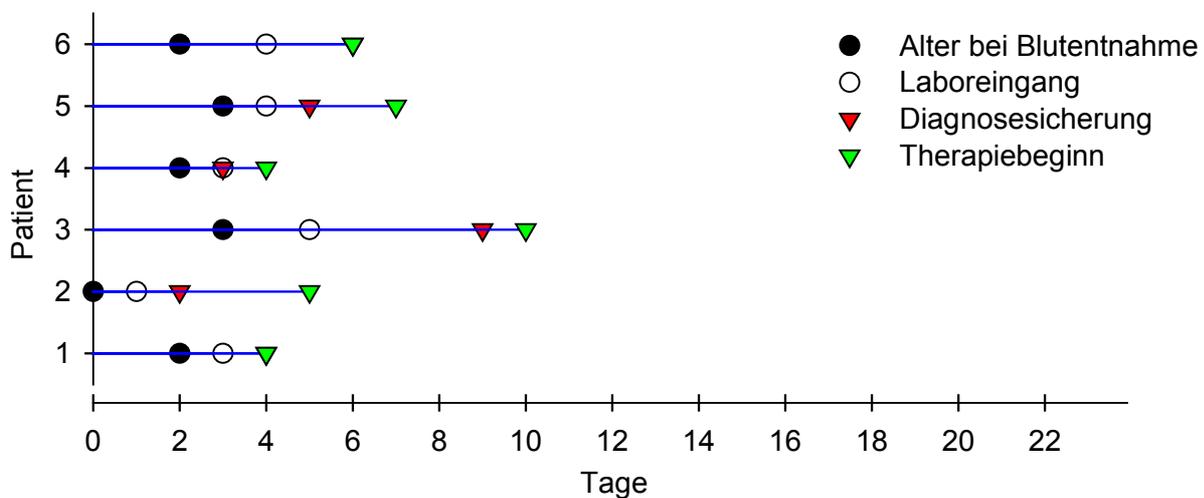


Abb. 17 Zeitabläufe bis zum Therapiebeginn eines adrenogenitalen Syndroms (Teilauswertung, jede Linie entspricht einem Patienten)

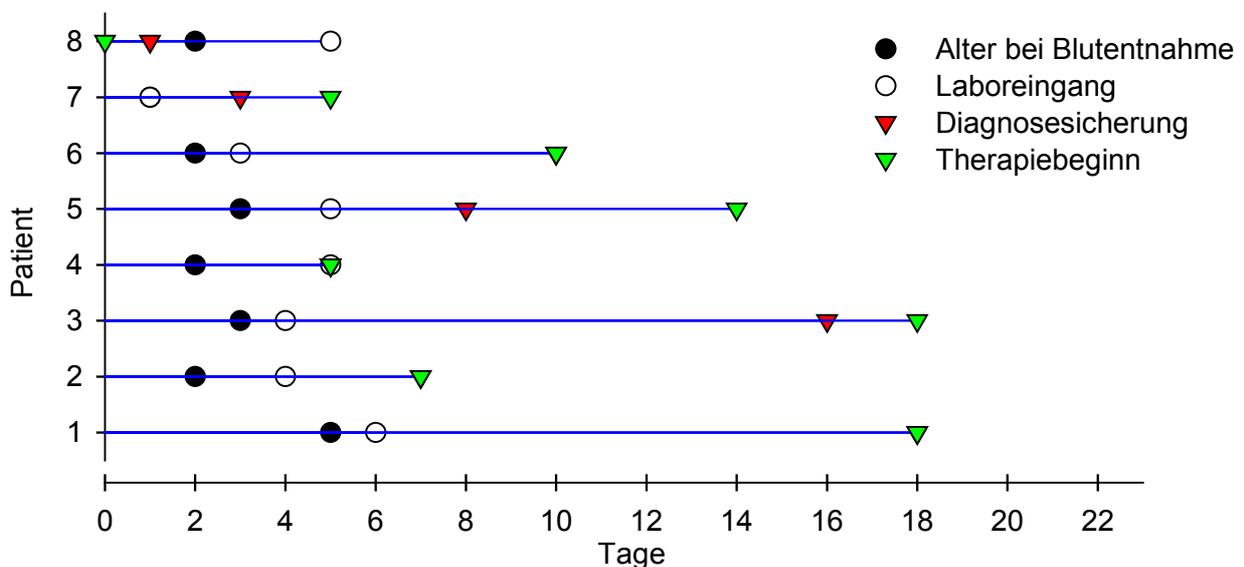
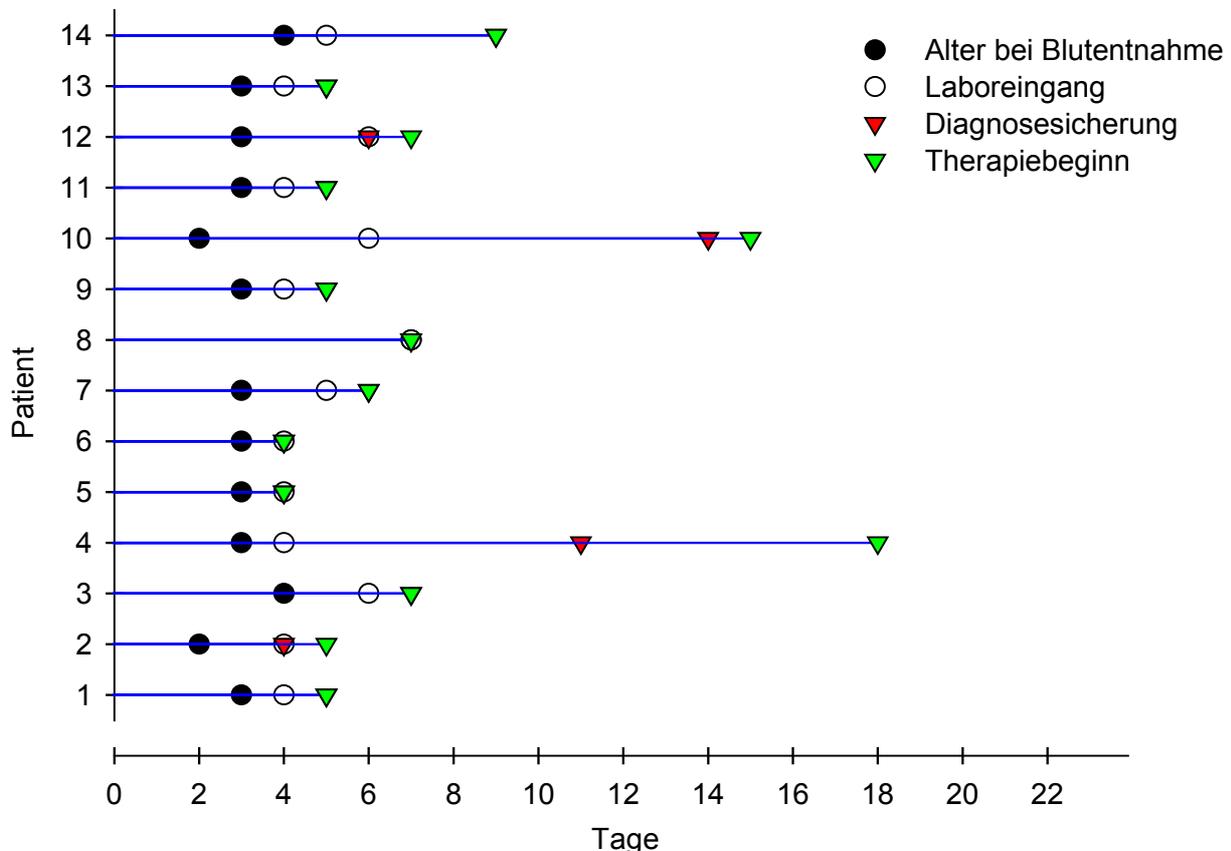


Abb. 18 Zeitdauer bis zum Therapiebeginn einer Hypothyreose (Teilauswertung, jede Linie entspricht einem Patienten)



3.5 Öffentlichkeitsarbeit, Servicetelefon

3.5.1 Öffentlichkeitsarbeit

Eine breite Akzeptanz des Neugeborenen-Screenings bei Eltern, Hebammen und Ärzten soll durch umfassende Öffentlichkeitsarbeit erreicht werden.

- Ärzten, Krankenschwestern und Hebammen wird ein Faltblatt mit Fachinformationen zur Verfügung gestellt. Ein weiteres Faltblatt mit Informationen und dem Vordruck der Einwilligungserklärung zur Screening-Untersuchung und zur Datenübermittlung wird den Eltern in der Geburtsklinik oder von der betreuenden Hebamme vorgelegt. Diese Faltblätter sind auch in Englisch, Französisch, Türkisch, Serbisch, Slowenisch und Kroatisch übersetzt.
- Halbjährlich erhalten alle Einsender und Gesundheitsämter gemeinsam vom Vorsorgezentrum, dem Labor und der Universitätskinderklinik München verfasste Berichte über den Verlauf des Modellprojektes, sowie dessen Erfolge und Probleme (Anlage 15, S. 56; Anlage 16, S. 58).
- dem Fachpublikum wurde das Modellprojekt mit ersten Erfahrungen und Ergebnissen durch mehrere Beiträge zu wissenschaftlichen Kongressen und Veröffentlichungen vorgestellt (Anlage 17, S. 60)

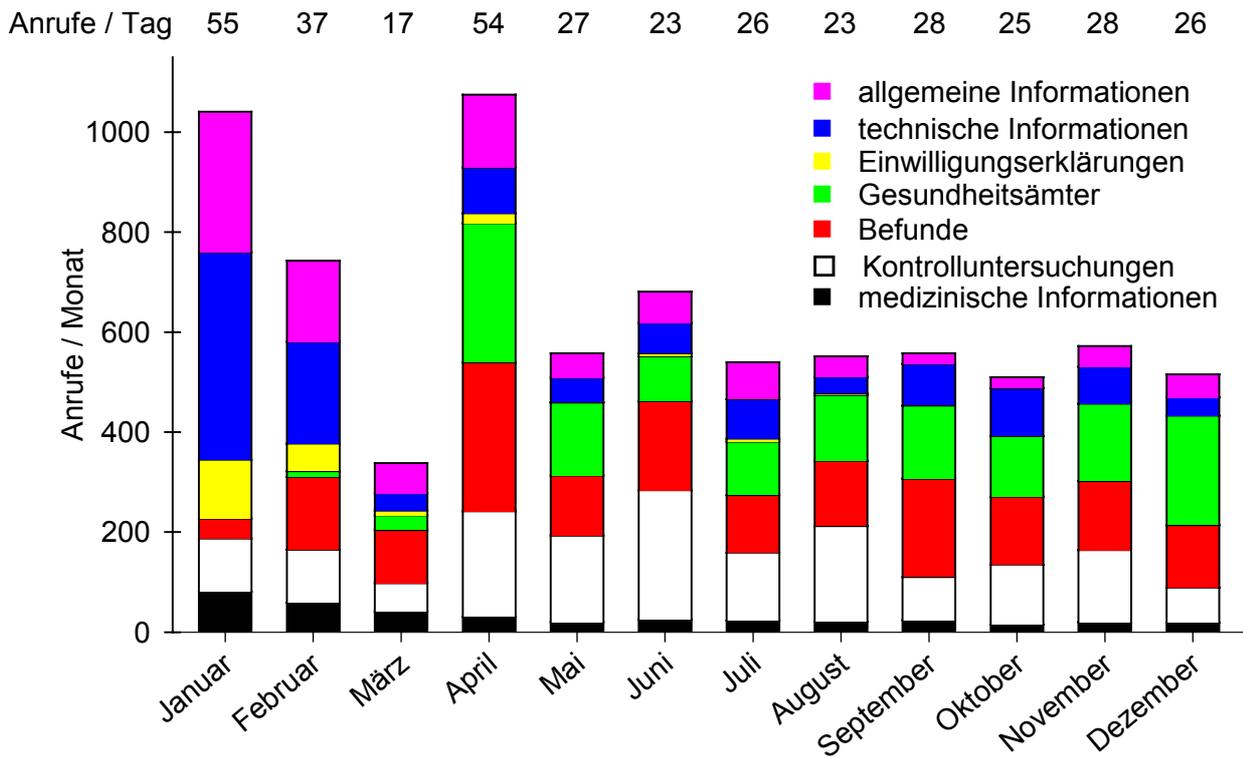
- Verschiedentlich erschienen in der Fach- und Laienpresse Berichte zum Thema Neugeborenen-Screening.
- Im Internet sind unter der Adresse www.LUAS.de Informationen zum Screening abrufbar.
- Zur detaillierten Fachinformation des medizinischen Personals in Klinik und Praxis ist ein Screening-Handbuch im Druck.
- Für die Öffentlichkeitsarbeit durch die Gesundheitsämter werden vom Vorsorgezentrum Pressemappen zur Verfügung gestellt.
- Mehrere Fortbildungsveranstaltungen sowie Dienstbesprechungen auf Regierungsebene zur Information der zuständigen Mitarbeiter der Gesundheitsämter wurden durchgeführt.

Die Arbeit in diesem Bereich soll weiter verstärkt werden, um die Screening-Rate hoch zu halten bzw. weiter zu steigern sowie den Anteil der Ablehnungen zu senken. Auch die Zahl der notwendigen Kontaktaufnahmen durch die Gesundheitsämter und das Vorsorgezentrum soll auf diesem Wege reduziert werden.

3.5.2 Servicetelefon

Das Vorsorgezentrum unterhält ein ärztlich betreutes Service-Telefon für Einsender, Eltern und weiterbetreuende Ärzte, unter dem alle Fragen zum Screening beantwortet werden. Einsender und behandelnde Ärzte können dort auch die Ergebnisse betreuter Kinder abfragen. Diese Servicefunktion ist wichtig, weil der Einsender und der später behandelnde Kinderarzt in der Regel nicht identisch sind. Dem Einsender ist der weiterbetreuende Kinderarzt oft nicht bekannt, so dass er diesem den Befund nicht mitteilen kann. Der weiterbetreuende Kinderarzt soll jedoch die Durchführung des Screenings kontrollieren. Im Kinder-Untersuchungsheft sind i.d.R. nur die Geburtsklinik und die Tatsache der Probenentnahme vermerkt. Eine Rückfrage bei der Geburtsklinik oder Hebamme ist aufwendig. Die Abfrage über das Servicetelefon kann dem Kinderarzt schnellstmöglich die notwendigen Informationen verschaffen. Die Befunde werden über eine Zeitspanne von drei Jahren vorgehalten, da Erstmanifestationen bestimmter gescreenter Erkrankungen bis zu diesem Alter möglich sind und daher individuelle Screening-Ergebnisse differentialdiagnostisch von Bedeutung sein können.

Das Telefon ist Montags bis Donnerstags von 8:00h bis 16:00h und Freitags bis 14:30h besetzt. In Abb. 19 ist die Inanspruchnahme dieses Services im Jahre 1999 nach Monaten aufgeschlüsselt. Nach zwei Spitzenzeiten, zum einen in der Einführungsphase (Januar 1999), als allgemeine und technische Fragen, sowie Fragen zu den Einwilligungserklärungen im Vordergrund standen, und zum anderen bei der Aufnahme des Tracking-Systems und flächendeckenden Einbindung der Gesundheitsämter (April 1999), hat sich die Frequenz der Anrufe bei 500-700 pro Monat (od. 20-30 pro Arbeitstag) eingependelt.

Abb. 19 Inanspruchnahme des Servicetelefons 1999

3.6 Einsenderbefragung

Die erste Auswertung (738 Fragebögen) einer Einsenderbefragung vom April 2000 zeigte breite Zustimmung zum neuen Programm seitens der Ärzte und Hebammen (Fragebogen siehe Anlage 8, S. 47; Auswertung siehe Anlage 9, S. 49). Von den antwortenden Einsendern waren 73% aus der Praxis, 22% aus der Klinik; 48% waren Pädiater, 23% Hebammen. 683 (92,5%) der Befragten beurteilen die Neuordnung als einen Fortschritt, 677 (93%) halten das Tracking für wichtig, 685 (93%) sind mit dem Ablauf zufrieden. Dabei wird die Neuordnung am positivsten von den Pädiatern mit 97% Zustimmung beurteilt. Kritischer stehen 10% der Hebammen den Veränderungen gegenüber. 51% (378) der einsendenden Ärzte und Hebammen haben zumindest mitunter Schwierigkeiten, die Eltern für die Kontrolluntersuchung zu erreichen. Die meisten Schwierigkeiten in dieser Hinsicht haben Gynäkologen und Krankenschwestern. Eltern für die Datenübermittlung an den ÖGD zu gewinnen, bereitet Hebammen und Krankenschwestern die größten Probleme (möglicherweise Bias, da diese Gruppen am meisten damit befasst sind). Beide Berufsgruppen wünschen sich ein ausführlicheres Faltblatt zur Elternaufklärung. Das Servicetelefon wird von 677 (92%) der Befragten für wichtig gehalten, die Öffentlichkeitsarbeit sollte nach Meinung von 364 (49%) intensiviert werden.

3.7 Kosten/Nutzen-Überlegungen

Bei den Kosten des neugeordneten bayerischen Screening-Programms sind neben den von den Kassen vergüteten Laborleistungen auch die durch den ÖGD (Vorsorgezentrum und Gesundheitsämter) erbrachten Leistungen zu berücksichtigen. Im Vorsorgezentrum sind 3-4 medizinisch-technische Assistentinnen/Verwaltungskräfte und ein Arzt mit dem Neugeborenen-Screening beschäftigt. Im Mittel muss jedes Gesundheitsamt 20-30 Geburtsmeldungen in der Woche abgleichen, wobei die Großstädte deutlich mehr Geburten haben, z.B. München ca. 1000 Geburten im Monat. Der Median über die Anzahl der Kontaktaufnahmen pro Gesundheitsamt und Monat liegt bei 4, das arithmetische Mittel bei 7 mit einem Maximum von 50 und einem Minimum von 0. D.h. die großen Gesundheitsämter oder Gesundheitsämter, in deren Landkreis Kliniken das Blut in nicht kooperierende Labors schicken, haben überdurchschnittlich viele Kontaktaufnahmen, die anderen durchschnittlich ca. 1 pro Woche.

Auf der Seite des Nutzens steht die Zahl der früherkannten Kinder mit Stoffwechseldefekten, die mithilfe neuer Untersuchungsmethoden nahezu verdoppelt wurde, sowie die erhöhte Durchführungssicherheit durch die Einführung umfangreicher Qualitätssicherungsmaßnahmen. Da beim Neugeborenen-Screening Fehler im Ablauf zu irreparablen Gesundheitsstörungen betroffener Kinder führen können, sind die neu eingeführten Maßnahmen zur Verbesserung der Prozessqualität (nachgehende Gesundheitsfürsorge, Sicherstellung der Vollständigkeit, konsequente Abklärung kontrollbedürftiger Befunde) besonders bedeutsam. Sie dienen letztlich der Durchsetzung der Rechte des einzelnen Kindes auf optimale Vorsorge.

Das neue Programm hat zur Abwendung von bisher schicksalhafterm Leid und bisher schicksalhafter Behinderung in sehr vielen Familien geführt. Daher wäre schon allein aus ethischen Gründen eine rasche Verbreitung des bayerischen Modells zu wünschen. Aus gesundheitsökonomischer Sicht lassen vor allem die kontinuierlich hohen Detektionsraten des neuen Screenings von behandelbaren Fettsäureoxidationsdefekten (1:9000), und die damit erzielbare Vermeidung von Folgekosten einen hohen zusätzlichen präventiven Effekt erwarten. Diese Erkrankungen fanden sich häufiger als die Phenylketonurie (1:12600), bei der die Effizienz der Früherkennung durch Screening durch Kosten/Nutzen-Analysen seit langem belegt ist²¹.

Auch ohne Vorliegen einer detaillierten Kosten/Nutzen-Analyse des neuen bayerischen Systems kann daher schon jetzt gefolgert werden, dass diese deutlicher als bisher zugunsten des Nutzens ausfallen wird. Bei vorsichtiger Schätzung können durch das neue Programm in Bayern voraussichtlich ansonsten anfallende Folgekosten (für Behandlungs- Rehabilitations-, Pflegemaßnahmen) in zweistelliger Millionenhöhe pro Jahr eingespart werden.

²¹ Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, Littlejohns P, Lord J, Wilcox AH (1997) Newborn screening of inborn errors of metabolism: a systematic review. Health Technol Assessment 1:11, 1-95

4 Allgemeine Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die Resultate haben gezeigt, dass das Modellprojekt einen deutlichen präventiven Nutzen und eine hohe Effektivität aufweist und zu einer sinnvoll vernetzten Vorsorgestruktur führt, die letztlich dazu beiträgt, schwere bleibende Behinderungen und Todesfälle im Kindesalter zu vermeiden.

Neben den medizinischen und gesundheitsökonomischen Aspekten konnten im Modellprojekt auch erstmals umfangreiche Erfahrungen gesammelt werden, welche organisatorischen und strukturellen Bedingungen für eine qualitätsgesicherte Einführung und Durchführung eines erweiterten Screenings erforderlich sind. Es zeichnet sich ab, dass das bayerische Projekt als Modell für sinnvolle und zukunftsorientierte strukturbildende Maßnahmen im präventiven Neugeborenen-Screening dient und es gibt Bestrebungen in den anderen Regionen Deutschlands, ein ähnliches Screening einzuführen.

Aus den vorliegenden Erfahrungen lässt sich folgendes ableiten:

- 1) Der gewählte strukturelle Rahmen des Modellprojektes unter strikter Beachtung von nationalen und internationalen Empfehlungen, sowie von Konsensus-Konventionen (WHO, UNESCO, etc.), hat sich als durchführbar und gut praktikabel erwiesen. Dies betrifft insbesondere die Aspekte der umfassenden Information vor Testung, schriftlichen Zustimmung, Schutz vor Diskriminierung oder Stigmatisierung, und die Maßnahmen zur umfassenden Qualitätssicherung des organisatorischen Screening-Ablaufes, einschließlich der Nachsorge. Die Organisationsform des Modellprojektes ist auf die bestmögliche Erreichung des Kernziels des Screenings, nämlich auf die Vermeidung von individueller Behinderung, ausgerichtet. Dies erforderte die Notwendigkeit ein Programm zu gestalten, welches die unterschiedlichen Komponenten des Screenings integriert, und nicht nur die initiale Laborleistung erbringt. Die hohen (freiwilligen) Teilnahmeraten (> 98%) und eine kürzlich durchgeführte Umfrage bestätigen eine sehr hohe Akzeptanz eines solchen Programms bei Einsendern, nachsorgenden Kinderärzten und in der breiten Öffentlichkeit.
- 2) Aus ärztlicher Sicht ist hervorzuheben, dass die Zahl der früherkannten Kinder mit Stoffwechseldefekten nahezu verdoppelt werden konnte. Dies führt zu weniger schicksalhaftem individuellem Leid in sehr vielen Familien. Daher wäre schon allein aus ethischen Gründen eine rasche Verbreitung des bayerischen Modells zu wünschen.
- 3) Aus gesundheitsökonomischer Sicht lassen vor allem die kontinuierlich hohen Detektionsraten von behandelbaren Fettsäureoxidationsdefekten (1:9000), und die damit erzielbare Vermeidung von Folgekosten, einen hohen zusätzlichen präventiven Effekt erwarten. Diese Erkrankungen fanden sich häufiger als die Phenylketonurie (1:12600), bei der die Effizienz der Früherkennung durch Screening durch Kosten/Nutzen-Analysen seit langem belegt ist. Bei vorsichtiger Schätzung können durch das neue Programm in Bayern voraussichtlich ansonsten anfallende Folgekosten (für Behandlungs- Rehabilitations-, Pflegemaßnahmen) in zweistelliger Millionenhöhe pro Jahr eingespart werden.
- 4) In den wissenschaftlichen Fachgremien ist eine einhellig positive Wertung des bayerischen Modellprojektes feststellbar. Die nationale Screening-Kommission unterstützt nachhaltig die rasche weitere Verbreitung eines erweiterten Screenings, vorausgesetzt es werden die gleichen strukturellen Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Durchführung wie in Bayern geschaffen (s.a. Empfehlungen zur Einführung der Tandem-Massenspektrometrie, Anlage 1,

S. 39). Dazu bedarf es insbesondere einer sachgemäßen Änderung und Adaptierung der derzeit kontraproduktiven Finanzierungsgrundlagen des Screenings (Anlage 2, S. 41).

- 5) Die bisherigen Erfahrungen in Bayern zeigen, dass bei Ausweitungen des Neugeborenen-Screenings in anderen Ländern keinesfalls von den Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission zur Einführung der Tandem-Massenspektrometrie abgewichen werden kann (Anlage 1, S. 39). Dies betrifft insbesondere Qualitätssicherungsaspekte, die zwingend notwendige organisatorische Vernetzung mit spezialisierten Nachsorgeeinrichtungen und die wissenschaftliche Begleitung. Ohne strikte Beachtung dieser Eckpunkte würden unkontrollierbare Fehlleistungen (z.B. durch falsch positive Befunde) entstehen und der zweifellos erreichbare Fortschritt in der Prävention könnte dann wieder verloren gehen.
- 6) Für die bayerische Situation wäre es wünschenswert, wenn die restlichen genannten Problemfelder (siehe Zusammenfassung, S. 6) während der Restlaufzeit des Projektes behoben werden könnten.

5 Anlagen

Anlage 1	Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission zur Einführung der Tandem-Massenspektrometrie in Deutschland.	39
Anlage 2:	Empfehlungen für eine sachgerechte Finanzierung eines erweiterten Neugeborenen-Screenings	41
Anlage 3:	Verordnung zur Änderung der Bayer. Meldedaten-ÜbermittlungsV	43
Anlage 4:	Screening-Raten August bis Dezember 1999	44
Anlage 5:	Testkarte	45
Anlage 6:	Barcodeheft für Einsender von Blutproben	45
Anlage 7:	Fragebogen zur Einsenderumfrage.....	46
Anlage 8:	Auswertung der Einsenderumfrage	47
Anlage 9:	Fragebogen zur Befragung der Gesundheitsämter	49
Anlage 10:	Auswertung der Umfrage bei den Gesundheitsämtern	50
Anlage 11:	Erhebungsbogen zum adrenogenitalen Syndrom	52
Anlage 12:	Erhebungsbogen zur Hypothyreose	53
Anlage 13:	Erhebungsbogen zur Hyperphenylalaninämie.....	54
Anlage 14:	Erhebungsbogen zum MCAD-Mangel	55
Anlage 15:	Erster Bericht an alle Teilnehmer	56
Anlage 16:	Zweiter Bericht an alle Teilnehmer.....	58
Anlage 17:	Wissenschaftliche Arbeiten und Vorträge.....	60

Anlage 1 Empfehlungen der nationalen Screening-Kommission zur Einführung der Tandem-Massenspektrometrie in Deutschland.

(http://www.neoscreening.de/screening/Scr_TMS.htm; Sozialpäd. 21 (1999) 70)

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

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

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

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

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

Screening-Prozeß.

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

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

Labormethodik

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

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

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

- 2 -

Begründung der Empfehlung:

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

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

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

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

Frankfurt, den 9. November 1998

Für die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS):

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

Für die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie (APE):

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

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

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

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

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

Anlage 2: Empfehlungen für eine sachgerechte Finanzierung eines erweiterten Neugeborenen-Screenings

(Sitzung der nationalen Screening-Kommission vom 30.05.2000)

Die von der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde beauftragte nationale Screening-Kommission ist der Auffassung, dass die aus medizinischen und ethischen Gründen indizierte Einführung neuer Screening-Technologien (TMS-Screening) eine Änderung der bisher in Deutschland üblichen Finanzierungsmodalitäten des Screenings erfordert. Die gegenwärtige Situation wirft bereits jetzt zahlreiche regelungsbedürftige Probleme auf, die sich bei Erweiterung des Screenings dramatisch verschärfen würden, und keine risikofreie Einführung erlauben. Eine dafür sachgerechte Finanzierung sollte so ausgelegt sein, dass sie nicht nur ausreichend für die Erfüllung notwendiger Qualitätsmerkmale ist, sondern auch die Einhaltung fundamentaler Prinzipien des Neugeborenen-Screenings unterstützt:

In internationalen Konventionen festgelegte Prinzipien für das Neugeborenen-Screening:

- ***Das Neugeborenen-Screening dient medizinischer Intervention, primär zum Nutzen des einzelnen Kindes bei dem durch rechtzeitige und sachgerechte Behandlung ansonsten drohende Gesundheitsschäden vermieden werden.***

Die Feststellung, dass es sich unabhängig von der ausführenden Stelle immer um eine medizinische Maßnahme handelt, bringt die Verpflichtung mit sich, integrierte Programme vorzuhalten, die von der sorgfältigen Indikationsstellung, der Information von Eltern und der Öffentlichkeit, über die Durchführung, bis hin zur Nachsorge und der Behandlung Betroffener reichen. Nur durch enge Verknüpfung der Vorsorgemedizin mit der klinischen Medizin (Nachsorge) kann das Kernziel eines Screening-Programms erreicht werden, nämlich aus der ganz überwiegenden Mehrheit gesunder Neugeborener die ganz wenigen mit Krankheitsrisiken sicher herauszufinden, und diese rechtzeitig und richtig zu behandeln.

Ist –Zustand:

Die bisherige, vielfach noch aufgesplittete Finanzierung der reinen Laborleistung lässt nicht nur einige dieser Komponenten völlig unberücksichtigt, sondern fördert geradezu eine qualitätsmindernde Desintegration des deutschen Screening-Systems. In der Vergangenheit hat insbesondere die völlig isolierte Vergütung der reinen Laborleistung für das Hypothyreose-Screening der Qualität des Gesamt-Screenings in hohem Maß geschadet. Derzeit ist nur bei 70-90% der deutschen Neugeborenen die Durchführung dieses Teil-Screenings dokumentierbar. Indirekt sind dadurch auch die Inhalte und Qualität des gesamten Neugeborenen-Screenings in Deutschland in vielen Regionen unsteuerbar geworden. Bei der jetzt notwendigen inhaltlichen Neuorientierung des Screenings sollte deshalb gleichzeitig versucht werden, diese Mängel zu beseitigen.

- ***Das Screening-Programm muss für alle Neugeborenen in gleicher Weise verfügbar und zugänglich sein.*** Die organisatorische Sicherstellung dieser bevölkerungsmedizinischen Maßnahme liegt in der Fürsorgepflicht staatlicher Organe. Neugeborenen-Screening ist im weiteren Sinn als genetisches Screening zu betrachten, weil dadurch bei Betroffenen indirekt (mit biochemischen Methoden) genetisch bedingte Erkrankungen erfasst werden. Um dabei der Gefahr organisatorischer und inhaltlicher Fehlentwicklungen (Ungleichbehandlung, Stigmatisierung) vorzubeugen, sollten auch keine individuellen Kosten bei Familien für diese Vorsorgemaß-

nahme entstehen. Insbesondere für ein erweitertes Programm müssen deshalb auch die Prinzipien der informierten Zustimmung, Freiwilligkeit und strikter Indikationsstellung genau beachtet werden. Eine freiwillige Finanzierung einzelner Parameter des Neugeborenen-Screenings durch die Eltern würde zu Ungleichbehandlung und potentieller Diskriminierung von Bevölkerungsschichten führen.

Ist –Zustand:

Derzeit bestehen starke Ungleichgewichte zwischen den Screening-Angeboten, da der bisherige Finanzierungsmodus eine völlig willkürliche und zum Teil nicht indizierte Ausweitung des Untersuchungsumfangs des Neugeborenen-Screenings durch individuelle Anbieter erlaubt. Durch die bestehende Vergütungspraxis wird auch die Durchführung von, häufig nicht notwendigen und belastenden Kontrolluntersuchungen begünstigt und nicht, wie zu fordern, minimiert. Bei Ausweitung des Screenings würde die Beibehaltung dieser Praxis zu erheblichen Risiken führen. In der gegenwärtigen Form wären Belastungen durch nicht indizierte Kontrolluntersuchungen, auch durch genetische Stigmatisierung nicht zu verhindern. Eine solche Praxis würde den fachlichen Richtlinien für sachgerechtes Bevölkerungs-Screening widersprechen und dabei fundamentale Grundsätze der Medizinethik-Konventionen verletzen.

Empfehlungen für sachgerechte Finanzierung von erweitertem Screening

- Die Finanzierung sollte möglichst nur pauschal erfolgen und beinhalten, dass damit sämtliche indizierten Laboruntersuchungen, Anteile für andere Komponenten und alle notwendigen Qualitätsmerkmale (Information, Logistik, Labor, Kontrollen, Nachsorge) abgedeckt werden. Nur über eine solche Pauschalfinanzierung kann die für die qualitätsgesicherte Erreichung des Screening-Ziels notwendige Vernetzung der unterschiedlichen Komponenten „induziert“ werden.
- Sie sollte auf einige wenige, geeignet aufgebaute Screening-Programme beschränkt werden, die die Integration der verschiedenen Komponenten (Information, Logistik, Labor, Nachsorge) gewährleisten können. Die enge Zusammenarbeit mit regionalen „Kompetenzzentren“ muss dabei jedoch gesichert sein. Durch die direkte Finanzierung solcher Screening-Programme kann eine frühe und qualitätsgesicherte Einführung neuer Screening-Technologie gewährleistet werden. Eine wie bislang breite Finanzierung von Einzelkomponenten des Screenings wäre dagegen bei einer Erweiterung nicht nur höchst unökonomisch, sondern auch mit Belastungen und Risiken für die Bevölkerung behaftet.
- Die Finanzierung sollte dabei an die Erfüllung von Qualitätskriterien und der genauen Einhaltung der fundamentalen Prinzipien für Bevölkerungs-Screening geknüpft werden.
- Die Finanzierung sollte von einer definierten Indikationsstellung über den Umfang des Gesamt-Screenings nach fachlichen Leitlinien abhängig sein. Nur so kann der Gefahr von Fehlentwicklungen, wie mangelnder Information und Indikationsstellung, hohen Folgekosten durch unnötige Kontrolluntersuchungen sowie von genetischer Stigmatisierung von Bevölkerungsteilen, vorgebeugt werden.
- Für die Beachtung der Prinzipien der allgemeinen Verfügbarkeit und Zugänglichkeit wäre es auch erforderlich eine länderübergreifende Angleichung der bisher völlig unterschiedlichen Finanzierungsansätze des Screenings herbeizuführen.

Anlage 3: Verordnung zur Änderung der Bayer. Meldedaten-ÜbermittlungsV

368

Bayerisches Gesetz- und Verordnungsblatt Nr. 19/1999

210-3-2-I

**Verordnung
zur Änderung der
Bayerischen Meldedaten-Übermittlungsverordnung**

Vom 10. August 1999

Auf Grund von Art. 30 Abs. 4, Art. 31 Abs. 5 und Art. 33 Abs. 2 des Bayerischen Gesetzes über das Meldewesen (MeldeG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. Oktober 1995 (GVBl S. 754, ber. S. 914, BayRS 210-3-I) erlässt das Bayerische Staatsministerium des Innern folgende Verordnung:

§ 1

Die Verordnung zur Durchführung von regelmäßigen Datenübermittlungen der Meldebehörden (Bayerische Meldedaten-Übermittlungsverordnung – Bay-MeldeDÜV) vom 4. Dezember 1984 (GVBl S. 516, BayRS 210-3-2-I) zuletzt geändert durch Verordnung vom 21. Oktober 1995 (GVBl S. 801), wird wie folgt geändert:

1. In der Inhaltsübersicht wird „§ 5a Datenübermittlungen an kommunale Gesundheitsämter und an Landratsämter als staatliche Gesundheitsämter“ eingefügt.
2. In § 1 Abs. 1 Satz 2 werden nach den Worten „als zweite, überarbeitete Fassung“ die Worte „,zuletzt geändert am 29. April 1999,“ eingefügt.
3. Es wird folgender § 5a eingefügt:

„§ 5a

Datenübermittlungen an kommunale
Gesundheitsämter
und an Landratsämter als staatliche
Gesundheitsämter

(1) Die Meldebehörde der alleinigen Wohnung oder der Hauptwohnung hat einmal wöchentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zur Erfüllung seiner Aufgaben nach dem Gesetz über den öffentlichen Gesundheitsdienst folgende Daten Neugeborener zu übermitteln:

- | | |
|--|---------------|
| 1. Familiennahmen
(mit Namensbestandteilen) | 0101,0102, |
| 2. Vornamen | 0301,0302, |
| 3. Tag und Ort der Geburt | 601 bis 0603, |
| 4. Geschlecht | 0701, |

- | | |
|--|----------------|
| 5. Gesetzlicher Vertreter
(Vor- und Familiennahmen,
Doktorgrad, Anschrift) | 0901 bis 0914, |
| 6. Staatsangehörigkeiten | 1001, |
| 7. Sterbetag und –ort | 1901, 1904. |

(2) ¹Die übermittelten Daten dürfen nur verwendet werden, um die gesetzlichen Vertreter der Neugeborenen über Gesunderhaltung, Krankheitsverhütung, insbesondere über Vorsorgeuntersuchungen für Kinder, aufzuklären und zu beraten. ² Die kommunalen Gesundheitsämter und die Landratsämter als staatliche Gesundheitsämter haben durch technische und organisatorische Maßnahmen sicherzustellen, dass die Kenntnisnahme nur durch berechtigte Bedienstete zur Aufgabenerfüllung erfolgt und dass nicht mehr benötigte Daten unverzüglich, spätestens innerhalb von sechs Wochen nach Übermittlung der Daten, gelöscht werden.“

4. § 13 Abs. 1 erhält folgende Fassung:

„(1) In den Fällen der §§ 5a, 6, 7 und 11 werden Daten über Betroffene, für die das Melderegister eine Auskunftssperre im Sinn von Art. 34 Abs. 7 Nr. 2 MeldeG enthält, nicht übermittelt.“

5. § 14 Abs. 3 Satz 1 erhält folgende Fassung:

„¹Datenübermittlungen der Meldebehörden nach § 5a Abs. 1, § 6 Abs. 2, § 7 Abs. 1 Nrn. 2 und 3 sowie nach der Ausländerdatenübermittlungsverordnung können mit Hilfe von Meldescheinen, Personenstandsunterlagen sowie standesamtlicher Mitteilungen und Erklärungen erfolgen.“

§ 2

Diese Verordnung tritt am 1. Januar 2000 in Kraft.

München, den 10. August 1999

Bayerisches Staatsministerium des Innern

Dr. Günther Beckstein, Staatsminister

Anlage 4: Screening-Raten August bis Dezember 1999
(aufgeschlüsselt nach Regionen)

Aichach-Friedberg	97 %	Landshut	99 %
Altötting	98 %	Lauf, Nürnberger Land	99 %
Amberg	94 %	Lichtenfels	99 %
Amberg-Sulzbach	65 %	Lindau	96 %
Ansbach, Stadt	99 %	Main-Spessart	99 %
Ansbach, Land	99 %	Memmingen	100 %
Aschaffenburg	97 %	Miesbach	97 %
Aschaffenburg	97 %	Miltenberg	96 %
Augsburg, Stadt	95 %	Mühlendorf a.Inn	100 %
Augsburg, Land	95 %	München, Stadt	–
Bad Kissingen	94 %	München, Land	97 %
Bad Tölz-Wolfratshausen	95 %	Neuburg-Schrobenhausen	85 %
Bamberg	99 %	Neumarkt i.d.OPf.	99 %
Bayreuth	98 %	Neustadt a.d.Waldnaab	99 %
Berchtesgadener Land	100 %	Neustadt/Aisch-Bad Windsheim	99 %
Cham	98 %	Neu-Ulm	96 %
Coburg	99 %	Nürnberg	94 %
Dachau	96 %	Oberallgäu	98 %
Deggendorf	97 %	Ostallgäu	100 %
Dillingen a.d.Donau	99 %	Passau	100 %
Dingolfing-Landau	99 %	Pfaffenhofen a.d.Ilm	95 %
Donau-Ries	99 %	Regen	98 %
Ebersberg	99 %	Regensburg	93 %
Eichstätt	99 %	Rhön-Grabfeld	96 %
Erding	95 %	Rosenheim	91 %
Erlangen-Höchstadt	98 %	Roth	99 %
Forchheim	98 %	Rottal-Inn	98 %
Freising	96 %	Schwabach	99 %
Freyung-Grafenau	97 %	Schwandorf	97 %
Fürstenfeldbruck	99 %	Schweinfurt, Stadt	98 %
Fürth	96 %	Schweinfurt, Land	100 %
Garmisch-Partenkirchen	99 %	Starnberg	99 %
Günzburg	95 %	Straubing, Stadt	99 %
Haßberge	99 %	Straubing-Bogen	99 %
Hof, Stadt	99 %	Tirschenreuth	99 %
Hof, Land	98 %	Traunstein	98 %
Ingolstadt	98 %	Unterallgäu	98 %
Kaufbeuren	98 %	Weiden	96 %
Kelheim	99 %	Weilheim-Schongau	97 %
Kempten	98 %	Weißenburg-Gunzenhausen	100 %
Kitzingen	97 %	Wunsiedel i.Fichtelgebirge	98 %
Kronach	98 %	Würzburg	99 %
Kulmbach	100 %		

Anlage 5: Testkarte

Möglichst alle Kreise ausfüllen

Filterpapier nicht anrassend! Blutproben gut lufttrocknen lassen.

Möglichst alle Kreise vollständig mit Blut füllen.

Kostenträger
 Selbstzahler Krankenkasse
 Einsender Name

Kassennummer

Neugeborenes
 Nachname
 Vorname
 Geburtstag
 Geburtszeit
 Probenentnahmedatum
 Probenentnahmezeit
 Geburtsgewicht bzw. Gewicht bei Kontrolle
 Nationalität (Angabe freiwillig)

Mutter
 Nachname
 Vorname
 Adresse
 PLZ, Ort
 Telefonnummer der Mutter mit Vorwahl
 Besonderes (z. B. positive Familienanamnese, Nummer der Erstscreeningkarte etc.):

Erstkarte
 Zweitkarte mit neuem Barcode (bitte Nummer der Erstkarte unter > Besondere angeben)
 Kontrollkarte bei auffälligem Vorbefund (keinen neuen Barcode vergeben, bitte Nummer der Voruntersuchung unter > Besondere angeben)

KXXXX
 Barcode-Etikett bitte hier einkleben
 12345678
 B62562 NB

Barcode-Etikett aufkleben

Anlage 6: Barcodeheft für Einsender von Blutproben

Etikett für das Geburtenbuch oder die Neugeborenen-Akte

Etikett für das gelbe Kinderuntersuchungsheft

Diesen Teil ausfüllen und im Buch für ihre interne Dokumentation belassen

Etikett für die Abrechnung

Barcode-Etikett für die Testkarte

12345678

Name Vorname

Geburtsdatum/-zeit Abnahmedatum/-zeit

Befund erhalten an:

Neugeborenen-Screening
 12345678
 Becker, Olgemöller & Kollegen
 Telefon 089/544 654-0

Neugeborenen-Screening
 abgenommen für TSH, PKU, Galaktosämie, Bromindige-Mängel, ACS, mikrobiologischer Acyl-Co-Dix-Mangel (MCAD), weitere Ammonioacid-Organisationspathen und Störungen der Fettsäureoxidation unter der Nr. 12345678
 Becker, Olgemöller & Kollegen
 Telefon 089/544 654-0

Zweit-screening erforderlich!
 ■ Blutabnahme vor dem 3. Lebensstag
 ■ Frühgeburt vor der 32. SSW

Neugeborenen-Screening
 12345678

Neugeborenen-Screening
 12345678

Anlage 7: Fragebogen zur Einsenderumfrage**Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern**

Einsenderumfrage

Einsender:**Strasse****PLZ Ort****Einsendernummer**

Bitte zutreffendes ankreuzen:

Ich bin Arzt (Kinderarzt Gynäkologe sonst.) Hebamme Krankenschwester

Wir nehmen am Modellprojekt teil seit:

Welche Untersuchungen werden bei Ihnen hauptsächlich durchgeführt? Erst- Kontrolluntersuchungen**Elternaufklärung, Dokumentation**Das Faltblatt für die Aufklärung der Eltern ist in Ordnung schlecht
 zu kurz zu ausführlich

Folgendes sollte geändert werden:

Die Aufklärung der Eltern
hinsichtlich der Screening-Untersuchung ist schwierig nie manchmal häufig
hinsichtlich der Datenübermittlung ist schwierig nie manchmal häufigHalten Sie die Maßnahmen zur Sicherstellung
der Vollständigkeit für wichtig? ja neinDie Barcodehefte sind hilfreich für die
Dokumentation/Rücklaufkontrolle ja nein
Das vorgeschlagene Procedere ist eindeutig unklarSind Sie mit der Befundübermittlung und Gestaltung zufrieden? ja nein

Verbesserungswünsche:

Zweit-/KontrolluntersuchungenHalten Sie das konsequente Nachgehen durch
Labor/Vorsorgezentrum für wichtig? ja neinEs ist schwierig, Eltern für Kontrolluntersuchungen zu erreichen nie selten häufigDie Eltern sind schwer von der Notwendigkeit zu überzeugen nie selten häufig**Servicetelefon, Information**Hatten Sie telefonischen Kontakt zum Labor/Vorsorgezentrum? nie selten häufigKann Ihnen idR weitergeholfen werden? ja neinHalten Sie den telefonischen Service für wichtig? ja neinFinden Sie die fachliche Information ausreichend? ja neinSollte die allgemeine Öffentlichkeitsarbeit verbessert werden? ja nein**Gesamturteil**Das neue Screening-Programm stellt eine/n
Fortschritt/Verbesserung dar? ja neinSind Sie insgesamt mit dem derzeitigen Ablauf zufrieden? ja nein

Allgemeine Verbesserungswünsche:

Anlage 8: Auswertung der Einsenderumfrage

Angegeben ist jeweils die Zahl der Einsender, die den jeweiligen Punkt angekreuzt hatten, sowie deren Anteil bezogen auf die Zahl der ausgewerteten Fragebögen (n=738).

Art der Einrichtung		Klinik	Praxis	keine Angabe		
		163 (22%)	542 (73%)	33 (5%)		
Ich bin	Kinderarzt	Gynäkologe	sonst. Arzt	Hebamme	Krankenschwester	keine Angabe
	356 (48%)	29 (4%)	87 (12%)	170 (23%)	84 (11%)	12 (2%)
Hauptsächlich durchgeführte Untersuchungen					Erstuntersuchungen	Kontrolluntersuchungen
					512 (69%)	216 (29%)
Das Faltblatt für die Aufklärung der Eltern ist	in Ordnung	schlecht	zu kurz	zu ausführlich	keine Angabe	
	660 (89%)	7 (1%)	30 (4%)	12 (2%)	29 (4%)	

Elternaufklärung, Dokumentation

Die Aufklärung der Eltern	nie	manchmal	häufig	keine Angabe
hinsichtlich der Screening-Untersuchung ist schwierig	427 (56%)	272 (37%)	14 (2%)	25 (3%)
hinsichtlich der Datenübermittlung ist schwierig	359 (49%)	286 (39%)	37 (5%)	56 (8%)
Halten Sie die Maßnahmen zur Sicherstellung der Vollständigkeit für wichtig?	ja	nein	keine Angabe	
Die Barcodehefte sind hilfreich für die Dokumentation/Rücklaufkontrolle	629 (85%)	54 (7%)	55 (8%)	
Das vorgeschlagene Procedere ist	eindeutig	unklar	keine Angabe	
	654 (89%)	21 (3%)	63 (9%)	
Sind Sie mit der Befundübermittlung und Gestaltung zufrieden?	ja	nein	keine Angabe	
	668 (91%)	34 (5%)	36 (5%)	

Zweit-/Kontrolluntersuchungen

Halten Sie das konsequente Nachgehen durch Labor/Vorsorgezentrum für wichtig?	ja	nein	keine Angabe	
	677 (92%)	21 (3%)	40 (5%)	
	nie	selten	häufig	keine Angabe
Es ist schwierig, Eltern für Kontrolluntersuchungen zu erreichen	305 (41%)	356 (48%)	22 (3%)	55 (8%)
Die Eltern sind schwer von der Notwendigkeit zu überzeugen	385 (52%)	283 (38%)	16 (2%)	54 (7%)

Servicetelefon, Information

Hatten Sie telefonischen Kontakt zum Labor/Vorsorgezentrum?	nie	selten	häufig	keine Angabe
	170 (23%)	519 (70%)	32 (4%)	17 (2%)

	ja	nein	keine Angabe
Kann Ihnen i.d.R. weitergeholfen werden?	538 (73%)	20 (3%)	180 (24%)
Halten Sie den telefonischen Service für wichtig?	677 (92%)	17 (2%)	44 (6%)

	ja	nein	keine Angabe
Finden Sie die fachliche Information ausreichend?	636 (86%)	24 (3%)	78 (11%)
Sollte die allgemeine Öffentlichkeitsarbeit verbessert werden?	364 (49%)	289 (39%)	85 (12%)

Gesamturteil

	ja	nein	keine Angabe
Das neue Screening-Programm stellt eine/n Fortschritt/Verbesserung dar?	683 (93%)	26 (4%)	29 (4%)
Sind Sie insgesamt mit dem derzeitigen Ablauf zufrieden?	685 (93%)	29 (4%)	24 (3%)

Anlage 10: Auswertung der Umfrage bei den Gesundheitsämtern

Angegeben ist jeweils die Zahl der Ämter, die den jeweiligen Punkt angekreuzt hatten, sowie deren Anteil bezogen auf die Zahl der ausgewerteten Fragebögen (72 von 81).

Geburtsmeldungen

Meldungen pro Monat	≤ 50	51-100	101-150	> 150
Zahl der Ämter	3 (4%)	34 (47%)	22 (31%)	13 (18%)
Zeitdauer bis Eingang der Geburtsmeldungen	< 2 Wochen	2-4 Wochen	> 4 Wochen	
Zahl der Ämter	6 (8%)	55 (76%)	11 (15%)	
Datenverarbeitungsunternehmen (z.B. AKDB) zwischengeschaltet?	ja	nein	keine Angabe	
Zahl der Ämter	31 (43%)	29 (40%)	12 (17%)	

Kontaktaufnahmen

Kontaktaufnahmen pro Monat	< 5	6-10	11-20	> 20		
Zahl der Ämter	38 (53%)	19 (26%)	10 (14%)	5 (7%)		
Art der Kontaktaufn.	schriftlich	telefonisch	schriftlich + telefonisch	zweimal schriftlich	andere Kom- bination	keine Angabe
Zahl der Ämter	17 (24%)	2 (3%)	32 (44%)	2 (3%)	16 (22%)	3 (4%)
Anteil der Rückmeldungen	< 50%	50-70%	> 70%	keine Angabe		
- bei Anschreiben	27 (38%)	20 (28%)	22 (31%)	3 (4%)		
- bei telefonischer Anfrage	7 (10%)	12 (17%)	31 (43%)	22 (31%)		
- bei Hausbesuch	3 (4%)	3 (4%)	5 (7%)	61 (85%)		
Erfahrungen mit den Eltern	nie	selten	häufig	keine Angabe		
- Anschreiben	positive Reaktion Ablehnung	6 (8%) 13 (18%)	19 (26%) 39 (54%)	42 (58%) 6 (8%)	5 (7%) 14 (19%)	
- Telefon	positive Reaktion Ablehnung	2 (3%) 14 (19%)	9 (13%) 37 (51%)	43 (60%) 1 (1%)	18 (25%) 20 (28%)	
- Hausbesuch	positive Reaktion Ablehnung	3 (4%) 4 (6%)	2 (3%) 7 (10%)	9 (13%) 1 (1%)	58 (81%) 60 (83%)	
Ergebnisse der Kontaktaufnahmen	nie	selten	häufig	keine Angabe		
- Screening in anderem Labor	12 (17%)	36 (50%)	19 (26%)	5 (7%)		
- Eltern waren schlecht informiert	17 (24%)	39 (54%)	6 (8%)	10 (14%)		
- Arzt oder Hebamme lehnen Screening ab	43 (60%)	16 (22%)	0 (0%)	13 (18%)		
- Eltern verweigern Auskunft oder Gespräch	25 (35%)	40 (56%)	0 (0%)	7 (10%)		
- Name oder Adresse falsch	15 (21%)	41 (57%)	5 (7%)	11 (15%)		
Wurde das Gesundheitsamt schon gebeten, notwendigen Wiederholungsuntersuchungen nachzugehen?	ja	nein	keine Angabe			
Zahl der Ämter	29 (40%)	41 (57%)	2 (3%)			
Es ist schwierig, Eltern für Kontrolluntersuchungen zu erreichen	nie	selten	häufig	keine Angabe		
	13 (18%)	20 (28%)	7 (10%)	32 (44%)		
Die Eltern sind schwer von der Notwendigkeit der Kontrolle zu überzeugen	nie	selten	häufig	keine Angabe		
	16 (22%)	20 (28%)	2 (3%)	34 (47%)		

Servicetelefon, Information

Wie kommen Sie mit den Daten des Screening- Zentrums zurecht?	gut	mäßig	schlecht	keine Angabe
	69 (96%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)

	ja	nein	keine Angabe
Viele Daten gehören nicht in meinen Zuständigkeitsbereich (z.B. Postleitzahlen)	4 (6%)	64 (89%)	4 (6%)
Halten Sie den telefonischen Service für wichtig?	68 (94%)	2 (3%)	2 (3%)
Sollte die allgemeine Öffentlichkeitsarbeit verbessert werden?	38 (53%)	25 (34%)	9 (13%)
Finden Sie die fachliche Information ausreichend?	63 (88%)	6 (8%)	3 (4%)
Von Ihrem Gesundheitsamt wurden über das Neugeborenen-Screening informiert:			
- Presse	18 (25%)	42 (58%)	12 (17%)
- Hebammen	37 (51%)	27 (38%)	8 (11%)
- Ärzte	42 (58%)	24 (33%)	6 (8%)

Anlage 11: Erhebungsbogen zum adrenogenitalen Syndrom

Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern	Adrenogenitales Syndrom
Erhebungsbogen	
<p>Verantwortlicher Arzt für Nachsorge</p> <p>Name: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Ort: _____</p> <p>Tel: _____ FAX: _____</p> <p>Diagnose: _____ Salzverlust <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Name: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: ____/____/____ Geschlecht: männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/></p> <p>Adresse der Mutter</p> <p>Name: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Ort: _____</p> <p>Tel: _____</p> <p>Geburtsgewicht: _____ g Schwangerschaftsdauer: _____</p> <p>Screening-Befunde:</p> <p>Probenabnahme am: ____/____/____ Lebensstag: _____</p> <p>Laboreingang: ____/____/____ Befunddatum: ____/____/____</p> <p>17-OHP: _____ nmol/l</p>	<p>Kontrolle des Screenings</p> <p>durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Probenabnahme am: ____/____/____ Lebensstag: _____</p> <p>Laboreingang: ____/____/____ Befunddatum: ____/____/____</p> <p>17-OHP: _____ nmol/l</p> <p>Verdacht bestätigt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Klinisch <input type="checkbox"/> molekularbiologisch <input type="checkbox"/></p> <p>Aktuelle Labordiagnostik:</p> <p>Datum: ____/____/____</p> <p>Labor: _____</p> <p>Serum: 17-OHP _____ nmol/l</p> <p style="padding-left: 20px;">Testosteron: _____ nmol/l</p> <p>Urin: Pregnantriol _____ µg/dl</p> <p style="padding-left: 20px;">Reninkonzentration: _____ pg/ml</p> <p>Oder: Plasmareninaktivität: _____ ng/ml x h</p> <p>Bei Salzverlust:</p> <p>Niedrigster Wert von Se-Natrium _____ mmol/L</p> <p>Höchster Wert von Se-Kalium: _____ mmol/l</p> <p>PH _____ BE _____</p> <p>Fraktionelle Na-Exkretion: _____ %</p> <p>Niedrigstes Körpergewicht: _____ g</p>
<p>Klinik:</p> <p>Familie: Pränataldiagnostik durchgeführt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Anzahl der Schwangerschaften _____</p> <p style="padding-left: 20px;">Anzahl der Geburten: _____</p> <p style="padding-left: 20px;">Geschwisterkinder mit AGS <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">weitere Fälle mit AGS in Familie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Geburt: Entbindung vaginal <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Sectio mit Wehen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">perinataler Stress <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Sonstige Besonderheiten: _____</p> <p>U1: Kli. Hinweise auf Salzverlust <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Virilisierungserscheinungen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Sonstige Auffälligkeiten <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Im Einzelnen: _____</p> <p>Auffällig zum Zeitpunkt des Screenings? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Wie U1 <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Weitere Befunde:</p> <p style="padding-left: 20px;">Kli. Hinweise auf Salzverlust <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Virilisierungserscheinungen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Sonstige Auffälligkeiten <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;">Im Einzelnen: _____</p>	<p>Behandlung</p> <p>Behandlungsbeginn: _____ Datum: ____/____/____</p> <p>Bisheriger klinischer Verlauf, Medikation:</p> <p>Hydrocortison: _____ mg</p> <p>Fludrocortison (z.B. Astonin H) _____ mg</p>
<p>Bitte an: Landesuntersuchungsamt Südbayern, Neugeborenen-Screening-Zentrum, 85762 Oberschleißheim oder FAX 089- 31560458</p>	

Anlage 12: Erhebungsbogen zur Hypothyreose

Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern	Hypothyreose
Erhebungsbogen	
<p>Verantwortlicher Arzt für Nachsorge</p> <p>Name: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Ort: _____</p> <p>Tel: _____ FAX: _____</p>	<p>Kontrolle des Screenings</p> <p>durchgeführt: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Labor: _____</p> <p>Probenabnahme am: _____.____.____ Lebensstag: _____</p> <p>Laboreingang: _____.____.____ Befunddatum: _____.____.____</p> <p>TSH: _____mU/l</p> <p>Verdacht bestätigt: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p>
<p>Diagnose: _____</p> <p>Name: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: _____.____.____</p> <p>Geschlecht: männlich <input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/></p> <p>Adresse der Mutter</p> <p>Name: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Ort: _____</p> <p>Tel: _____</p> <p>Geburtsgewicht: _____g Schwangerschaftsdauer: _____</p>	<p>Weitere Labordiagnostik</p> <p>Labor: _____</p> <p>Datum: _____.____.____</p> <p>TSH: _____mU/l Thyreoglobulin: _____</p> <p>T3: _____µg/l T4: _____µg/dl</p> <p>FT3: _____pg/ml FT4: _____ng/dl</p> <p>Anti-TPO: _____ TSH Rezeptorantikörper _____</p> <p>Sonographie/Szintigraphie: _____K (Knie): _____</p> <p>Weitere Befunde: _____</p>
<p>Screening-Befunde:</p> <p>Labor: _____</p> <p>Probenabnahme am: _____.____.____ Lebensstag: _____</p> <p>Laboreingang: _____.____.____ Befunddatum: _____.____.____</p> <p>TSH: _____mU/l</p>	
<p>Klinik:</p> <p>Familie: Anzahl der Schwangerschaften: _____</p> <p>Anzahl der Geburten: _____</p> <p>Weitere Schilddrüsenerkrankungen in der Familie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Thyreostatische Therapie der Mutter <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Schilddrüsenhormontherapie der Mutter (T4) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Auffällig zum Zeitpunkt des Screenings: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>Makroglossie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Fütterungsprobleme <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Hyperbilirubinämie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Muskelhypotonie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Offene kl. Fontanelle <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Marmorierte Haut <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Geistige Retardierung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein auffällig mit _____ Tagen</p> <p>Weitere Befunde sowie Ätiologie im Einzelnen:</p>	<p>Betreuungsbeginn: Datum: _____.____.____</p> <p>Bisheriger klinischer Verlauf, Behandlung:</p>
<p>Bitte an: Landesuntersuchungsamt Südbayern, Neugeborenen-Screening-Zentrum, 85762 Oberschleißheim oder FAX 089- 31560458</p>	

Anlage 13: Erhebungsbogen zur Hyperphenylalaninämie

Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern

Hyperphenylalaninämie

Erhebungsbogen

Verantwortlicher Arzt für Nachsorge

Name: _____
 Straße: _____
 PLZ/Ort: _____
 Tel: _____ FAX: _____

Diagnose: _____

Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtsdatum: ____/____/____ Geschlecht: männlich weiblich
 Adresse der Mutter
 Name: _____
 Straße: _____
 PLZ/Ort: _____
 Tel: _____
 Geburtsgewicht: _____g Schwangerschaftsdauer: _____

Screening-Befunde:

Probenabnahme am: ____/____/____ Lebensstag: _____
 Laboreingang: ____/____/____ Befunddatum: ____/____/____
 Phe: _____ µmol/l (mg/dl)
 Phe/Tyr: _____

Kontrolle des Screenings

durchgeführt: ja nein
 Probenabnahme am: ____/____/____ Lebensstag: _____
 Laboreingang: ____/____/____ Befunddatum: ____/____/____
 Phe: _____ µmol/l (mg/dl)
 Phe/Tyr: _____
 Verdacht bestätigt: ja nein

Weitere Labordiagnostik:

Datum: ____/____/____ Labor: _____
 Plasma: Phe: _____ µmol/l
 Phe/Tyr: _____
 BH4 – Belastungstest : Datum: ____/____/____
 Dosis BH4 : _____ (mg/kg)
 Plasma: Phe vor BH4: _____ µmol/l
 Phe 4 Std. nach BH4: _____ µmol/l
 Phe 8 Std. nach BH4: _____ µmol/l
 Urin: Biopterin _____ Neopterin _____
 DHP- Aktivität in Erythrozyten: _____
 Mutationsanalyse: _____

Klinik:

Familie: Anzahl der Schwangerschaften: _____
 Anzahl der Geburten: _____
 Geschwisterkinder mit Hyperphenylalaninämie ja nein
 Sind in der Familie weitere Patienten bekannt ja nein
 Pränataldiagnostik durchgeführt ja nein
 Klinische Auffälligkeiten ja nein
 Folgende: _____

Bisheriger klinischer Verlauf, Behandlung:

Beginn der phenylalaninfreien Diät Datum: ____/____/____
 Phe < 600 µmol/l (<10 mg/dl) Datum: ____/____/____
 Phe < 240 µmol/l (< 4 mg/dl) Datum: ____/____/____
 Phenylalanintoleranz im Alter von 4 Wochen _____ (mg/Tag)
 Muttermilch ja nein
 Art der phenylalaninfreien Nahrung _____

Bitte an: Landesuntersuchungsamt Südbayern, Neugeborenen-Screening-Zentrum, 85762 Oberschleißheim oder FAX 089- 31560458

Anlage 14: Erhebungsbogen zum MCAD-Mangel

Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern	MCAD - Mangel																														
Erhebungsbogen																															
<p>Verantwortlicher Arzt für Nachsorge</p> <p>Name: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Ort: _____</p> <p>Tel: _____ FAX: _____</p>	<p>Kontrolle des Screenings</p> <p>durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Probenabnahme am: _____ Lebenstag: _____</p> <p>Laboreingang: _____ Befunddatum: _____</p> <p>Octanoylcarnitin (C8): _____ µmol/l C8/C6: _____</p> <p>Freies Carnitin: _____ µmol/l</p> <p>Verdacht bestätigt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>																														
<p>Diagnose: _____</p> <p>Name: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: _____</p> <p>Geschlecht: männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/></p> <p>Adresse der Mutter</p> <p>Name: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Ort: _____</p> <p>Tel: _____</p> <p>Geburtsgewicht: _____ g Schwangerschaftsdauer: _____</p>	<p>Weitere Labordiagnostik (präprandial):</p> <p>Labor: _____</p> <p>Datum: _____</p> <p>BZ: _____ mg/dl</p> <p>Säure-Basenstatus:</p> <p>pH: _____ CO₂: _____ mmHg</p> <p>HCO₃: _____ mmol/l BE: _____ mmol/l</p> <p>Plasma: Radioenzymatische Bestimmung des Carnitinstatus:</p> <p>Freie Fettsäuren: _____ mmol/l 3-Hydroxybutyrat: _____ mmol/l</p> <p>Acylcarnitine: _____ µmol/l freies Carnitin: _____ µmol/l</p> <p>im Urin: _____ µmol/l Creatinin: _____ mmol/l</p> <p>Organische Säuren im Urin: _____</p> <p>Oraler Phenylpropionsäure-Belastungstest durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Dosis Phenylpropionsäure: _____</p> <p>Mutationsanalyse: _____</p>																														
<p>Screening-Befunde:</p> <p>Probenabnahme am: _____ Lebenstag: _____</p> <p>Laboreingang: _____ Befunddatum: _____</p> <p>Octanoylcarnitin (C8): _____ µmol/l C8/C6: _____</p> <p>Freies Carnitin: _____ µmol/l</p>																															
<p>Klinik:</p> <p>Familie: Anzahl der Schwangerschaften: _____</p> <p>Anzahl der Geburten: _____</p> <p>Geschwisterkinder mit MCAD-Mangel <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Familienanamnestisch SIDS <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Klinik:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr><td>Kli. Hinweise auf MCAD-Mangel</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Lethargie</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Erbrechen</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Hepatomegalie</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Enzephalopathie</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Krampfanfälle</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Apnoe</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Atemstillstand</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Akute Stoffwechselkrise</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> <tr><td>Plötzlicher Tod</td><td><input type="checkbox"/> ja</td><td><input type="checkbox"/> nein</td></tr> </table> <p style="text-align: right;">Datum: _____</p> <p>Weitere Befunde :</p>	Kli. Hinweise auf MCAD-Mangel	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Lethargie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Erbrechen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Hepatomegalie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Enzephalopathie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Krampfanfälle	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Apnoe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Atemstillstand	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Akute Stoffwechselkrise	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Plötzlicher Tod	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<p>Betreuungsbeginn: Datum: _____</p> <p>Bisheriger klinischer Verlauf, Behandlung:</p>
Kli. Hinweise auf MCAD-Mangel	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Lethargie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Erbrechen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Hepatomegalie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Enzephalopathie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Krampfanfälle	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Apnoe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Atemstillstand	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Akute Stoffwechselkrise	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
Plötzlicher Tod	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																													
<p>Bitte an: Landesuntersuchungsamt Südbayern, Neugeborenen-Screening-Zentrum, 85762 Oberschleißheim oder FAX 089- 31560458</p>																															

Anlage 15: Erster Bericht an alle Teilnehmer

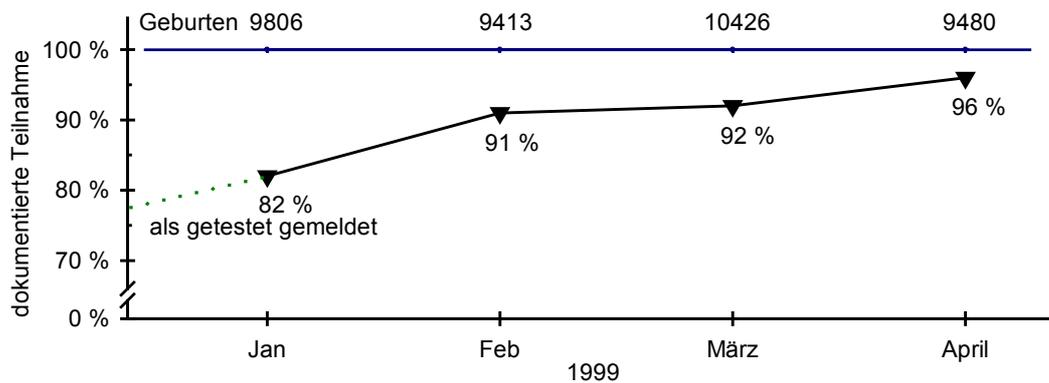
Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern

Bericht Nr. 1: erste Ergebnisse, an alle Teilnehmer

Juli 1999

Das Modellprojekt "Neugeborenen-Screening in Bayern" wurde zum 1. Januar 1999 gestartet. Durchgeführt wird dieses Projekt vom Screening-Labor, das für die Analytik und die Logistik verantwortlich ist, von der Universität München, die für die wissenschaftliche Begleitung und die Fortentwicklung des Programms Sorge trägt, sowie vom Screening-Zentrum des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD), dem die Koordination sowie die Dokumentation und die Sicherung der Vollständigkeit des Screenings obliegt. Gemeinsam möchten wir nach einem halben Jahr über die ersten Ergebnisse berichten.

Abbildung: Dokumentierte Teilnahme am Modellprojekt (Jan – April 1999)



Die Teilnehmerate am neuen Vorsorgeprogramm konnte kontinuierlich gesteigert werden (Abbildung), seit April liegt sie über 96 %. Im ersten Halbjahr 99 wurden insgesamt ca. 57.000 Neugeborene untersucht. Darunter wurden 44 Kinder mit behandelbaren angeborenen Stoffwechselstörungen oder Endokrinopathien entdeckt (Tabelle). Aus dem Bereich der neu untersuchten Erkrankungen wurden 7 Neugeborene mit adrenogenitalem Syndrom sowie eine Reihe von Kindern mit anderen behandelbaren Störungen des Stoffwechsels erkannt. Die neue Technik der Tandemmassenspektrometrie (Tandem-MS) lieferte die Basis für die Diagnose in insgesamt 20 Fällen. Die Erwartungen an diese vielversprechende Methodik wurden damit voll erfüllt. Der präventive Nutzen des Screenings konnte allein aufgrund des erweiterten Screening-Umfangs in etwa verdoppelt werden.

Tabelle: Detektionsraten Jan – Juni 1999 (N = 57000)

Erkrankungen	Fälle	Varianten	Kontrollrate
Hypothyreose	17	1	0,01 %
adrenogenitales Syndrom (AGS)	7	5 (NKA)	1,09 %
Galaktosämie	0	5 (Duarte)	0,03 %
Biotinidasemangel	0		0,04 %
Zwischensumme (ohne Tandem-MS-Diagnostik)	24		
<u>Tandem-MS-Diagnostik:</u>			0,44 %
Phenylketonurie (PKU)	9	6 (HPA)	
MCAD Mangel	5		
LCHAD Mangel	1		
primärer Carnitinmangel (OTCN2)	1		
Propionazidämie	1		
3-MCC Mangel	3		
Zwischensumme (Tandem-MS-Diagnostik)	20		
Insgesamt	44	17	1,61 %

– 2 –

Aufgrund der verbesserten Methoden konnte der Zeitpunkt der Blutentnahme auf den dritten Lebenstag vorverlagert werden. Der frühe Screening-Zeitpunkt öffnet ein größeres zeitliches Interventionsfenster, das insbesondere für eine erfolgreiche Therapie der neu ins Programm aufgenommenen Erkrankungen wesentlich ist. Maßgabe soll sein, daß kein Kind die entbindende Einrichtung verläßt, ohne daß ein Screening durchgeführt wurde. In den allermeisten Fällen war ein vollständiges Screening mit einer einmaligen Blutentnahme möglich. Zweituntersuchungen wegen früher Erstabnahme bei Frühentlassung innerhalb der ersten beiden Lebenstage waren nur in wenigen Fällen notwendig (1,3 %). Bisher konnte, bedingt durch den frühen Screening-Zeitpunkt, bei allen erkrankten Kindern rechtzeitig mit der Behandlung begonnen werden.

Leider ist im Rahmen des Screenings immer wieder die Überprüfung auffälliger Resultate notwendig. Nur ein Teil der Kontrolluntersuchungen führt zu einer Diagnose. Erfreulicherweise konnten aufgrund der eingesetzten modernen Technik und der gewählten diagnostischen Strategien die falsch-positiv-Raten für die meisten der gescreenten Erkrankungen niedrig gehalten werden (Tabelle). Eine Ausnahme bildet das AGS-Screening. Hier beträgt die Kontrollrate zur Zeit ca. 1 %. Die Ursache hierfür liegt in den zur Zeit verwendeten cut-off-Werten, die auf Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften beruhen. Diese Empfehlungen basieren auf Daten, die mit einem späteren Screening-Zeitpunkt erhoben wurden. Die jetzt im Rahmen des bayerischen Modellprojekts gewonnenen Erkenntnisse werden uns in naher Zukunft eine Adjustierung der cut-off-Werte erlauben, die hoffentlich zu einer Verminderung der Rückrufrate führt. Wir bitten um Ihr Verständnis für das hier vorliegende Problem. Die vorliegenden Ergebnisse des AGS-Screening belegen jedoch deutlich, daß der Aufwand lohnt.

Die folgende wichtige Information zum AGS-Screening bitten wir Sie zu beachten:

Primäres Screening-Ziel ist die Erkennung von Neugeborenen mit den schweren lebensbedrohlichen Formen eines Salzverlust-AGS. Durch das Screening können zusätzlich auch andere AGS-Formen (einfach virilisierendes AGS) entdeckt werden. Infolge der biologischen Variabilität (zum Teil verzögerter Anstieg des Hydroxy-Progesterons) wird jedoch das Vorliegen solcher AGS-Formen auch bei "normalem" Screening-Ergebnis einer einzelnen Blutprobe nicht völlig ausgeschlossen. Dies kann auch bei Anwendung sehr niedriger cut-off-Werte nicht verhindert werden. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, daß auch bei Durchführung eines Screenings auf AGS – wie im übrigen auch bei den anderen Erkrankungen – die klinische Aufmerksamkeit hinsichtlich "Erkrankungs-Verdacht" keineswegs nachlassen darf.

Für Ihre Arbeit bei der Information der Eltern, die zu Einwilligung in die Untersuchung und Datenübermittlung an den ÖGD führt, sowie Ihre Sorgfalt bei der Probengewinnung bedanken wir uns herzlich. 98,8 % der Eltern willigen sowohl der Blutentnahme als auch der Datenübermittlung zu. Wir bitten Sie sehr um weitere intensive Unterstützung, damit diese wichtige Vorsorge-Untersuchung möglichst allen Neugeborenen in Bayern zugute kommt. Bedenken Sie bitte, daß bei der hohen Detektionsrate des Screening-Programms (z.Zt. 1:1300) bereits eine Screening-Unterlassungsrate von nur 1 % zu einer unnötigen Behinderung pro Jahr in Bayern führt.

Das neue bayerische Programm ist national und international vielbeachtet. Durch die eindrucksvollen Resultate kommt ihm bereits jetzt Vorbildcharakter zu. Nicht unerwähnt bleiben soll an dieser Stelle die meist hervorragende Kooperation mit den für die klinische Betreuung der entdeckten Kinder zuständigen Kollegen, ist doch die Nachsorge die für einen Screening-Erfolg wichtigste Determinante.

PD Dr.med. B. Liebl
Vorsorgezentrum des ÖGD

PD Dr.med. Dr.rer.nat. B. Olgemöller
Labor Becker, Olgemöller & Partner

Prof. Dr.med. A.A. Roscher
Universitätskinderklinik München

Anlage 16: Zweiter Bericht an alle Teilnehmer**Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern**

Bericht Nr. 2: Ergebnisse des ersten Jahres, an alle Teilnehmer

Februar 2000

Das erste Jahr des Modellprojekts zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern ist inzwischen abgeschlossen. Dies nehmen wir zum Anlass, Ihnen wiederum über die bisher erzielten Ergebnisse zu berichten.

Die Teilnahmerate am neuen Vorsorgeprogramm liegt seit April 1999 konstant über 96 %. Im vergangenen Jahr wurden insgesamt 122301 Kinder untersucht. Darunter wurden 75 Kinder mit behandelbaren angeborenen Stoffwechselstörungen oder Endokrinopathien entdeckt. Dies entspricht einer Gesamtinzidenz von 1:1630 bzw. bei Berücksichtigung der Varianten (weitere 23 Kinder) von 1:1248. Die Früherkennungsrate hat sich damit aufgrund des erweiterten Screening-Umfanges in etwa verdoppelt. Unter den schon früher gescreenten Erkrankungen fanden sich: Hypothyreose (28), Phenylketonurie (11), HPA, milde Formen der Hyperphenylalaninämie (8). Von den neu untersuchten Erkrankungen wurden 16 Kinder mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) und 20 Kinder mit Defekten früherkannt, die mit Hilfe der neuen Technik der Tandem-Massenspektrometrie gefunden wurden. Dabei war der MCAD-Mangel mit 10 Fällen der am häufigsten vorkommende Defekt. Desweiteren fanden sich einzelne seltene Stoffwechseldefekte wie Carnitin-Aufnahme-Defekt (1), LCHAD-Mangel (1), Propionacidämie (1), Hypermethioninämie durch MAT-Mangel (1), Tyrosinämie Typ I (1). In all diesen Fällen hat die frühe Diagnose ganz entscheidend zur Verbesserung der Prognose beigetragen. Durch das Screening entdeckt wurden auch meist relativ mild verlaufende Formen von 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel (2), sowie 3 Fälle von Varianten dieser Erkrankung (3MCC). Im Jahr 1999 konnten alle diese früh entdeckten Kinder rechtzeitig behandelt werden.

Die folgenden wichtigen Informationen bitten wir Sie zu beachten:

- **Rücklaufkontrolle, Überprüfung der Vollständigkeit:** Innerhalb der letzten 4 Monate kamen 14 Testkarten nicht im Labor an, obwohl Eltern und Einsender davon ausgegangen waren, dass die Untersuchung durchgeführt worden war. Durch das Tracking fiel das fehlende Untersuchungsergebnis auf, da die Eltern der Datenübermittlung zugestimmt hatten. Die unterlassene Untersuchung wurde wie in 73 weiteren Fällen, in denen sie aus anderen Gründen nicht erfolgt war (meist Missverständnisse über Zuständigkeit, ambulante Geburten), nachgeholt.

Unsere Bitte an Sie: Versuchen Sie alle Eltern nicht nur vom Nutzen der Untersuchung, sondern auch von einer Zustimmung zur Datenübermittlung zu überzeugen. Diese wird noch von ca. 2-3% der Eltern abgelehnt. Dabei werden nur die Namen der Kinder an das zuständige Gesundheitsamt weitergegeben. Das Gesundheitsamt erhält keine Befunde, sondern vergleicht lediglich die Namen der untersuchten Kinder mit den dort ohnehin vorhandenen Meldedaten und nimmt anschließend Kontakt zu den Eltern der nicht als gescreent gemeldeten Kinder auf, um über das Screening aufzuklären und zu beraten. Nach dem Abgleich werden die Daten sofort wieder gelöscht.

Vergessen Sie bitte nicht, dass bei der hohen Detektionsrate des neuen Programms bereits eine Screening-Unterlassungsrate von nur 1 % zu einer unnötigen Behinderung pro Jahr in Bayern führt.

- **Probenahme und Versand:** Bitte füllen Sie die Karten vollständig aus (Geschlecht und Nationalität; Abnahmedatum und Gewicht nicht vergessen, auch bei Kontrollen)!

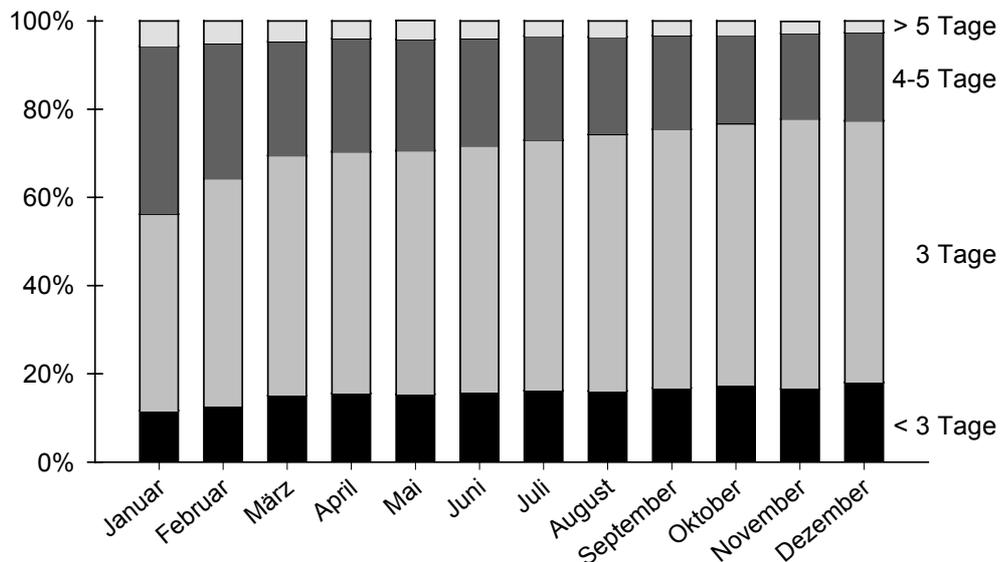
Die Blutentnahme sollte möglichst am 3. Lebenstag erfolgen. Beachten sie bitte, dass auch bei früherer Entlassung, ambulanter Geburt oder vor Verlegung nach den Richtlinien unbedingt ein Erst-Screening durchgeführt werden muss. Ein späteres Zweit-Screening wird dann aus Sicherheitsgründen zwar erforderlich. Eine Unterlassung des Erst-Screenings oder eine Verschiebung hätte jedoch das Risiko, dass man bei einzelnen – meist schon im Erst-Screening erkennbaren – Erkrankungen mit der Therapie zu spät kommt und bleibende Schäden dann nicht mehr verhindern kann.

Der Anteil der Untersuchungen bis zu einem Kindesalter von 3 Tagen ist von 56% im Januar auf fast 80% im Dezember angestiegen, 20% der Kinder sind jedoch bei der Blutentnahme immer noch älter (Abbildung S.2).

– 2 –

Wichtig ist auch ein schneller Versand der Proben, bitte noch am selben Tag. Benutzen Sie dazu die vom Labor gestellten Freiumschläge, vermeiden Sie bitte unbedingt ev. Verzögerungen durch die Hauspost. Das Labor arbeitet auch am Wochenende.

Alter bei Blutentnahme (1999)



- **Probenmaterial:** Es sollte auf keinen Fall EDTA-Blut auf die Testkarte getropft werden, da dies immer wieder zu falsch positiven Befunden im AGS-Screening und somit zu unnötigen Kontrolluntersuchungen führt, sowie falsch negative Befunde im Hypothyreose-Screening mit allen Konsequenzen einer unerkannten Hypothyreose bedingen kann.
- **Kontrolluntersuchungen bei auffälligen Befunden:**
Eine Kontrolluntersuchung wurde im vergangenen Jahr bei 4256 (3,4%) der Kinder nötig, in 1,7% der Fälle wegen eines auffälligen Befundes. Damit waren nicht mehr Kontrollen nötig als vor der Neuordnung, obwohl nun auf wesentlich mehr Krankheiten gescreent wird. 1,4% der Kontrolluntersuchungen waren Zweituntersuchungen nach einer Probenentnahme innerhalb der ersten 48 Stunden.
Bezüglich des Zeitpunktes der Kontrolluntersuchung beachten Sie bitte die Hinweise des Labors (ist vom auffälligen Wert, Gewicht des Kindes etc. abhängig). Beachten sie bitte auch, dass zur Vermeidung von Diskrepanzen bei der Interpretation immer eine erste Kontrolle im gleichen Labor – mit gleicher Methodik – durchgeführt werden sollte. Solche medizinisch indizierten Kontrolluntersuchungen sind deshalb im Rahmen des Modellprojektes kostenfrei. Unabhängig davon und ggf. parallel dazu können im Einzelfall direkte Konfirmationsuntersuchungen in anderen Speziallabors erforderlich sein.

Für die gute Kooperation und die breite Unterstützung des Modellprojektes durch die zuständigen Hebammen, ärztlichen Kollegen, Kinderkrankenschwestern und Arzthelferinnen, sowie die Assistentinnen im Gesundheitsdienst bedanken wir uns herzlich. Wir hoffen auf eine weiterhin gute und intensive Zusammenarbeit.

Dr.rer.nat. R. Fingerhut
PD Dr.med. Dr.rer.nat. B. Olgemöller
Labor Becker, Olgemöller & Partner

Dr.med. U. Nennstiel-Ratzel
PD Dr.med. B. Liebl
Vorsorgezentrum des ÖGD

Prof. Dr.med. A.A. Roscher
Universitätskinderklinik München

Anlage 17: Wissenschaftliche Arbeiten und Vorträge

- [1] Liebl, B., Roscher, A.A. (1998)
Das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Bayern – Bestandsaufnahme und geplante Neuordnung
Gesundh. Wes. 60, Sonderheft 1: S20–S23
- [2] Rolinski, B., Liebl, B., Fingerhut, R., Arnecke, R., Olgemöller, B., Roscher, A.A. (1999)
Neugeborenen-Screening – Neue Wege.
Hauner-Journal 7/1999: 16-19
- [3] Roscher, A.A., Olgemöller, B., Liebl, B. (1999)
Voraussetzungen, Anforderungen und Qualitätskriterien zur Einführung von Tandem-Massenspektrometrie (TMS) im Neugeborenen-Screening.
Tagungsband „Diagnostik angeborener Stoffwechselstörungen – Möglichkeiten und Grenzen“,
13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen, Fulda, 11.–12. März 1999
- [4] Roscher, A.A., Olgemöller, B., Liebl, B. (1999)
Tandem MS in neonatal screening. The Bavarian model project.
Abstractbuch „4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening“, Stockholm, 13.–16. Juni 1999, p.7, 16
- [5] Liebl, B., Zapf, A., Olgemöller, B., v.Kries, R., Roscher, A.A. (1999)
Improving newborn-screening: The Bavarian public-private partnership model.
Abstractbuch „4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening“, Stockholm, 13.–16. Juni 1999, p.120, P146
- [6] Liebl, B., Fingerhut, R., Olgemöller, B., Roscher, A.A. (1999)
Fortschritte im Neugeborenen-Screening: Das bayerische Modellprojekt.
Posterdemonstration, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, 17. Juli 1999, Programmheft S. 27
- [7] Liebl, B., Fingerhut, R., Röschinger, W., Muntau, A., Knerr, I., Olgemöller, B., Zapf, A., Roscher, A.A. (2000)
Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern: Konzeption und erste Ergebnisse.
Gesundh. Wes. 62: 189–195
- [8] Roscher, A.A., Liebl, B. (2000)
Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern.
Medizin Report 1/2000: 3
- [9] Fingerhut, R., Röschinger, W., Muntau, A.C., Liebl, B., Roscher, A.A., Olgemöller, B. (2000)
Relevanz von Hypertyrosinämien im Neugeborenen-Screening.
Tagungsband „14. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen“, Fulda, 08.–10. März 2000
- [10] Roscher, A.A., Olgemöller, B., Fingerhut, R., Liebl, B. (2000)
Ergebnisse des Neonatal-Screenings auf Betaoxidationsdefekte mit Tandem-Massenspektrometrie (TMS).
Abstractbuch „5. Pädiatrisches Stoffwechsel-Symposium“, Wien, 6.–8. April 2000
- [11] Nennstiel-Ratzel, U., Liebl, B., Fingerhut, R., Olgemöller, B., Roscher, A.A. (2000)
Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern: Rolle und Erfahrungen des ÖGD.
Monatsschr. Kinderheilk. 148: 439