

Evaluationsbericht 2014-2024 des Neugeborenen-Screenings auf die Glutarazidurie Typ1 (GA1) & und die Ahornsirupkrankheit (MSUD)

Susanna Sluka¹, Johannes Häberle², Matthias Baumgartner²

¹ Labor Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderspital Zürich

² Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich

Juni 2025



Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Beteiligte Institute	3
2.1	Neugeborenen-Screening Labor	3
2.2	Pädiatrische Stoffwechselzentren	3
3.	Aktuelles Abklärungsschema	4
3.1	Glutarazidurie Typ1 (GA1)	4
3.1.1	Ablauf im NGS Labor und Stoffwechselzentrum	4
3.2	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	5
3.2.1	Ablauf im NGS Labor und Stoffwechselzentrum	5
4.	Datenbank und Datensammlung	5
5.	Resultate der Evaluation des NGS auf GA1 und MSUD	6
5.1	Glutarazidurie Typ1 (GA1)	6
5.1.1	Testgütekriterien des GA1 NGS	6
5.1.2	Beurteilung	6
5.2	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	7
5.2.1	Testgütekriterien des MSUD NGS	7
5.2.2	Beurteilung	8
6.	Fazit	8
7.	Literaturverzeichnis	8

1. Einleitung

Das Neugeborenen-Screening (NGS) auf die Glutarazidurie Typ-I (GA-I) und die Ahornsirup Krankheit (MSUD) wurde in der Schweiz am 1. November 2014 eingeführt.

Ein NGS auf die MSUD gab es in der Schweiz bereits von 1965-1986. In dieser Zeitspanne wurden von 1'569'456 Tests lediglich elf Säuglinge mit MSUD detektiert, alle klinisch vermutet und oder sogar bereits bewiesen, noch vor dem Eintreffen des Guthrie-Tests, der damals noch am sechsten bis siebten Tag entnommen wurde. (Steinmann & Baumgartner, 2022)

Seit 2014 wird das Neugeborenen-Screening auf MSUD mit sensitiveren MS/MS Analytik gefolgt von 2nd-tier Allo-Isoleuzin Nachweis durchgeführt.

Diese 10 Jahres Evaluation 2014-2024 und deren zugrundeliegende Datensammlung wurden vom NGS Labor durchgeführt. Der Bericht umfasst den Zeitraum vom 01.11.2014 bis 31.12.2024.

2. Beteiligte Institute

2.1 Neugeborenen-Screening Labor

Labor Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: Dr. sc. nat. Susanna Sluka

Funktion: Durchführung und Datensammlung des Screening Teils

2.2 Pädiatrische Stoffwechselzentren

- a) Stoffwechselzentrum, Kinderklinik, Inselspital Bern

Verantwortliche Person: Dr. med. Matthias Gautschi

- b) Stoffwechselzentrum, CHUV Lausanne

Verantwortliche Person: PD Dr. med. Diana Ballhausen

- c) Stoffwechselzentrum, Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner

Funktion: Durchführung der diagnostischen Abklärung auf GA-1 und MSUD

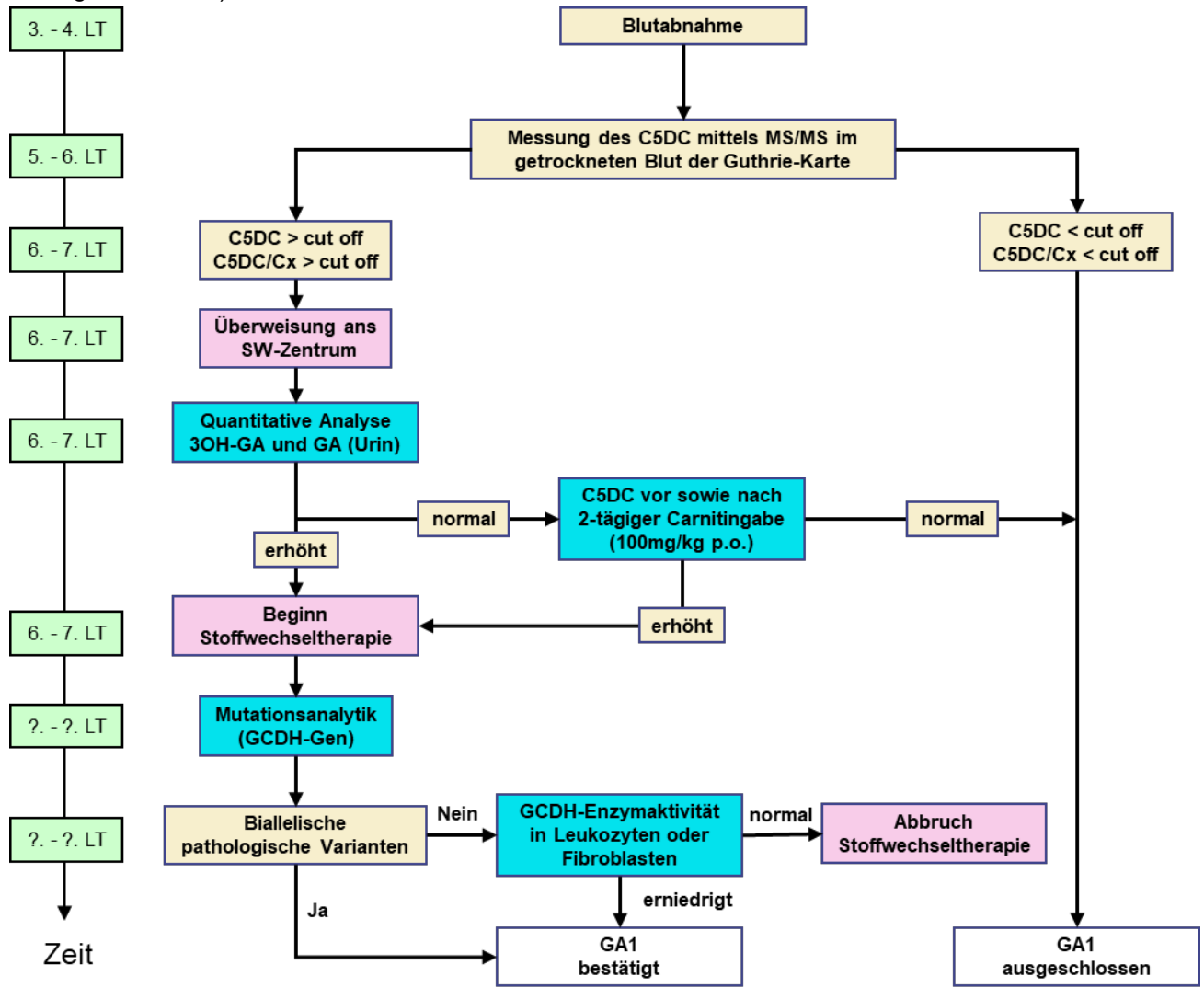


3. Aktuelles Abklärungsschema

3.1 Glutarazidurie Typ1 (GA1)

3.1.1 Ablauf im NGS Labor und Stoffwechselzentrum

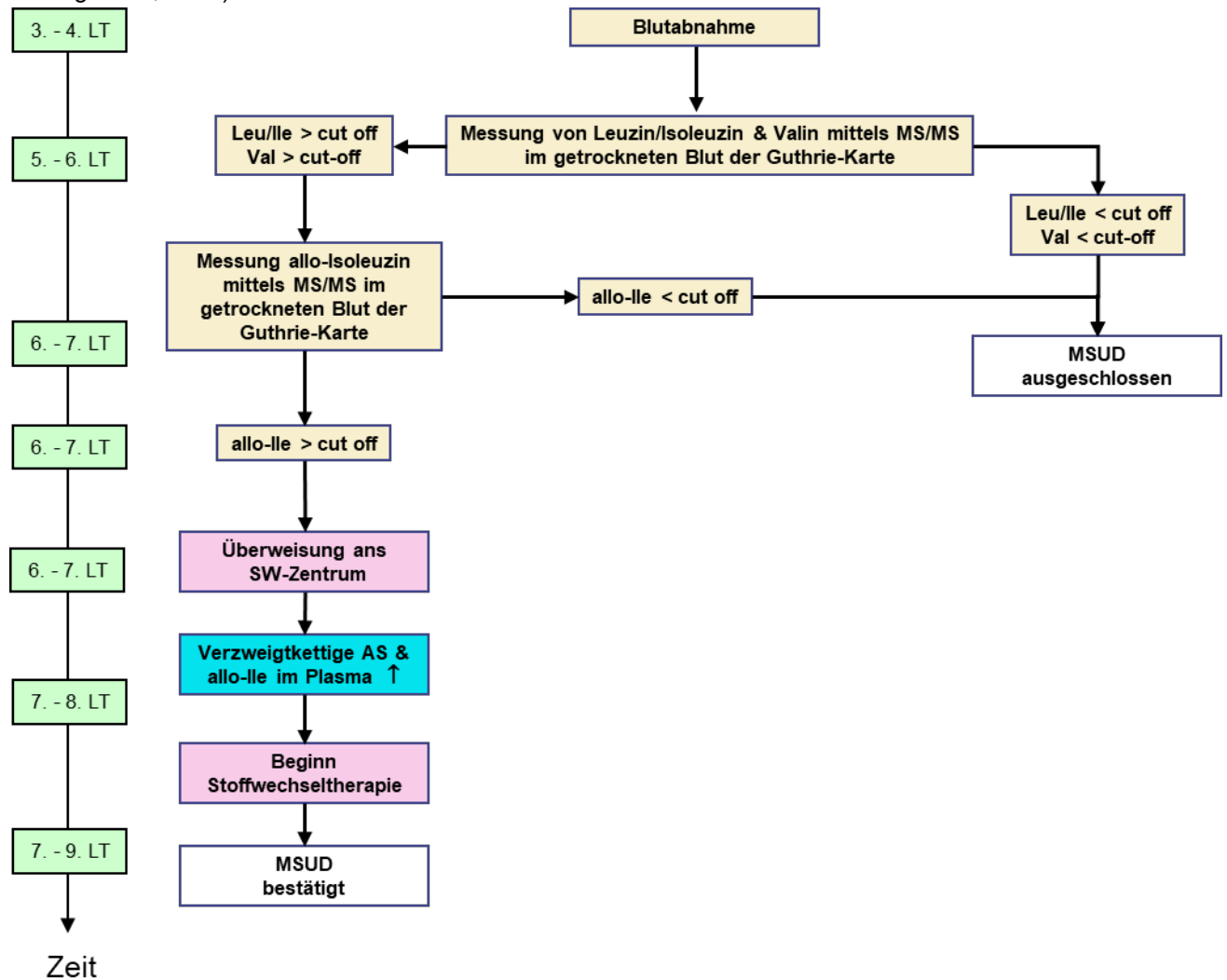
Abbildung: Vorgehen im NGS Labor und Stoffwechselzentrum für das GA-I NGS (Fingerhut, Häberle, & Baumgartner, 2020)



3.2 Ahornsirupkrankheit (MSUD)

3.2.1 Ablauf im NGS Labor und Stoffwechselzentrum

Abbildung: Vorgehen im NGS Labor und Stoffwechselzentrum für das MSUD NGS (Fingerhut, Häberle, & Baumgartner, 2020)



4. Datenbank und Datensammlung

Die Daten der Screeninguntersuchungen werden im Laborinformationssystem (LIS) des NGS Labors gespeichert.

Die Ergebnisse der weiterführenden Diagnostik nach positivem Screening werden in den Stoffwechselzentren in der Patientenakte gespeichert. Das Screeninglabor erhält die Information, ob und welche Diagnose gestellt werden konnte.

Wenn ein negativ gescreentes Kind später klinisch diagnostiziert wurde, wird diese Information auch von den Stoffwechselzentren an das NGS Labor weitergeleitet.

5. Resultate der Evaluation des NGS auf GA1 und MSUD

5.1 Glutarazidurie Typ1 (GA1)

Vom 1.11.2014 bis 31.12.2024 wurde bei 885'022 Kindern das Glutarylarnitin bestimmt. Davon hatten 22 Kinder ein erhöhtes Glutarylarnitin (0.02‰). Bei 4 Kindern wurde eine GA-I bestätigt. Im Jahr 2015 und 2024 gab es je ein als falsch negativ bewertetes Ergebnis.

5.1.1 Testgütekriterien des GA1 NGS

Tabelle: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität des GA1 NGS im Zeitraum 01.11.2014 bis 31.12.2024:

		Wahre Diagnose (Goldstandard)		
		GA1	Keine GA1	
Screening Resultat	GA1	4 (Richtig positiv)	18 (Falsch positiv)	22
	Keine GA1	2 ¹ (Falsch negativ)	884'998 (Richtig negativ)	885'000
		6	885'016	885'022

Screening Parameter für 1.11.2014 bis 31.12.2024:

Sensitivität:	$4 / 6 = 67\%$
Spezifität:	$884'998 / 885'016 = 99.998\%$
Falsch negativ Rate:	$2 / 6 = 33\%$
Falsch positiv Rate:	$18 / 885'022 = 0.02\%$
Positiver prädiktiver Wert:	$4 / 22 = 18\%$
Negativer prädiktiver Wert:	$884'998 / 885'000 = 99.9998\%$
Recall rate:	$22 / 885'022 = 0.02\%$
Inzidenz der GA-I	$6 / 885'022 \rightarrow 1:147'500$ Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im SW-Zentrum:	Median = 9 Tage (7-15 Tage)

5.1.2 Beurteilung

Falsch negatives Screening 2015: Dieses Kind wurde 2017 klinisch auffällig. Hier wurde eine atypische GA-I, eine sogenannte non-excreter Variante, bestätigt. Dieses Kind hatte auch im Intervall überwiegend

¹ Die beiden falsche negativen Screenings werden im Abschnitt 5.1.2 genauer beschrieben.

normale Glutarylcarnitin Werte sowie normale Werte der Glutarsäure und der 3-OH-Glutarsäure im Urin (Fingerhut, Häberle, & Baumgartner, 2020).

Falsch negatives Screening 2024: Dieses Kind hatte im Screening ein völlig normales Glutarylcarnitin im Bereich der 50. Perzentile der Verteilung. Auch mit einem tieferem Screening cut-off wäre es nicht möglich gewesen dieses Kind zu finden. Dieses Kind wurde im Alter von 8 Monaten aufgrund einer dystonen Bewegungsstörung abgeklärt. Biochemische Untersuchungen einschliesslich organischer Säuren im Urin und Acylcarnitine im Blut waren unauffällig. Aufgrund der klinischen Situation (Dystonie) und Auffälligkeiten in der Gehirn-Kernspintomographie wurde eine genetische Untersuchung ergänzt. Diese zeigte 2 Varianten im GCDH-Gen, welches den V.a. eine GA1 unterstützt hat. Schliesslich wurde eine funktionelle Untersuchung mittels Enzymatik in Blutzellen durchgeführt, wobei eine gegenüber Kontrollen erniedrigte GCDH-Aktivität gemessen wurde. Wir erachten dieses Kind als eine Variante einer klassischen GA1, welche gemäss Literatur leider nicht zuverlässig im NGS detektiert werden kann.

Die Sensitivität des GA1 Screenings lag 2014-2024 bei 67%. Die 4 richtig positiven durch das Screening identifizierten Kinder konnten jedoch entscheidend durch das Screening profitieren und vor einer enzephalopathischen Krise mit irreversiblen Schädigungen geschützt werden.

Die Sensitivität liegt mit 67% tiefer als beim GA1 Screening in Deutschland (Boy et al., 2022), da sie jedoch auf einer Fallzahl von 6 berechnet wurde, ist die statistische Aussagekraft nach wie vor niedrig.

Der PPV lag bei 18%, im Vergleich dazu lag der PPV bei 1,66% 2022 in Deutschland (Brockow et al., 2024). Die absoluten Zahlen an falsch positiven Fällen sind in der Schweiz mit 0.02‰ (2/100'000) sehr tief. Da bei den Kinder mit falsch positiven Screening eine GA1 rasch und sicher ausgeschlossen werden kann, kann die tiefe PPV und die falsch-positiv Rate akzeptiert werden um die richtig-positiven Kinder im Screening zu finden.

5.2 Ahornsirupkrankheit (MSUD)

Vom 1.11.2014 bis 31.12.2024 wurde bei 885'022 Kindern das Leuzin/Isoleuzin und Valin bestimmt. Davon hatten 2614 Kinder erhöhte Werte (0.3%). Bei diesen Kindern wurde in einem second-tier Test aus der gleichen Probe das allo-Isoleuzin bestimmt. 2609 Kinder hatten normales oder nicht nachweisbares allo-Isoleuzin. Bei fünf Kindern wurde ein erhöhtes allo-Isoleuzin bestimmt.

5.2.1 Testgütekriterien des MSUD NGS

Tabelle: Vierfeldertafel und Testparameter zur Sensitivität und Spezifität des MSUD NGS im Zeitraum 01.11.2014 bis 31.12.2024:

		Wahre Diagnose (Goldstandard)		
		MSUD	Keine MSUD	
Screening Resultat	MSUD	5 (Richtig positiv)	0 (Falsch positiv)	5
	Keine MSUD	0 (Falsch negativ)	885'017 (Richtig negativ)	885'017
		5	885'017	885'022

Screening Parameter für 1.11.2014 bis 31.12.2024:

Sensitivität:	5 / 5 = 100%
Spezifität:	885'017 / 885'017 = 100%
Falsch negativ Rate:	0 / 5 = 0%
Falsch positiv Rate:	0 / 885'022 = 0%
Positiver prädiktiver Wert:	5 / 5 = 100%
Negativer prädiktiver Wert:	885'117 / 885'017 = 100%
Recall rate:	5 / 885'022 = 0.006‰
Inzidenz der MSUD	16 / 2'454'502 → 1:153'400 Kinder
Zeit von Geburt bis Untersuchung im SW-Zentrum:	Median = 6 Tage (0 ² -9 Tage)

5.2.2 Beurteilung

Das MSUD Screening konnte von 2014 bis 2024 mit 100%iger Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden. Ein Kind wurde bereits nach pränataler Diagnose (bei positiver Familienanamnese) vom ersten Lebenstag an behandelt. Die 4 weiteren im Screening identifizierten Patienten wurden alle am gleichen Tag unmittelbar nach der Meldung des positiven Screeningtests hospitalisiert. Obwohl sie schon teilweise symptomatisch waren, konnten alle erfolgreich behandelt werden. Bei keinem der Kinder sind bisher neurologische Schäden festzustellen, welche ansonsten oftmals Folge einer neonatalen Stoffwechselkrise sind.

6. Fazit

Das Screening auf die Glutarazidurie Typ 1 und die Ahornsirup Krankheit sind bestens im Schweizer Neugeborenen-Screening etabliert. Auf Basis der über 10 Jahre erhobenen Daten und Testgütekriterien sind keine Änderungen im Screeningablauf vorgesehen.

7. Literaturverzeichnis

- Boy et al. (2022). Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ 1. *AWMF Leitlinien-Register*.
- Brockow et al. (2024). Nationaler Screeningreport Deutschland 2022. *Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.*
- Fingerhut, R., Häberle, J., & Baumgartner, M. (2020). *Evaluationsbericht 2020 Neugeborenen Screening auf die Glutarazidurie Typ-I (GA-I) und die Ahornsirupkrankheit (MSUD)*. Bern: Bundesamt für Gesundheit (BAG).

² Ein Kind hatte bereits eine pränatale Diagnose einer MSUD auf Grund positiver Familienanamnese.

Steinmann, B., & Baumgartner, M. (2022). "...Drei Blutstropfen per Fersenpiks" Das Neugeborenen-Screening in der Schweiz (1965-2020) Rückblick und Ausblick. *Humangenetik und Anthropologie heute*.