

EVALUATIONSBERICHT 2020 NEUGEBORENEN SCREENING auf die Glutarazidurie Typ-I (GA-I) und die Ahornsirupkrankheit (MSUD)

PD Dr. rer. nat. Ralph Fingerhut¹, Prof. Dr. med. Johannes Häberle²,
Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner^{1,2}

¹ Neugeborenen-Screening Schweiz, Kinderspital Zürich, Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich

² Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Kinderspital Zürich, Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung.....	3
2.	Beteiligte Institute	4
2.1.	Neugeborenen Screening Labor	4
2.2.	Stoffwechszentren.....	4
3.	Aktuelles Abklärungsschema.....	5
3.1.	Glutarazidurie Typ-I (GA-I).....	5
3.1.1.	Vorgehen NGS Labor und Stoffwechszentrum.....	5
3.2.	Ahornsirupkrankheit (MSUD).....	6
3.2.1.	Vorgehen NGS Labor und Stoffwechszentrum.....	6
4.	Datenbank und Datensammlung.....	7
5.	Resultate der Evaluation des NGS auf GA-I und MSUD.....	7
5.1.	Glutarazidurie Typ-I (GA-I).....	7
5.1.1.	Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt und relevante Kenngrößen 01.11.2014 – 30.12.2019..	7
5.2.	Ahornsirupkrankheit (MSUD).....	8
5.2.1.	Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt und relevante Kenngrößen 01.11.2014 – 30.12.2019..	8
5.3.	Testgütekriterien des GA-I-NGS	8
5.4.	Testgütekriterien des MSUD-NGS	9
5.4.	Publikationen und Kongressbeiträge bis 2019	10
6.	Zusammenfassung mit Rückblick auf die ersten 5 Jahre.....	11
7.	Ausblick.....	11

1. Einleitung

Das Neugeborenen-Screening (NGS) auf die Glutarazidurie Typ-I (GA-I) und die Ahornsirupkrankheit (MSUD) wurde in der Schweiz am 1. November 2014 eingeführt. Ein Pilotprojekt wurde auf Grund der geringen Inzidenz der beiden Krankheiten (GA-I etwa 1:100'000 [Lindner et al 2004; Kölker et al 2007] und MSUD ca. 1:120.000 [Fingerhut et al 2009]) nicht durchgeführt.

Ein NGS auf die MSUD gab es in der Schweiz bereits von 1965-1986. In dieser Zeit wurde noch der bakteriologische Inhibitionstest verwendet, der wesentlich weniger sensitiv war als die heute verwendete Tandem Massenspektrometrie. Außerdem erfolgte die Blutabnahme erst am 5. Lebenstag. Aus diesem Grunde waren alle im Screening positiven Fälle bereits klinisch auffällig. Da unter diesen Umständen kein positiver Nutzen des MSUD-NGS erzielt werden konnte, wurde es 1986 wieder eingestellt.

Die Evaluation 2020 und deren zugrundeliegende Datensammlung wurden vom NGS Labor durchgeführt. Der Bericht umfasst den Zeitraum vom 01.11.2014 bis 31.12.2019.

Literatur:

Lindner et al. *Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency*. J Inherit Metab Dis. 2004;27(6):851-9. doi: 10.1023/B:BOLI.0000045769.96657.af.

Kölker et al. *Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)*. J Inherit Metab Dis. 2007 Feb;30(1):5-22. doi: 10.1007/s10545-006-0451-4.

Fingerhut et al. *Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism and Endocrinopathies: An Update*. Anal Bioanal Chem. 2009 Mar;393(5):1481-97. doi: 10.1007/s00216-008-2505-y.

2. Beteiligte Institute

2.1. Neugeborenen Screening Labor

Institut: Neugeborenen Screening Labor, Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: PD Dr. Ralph Fingerhut

Funktion: Durchführung und Datensammlung des Screening Teils

2.2. Stoffwechselzentren

a. Institut: Stoffwechsel-Abteilung, Kinderklinik, Inselspital Bern

Verantwortliche Person: Dr. med. Matthias Gautschi

b. Institut: Stoffwechsel-Abteilung, CHUV Lausanne

Verantwortliche Person: PD Dr. med. Diana Ballhausen

c. Institut: Stoffwechsel-Abteilung, Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner

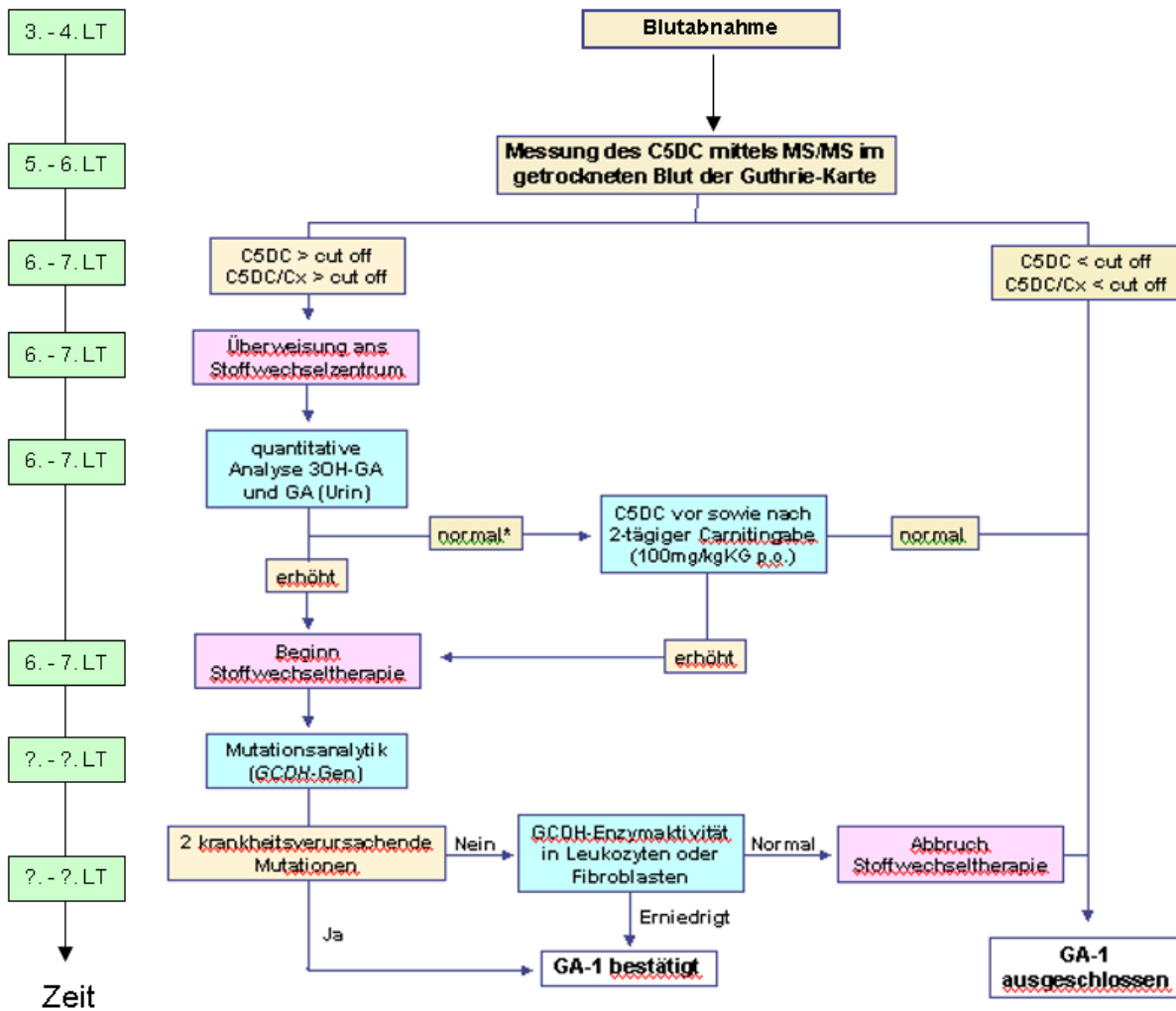
Funktion: Durchführung des diagnostischen Teils des NGS auf GA-1 und MSUD (siehe Abbildung 1 und 2).

3. Aktuelles Abklärungsschema

3.1. Glutarazidurie Typ-I (GA-I)

3.1.1. Vorgehen NGS Labor und Stoffwechselzentrum

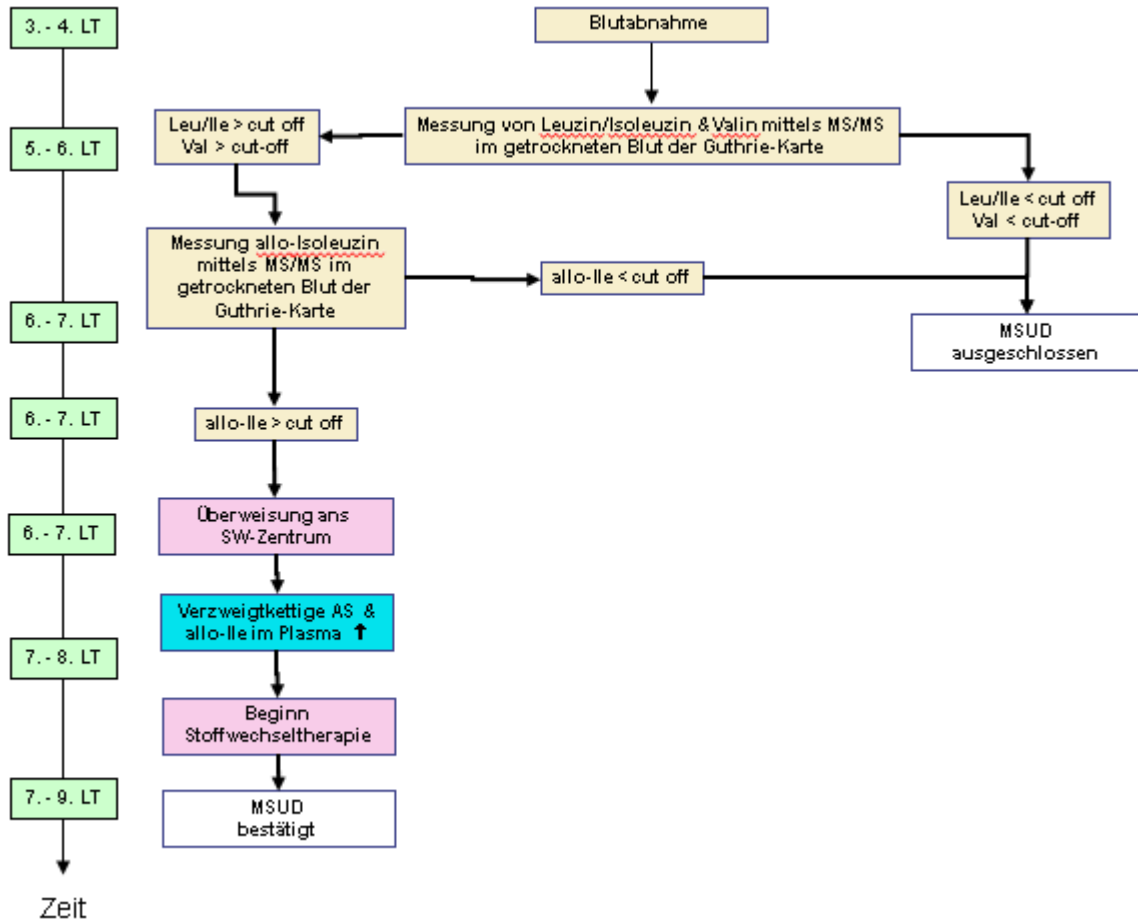
Abbildung 1: Vorgehen im NGS Labor und Stoffwechselzentrum für das GA-I NGS



3.2. Ahornsirupkrankheit (MSUD)

3.2.1. Vorgehen NGS Labor und Stoffwechszentrum

Abbildung 2: Vorgehen im NGS Labor und Stoffwechszentrum für das MSUD NGS



4. Datenbank und Datensammlung

Sämtliche Daten der Screening-Untersuchungen werden im Laborinformationssystem (LIS) des Screening-Labors gespeichert.

Die Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik werden im jeweiligen Behandlungszentrum in der Patientenakte gespeichert. Dem Screeninglabor wird bei negativem Ergebnis (falsch negativ, fn) nur das Ergebnis übermittelt. Bei positivem Ergebnis werden auch die entsprechenden Untersuchungsergebnisse übermittelt, sofern die Eltern zu deren Weitergabe eingewilligt haben.

Die Anzahl falsch negativer Kinder, die später klinisch diagnostiziert wurden, wird von den Stoffwechsel-Zentren an das Screening-Labor gemeldet.

5. Resultate der Evaluation des NGS auf GA-I und MSUD

5.1. Glutarazidurie Typ-I (GA-I)

5.1.1. Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt und relevante Kenngrößen

01.11.2014 – 30.12.2019

Vom 1.11.2014 bis 31.12.2019 wurde bei 453,694 Kindern das Glutarylarnitin bestimmt. Davon hatten 15 Kinder ein erhöhtes Glutarylarnitin (0.003%). Bei 3 Kindern wurde eine GA-I bestätigt.

Im Jahr 2015 gab es ein falsch negatives Ergebnis. Dieses Kind wurde 2017 klinisch auffällig. Hier wurde ein atypische GA-I, eine sogenannte non-excreter Variante, bestätigt. Dieses Kind hatte auch im Intervall immer wieder normale Glutarylarnitin Werte. Für solche Fälle ist mehrfach in der Literatur beschrieben, dass sie im Screening oft nicht detektierbar sind [Smith et al; Gallagher et al.].

Literatur:

Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, Lesser PS. *Glutaric acidemia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration*. Pediatrics. 2001;107(5):1184-7. doi: 10.1542/peds.107.5.1184.

Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM. *Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed*. Mol Genet Metab. 2005;86(3):417-20. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.08.005. Epub 2005 Sep 23.

5.2. Ahornsirupkrankheit (MSUD)

5.2.1. Anzahl Kinder in jedem Screening-Schritt und relevante Kenngrößen

01.11.2014 – 30.12.2019

Vom 1.11.2014 bis 31.12.2019 wurde bei 453,694 Kindern das Leuzin/Isoleuzin und Valin bestimmt. Davon hatten 715 Kinder erhöhte Werte (0.16%). Bei diesen Kindern wurde in einem second-tier Test aus der gleichen Probe das allo-Isoleuzin bestimmt. 714 Kinder hatten normales oder nicht nachweisbares allo-Isoleuzin. Bei einem Kind wurde ein erhöhtes allo-Isoleuzin bestimmt, woraufhin das Kind umgehend im Stoffwechselzentrum aufgeboten und behandelt wurde.

Hier wurde eine klassische MSUD bestätigt.

5.3. Testgütekriterien des GA-I-NGS

Tabelle 1: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität im GA-I Neugeborenen-Screening, für die Zeit vom 1.11.2014 bis 31.12.2019

		<i>Wahre Diagnose (Goldstandard)</i>		
		GA-I	Keine GA-I	
<i>Screening Resultat</i>	GA-I	3 <i>(Richtig positiv)</i>	12 <i>(Falsch positiv)</i>	15
	Keine GA-I	1 <i>(Falsch negativ)</i>	453,678 <i>(Richtig negativ)</i>	453,679
		4	453,690	453,694

Screening Parameter für 1.11.2014 bis 31.12.2019 :

Sensitivität:	$3 / 4 = 75\%$
Spezifität:	$453,678 / 453,690 = 99.997\%$
Falsch negativ Rate:	$1 / 4 = 25\%$
Falsch positiv Rate:	$12 / 453,694 = 0.003\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$3 / 15 = 20\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$453,678 / 453,679 = 99.9998\%$
Recall rate:	$15 / 453,694 = 0.003\%$
Inzidenz der GA-I	$4 / 453,694 \rightarrow 1:113,424$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im SW-Zentrum:	Median = 8 Tage (7-10 Tage)*
Zeit von Geburt bis genetisch gesicherten Diagnose:	Median = 7 Wochen (2-15 Wochen)

*Der falsch negative Fall wurde nicht einbezogen.

5.4. Testgütekriterien des MSUD-NGS

Tabelle 2 bezieht sich auf die Abbildung 2.

Tabelle 2: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität der MSUD im MSUD-Neugeborenen-Screening, für die Zeit vom 1.11.2014 bis 31.12.2019

		Wahre Diagnose (Goldstandard)		
		MSUD	Keine MSUD	
Screening Resultat	MSUD	1 <i>(Richtig positiv)</i>	0 <i>(Falsch positiv)</i>	1
	Keine MSUD	0 <i>(Falsch negativ)</i>	453,693 <i>(Richtig negativ)</i>	453,693
		1	453,693	453,694

Screening Parameter 1.11.2014 bis 31.12.2019 :

Sensitivität:	$1 / 1 = 100\%$
Spezifität:	$453,693 / 453,693 = 100\%$
Falsch negativ Rate:	$0 / 1 = 0\%$
Falsch positiv Rate:	$0 / 453,694 = 0\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$1 / 1 = 100\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$453,693 / 453,693 = 100\%$
Recall rate:	$1 / 453,694 = 0.0002\%$
Inzidenz der MSUD:	$1 / 453,694 \rightarrow 1: 453,694$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im SW-Zentrum:	Median = 6 Tage
Zeit von Geburt bis genetisch gesicherten Diagnose:	12 Wochen

5.4. Publikationen und Kongressbeiträge bis 2019

5.4.1. Wissenschaftliche Publikationen in peer-reviewed Fachzeitschriften

Nikolas Boy et al. Proposed Recommendations for Diagnosing and Managing Individuals With Glutaric Aciduria Type I: Second Revision. *J Inherit Metab Dis* (2017) 40:75–101 DOI 10.1007/s10545-016-9999-9

Ralph Fingerhut et al. A Rapid and Sensitive UPLC-MS/MS-Method for the Separation and Quantification of Branched-Chain Amino Acids from Dried Blood Samples of Patients with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Int. J. Neonatal Screen*. 2016, 2(2), 2; <https://doi.org/10.3390/ijns2020002>

5.4.2. Publierte Abstracts in peer-reviewed Fachzeitschriften

Ralph Fingerhut et al. Decreased Concentrations of Isovaleryl-Carnitine in Patients with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Int. J. Neonatal Screen*. 2018, 4(2), 17; <https://doi.org/10.3390/ijns4020017>

5.4.3. Beiträge an nationalen und internationalen Kongressen (Präsentationen, Posters)

5.4.3.1. Mündliche Präsentationen an nationalen und internationalen Konferenzen

Ralph Fingerhut et al. Decreased Concentrations of Isovaleryl-Carnitine in Patients with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). 32. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselstörungen, APS, 7.-9. März 2018, Fulda.

5.4.3.2. Poster Präsentationen an nationalen und internationalen Konferenzen

Ralph Fingerhut et al. Decreased Concentrations of Isovaleryl-Carnitine in Patients with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenenscreening, DGNS, 15.-16-06-2018, Wien.

6. Zusammenfassung mit Rückblick auf die ersten 5 Jahre

Das NGS konnte im November 2014 ohne Probleme eingeführt werden. Die Kommunikation unter den Beteiligten war problemlos.

Die Recall-Rate für das GA-I Screening war sehr niedrig, womit es keinerlei Probleme und Engpässe bei der Abklärung in den beteiligten Stoffwechsellaboren gab.

Es gab einen falsch negativen Fall, womit allerdings zu rechnen war, da viele der sogenannten non-excreter im NGS und auch im Intervall normale Glutarylcaritin Werte haben können.

Das MSUD-NGS konnte trotz der extremen Seltenheit der Erkrankung, auf Grund des Designs des Screening, durch Einbeziehung eines second-tier Tests, praktisch ohne Recall, mit 100%iger Sensitivität und Spezifität eingeführt werden.

7. Ausblick

Eine vertiefte Auswertung 10 Jahren nach Anfang des Screening Programms wäre sinnvoll – erstmals im Jahr 2025 für die Screening Periode von Nov. 2014 bis einschliesslich 2024.