

«... DREI BLUTSTROPFEN PER FERSENPIKS»

DAS NEUGEBORENEN-SCREENING IN DER SCHWEIZ (1965-2020)
RÜCKBLICK UND AUSBLICK



BEAT STEINMANN & MATTHIAS R. BAUMGARTNER

«... DREI BLUTSTROPFEN PER FERSENPIKS»

**DAS NEUGEBORENEN-SCREENING IN DER SCHWEIZ (1965-2020)
RÜCKBLICK UND AUSBLICK**

BEAT STEINMANN & MATTHIAS R. BAUMGARTNER

Prof. em. Dr. med. Beat Steinmann

Abteilung für Stoffwechsel und Molekulare Pädiatrie

Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung

Steinwiesstrasse 75

CH-8032 Zürich

Telefon +41 79 662 76 10

Beat.Steinmann@kispi.uzh.ch

Kispi-Website: www.kispi.uzh.ch

Profil: scholar.google.ch/citations?hl=de&user=aNjT7xUAAAAJ

Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner

Ordinarius für Stoffwechselkrankheiten, Universität Zürich

Leiter Abteilung für Stoffwechselkrankheiten

Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung

Steinwiesstrasse 75

CH-8032 Zürich

Telefon +41 44 266 77 22

Telefax +41 44 266 71 67

Matthias.Baumgartner@kispi.uzh.ch

Kispi-Website: www.kispi.uzh.ch

«... DREI BLUTSTROPFEN PER FERSENPIKS»

DAS NEUGEBORENEN-SCREENING IN DER SCHWEIZ (1965-2020) RÜCKBLICK UND AUSBLICK¹

Beat Steinmann² & Matthias R. Baumgartner

In dieser Chronik wird die historische Entwicklung des Neugeborenen Screenings (NGS) in der Schweiz aufgezeichnet, und zwar von der Pilotstudie in Zürich im November 1965 bis zur Etablierung in der ganzen Schweiz 1975 und der Weiterentwicklung in den Jahren bis 2020. Es wird geschildert, in welcher Reihenfolge diverse Untersuchungsparameter eingeführt, teilweise wieder aufgegeben oder durch andere ersetzt worden sind, wie sich die Methoden gewandelt und wie sich die Kosten entwickelt haben, auch im Vergleich zu denjenigen des Gesundheitswesens. Besprochen werden auch die unbürokratischen Entscheidungen über das Screeningangebot durch eine kleine selbst ernannte Fachgruppe während den ersten 30 Jahren, ferner die heute administrativ aufwendigen Gesuche für die Gutheissung neuer Parameter durch das BAG³ sowie die minutiösen Evaluationsberichte - und last but not least die eindruckliche Zahl der erfassten und rechtzeitig behandelten Kinder bis und mit 2020.

Nicht diskutiert werden hier Klinik, Genetik und Therapie der erfassten Erbkrankheiten und Hormonstörungen; es wird auf andere Quellen verwiesen, für Fachleute auf folgende Referenzen (1–5) und für Eltern auf die Informationsbrochure (www.neoscreening.ch/de/krankheiten/).

Die Unterlagen zu dieser Chronik bestehen aus zehn dicken Bundesordnern mit einem Gewicht von 24,5 kg und aus E-Mail-Daten, beruhen auf Erzählungen und Anekdoten von Kollegen aus der Periode von 1965 bis 1970, auf den persönlichen Erfahrungen des Chronisten (*1943)⁴, von ihm schriftlich festgehalten, und auf seinem Mitwirken an den Ereignissen rund ums Screening ab August 1970 bis zu seiner Emeritierung Ende August 2008, als sein Nachfolger, Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner (*1966), Leiter der Stoffwechselabteilung und Medizinischer Direktor des Schweizerischen Screening-Zentrums wurde. Doch der Chronist blieb als interessierter Zaungast weiterhin aktiv. Allerdings muss betont werden, dass diese Chronik ein gewisses Bias hat, sind dem Chronisten doch die Interna des ehemaligen Berner Screeningzentrums weniger vertraut.

1 Zuerst erschienen in: Hansjakob Müller, Hans-Beat Hadorn (Hg.): Humangenetik und Anthropologie heute. Ein Zeitdokument. Schwabe Verlag Basel 2022, ISBN 978-3-7965-4346-3.

2 Im Text erscheint der Autor als Chronist.

3 Bundesamt für Gesundheit

4 Lebensdaten werden bei der ersten Erwähnung eines Namens genannt, falls eruierbar oder erlaubt.

Definition und Ziel des Neugeborenen Screenings

Der Grundgedanke des Screenings besteht darin, dass das neonatale Erkennen von Krankheiten dem Kind einen Benefit verschafft, der in vernünftigem Verhältnis zur Summe aller Nachteile steht, wie Nebenwirkungen der Diagnostik, negative Effekte von falsch-positiven Ergebnissen, finanzielle Kosten u. a. m. Für die WHO wurden durch Wilson und Jungner (6) 1968 erstmals Kriterien für solche Screeningprogramme formuliert und seitdem mehrfach modifiziert (7):

1. Die Krankheit muss klinisch relevant und ihr Spontanverlauf gut bekannt sein,
2. muss in der Population ausreichend häufig vorkommen,
3. sollte ein symptomfreies Intervall nach der Geburt aufweisen und anhand klinischer Symptome nicht diagnostizierbar sein,
4. muss einen nachgewiesenen Nutzen einer präsymptomatischen Therapie punkto Morbidität und Mortalität haben, und ferner
5. muss die Analyseverfahren für grosse Probenzahlen einfach und kostengünstig sein und eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Eine frühe Diagnose erlaubt eine rechtzeitige Behandlung, ist die beste Prophylaxe und vermeidet eine diagnostische Odyssee. Sie erlaubt die rechtzeitige Korrektur oder gar Verhütung von zu erwartenden Komplikationen und ist Grundlage für eine angemessene Lebensplanung und -gestaltung, so etwa punkto Schulung und allfällige Platzierung des Kindes, Aktivitäten im Alltag und in der Freizeit. Und last but not least befreit eine frühe Diagnose die Eltern von unberechtigten Schuldgefühlen und erlaubt eine fundierte genetische Beratung.

Das NGS auf metabolische und hormonelle Krankheiten war ein Meilenstein und Schrittmacher für das neonatale Erkennen von Krankheiten beim Säugling generell. In Bezug auf die Genauigkeit der Methodik, das rasche Erkennen der zu screenenden Parameter, die Erfassung der ganzen Population und den biologischen Nutzen ist das metabolische NGS der *Goldstandard* eines jeglichen Screeningprogramms. Ähnliche Screeningaktivitäten wurden erst später für das Erkennen von Hüftdysplasie (Ultraschalluntersuchung), Taubheit (Hör-Screening), angeborene zyanotische Herzvitien (Hypoxie-Screening) eingeführt – diese sind punkto Sensitivität und Spezifität dem NGS deutlich unterlegen, aber immer noch weit besser als die Treffsicherheit der Mammografie oder das Screening auf Prostatakarzinom mittels PSA-Bestimmung.

Das ursprüngliche Konzept des NGS in rein *therapeutischer* Absicht, z. B. bei Neugeborenen mit Phenylketonurie, Hypothyreose oder Galaktosämie, wird zunehmend durch *prophylaktische* Vorsichtsmassnahmen erweitert. Zum Beispiel werden bei Betroffenen mit asymptomatischem Medium-Chain-Acyl-CoA Dehydrogenase-Mangel (MCAD-Mangel) zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Hypoglykämien kleine, dafür häufige kohlenhydratreiche Mahlzeiten empfohlen, und längeres Fasten, besonders bei katabolen Zuständen wie Fieber und Durchfall, muss vermieden werden. Die Entwicklung von rein therapeutischen zu prophylaktischen Zielen ist jedoch kein Paradigmenwechsel, denn die Grenze zwischen Prävention und Therapie ist unscharf. Gleiche Überlegungen gelten für die Zystische Fibrose (CF), die Glutarazidurie Typ 1 (GA-1), die Schweren Kombinierten Immundefekte (SCID) und die schwere T-Zell Lymphopenie.

Abbildung 1: Horst Bickel im Hörsaal des Kinderspitals Zürich, 1948; zweiter von rechts, links im Profil Ettore Rossi (1915–1998).

Nach der Einladung zu einem Vortrag des Chronisten über «Erbkrankheiten des Bindegewebes», Donnerstag, den 19. Juni 1986 in Heidelberg, erzählte ihm Horst Bickel beim abendlichen Bier, dass er 1948 anlässlich einer Chefvisite ein imbeziles Kind vorstellte, worauf Fanconi fragte: «Haben Sie die Ferrichlorid-Probe durchgeführt, Herr Kollege?» – «Ferri..., wie bitte, Herr Professor?», fragte Bickel erstaunt, worauf er dazu verdonnert wurde, künftig bei allen retardierten Kindern diese Probe im Harn durchzuführen. Nach einem Jahr vergeblicher Untersuchungen, so erzählte Bickel, sei er nicht frustriert, sondern inspiriert vom Aufenthalt in Zürich 1949 nach Birmingham gezogen. Bickel war mittlerweile beim dritten Bier angekommen, während der Chronist noch immer am ersten nippte, um ja nichts zu verpassen. Später in Birmingham, erzählte Bickel weiter, habe er anlässlich der Vorstellung eines retardierten Kindes gefragt: «Did you do the ferric chloride test?» – «Ferric..., what, please?», habe der Kollege erstaunt gefragt. Daraufhin wurde diese Urinprobe auch in Birmingham bei allen retardierten Kindern routinemässig durchgeführt – und nach wenigen Tests die 26 Monate alte Sheila Jones mit PKU entdeckt. Deren Mutter wollte sich aber keineswegs mit einer Diagnose begnügen und drängte auf eine Therapie, worauf Bickel in arge Nöte kam. Mit der Hilfe von Chemikern entwickelte er daraufhin das phenylalaninlose Eiweisshydrolysat aus Rinderserum und behandelte mit diesem Aminosäurengemisch die kleine Sheila, sehr erfolgreich, notabene.^{4a} Amüsiert schloss Bickel die Schilderung mit der Bemerkung, bestimmt habe der Frühaufsteher Fanconi zufällig in einer alten Ausgabe der «SchwiWo»^{4b} am besagten Morgen in der Kiski-Bibliothek, also unmittelbar vor der Visite, zum ersten Mal über die Ferrichlorid-Probe gelesen.



Meilensteine des Neugeborenen Screenings

Die Früherfassung der Phenylketonurie (PKU) ist das Paradebeispiel für die Entwicklung des NGS schlechthin. Diese Erfolgsgeschichte basiert auf drei wichtigen Entdeckungen. Der Startschuss erfolgte mit der Erstbeschreibung der chemischen Ursache der PKU durch Ivar Asbjørn Følling (Chemiker und Arzt, 1888–1973): Er fand 1934 im Urin der zwei imbezilen Geschwister Liv und Dag Degeland grosse Mengen von Phenylpyruvat, einem Metaboliten von Phenylalanin, und nannte die Krankheit «Imbecillitas phenylpyruvica» (8,9⁵), die von Penrose und Quastel (10) zum weniger abwertenden Terminus «Phenylketonurie» umbenannt wurde. Zweiter Baustein in der Erfolgsgeschichte war 1953 die klinische Besserung eines bereits schwer retardierten zweijährigen Mädchens mit PKU mittels einer phenylalaninarmen Diät durch Horst Bickel (Pädiater, 1918–2000, wie es dazu kam siehe Legende zu Abbildung 1, [11]). Und drittens war die Früherkennung von

asymptomatischen Neugeborenen mit PKU schon kurz nach der Geburt wichtig, und zwar mithilfe des nach ihm benannten «Guthrie-Tests», den der Mikrobiologe Robert Guthrie (1916–1995, Abbildung 2) im Jahr 1961 entwickelt hat⁶ – die entsprechende Publikation wurde nach vielen Absagen aber erst 1963 in *Pediatrics* veröffentlicht (12, 13⁷). Der Test wurde ab 1963 vorerst in einzelnen Staaten der USA eingeführt und ab 1967 in 47 der 50 Staaten gesetzlich vorgeschrieben. Dank der Bekanntschaft mit Guthrie führte Bickel das NGS bereits 1964 in Marburg als erstes Zentrum in Europa ein.

Das Prinzip des Bakterien-Hemmtests erlaubte eine Ausweitung des Tests auf weitere Metabolite wie Leuzin, Galaktose und Methionin (Abbildung 3).

-
- 4a Ref. 11 und Video über den klinischen Erfolg bei Sheila Jones: <https://www.youtube.com/watch?v=-rsoiZWolBoj>.
- 4b «SchwiWo» ist unter Medizinern die umgangssprachliche Bezeichnung für die Schweizerische Medizinische Wochenschrift, später Swiss Medical Weekly und jetzt Swiss Medical Forum.
- 5 Eine menschliche und wissenschaftliche Würdigung von Følling ist in dieser Arbeit beschrieben (13).
- 6 Frühere Versuche, PKU schon beim Neugeborenen mittels Ferrichlorid-Probe zu entdecken, scheiterten daran, dass in diesem Alter das Enzym für die Umwandlung von Phenylalanin zu Phenylpyruvat noch nicht ausgereift ist; deshalb funktionierte der «diaper-test» in Kalifornien nicht.
- 7 Guthrie beschreibt in diesem eindrücklichen Artikel, warum und wie er den Test 1961 entwickelte, auf welche grossen Hindernisse er stiess, aber unverdrossen weltweit für dessen Verbreitung kämpfte.
-



Abbildung 2: Robert Guthrie, Zürich 1970 (im Hintergrund die Kreuzkirche).

Historische Etappen in der Schweiz

Im folgenden Abschnitt werden die oben erwähnten Etappen beleuchtet, die zum heutigen NGS in der Schweiz führten.

Anlässlich der alljährlich im Frühsommer stattfindenden Sitzung der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik in Basel 1965 wurde die Idee des NGS auf PKU lanciert, möglicherweise von Prof. Gerhard Stalder (1923–2013) eingebracht, dem Ordinarius für Pädiatrie in Basel ab 1968, der an genetischen Stoffwechselkrankheiten interessiert war. Doch auch Prof. Andrea Prader (1919–2001), ebenfalls interessiert an Genetik, hatte die Bedeutung des Screenings vorausschauend erkannt. Er war in den Startlöchern und verhandelte bereits mit der kantonalen Gesundheitsdirektion Zürich, ein solches Screening in seiner Klinik in Zürich einzuführen.

Beginn in Zürich

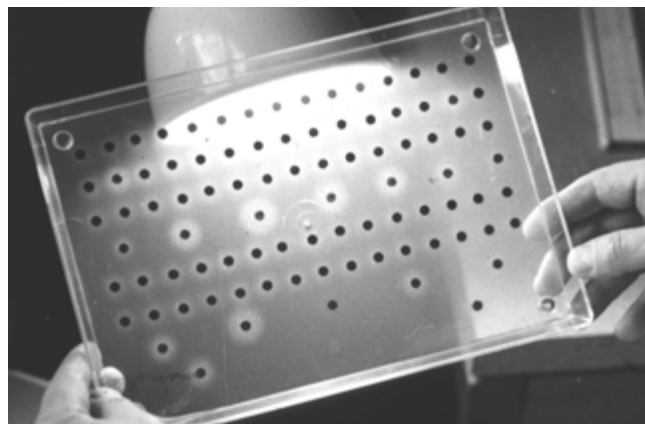
Das Projekt wurde unterstützt von der kantonalen Gesundheitsdirektion Zürich mit einem fixen jährlichen Betrag von Fr. 20 000 (die Unterlagen zum Antrag sind leider nicht mehr vorhanden). Prader beauftragte gegen Ende 1965 den Assistenzarzt Dr. med. Rainer Poley (*1931), ein solches Labor einzurichten und zu betreiben.

Am 1. November 1965 schreiben Prof. Dr. med. Prader (Kinderspital Zürich) und Dr. F[elix] Fierz (Präsident Gesellschaft der Aerzte des Kantons Zürich, 1913–1991) an alle Geburtskliniken – im Kanton Zürich erfolgen 97 % aller Geburten in einer Klinik –, es seien von allen Neugeborenen am fünften bis siebten Lebenstag per Fersenpik drei Blutstropfen auf ein spezielles Filterpapier zu bringen, das an das «PKU-Labor» im Kinderspital zur Auswertung geschickt werden solle. Die Invalidenversicherung übernehme die Diätbehandlung und, wie er betont: *«Die Durchführung des Guthrie-Tests bei jedem Neugeborenen muss deshalb als moralische Verpflichtung aufgefasst werden.»*

In den letzten Monaten im Jahr 1965 untersuchte Poley 4721 Neugeborene aus dem Kanton Zürich auf PKU und 4387 auf die Ahornsirupkrankheit (MSUD⁸, Leuzinose). Im Jahr darauf wurden 18 206 Neugeborene aus dem Kanton Zürich und 5899 Neugeborene ausserkantonale auf PKU untersucht (gemäss dem Jahresbericht Januar 1967 von Poley für die beiden Jahre 1965 und 1966, siehe auch Tabelle 1). Angehängt an den Jahresbericht war die Instruktion zur Testabnahme: Neugeborene sollen am sechsten, allenfalls schon am fünften Lebenstag getestet werden, ca. eine bis eineinhalb Stunden nach der zweiten oder dritten Mahlzeit. Für ausserkantonale Kinder wurden Fr. 3,00 pro Test verrechnet zur Mitfinanzierung des Pilotprojekts der Gesundheitsdirektion Zürich.

-
- 8 Die in den Urin ausgeschiedenen verzweigtkettigen Ketosäuren erinnern an den Geruch des kanadischen Ahornsirups, deshalb auch der englische Terminus «Maple Syrup Urine Disease» (MSUD).
 - 9 Es steht dem Chronisten nicht zu, die grosse Fluktuation der Laborantinnen ab 1967 zu kommentieren.
 - 10 Später Gastroenterologe in Norfolk (Virginia) gemäss mündlicher Mitteilung von Prof. em. Dr. med Beat Hadorn (*1933) München.
 - 11 Gitzelmanns mündliches «Geständnis» gegenüber dem Chronisten, anlässlich seines 65. Geburtstages vom 23. Februar 1995.
 - 12 Dieses Mädchen war diätetisch immer bestens eingestellt, gedieh, war intelligent und der Star unter den PKU-Patienten; oft wurde es den Eltern eines eben geborenen PKU-Kindes vorgestellt, um ihnen zu zeigen, wie dank der Diät ein normales Leben möglich ist. Doch den späteren Teenager verloren nicht nur wir Ärzte und Ernährungsberaterinnen, der Chronist eingeschlossen, aus den Augen, auch den Eltern entglitt die junge Frau, bis es zu einer erst sehr spät erkannten Schwangerschaft kam: Das Neugeborene war schwerstens geschädigt mit den typischen Zeichen einer PKU-Embryopathie. Das war auch der Anlass, weshalb der Chronist und sein Team ab dem Jahr 2004 alle Stoffwechsel-erkrankten Patienten ab 18 Jahren für die Weiterbetreuung an die Abteilung Endokrinologie (Stoffwechsel), Diabetologie und Ernährung des Universitätsspitals (USZ) überwiesen. Vorgängig erfolgte jeweils durch das Kader der Stoffwechselabteilung die nötige Instruktion über die ihnen unbekannten Krankheitsbilder und deren Verläufe. Der Chronist hat die interessanten, stimulierenden Diskussionen mit den Erwachsenenmediziner Prof. Marc Donath (*1963), Christoph Schmid (*1953) und Giatgen Spinaz (*1951) sowie den Oberärzten des USZ in bester Erinnerung.
-

Abbildung 3: Der Guthrie-Inhibition-Test: Aus der Ferse des Neugeborenen wird Blut auf eine Filterpapierkarte getropft und diese getrocknet ins Neugeborenen-screening-Labor geschickt. Dort werden daraus runde Plättchen von definierter Grösse ausgestanzt und auf einen Agar-Nährboden aufgetragen, der mit *Bacillus subtilis* beimpft ist. Die Wirkung des im Nährboden vorhandenen Hemmstoffes (Beta-2-Thienylalanin) wird durch die Anwesenheit von Phenylalanin aufgehoben. Die Grösse des Bakterienwachstumshofes um die Blutplättchen herum lässt auf die semiquantitative Konzentration von Phenylalanin im Trockenblut schliessen. Die Änderung von Hemmstoffen im Agar-Nährboden erlaubt die Bestimmung von anderen Substanzen wie Galaktose, Leuzin, Methionin. Der Test wird nicht nur für das Neugeborenen-screening, sondern auch für die Diätkontrollen verwendet.



Aus den beneidenswert einfach gehaltenen Personalakten, in Handschrift⁹, und dem Schreiben von Prader an Dr. med. P[eter] Steiner (1907–1980; Vorsteher des Gesundheitsamtes Basel-Stadt) mit Kopien an Prof. A[dolf] Hottinger (1897–1975, Ordinarius Kinderspital Basel) und Prof. T. Koller (Frauenklinik Basel) vom 11. November 1966 geht hervor, dass der Gastroenterologe Rainer J. Poley¹⁰ eine wissenschaftliche Stellung in Oklahoma City, USA, einnehmen werde und dass Dr. med. Richard Gitzelmann (Pädiater, 1930–2013) ab dem 1. Dezember 1966 die Führung des PKU-Labors im Nebenamt übernehmen werde (mit einer jährlichen Zulage von Fr. 4500). Gitzelmann wurde diese Aufgabe deshalb übertragen, weil er am Galaktose-Stoffwechsel interessiert war – hatte er doch eben den Galaktokinase-Mangel erstmals beschrieben (14). Er war aber alles andere als interessiert am Leiten eines Routinelabors im Nebenamt, vielmehr wollte er weiterhin seiner eingeschlagenen Forschungstätigkeit ganzzeitig nachgehen. Doch wurde er von Dr. med. Guido Dumermuth (1930–1992, Leiter der EEG-Abteilung im Kinderspital) überzeugt, er müsse diese Aufgabe übernehmen, denn nur die Stellung als Chef eines Screeninglabors garantiere seine Daseinsberechtigung am Kinderspital.¹¹

Bereits am 25. März 1966 erscheint in der Morgenausgabe der NZZ ein Artikel über «Erfolgreiche Verhütung von Schwachsinn – Untersuchung aller Neugeborenen im Kanton Zürich»: «[...] Der Guthrie-Test wurde letztes Jahr in Zürich versuchsweise von der kantonalen Gesundheitsdirektion und vom Kinderspital eingeführt und zu Jahresbeginn auf alle Spitäler [des Kantons] ausgedehnt. Jährlich werden so etwa 19 000 Säuglinge erfasst. [...] bereits Ende Februar wurde nach 7002 negativen Tests ein gefährdeter Säugling [mit PKU] festgestellt, auf den nun nach der frühzeitigen Behandlung eine normale Entwicklung wartet.»¹²

Ausweitung auf die ganze Schweiz

Im Arbeitsbericht zum Jahr 1966 schreibt Prader am 26. Januar 1967 an den Kanton: «Das Bedürfnis, diese prophylaktischen Untersuchungen bei allen Neugeborenen der Schweiz durchzuführen, wird immer mehr eingesehen. Die Schweizerische Kommission für Erbbiologie des Menschen, die Schweizerische Kommission zum Studium und zur Verhütung geistiger Behinderung, die Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften und die Sanitätsdirektorenkonferenz [...] haben unsere Initiative begrüsst. Wir wurden deshalb von verschiedenen Seiten gedrängt, diese Untersuchungen [...] auch für andere Kantone zu übernehmen. [...] Unterdessen wird ein zweites Laboratorium im Zentrallabor des Schweizerischen Roten Kreuzes in Bern errichtet [...]. Gleichzeitig hat das Enzymlabor Dr. H. Weber im Kantonsspital St. Gallen [...] eine eigene Untersuchungsstation (nur für Phenylketonurie) errichtet, die bei den kleinen Zahlen niemals ökonomisch arbeiten kann. [...] Die Einnahmen [im Kanton Zürich] setzen sich aus dem festen Jahresbeitrag der kantonalen Gesundheitsdirektion (Fr. 20 000) und den Einnahmen für ausserkantonale Untersuchungen zusammen [Fr. 3.-- pro Test] [...]».

Und von seinem Mentor Dumermuth überzeugt, legte sich Gitzelmann nun gewaltig ins Zeug. Es folgten Schreiben an alle Gebärkliniken und freischaffenden Hebammen, sämtliche Neugeborenen untersuchen zu lassen. Alle Test-Einsender erhielten ein Separatum des Artikels in der Schweizerischen Ärztezeitung vom 22. April 1970 (15). In diesem flammenden Appell wurde auch eine erste Kosten-Nutzen-Analyse erwähnt.¹³ Gitzelmann warb auch in der Laienpresse für die gute Sache, und zwar in Journalen wie *Annabelle* [16] wie auch in Zeitungen wie *Leben und Glauben*, ausgerechnet im Heft vom 8. Mai zum Muttertag (17)!

13 Ein entdeckter PKU-Fall kostet für die Routineuntersuchung Fr. 60 000 [in der damaligen Annahme 1 PKU pro 20 000 Neugeborene à Fr. 3,00 pro Test], die Kosten für zehn Jahre Diät und medizinische Diagnostik betragen Fr. 50 000 und Fr. 20 000 für die Betreuung, also ein Total von Fr. 130 000. Ein nicht entdeckter Fall kostet die lebenslängliche Versorgung eines Imbezillen Fr. 625 000 plus Verlust des Sozialproduktes (Einkommen pro Leben) Fr. 510 000, also ein Total von Fr. 1 135 000. Das heisst, dass die Erfassung eines PKU-Patienten dem Staat Kosten von Fr. 1 005 000 erspart – das menschliche Unglück dabei ist nicht eingerechnet. Diese Zahlen gelten für das Jahr 1968 und wurden gemäss U. Scheidt berechnet und in der Diplomarbeit: «Bemühungen um die berufliche Eingliederung des imbezillen Geistesschwachen im Kanton Bern» publiziert (Diplomarbeit, Schule für Sozialarbeit Bern, Oktober 1967). Schon damals hatte der Chronist Mühe mit dem Begriff «Verlust des Sozialproduktes» – ein Begriff, der bei der Einführung von späteren Screeningparametern wie CF und SCID in der Kosten-Nutzen-Analyse auch nie in Rechnung gestellt wurde.

In ihrem Brief vom 1. November 1967 an die Schweizerische Kommission für Erbbiologie des Menschen bemängelten Prader und Gitzelmann die niedrigen Testraten (~ 1 %) in den Kantonen Aargau und Basel-Stadt, dies ganz im Gegensatz zu anderen Kantonen: Es hiess, der Kanton Aargau wolle die Kosten nicht übernehmen, und so scheiterten die Bestrebungen zur Testabnahme daran, dass von Zürich erwartet wurde, mit den Eltern einzeln abzurechnen, was administrativ viel zu aufwendig gewesen wäre. Dabei wäre die Übertragung der Kosten von den Gebärabteilungen an die Wöchnerinnen wie in den übrigen Kantonen eine einfache Lösung gewesen. Der Kanton Basel-Stadt wiederum stellte ein Kuriosum dar: Obwohl das Gesundheitsamt das Screening propagierte, hatte man in der Frauenklinik mit dem Test gar nicht begonnen, weil das Pflegepersonal anscheinend aufgrund einer «Haftplicht-Scheu» sich nicht getraute, bei den Neugeborenen Fersenblut-Entnahmen vorzunehmen (Auskunft durch Prof. Berger, Frauenklinik Basel). Die beiden Hindernisse im Kanton Aargau und Kanton Basel-Stadt konnten durch administrative Anpassung und durch sorgfältige Instruktion zur Blutentnahme behoben werden.

Gitzelmanns Werbetrommel hatte grossen Erfolg: Die prozentuale Erfassung der untersuchten Neugeborenen in der Schweiz stieg stetig an: 4% (1965), 26% (1966), 47% (1967), 71% (1968), 87% (1969), 95% (1970), 97% (1971), 98% (1972), 99% (1973), 99% (1974) und 100% ab 1975¹⁴ (siehe auch Tabelle 1).

Trotz wiederholten Schreiben an Geburtskliniken und Hebammen, von denen keine Tests im PKU-Labor eintrafen, blieb das Spital in Poschiavo eine der letzten resistenten Bastionen, ausgerechnet Poschiavo, der Heimatort von Prof. Dr. med. Guido Fanconi (1892–1979). Gitzelmann musste Fanconi um Support bitten, und dieser schrieb im Brief vom 13. Februar 1973 an Dott. Hassler, medico, und Suor Veronica, Ospedale San Sisto, 7742 Poschiavo: *«Caro Collega Hassler, Cara Suor Veronica // il prof. Gitzelmann mi dice che da un po' di tempo no riceve le analisi del sangue dei neonati di Poschiavo [...] cordialmente saluta, Prof. Fanconi»*.¹⁵ Die Intervention war erfolgreich, wie man's vom Altmeister gewohnt war.

Die Einführung des Neugeborenen Screenings geschah ohne gesetzliche Grundlage, wurde aber in der Pionierzeit durch den Kanton Zürich unterstützt. Die Information der Eltern zum Test war bis 2005 nicht geregelt (siehe S. 12) und geschah durch die (damals noch so genannten) «Krankenschwestern» und Hebammen, allenfalls durch betreuende Frauenärztinnen oder Pädaterinnen. Ohne gross über den Test zu informieren – aber

auch ohne die Eltern damit zu beunruhigen –, sagten die Pflegeleute wohl oft: *«So, und jetzt müemer no luege, öb alles idr Or-nig isch»*, und machten rasch den Fersenpiks. Nota bene: Auch heute ist dies noch oft der Fall, wie der Chronist von Müttern aus seiner Familie und dem Freundeskreis erfahren musste, und dies trotz der 2005 entstandenen Broschüre in allen vier Landessprachen, die an alle Gebärenden und Wöchnerinnen zu verteilen gedacht war (siehe S. 12).

Qualitätskontrolle

Von Anfang an war das «PKU-Labor» einem europäischen «Ringversuch» mit Basis Deutschland angeschlossen (PD Dr. med. Dr. rer. nat. D. Mathias, 21494 Geesthacht), was eine Beitrittserklärung zum Grundvertrag zur Qualitätssicherung und -kontrolle (VESKA¹⁶) überflüssig machte.¹⁷ (siehe S. 7) Über die Qualitätskontrolle der Berner ist der Chronist nicht orientiert.

Die Kosten wurden früher teils von den Spitälern, teils von den Eltern selbst berappt. Seit Einführung des KVG am 18. März 1995, gemäss der Verordnung des EDI vom 29. September 1995, ist der Test im Pflichtleistungskatalog unter der Bezeichnung «Guthrie-Test» aufgeführt und wird mit Fr. 30 vergütet.

Reduktion von vier Zentren auf zwei Zentren

Anfänglich gab es vier Laboratorien, neben den Zentren Zürich (PKU-Labor im Kinderspital, Gitzelmann) und Bern (Zentrallaboratorium [ZLB] des Roten Kreuzes [SRK], Drs. J. Burckhardt und R. Scherz) für kürzere Zeit auch zwei Privatlabors, nämlich das Enzymlabor am Kantonsspital St. Gallen (Dr. P. H. Weber) und das Labor von Dr. Marc-André Viollier, Basel. Das Labor St. Gallen zog sich aus Kostengründen bereits 1966 wieder zurück, wie es von Prader vorausgesagt worden war (siehe S. 7). Es zeigte sich jedoch, dass das verbleibende Privatlabor in Basel (ab 1968) mehrmals zwar richtige pathologische Resultate erhoben hatte, dass diese jedoch ohne ärztliches Back-up zu spät weitergeleitet wurden: So kam es zu vermeidbar gewesen Todesfällen und mehrmals zu schwer geschädigten Säuglingen, wie der Chronist bei ihrer Einweisung ins Kinderspital selbst hautnah miterleben musste. Auf den 1. Juli 1977 hat auch dieses Privatlabor den Dienst quittiert.¹⁸

Seit diesem Datum bis 2005 teilten sich die beiden Laboratorien (Rotes Kreuz Bern und Kinderspital Zürich) ca. hälftig ins Screening, Bern die südwestliche und Zürich die nordöstliche Hälfte der Schweiz. Beide Zentren verwendeten weitgehend die gleiche Methodik.

14 Manchmal überstieg die Zahl der getesteten Neugeborenen die Zahl der offiziell in der Schweiz registrierten Neugeborenen, weil Mütter vom Ausland, speziell vom benachbarten Frankreich oder Italien, zum Gebären in die Schweiz kamen.

15 Man beachte die Gross- und Kleinschreibung von Prof. bzw. prof., die bei Fanconi gelegentlich anzutreffen war.

16 Vereinigung Schweizerischer Krankenhäuser

17 Jedes Mal, wenn das Couvert aus Deutschland mit den Kontrollproben im «Guthrie-Labor» eintraf, entstand eine gewisse Hektik. Die Proben wurden von den Laborantinnen mehrmals hintereinander gemessen, allfällige Ausreisser wurden aussortiert und die restlichen Daten gemittelt. Der Chronist konnte die Laborantinnen nicht überzeugen, dass dieses Vorgehen nicht den Gepflogenheiten einer echten Qualitätskontrolle entsprach. Und so versuchten sie jeweils, das Eintreffen der neuen Couverts aus Deutschland geheim zu halten, ihm nur ihre «Endresultate» vorzuweisen und diese, signiert vom Chronisten, ins Kontrollzentrum zurückzuschicken. Es darf aber festgestellt werden, dass sie meistens mehr als zufrieden waren, wenn ihre Resultate im oder nahe beim Zentrum der Zielscheibe landeten.

Entwicklung des Screeningangebotes

Phenylalanin und Leuzin wurden seit 1965 (mittels Guthrie-Test), Galaktose (mittels Guthrie-Test) ab Mitte Juli 1966, Transferrase (mittels Beutler-Test [18]) und Methionin (mittels Guthrie-Test) ab 1968, TSH ab 1. Januar 1977, Biotinidase 1987 im Abtausch von Methionin und 17-HOP ab 1993 detektiert (siehe Tabelle 1). Es erwies sich, dass das Angebot nicht etwa fix, sondern variabel ist. So wurden gewisse Tests zugunsten von anderen aufgegeben. Methionin, z. B. zur Erkennung der Homozystinurie, wurde Ende 1980 aufgegeben, weil unter über einer Million getesteter Neugeborener nie eine Homozystinurie entdeckt wurde. Dies hat zwei Gründe: Erstens ist die klassische Homozystinurie sehr selten und zweitens beruhte ihre Detektion auf einem indirekten, sekundären Parameter, nämlich der Erhöhung des Methionins, welche abhängig ist von der Proteinzufuhr. Seit den Pionierzeiten des Screenings ist jedoch die Eiweisszufuhr in der Vor-Still-Ära von damals 3 bis 4 g Protein pro kg Körpergewicht in Form von Kuhmilchpräparaten auf ~ 1,2 bis 2 g pro kg Körpergewicht gesunken, dies dank Stillkampagnen und Einführung von adaptierten Säuglingsmilchen. Immerhin wurden so, durch die unspezifische Methionin-Erhöhung, fünf Kinder mit hereditärer Fruktoseintoleranz¹⁹ noch rechtzeitig, ein Kind mit Tyrosinämie zu spät sowie vier Säuglinge mit idiopathischen Hypermethioninämien und mehrere Neugeborene mit diversen Formen von Leberschädigungen diagnostiziert, auch wenn dies nicht der eigentliche Sinn der «Übung» war. Fazit: Das Screeningangebot muss dauernd auf die aktuellen Gegebenheiten überprüft werden. Bei der Homozystinurie sprachen die Seltenheit der Krankheit und die veränderten Ernährungsbedingungen – aber auch der damals fragliche Behandlungserfolg – dafür, nicht weiter nach der Krankheit zu suchen. Zudem war die Recall-Rate wegen unspezifischer Leberschäden unakzeptabel hoch. Heute steht die Krankheit dank verbesserter Behandlungsstrategien und der Möglichkeit, Homozystein direkt zu messen, wieder auf der Wunschliste der ins NGS einzuführenden Krankheiten (siehe S. 23).

Hypothyreose

Auf den 1. Januar 1977 führte PD Dr. med. Ruth Illig (1924–2017) das Hypothyreose-Screening ein; die Berner in ihrem Fahrwasser auf den 1. April 1977. Vorgängig unternahm Illig eine vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützte Machbarkeitsstudie und zeigte, dass das Thyroidea-stimulierende-Hormon (TSH) radioimmunologisch im getrockneten Filterblut nachweisbar ist. Anders als viele andere Zentren, vor allem in den USA, suchte Illig nicht etwa nach vermindertem Thyroxin, sondern nach sekundär erhöhtem TSH – als empfindlichstem Indikator einer gestörten Thyroidea-Funktion (19).²⁰ Die Häufigkeit der primären Hypothyreose in der Schweiz, ca. 1 : 3600 Neugeborene, und deren einfache tägliche Behandlung mit einer Thyroxin-Tablette machen die kongenitale Hypothyreose zu einem Paradebeispiel einer (weltweit) zu screenenden und erfolgreich zu behandelnden Krankheit.

Biotinidase-Mangel

Anlässlich der Sitzung der Fachexperten²¹ für Neugeborenen-screening vom 7. März 1986 wurde einhellig beschlossen, die Suche nach Leuzinose (MSUD) aufzugeben, da die Krankheit selten ist, in ihrer schweren Ausprägung meistens in den ersten Lebensstagen symptomatisch wird und alle elf betroffenen Neugeborenen klinisch-chemisch bereits vor dem Eintreffen des positiven Guthrie-Test-Resultates vermutet oder gar diagnostiziert wurden. Zudem erwies sich die Behandlung der tückischen Krankheit alles andere als befriedigend – etliche der diagnostizierten Kinder starben später anlässlich einer Stoffwechselkrise trotzdem oder sind schwer retardiert (siehe Wiederaufnahme von Leuzin mittels TMS ab 2014, S. 15). Anstelle von Leuzinose wurde auf Initiative von Dr. med. Regula Baumgartner²² (*1936, Pädiaterin, Basel) der Nachweis des Biotinidase-Mangels eingeführt. Ferner wurde die Routine-Testabnahme vom fünften auf den vierten Tag vorverlegt. Der Brief mit den drei am 7. März 1986 beschlossenen Änderungen ging am 13. März 1986 an die Ordinarii Professoren P. E. Ferrier (1928–2014, Genf), E. Gautier (1923–2006, Lausanne), E. Gugler (1930–2022, Bern), A. Prader (Zürich), G. Stalder (Basel); diese Änderungen traten ab dem 1. Januar 1987 in Kraft.

18 Vorausgegangen waren diverse empörte, vorwurfsvolle und entschuldigende Telefonate.

19 Diese Neugeborenen wurden in den späten 1960er- und frühen 1970er-Jahren manifest krank, da sie schon in den ersten Tagen damals noch mit nicht adaptierten, saccharose- und/oder fruktosehaltigen Säuglingsmilchen gefüttert wurden.

20 Nicht entdeckt werden mit dem TSH-Screening Kinder mit den viel selteneren Formen von Hypothyreosen, bedingt durch eine hypothalamo-hypophysäre Malfunktion, den TBG-Mangel und entsprechende Hormonsynthesestörungen.

21 PD Dr. C. Bachmann (1942–2022), Bern; Dr. R. Baumgartner, Basel; Prof. R. Bütler, Bern; Prof. J. P. Colombo (*1932), Bern; Prof. R. Gitzelmann, Zürich; Prof. N. Herschkowitz, Bern; Herr R. Scherz, Bern; PD Dr. B. Steinmann, Zürich; Prof. U. Wiesmann (*1935), Bern; Prof. K. Zuppinger (1934–1994), Bern.

22 Mutter von Matthias Baumgartner.

Adrenogenitales-Syndrom (AGS)

Viel zu reden gab es dann bei der Einführung des AGS-Screenings, wie sich der Chronist noch lebhaft erinnern kann. Schon in der Ad-hoc-Konferenz in Bern vom 7. März 1986 – gerade anschliessend an die Sitzung der Fachexperten (siehe S. 9) – kam die grosse Mehrheit der 16 Teilnehmer²³ zum Schluss, dass das AGS-Screening in der Schweiz zurzeit nicht infrage komme, dass aber Prof. Dr. Milo Zachmanns Feldstudie weitergeführt werden solle und dass die Pädiater und Hausärzte das AGS in ihre differentialdiagnostischen Erwägungen einbeziehen und anhand der klinischen Symptome rechtzeitig erkennen sollten.²⁴ Dieser Beschluss ist im Artikel in *Paediatrica* festgehalten (20).

Befürworter und Gegner bekämpften sich heftig. Puristische Einwände der Gegner (Stichwort: «clinical awareness», Logistik, Kosten-Nutzen-Analyse) und emotional gefärbte Argumente der Befürworter hielten sich die Waage. Anlässlich der Consensus-Konferenz vom 11. Februar 1992 wurde der Antrag von Zachmann/Torresani mit zehn zu zwei Stimmen zurückgestellt. Am 21. Januar 1993 schickte Zachmann an die Expertengruppe das Exposé einer zu publizierenden Arbeit. In der Pilotstudie wurden in Zürich und Bern im Zeitraum von März 1990 bis März 1992 bei 100 000 Untersuchten insgesamt neun Fälle von AGS entdeckt, bei einer Recall-Rate von 0,2 %, die so niedrig ist, weil Normalwerte in Abhängigkeit des Gestationsalters erhoben wurden (21). Diese Studie überzeugte auch zwei prominente Skeptiker unter den Endokrinologen (Pierre Claude Sizonenko und Eric Girardin, *1949) wie auch Andrea Prader, der am 29. Januar 1993 schreibt: «Lieber Milo [Zachmann], [...] Wie Du Dich erinnerst, hielt ich ein solches Screening ursprünglich für überflüssig. Die Erfahrungen und Eure Fortschritte in den letzten drei Jahren, sowie Diskussionen [...] haben mich unterdessen von der Zweckmässigkeit dieses Screenings überzeugt. Ich bin also vom Saulus zum Paulus geworden [...]» Gemäss dem Brief vom 7. Juni 1993 an alle Mitglieder des Expertenkomitees mit Zachmanns Unterlagen würde die Einführung des AGS-Screenings eine längst fällige Preisanpassung von CHF 19,50 auf CHF 25,00 erfordern und könnte deshalb negative Reaktionen auslösen. Laut Nationalrat Dr. Hugo Wick (Pädiater, Basel, NR CVP 1983 bis 1987 und 1991 bis 1995) wäre «die Übernahme durch den Bund im jetzi-

gen Zeitpunkt wenig aussichtsreich, die Gründe sind hinlänglich bekannt: Drohender Bankrott der Staatsfinanzen – ausser, wenn eine gesetzliche Grundlage für die Durchführung geschaffen würde – die Legiferierung hingegen würde Jahre in Anspruch nehmen.» Per Abstimmung der Expertenkommission vom 8. Juni 1993 wurde endlich das AGS-Screening knapp befürwortet, allerdings mit grossem Anteil von Nein-Stimmen²⁵ und teils grossen Vorbehalten der Ja-Stimmenden betreffend Logistik und Kosten-Nutzen-Analyse. Die Mitglieder der Vorstandes SGP samt den Direktoren der Schweizerischen Pädiatrischen A-Kliniken hatten anlässlich der Sitzung vom 14. Juni 1993 das AGS-Screening angenommen, bemängelten und forderten aber ebenfalls eine Kosten-Nutzen-Analyse. Eine solche hat zwar nie stattgefunden, doch die nötige Preiserhöhung von Fr. 19,50 auf Fr. 25,00 erfolgte ab 1. September 1993, und das AGS-Screening wurde implementiert.

Screening-Authority

Während genau 30 Jahren wurde das Neugeborenencreening von Ärzten und Wissenschaftlern ohne Gesetze, Verordnungen oder koordinierende Massnahmen der Kantone oder der Eidgenossenschaft eingeführt und in Betrieb genommen. Bis anhin waren die Fachexperten für Neugeborenencreening, bestehend aus Metabolikern und Endokrinologen,²⁶ autonom gewesen und durch Gitzelmann koordiniert worden.

Um Querelen innerhalb der Fachgruppe künftig zu vermeiden, aber auch um das missbräuchliche Verwenden von Guthrie-Tests für lokale Studien (teils mit abstrusen, meistens «autistisch-undisziplinierten» Ideen) zu unterbinden, schrieb Gitzelmann im Namen der Expertengruppe am 6. Juli 1995 an die fünf Ordinarii in Pädiatrie: André Calame (1939–2004), Andreas Fanconi (1928–2022), Eduard Gugler, Urs Schaad (*1945), Susanne Suter (*1943), mit Kopie an den Präsidenten der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) Luc Paunier (*1931). In diesem Schreiben schlägt er vor, dass die fünf Ordinarii als Screening-Authority frühzeitig über allfällige Programmänderungen informiert werden sollten und letztlich zu entscheiden hätten. Der Vorstand des SGP begrüsst den Kompetenzwechsel von der Consensus-Konferenz an die fünf Ordinarii für die Einführung von neuen «Screeningparametern», und Bachmann wurde später zum Verbindungsmann zwischen Ordinarii und Fachexperten ernannt.

23 Claude Bachmann, J. J. Burckhardt, Jean-Paul Colombo, Gabriel Duc (1932–2021), J. Girard (*1935), Norbert Herschkowitz (1929–2019), Jean-Marie Matthieu (*1940), Richard Gitzelmann, R. Scherz, Pierre C. Sizonenko (*1932), Beat Steinmann, Toni Torresani (*1948), Hugo Wick (*1935), Ulrich Wiesmann, Milo Zachmann (1936–2002), Klaus Zuppinger.

24 Die klinische Erkennung des AGS bei Knaben ohne Salzverlustsyndrom ist jedoch kaum möglich.

25 Gemäss einem Skeptiker betrage eine Recall-Rate von 0,20 % aus einer geringen Anzahl Proben einen breiten Streubereich mit einem Konfidenzintervall (CI 95 %) von 0,17 % bis 0,23 %.

26 Claude Bachmann, Kurt Baerlocher (*1935), Regula Baumgartner, J. J. Burckhardt, Jean-Paul Colombo, Gabriel Duc, Jean-Marie Matthieu, Norbert Herschkowitz (1929–2019), Pierre C. Sizonenko, Beat Steinmann, Toni Torresani, Hugo Wick, Ulrich Wiesmann, Milo Zachmann.

Abbildung 4: Redner am Symposium «NG-Screening Symposium – Möglichkeiten – Strategie – Ethik», im grossen Hörsaal der Universitäts-Kinderklinik Zürich, den 8. Februar 2001.



Vom «Guthrie-Test» zur Tandem-Massenspektrometrie – ein analytischer Paradigmenwechsel

Jede durch das klassische NGS erhobene Verdachtsdiagnose muss in einem anderen Labor mit einer unabhängigen diagnostischen Methode überprüft werden. Die technologisch neuesten Analysenverfahren wie die Tandem-Massenspektrometrie (TMS) haben zu einer sprunghaften Verbesserung der postsymptomatischen Diagnostik geführt, mit grosser Empfindlichkeit, Spezifität und Kostengünstigkeit. Es hat sich gezeigt, dass dieses Verfahren auch für die präsymptomatische Diagnostik im NGS geeignet ist. Der grosse Vorteil von TMS für das NGS besteht darin, dass mit TMS mehrere Parameter wie Phenylalanin, Methionin, Leuzin etc. in einem einzigen Analyse-Run erfasst werden, während früher für jeden Analyten ein eigens dafür erstellter mikrobiologischer Hemmtest verwendet werden musste (siehe auch Legende zu Abbildung 3) – deshalb der Terminus «Paradigmenwechsel».

Um die Einführung der TMS als Screeningmethode zu diskutieren, organisierten am 8. Februar 2001 PD Dr. med. Andrea Superti-Furga (*1959) und der Chronist ein Symposium «NG-Screening Symposium – Möglichkeiten – Strategie – Ethik» im Kinderspital Zürich (Abbildung 4): Zusammenfassend kann man sagen, dass die Kriterien von neu zu erfassenden Krankheiten die gleichen bleiben (siehe S. 4). Insbesondere muss der Spontanverlauf der Krankheit gut bekannt sein und die Behandlung eine nachgewiesene klinische Wirkung haben (Senkung von Morbidität und Mortalität), besonders wenn sie in der präklinischen Phase einsetzt. Die Neueinführung von neu zu erfassenden Krankheiten muss strengen Kriterien unterliegen, mit sorgfältigem Abwägen von Nutzen und Kosten im weitesten Sinn; ferner darf durch eine Neueinführung auf keinen Fall das etablierte Screening gefährdet werden.

Mit der Einführung von TMS und aufgrund neuer gesetzlicher Grundlagen (BAG, SAMW ²⁷, ZEK ²⁸) wurde die Einführung von neuen Screeningparametern zunehmend aufwendig – dies ganz im Gegensatz zur Pionierzeit von 1965 bis 1995. So lautete am 3. Juni 2004 die Anfrage von Bachmann und Brian Fowler (*1946) an Prof. Dr. med. Michel Vallotton (*1933, Präsident ZEK) sinngemäss folgendermassen: Die Gruppe der «Swiss Centers for Inborn Errors of Metabolism» und das Kollegium der Chefärzte der Pädiatrischen A-Kliniken wären sich einig, dass im jetzigen Zeitpunkt in der Schweiz das Screening auf PKU und MCAD-Mangel ²⁹ mittels TMS einzuführen sei, aber aus ethischen Gründen auf die beiden Parameter beschränkt werden solle. Um zu vermeiden, dass andere Krankheiten durch TMS zwar diagnostiziert werden, aber nicht den Screeningkriterien entsprechen, sollen sämtliche Rohdaten unter Wahrung strikter Datenschutzbestimmungen gespeichert und durch eine Art «Vorhang» verdeckt werden. Sollte später ein Kind an einer unklaren Erkrankung leiden oder gar sterben, so können die versteckten Daten aufgedeckt werden (siehe auch S. 19).

Am 22. Oktober 2004 wurde ein Ausschuss des ZEK ³⁰ mit diesem Traktandum betraut. Diese Arbeitsgruppe hat beschlossen, dass nach einer Erfolg versprechenden Pilotversuchsphase:

1. die Früherfassung von Phenylalanin und MCAD erwünscht sei,
2. die Abdeckung («Vorhang») der Messdaten auf Metaboliten, deren Krankheiten die Kriterien zum Screening nicht erfüllen, gemäss dem ethischen Anspruch auf Nichtwissen erlaubt sei,
3. eine Informationsbroschüre für die Eltern zu erstellen sei, auf Deutsch, Französisch, Italienisch und Rätoromanisch (Abbildung 5).³¹ (Seit 2011 ist eine neue Informationsbroschüre in 13 Sprachen unter dem Link abrufbar: <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>.)

Ende 2004 wurde unter Federführung von Matthias Baumgartner und Toni Torresani beim BAG ein Gesuch eingereicht für die Aufnahme des MCAD-Mangels in die Liste der Krankheiten, die durch das Neugeborenencreening erfasst werden (Artikel 12 Buchstabe b KLV, Aufnahme per 1. Januar 2005). Zwei Jahre später wurden die Berechnungsunterlagen für alle durchgeführten Analysen mitgeliefert mit dem Antrag, per 1. Januar 2007 den Preis für das Neugeborenencreening, seit 1996 unverändert, von CHF 30 auf CHF 40 zu erhöhen (gemäss Analysenliste, siehe auch Tabelle 1).

27 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften.

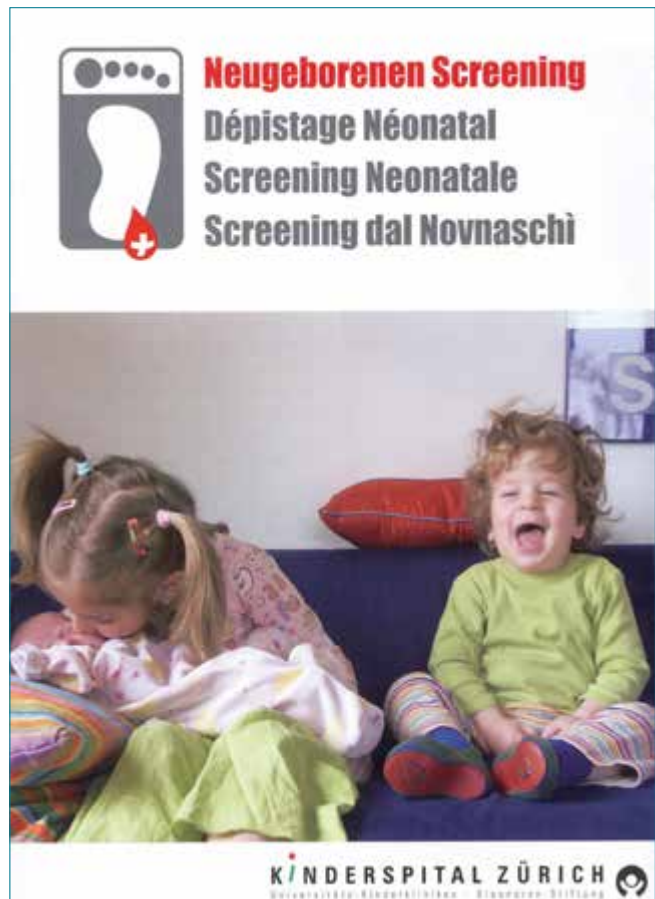
28 Zentrale Ethikkommission der SAMW.

29 Ausser Phenylalanin wurde Tyrosin für den Phe/Tyr-Quotienten als zusätzlicher Indikator zur besseren Diagnostik von PKU bestimmt, ohne dass Tyrosin selbst sichtbar wird.

30 Bestehend aus Prof. Christian Kind (*1949, Vorsitz), Dr. Nicole Bürki (Gynäkologin), Dr. Margrit Leuthold (Generalsekretärin SAMW) und lic. iur. Michelle Salathé (wissenschaftliche Mitarbeiterin Generalsekretariat SAMW, Basel).

31 Dr. W. Pletscher (*1945) von der kantonalen Ethikkommission schreibt dem Chronisten am 23. November 2006: «Mein Kompliment für die gelungenen Aufklärungsbroschüren! Sie sind verbal und optisch so hervorragend gemacht, dass man sie mit Vergnügen liest.»

Abbildung 5: Titelblatt der Broschüre für die Eltern in den vier Landessprachen für die Jahre 2006 bis 2011.^{31a} Die neue Broschüre ist unter <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/abrufbar>.



Das Neugeborenen-Screening Schweiz

Bereits im Sommer 2004 erfolgte in Zürich, auf den 1. Januar 2005 auch im Labor Bern, die Erweiterung des Screenings auf die Fettsäureoxidationsstörung MCAD-Mangel (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase-Mangel) mittels TMS und die Erfassung von Phe anstelle des altherwürdigen Guthrie-Tests. In dieser Phase gab es im Kinderspital Zürich gleichzeitig das Hightech-Labor von Torresani für Aminosäuren, Acylcarnitine, TSH und 17-OHP und im angestammten «PKU-Labor» des alten Backsteingebäudes (Abbildung 6) der Stoffwechselabteilung den traditionellen, eher gemütlich anmutenden Betrieb für den Nachweis von Galaktose und den beiden Enzymen Transferase und Biotinidase.³²

Nach langwierigen, wiederum emotional gefärbten Verhandlungen wurde auf den 1. Dezember 2005 das Screening der ganzen Schweiz in Zürich zentralisiert. Im Vorfeld befürworteten die Präsidenten diverser Fachgruppen im Brief vom Januar 2005 an alle Einsenderinnen und Einsender von Guthrie-Test-Karten in der Schweiz die Zentralisierung in Zürich.³³ Dieser Brief wurde zusammen mit einem sekundierenden Brief vom 15. März 2005, unterzeichnet von T. Torresani (Technischer Leiter des Screeninglabors) und dem Chronisten (Medizinischer Leiter des Screeninglabors), in *Paediatrica* (22, 23) nochmals publiziert und wirbelte in Bern viel Staub auf. Es folgte eine emotionale Replik des Blutspendedienstes SRK im August 2005, unterzeichnet von Fritz Stettler (Verwaltungsratspräsident), Peter Pfäffli (Vorsitzender der Geschäftsleitung) und Dr. Christoph Niederhauser (Bereichsleiter Labordiagnostik, Mitglied der Geschäftsleitung) (24). Auf eine Duplik von «Zürich» wurde verzichtet.

31a Foto von Christoph Steinmann (*1975, lic. phil., jüngster Sohn des Chronisten): Zoé (*1998) und seine Kinder Lou (*2003) und Gioia (*2005, gerade 16 Tage alt), aufgenommen am 25. März 2005; mit Genehmigung der drei Kinder und der Eltern.

32 Im Mai 2007 wurden die beiden Laborbereiche des Neugeborenen Screenings räumlich im Proteinlabor von Torresani zusammengefasst.

33 Die Unterzeichnenden waren Prof. Dr. Wolfgang Holzgreve (*1955, Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), Prof. Dr. Hans-Ulrich Bucher (*1948, Präsident Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie), Dr. Pierre Klausner (*1952, Präsident Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie), Prof. Dr. Eugen Schönle (*1950, Präsident Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie) und Prof. Dr. B. Fowler (Vorsitzender Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism).



Abbildung 6: Richard Gitzelmann, Victor A. McKusick^{33a} (1921–2008) und der Chronist vor dem Backsteingebäude (ehemals Lingerie) mit dem «PKU-Labor» und der Stoffwechselabteilung, 27. April 1990, am Vorabend zu McKusicks Ehrendoktorat der Universität Zürich.

Die Konzentration beider Laboratorien geschah etappenweise ab dem 1. April 2005 und konnte betrieblich ohne Zwischenfälle vollzogen werden. Die meisten analytischen Geräte wurden aus dem Labor Bern übernommen, da es sich um die gleichen Apparaturen handelte, wie sie in Zürich schon im Einsatz waren. Für die Zentralisierung war ausschlaggebend, dass ...

1. das Zentrum in Zürich mit zwei TMS (ein Routine- und ein Back-up-Gerät zur Wartung) ausgestattet war,
2. die Spezialisten mit klinischer Erfahrung im gleichen Haus nach Bedarf rasch intervenieren konnten³⁴ und dass
3. eine Probemenge von über 50 000 pro Jahr international als optimal galt.

Bachmanns fachkundiges und diplomatisch geschicktes Taktieren konnte die SGP von dieser Lösung überzeugen. Die Variante mit einem Zentrum in Bern scheiterte an der fehlenden Anbindung an die Klinik, und das Konzept von zwei Zentren war finanziell schlicht nicht vertretbar. So entstand das «Schweizerische Neugeborenen-Screening-Zentrum» mit Toni Torresani als Technischem³⁵ und dem Chronisten³⁶ als Medizinischem Leiter des Neugeborenen-Screening Schweiz.

33a Prof. Dr. med., Genetiker am Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, und Begründer des genetischen Katalogs «Mendelian Inheritance in Man» (3). Als Clinical Fellow in Medical Genetics verbrachte der Chronist zwei stimulierende Jahre in der Moore Clinic bei VAM, so unser Spitzname für McKusick.

34 Fairerweise muss man ergänzen, dass Jean-Marc Nuoffer von 2002 bis 2005 als medizinischer Berater vom Inselspital aus das Neugeborenenenscreening-Labor des SRK bis zu seiner Auflösung betreute.

35 Bis 2013, gefolgt von Dr. sc. nat. Ralph Fingerhut bis 2020 und seither Dr. sc. nat. Susanna Sluka (*1984).

36 Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner als Nachfolger ab 1. September 2008.

Erweiterung des Screeningangebots

Die Mitglieder der SGIEM (Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism) als inoffizielle nationale Screeningkommission für Stoffwechselkrankheiten³⁷ gingen davon aus, dass die Erweiterung des Screeningprogramms prinzipiell möglich sei. Logistisch kommen folgende Möglichkeiten infrage: etappenweiser Einschluss von zu screenenden Metaboliten, Ausschluss oder Wiedereinführung von Metaboliten, und dies je nach neuester Methodik. Die zu erwartende Zahl von Neugeborenen mit weiteren Stoffwechselkrankheiten würde sich nach Erfahrungen mit ausländischen Zentren verdoppeln, diejenige von Neugeborenen mit endokrinen Krankheiten bliebe konstant (siehe auch Tabelle 1). Voraussetzung allerdings ist, dass die Erweiterung des Screenings das traditionelle NG-Screening nicht gefährden darf.

Zystische Fibrose (CF)

Obwohl die CF immer wieder ein Thema für das Screeningprogramm war, gab es bis vor 15 Jahren keine kontrollierten Studien, die hinsichtlich Krankheitsverlauf einen Vorteil aufwiesen von frühzeitig durch NGS erfassten CF-Patienten gegenüber den aufgrund von Symptomen diagnostizierten CF-Patienten. Dies änderte sich in den letzten Jahren: Etliche Studien zeigten, dass sich bei frühzeitiger Diagnosestellung Ernährung, Wachstum und Hirnentwicklung verbesserten und Erkrankungen bzw. Spitalaufenthalte seltener wurden, dass die Leidenszeit bis zur Diagnose verkürzt wurde, was auch eine zeitgerechte Familienplanung erlaubte. Zusätzlich wurden die ökonomischen Vorteile erkannt. In Anbetracht der höheren Lebenserwartung und besseren Lebensqualität der im NGS erfassten Säuglinge sowie der Häufigkeit der CF (~ 1 : 3000) ist der Einschluss aller Neugeborenen im Screeningprogramm wünschenswert. (Link zur Information: <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>)

Nach einer vierjährigen Planungsphase wurde das zweijährige Pilotprojekt «Neugeborenen-Screening für Zystische Fibrose in der Schweiz» am 1. November 2010 vom BAG bewilligt, am 1. Januar 2011 gestartet, ab dem 1. Januar 2013 auch über das KVG finanziert (Erhöhung von CHF 40 auf CHF 45) und bis zum 31. Dezember 2018 befristet «geduldet». Per 1. Januar 2019 wurde die Befristung aufgehoben, und seither ist CF fester Bestandteil des Routine-Screeningprogramms. Erstmals musste bei diesem Gesuch das 2007 verabschiedete Gesetz für genetische Untersu-

chungen beim Menschen (GUMG; <https://www.fedlex.admin.ch/eli/fga/2018/1351/de>) mit einbezogen werden. So regelt das GUMG auch die Reihenuntersuchungen (GUMG, Artikel 12), deren prominentester Vertreter das NGS ist. Das GUMG sieht zudem vor, dass das BAG vor einer Bewilligung die GUMEK³⁸ sowie die NEK³⁹ konsultieren muss (GUMG Artikel 12, Paragraph 3). Als Mitglied der GUMEK seit 2007 konnte Matthias Baumgartner bei der Erarbeitung von Kriterien zur Begutachtung von Anwendungskonzepten für Reihenuntersuchungen mitwirken, die dann erstmals beim Gesuch für die CF angewandt wurden⁴⁰ (siehe Evaluationsbericht: «5 Jahre Neugeborenen-Screening Zystische Fibrose – Bericht 2017»[25]).

Glutarazidurie Typ-1

Das NGS auf die Glutarazidurie Typ 1 (GA-1) stellt ein geeignetes Instrument dar, um einer sehr kleinen Zahl an Patienten eine deutliche Besserung der neurologischen Prognose zu ermöglichen, ohne dass dabei relevante negative Begleiterscheinungen in Kauf genommen werden müssen. Bei präsymptomatisch oder früh diagnostizierten Patienten verhindert oder reduziert die Behandlungsstrategie das Auftreten von Schädigungen in den Basalganglien mit dystonen Bewegungsstörungen und senkt die Morbidität und Mortalität (<https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>). Der für die Glutarazidurie Typ 1 erforderliche diagnostische Test ist der Nachweis einer erhöhten Konzentration von Glutarylcaritin. Glutarylcaritin wird im gleichen Analyse-Run mittels TMS wie der MCAD-Mangel festgestellt, dies ohne zusätzlichen Aufwand. Seit dem 1. November 2014 lief der zweijährige Pilotversuch und ist jetzt Bestandteil des Routine-Screeningprogramms⁴¹ (siehe Evaluationsbericht 2020: «5 Jahre Neugeborenen Screening auf die Glutarazidurie Typ 1 und die Ahornsirupkrankheit (MSUD) – Bericht 2020» [25]).

Ahornsirup-Krankheit (MSUD)

Die Suche nach Säuglingen mit MSUD mittels Guthrie-Test erfolgte bereits in den Jahren 1965 bis 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 (siehe S. 9). Dies entsprach einer Häufigkeit von 1 : 143 000 in der betreffenden Schweizer Kohorte.

- 37 Gemäss Protokoll vom 5. Januar 2007: K. Baerlocher, M. Baumgartner (Protokoll), B. Fiege (*1973), N. Blau, L. Bonafé, O. Boulat, B. Fowler (Vorsitz), L. Kern, J.M. Nuoffer (*1964), P. Paesold (*1968), B. Steinmann, B. Thöny (*1958), B. Wermuth (*1945), L. Kasyan (*1975, Gastärztin aus Armenien).
- 38 Ausserparlamentarische Kommission des Bundesrates für genetische Untersuchungen beim Menschen.
- 39 Nationale Ethikkommission.
- 40 Federführend waren PD Dr. med. Jürg Barben (*1960, Präsident Swiss Working Group for Cystic Fibrosis, St. Gallen), Dr. phil. Toni Torresani, Prof. Dr. med. Martin H. Schöni (1949–2019), Prof. Dr. phil. Sabina Gallati (*1952) und Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner sowie die Taskforce neonatales CF-Screening in der Schweiz.
- 41 Verantwortlich für die Gesuche und Formalitäten waren Matthias R. Baumgartner, Johannes Häberle, Toni Torresani, Ralph Fingerhut und für die Swiss Group of Inborn Errors of Metabolism PD Dr. med. Luisa Bonafé (*1970) und PD Dr. med. Diana Ballhausen (*1972), CHUV, Lausanne, Dr. Ilse Kern, HUG, Genf, Dr. Jean-Marc Nuoffer und Dr. Matthias Gautschi (*1970), Inselspital Bern, PD Dr. Martina Huemer (*1963) und Prof. Brian Fowler (Präsident), UKBB, Basel.

Der für die MSUD erforderliche diagnostische Test ist der Nachweis einer erhöhten Konzentration von Leuzin und von *allo*-Isoleuzin, das normalerweise nicht vorhanden ist, und der ohne zusätzlichen Aufwand mittels TMS im gleichen Analyse-Run wie Phenylalanin detektiert wird. Seit dem 1. November 2014 lief der zweijährige Pilotversuch, der jetzt Bestandteil des Routine-Screeningprogramms ist.⁴² (<https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>) (siehe Evaluationsbericht: «5 Jahre Neugeborenen Screening auf die Glutarazidurie Typ 1 und die Ahornsirupkrankheit (MSUD) – Bericht 2020» [25]).

SCID (schwere kombinierte Immundefekte) und Agammaglobulinämie (schwere B-Zell-Lymphopenie)

Die Experten⁴³ gaben das Gesuch für das NGS dieser Krankheitsgruppen am 11. Dezember 2015 ein, nach diversen Revisionen wurde es drei Jahre später bewilligt.

Seit 1. Januar 2019 werden die beiden genetisch heterogenen Krankheitsgruppen ins Screeningprogramm aufgenommen und über das KVG vergütet (Erhöhung von CHF 45 auf CHF 54), mit dem Ziel, potenziell tödlich verlaufende angeborene (primäre) Krankheiten des Immunsystems mittels eines einfachen und schnell durchzuführenden Tests zu erfassen und einer kurativen Behandlung mittels Stammzelltransplantation zuzuführen. Gemäss dem Schreiben vom BAG vom 7. Januar 2019 ist das NGS auf SCID auf fünf Jahre befristet und muss nach diesem Zeitraum neu evaluiert werden (Link zur Information: <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>).

Abnahme des Guthrie-Tests

Der Guthrie-Test wurde in den Jahren 1965 bis 1986 am sechsten Lebensstag abgenommen, allenfalls schon am fünften Lebensstag, ca. eine bis eineinhalb Stunden nach der zweiten oder dritten Mahlzeit. Ab 1986 wurde die Abnahme vom fünften auf den vierten Tag verschoben, ab 2006 auf den dritten Lebensstag, das heisst älter als 72 Stunden und jünger als 96 Stunden. Durch die DRG⁴⁴-bedingten Frühentlassungen müssen ab 2014 zusätzlich Geburtsstunde und Uhrzeit der Testabnahme angegeben werden (<https://www.neoscreening.ch/de/screening-information/>).

Anleitung zur Abnahme des Guthrie-Tests

Nach Desinfektion mit reinem Alkohol sollen der erste Blutstropfen mit einem trockenen Tupfer ohne Desinfektion abgewischt und die Kreise der Karte mit den weiteren Blutstrop-

fen getränkt werden. Jodhaltiges Desinfektionsmittel (cave: Hypothyreose-Screening) und vorgängiges EMLA-Pflaster (erzeugt Artefakt in der TMS) muss vermieden werden. Ferner ist zu beachten, dass die Karte nicht mit Milch oder lakto-sehaltigem Puder für die Nabelpflege kontaminiert wird. Da die Enzyme Gal-1-P-Uridyltransferase und Biotinidase leicht durch Wärme inaktiviert werden, besonders im Sommer bei hoher Luftfeuchtigkeit, sollen die Karten bei Raumtemperatur getrocknet werden und nicht etwa auf dem Heizkörper oder mit heissem Föhn – Fehlalarm ist sonst angesagt. Ferner dürfen nie Antikoagulantien wie EDTA, Heparin etc. verwendet werden (siehe Link: <https://www.neoscreening.ch/de/screening-information/>).

Nur intakte Karten, also die Karten mit den Personalien des Neugeborenen samt weiteren demografischen Angaben und seinem Trockenblut, die nicht getrennt und nachträglich mit Klebband wieder zusammengefügt wurden, werden verarbeitet.⁴⁵

Versand und Analyse der Guthrie-Tests

Die Einsender der Guthrie-Tests sind angehalten, die Testkarten möglichst rasch einzusenden. Das Screeningzentrum arbeitet an allen Wochentagen, an denen der Posteingang erfolgt. Von den 16 Laborantinnen (BMAs) mit insgesamt 1090 Stellenprozent sind in der Regel sechs bis sieben für das NGS (600-700%) sowie eine bis zwei für das Proteinhormonlabor zuständig und lösen sich in ihren Aufgaben gegenseitig ab. An normalen Samstagen arbeiten sie üblicherweise zu zweit (200%), an Feiertagssamstagen, z. B. nach Karfreitag, sind es drei (300%).

Aktuelle Screeningmethodik und Bestätigungsdiagnostik

Alle Immuno-Assays für TSH, 17-OHP und IRT sowie die Enzyme-Assays für Biotinidase, Galaktose, GALT werden aktuell gemäss Diagnostics (Trivitron's Labsystems Diagnostics Oy) (<https://www.labsystemsdx.com/products/newborn-screening>) auf den Geräten *Newborn Screening Automate NS2400* (<https://www.labsystemsdx.com/products/newborn-screening/instrument/newborn-screening-automate-ns2400>) durchgeführt, die Aminosäuren und Acylcarnitine mit den beiden TMS-Geräten *Shimadzu 8050* (<https://www.shimadzu.de/lcms-8050-triple-quadrupole-ms>) und *Shimadzu 8060* (<https://www.shimadzu.de/lcms-8060-triple-quadrupole-ms>) bestimmt, TRECS und KREKS für das SCID-Screening werden molekulargenetisch auf dem *QuantStudio*-Realtime-PCR-Gerät gemessen, und die Bestätigungsdiagnostik erfolgt

42 Verantwortlich für die Gesuche und Formalitäten waren Johannes Häberle, Matthias R. Baumgartner, Toni Torresani, Ralph Fingerhut und die Swiss Group of Inborn Errors of Metabolism (PD Dr. med. Luisa Bonafé und PD Dr. med. Diana Ballhausen, CHUV, Lausanne, Dr. Ilse Kern, HUG, Genf, Dr. Jean-Marc Nuoffer und Dr. Matthias Gautschi, Inselspital Bern, PD Dr. Martina Huemer und Prof. Brian Fowler (Präsident), UKBB, Basel).

43 Janine Reichenbach (*1971), Matthias R. Baumgartner, Hulya Ozsahin (*1961), Susanna Sluka, Ralph Fingerhut.

44 «Diagnosis Related Groups» ist das System zur Pauschalabrechnung von Spitalaufenthalten.

45 Bei zwei solch «reparierten» Guthrie-Karten wurde in der einen Probe eine Hypothyreose diagnostiziert; die Wiederholung des Tests mit zwei neuen (intakten) Karten zeigte, dass die endokrine Störung dem anderen Säugling zugeordnet werden musste.

per Mutationsanalyse der betreffenden Gene mit der *custom-made* Stoffwechsel-Panel *MiSeq Sequencer* (Illumina, https://www.kispi.uzh.ch/de/zuweiser/labormedizin-zpl/stoffwechsel/Documents/Stoffwechsel_Genetik.pdf) und anschliessen der Sanger-Sequenzierung (26).

Bei positiven Tests werden die entsprechenden metabolischen, endokrinologischen, CF- und immunologischen Zentren informiert und gelegentlich die genetischen Beratungsstellen kontaktiert (Anhang).

Phenylketonurie

Die Erhöhung von Phenylalanin, damals mittels Guthrie-Test und heute mittels TMS detektiert, ist indikativ für PKU. Die Bestätigung erfolgt mittels Aminosäuren-Analyzer im Plasma. Zur Differenzierung gegenüber atypischen Hyperphenylalaninämien werden seit 1980 die Kofaktoren (Biopterine, BH₄) der Phenylalanin Hydroxylase (PAH) und seit 2000 zusätzlich die Mutationsanalyse des *PAH* Gens bestimmt, dies auch zur Abgrenzung der seltenen Variante DNAJC12-HPA (3).

Ahornsirup-Krankheit (MSUD, Leuzinose)

Bei der Erhöhung der verzweigtkettigen Aminosäuren Leuzin/Isoleuzin, Valin und als Second-Tier-Test *allo*-Isoleuzin durch TMS wird die Verdachtsdiagnose mittels Aminosäuren-Analyzer (auf Leuzin, Valin, Isoleuzin und den spezifischen Marker *allo*-Isoleuzin) im Plasma und mittels Nachweises spezifischer organischer Säuren im Urin validiert und durch die Mutationsanalyse der Gene *BCKDHA*, *BCKDHB* oder *DBT* definitiv bestätigt (für Recall-Rate, Sensitivität, Spezifität, negative und positive prädiktive Werte siehe [25]).

Galaktosämie

Die fehlende Reaktion im enzymatischen Beutler-Baluda-Test zusammen mit erhöhter Galaktose ist indikativ für Galaktosämie. Ist der Test fälschlicherweise negativ, z. B. beim unsachgemässen Verpacken, besonders in der warm-feuchten Sommerzeit, so ist der Nachweis der Abwesenheit von Galaktose in einer Urinportion mit negativem Clinitest wertvoll.⁴⁶ Die Diagnose muss durch den enzymatischen Nachweis der fehlenden Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase und der Erhöhung von Galaktose-1-Phosphat in den Erythrozyten gesichert werden. Bei Säuglingen mit einer Kombination der Duarte-Variante mit der klassischen Mutation (D/G) beträgt die Aktivität um die 25 %. Routinemässig werden auch die Eltern als Überträger enzymatisch und seit Kurzem auch mittels Mutationsanalyse des *GALT*-Gens untersucht.

Beim Galaktose-Kinase-Mangel ist die Galaktose (nahrungsabhängig) deutlich erhöht, der Beutler-Test normal und das Gal-1-Phosphat in den Erythrozyten kaum nachweisbar; die Bestätigung erfolgt durch die fehlende Galaktokinase-Aktivität in den Erythrozyten und den Mutationsnachweis des *GALK*-Gens.

Beim UDP-Gal-4-Epimerase-Mangel ist die Galaktose mässig erhöht, Beutler-Test und Clinitest negativ. Der Nachweis erfolgt durch die verminderte/fehlende Enzymaktivität und erhöhtes Gal-1-P in den Erythrozyten. Der enzymatischen Diagnostik folgt zur definitiven Bestätigung eine molekulargenetische Untersuchung des *GALE*-Gens.

Homozystinurie

Die (unspezifische) erhöhte Menge Methionin im Guthrie-Test kann indikativ für die Homozystinurie sein; der Test wurde 1986 aufgegeben (siehe S. 9), steht aber wieder auf der Wunschliste (siehe S. 23).

Hypothyreose

Bei erhöhtem TSH wird die Hypothyreose durch erhöhtes TSH und vermindertes freies Thyroxin 4 (fT₄) und Trijodthyronin 3 (T₃) im Plasma bestätigt.

Biotinidase

Nach positivem enzymatischem Screeningtest muss die Diagnose durch die quantitative enzymatische Bestimmung der Biotinidase im Serum oder durch Mutationsanalyse des *BTD*-Gens bestätigt werden.

Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

MCAD-Mangel wird durch die Erhöhung von C8-Carnitin in der TMS vermutet und unterstützt durch eine geringere Erhöhung von C6-Carnitin, C10-Carnitin und C10:1-Carnitin. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen mittelkettiger Acylcarnitine und deren Metaboliten (organische Säuren) und wird mittels Mutationsanalyse des *ACADM*-Gens bewiesen.

Adrenogenitales-Syndrom

Ist 17-OHP erhöht, wird die Diagnose durch die relevanten Steroide im Plasma mittels TMS bestätigt. In über 90 % der Fälle handelt es sich um den 21-Hydroxylase-Mangel. Dieser wird mittels molekulargenetischer Analyse der zehn häufigsten Mutationen im *CYP21A2*-Gen bestätigt.

Zystische Fibrose

Diese Krankheit wird bei erhöhtem immunoreaktivem Trypsinogen (IRT) vermutet, gefolgt vom Nachweis von Mutationen in den 18 häufigsten Genen aller in der Schweiz Geborenen und dann durch den aufwendigen Schweisstest im Alter von drei Monaten bewiesen, dem diesbezüglichen Goldstandard. Bei negativem Schweisstest werden die Eltern über eine allfällige Trägerschaft informiert ⁴⁷ (für Recall-Rate, Sensitivität, Spezifität, negative und positive prädiktive Werte siehe [25]).

46 Seit Diabetiker ihre Insulin-Einstellung nicht mehr mit der Reduktionsprobe Clinitest (Ames) im Urin überprüfen, ist dieser Test in den Apotheken nicht mehr erhältlich. Doch er wird von Obsthändlern und Weinbauern gebraucht und ist im Internet erhältlich.

47 Gelegentlich stösst dies auf Widerstand wegen Persönlichkeitsschutz, Schuldzuweisungen und Recht auf Nichtwissen.

Glutarazidurie Typ 1

Sie wird durch den Nachweis von Glutarylarnitin (C5DC, oder C5DC/Cx) per TMS entdeckt, durch die erhöhte Konzentration von 3-HO-Glutarsäure (und Glutarsäure) im Urin (GC/MS) bestätigt und durch molekulargenetische Analyse des *GCDH*-Gens bewiesen (für Recall-Rate, Sensitivität, Spezifität, negative und positive prädiktive Werte siehe [25]).

SCID (schwere kombinierte Immundefekte) und Agammaglobulinämie (schwere B-Zell-Lymphozyopenie)

Säuglinge werden aufgrund verminderter Menge von TREC (T-cell Receptor Excision Circles) und KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles) durch den kombinierten quantitativen TREC/KREC PCR Assay erkannt, der sich als sensitiver (> 95 %) und spezifischer (> 99 %) Nachweis erwiesen hat mit einer Recall-Rate von 0,14 %. Die Bestätigung erfolgt mittels diverser immunologischer Marker. Bei einem positiven Resultat wird das Zentrum der pädiatrischen Immunologie am Universitäts-Kinderspital Zürich informiert, und das betreffende Kind bzw. die Eltern werden sofort zur klinischen Untersuchung und Durchführung der Konfirmationsdiagnostik aufgeboten.

«Klinisch wachsam bleiben!»

Ist die Klinik bei Säuglingen und Kleinkindern trotz negativem Screeningergebnis suggestiv für eine der gescreenten Krankheiten, muss die Bestimmung wiederholt werden.

Das war 1982 exemplarisch der Fall bei einem achtmonatigen Kind, das zur Tonsillektomie ins Triemli-Spital eingewiesen wurde. Prof. Sergio Rampini (1925–2005), Chefarzt der Kinderabteilung, fiel auf, dass der Knabe etwas retardiert war. Der erneut durchgeführte Guthrie-Test war positiv für PKU. Die Nachforschungen, wie es zu diesem verpassten Test kommen konnte, führten zu keinem Ergebnis: Der archivierte, ursprünglich eingesandte, am fünften Tag abgenommene Test zeigte bei mehreren Wiederholungen einen normalen Phenylalaninspiegel im Trockenblut. Eine biologische Erklärung, dass beim Neugeborenen das Phenylalanin im Blut normal war und erst später angestiegen wäre, ist unwahrscheinlich, und die Möglichkeit, dass das Kapillarblut von einem gesunden Kind auf zwei verschieden angeschriebene Guthrie-Karten getupft wurde, lässt sich nicht eruieren.

Ein zweiter angeblich «verpasster» Fall war ein Säugling mit Glutarazidurie Typ 1, der sich nach bis anhin unauffälliger Entwicklung im Alter von neun Monaten, ausgelöst durch eine Rotavirus-Gastroenteritis, mit schwerer enzephalopathischer Krise präsentierte. Die Erklärung dafür ist aber biologisch: Bei diesem *Low-Excreter* – die Zellen mit diesen speziellen Mutationen sezernieren nur sehr wenig Glutarsäure-Metabolite und können somit nicht per TMS nicht erfasst werden – hätte das Kind als Neugeborenes mittels WES als Second-Tier erfasst werden können. Weitere verpasste Fälle sind uns nicht bekannt. Trotz dieser Seltenheit entbindet ein negatives Screeningresultat nicht davon, weiterhin nach den gescreenten Krankheiten zu suchen, wenn klinische Symptome dafür sprechen könnten.

Rückmeldungen

Unauffälliges Resultat: Bei unauffälligem Resultat erfolgt keine Rückmeldung.

Auffälliges Resultat: Handelt es sich um eine *milde*, nur kontrollbedürftige Abweichung und ist das Neugeborene klinisch unauffällig und noch im Spital, so wird durch die Laborantinnen des Screeningzentrums von den Pflegenden ein zweiter Test erbeten. Falls das Kind bereits zu Hause ist, wird die Kontrolluntersuchung ohne Verzug durch einen Arzt des Screeningzentrums von der zukünftigen Kinderärztin oder dem Allgemeinpraktiker telefonisch erbeten, falls nötig mit den entsprechenden fachlichen Erklärungen zuhanden der Eltern.

Pathologisches Resultat: Der Arzt des Screeningzentrums (24 Stunden Pikettdienst) informiert ohne Verzug telefonisch den verantwortlichen Arzt (Neonatologe im Spital) oder die Kinderärztin in der Praxis, erteilt Instruktionen zur Sicherung der Diagnose oder empfiehlt dringend die Hospitalisation in ein pädiatrisches Zentrum zwecks Spezialabklärungen und therapeutischer Massnahmen. In gewissen Fällen, wenn das Neugeborene zu Hause ist und noch keinen Arzt hat oder dieser nicht erreichbar ist, erfolgt die Information der Eltern direkt durch den Arzt des Screeningzentrums, der nicht nur fachlich kompetent sein muss, sondern auch mit der psychologisch heiklen Situation Erfahrung hat.

Die Betreuung der Eltern zwischen Rückruf und definitiver Diagnose bzw. Ausschluss einer angeborenen Krankheit kann je nach Störung ausserordentlich schwierig sein. Auch bei optimalem Informationsfluss zwischen Screeningzentrum, Personal der Geburtsklinik, nachbetreuendem Kinderarzt und Kinderklinik bzw. pädiatrischem Tertiärzentrum muss angestrebt werden, dass die ersten Gespräche gemeinsam mit einer Kollegin geführt werden, die alle notwendigen Informationen zur Verfügung hat, sowie bereits in einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung zu den Eltern steht. Deshalb ruft der diensttuende Arzt des Screeningzentrums (24 Stunden Pikettdienst) die Eltern direkt an oder überweist Eltern und Kind an den lokalen Ansprechpartner des Metabolischen Netzwerkes, der die neu auftauchenden Fragen beantwortet und so die Ängste auf ein Minimum reduzieren kann.

Qualitätskontrolle

Eine interne Qualitätskontrolle erfolgt täglich bei jedem Analysenlauf. Zusätzlich nimmt das Labor an regelmässigen externen Qualitätskontrollen (US-Gesundheitsbehörde CDC⁴⁸; viermal jährlich) teil (27). Darin enthalten sind sämtliche Screeningparameter.

Die Inspektion durch die Swissmedic vom 25. Mai 2018 (Referenz-Nr. 2018-124) fand nur geringe Mängel, die sie am 19. Juni 2018 an die Leitung des Screeninglabors formulierte und die am 31. Juli 2018 behoben wurden.

Ethische Probleme

Informed Consent

Der Entscheid über die Durchführung des Neugeborenen Screenings beim einzelnen Kind liegt bei der Mutter oder den Eltern. Sie entscheiden über die Durchführung des Screenings mit allen Parametern, quasi als Gesamtpaket, also ohne die Möglichkeit, einzelne Parameter ausschliessen zu können. Eine solche Wahl «à la carte» würde einen grossen logistischen Aufwand und auch unzumutbare Kosten verursachen.

Nach Artikel 5 Absatz 1 GUMG ist eine Zustimmung (informed consent) für alle genetischen Untersuchungen, einschliesslich Reihenuntersuchungen, notwendig, wobei gemäss Artikel 18 Absatz 3 die Zustimmung im Falle von Letzteren nicht schriftlich erfolgen muss. Um die hohe Akzeptanz der bisherigen Reihenuntersuchungen (d. h. des NGS) und die 100-%ige Erfassung der Geburten in der Schweiz nicht zu gefährden, erfolgt die Information über die Reihenuntersuchungen via Broschüre «Neugeborenen-Screening Schweiz» des Universitäts-Kinderspitals Zürich, die an alle Geburtskliniken und Hebammen verschickt und an alle Gebärenden/Wöchnerinnen verteilt wird. Diese Broschüre kann in 13 verschiedenen Sprachen heruntergeladen werden (www.neoscreening.ch).

Einwilligung und Verweigerung des Tests

Der Test ist freiwillig, niemand kann dazu gezwungen werden – Recht auf Nichtwissen. In der langjährigen Erfahrung des Chronisten und seines Nachfolgers Matthias Baumgartner wird der Test in der Schweiz pro Jahr ca. fünf- bis zehnmal verweigert. Die Hebammen schicken den leeren, von den Eltern unterschriebenen und mit Adresse und Telefonnummer versehenen Guthrie-Test ins Screeningzentrum. Die Antworten auf die telefonischen Rückfragen durch den Medizinischen Direktor des Schweizer Neugeborenen-Screenings nach den Gründen zur «Verweigerung» sind immer die gleichen: *«Diese Krankheiten sind so selten!»* Daraufhin fragte der Chronist jeweils, ob sie auch Lotto spielten – die Chance zu gewinnen sei nämlich kleiner als das Risiko, ein gefährdetes Kind zu bekommen. Ein weiterer Einwand: *«Niemand in der Familie hat eine Erbkrankheit!»* Die Antwort darauf: Jede autosomal rezessive Krankheit beruhe auf einem genetisch versteckten Erbgang. Oder: *«Wir wollen dem Kind nicht wehtun!»* – Besser nur einmal stechen! Sehr häufig auch der Einwand: *«Wir übernehmen die Verantwortung!»* Dazu wäre anzufügen, dass das retardierte Kind den Eltern später vielleicht Vorwürfe machen würde – falls es dazu überhaupt in der Lage wäre. Zu einer solch drastischen Antwort liess sich der Chronist jedoch nie hinreissen. Ein Vater weigerte sich einmal, die Guthrie-Karte zu unterschreiben, mit der Begründung, es gebe kein Gesetz dafür – da hatte der Jurist natürlich recht. Immerhin gibt es Ethiker, die ein Nichttesten des Säuglings als Vernachlässigung, wenn nicht gar als Misshandlung betrachten und der Meinung sind, dass diese Verweigerung gemeldet werden müsste. Man darf aber erwähnen, dass etwa die

Hälfte der «Verweigerer» umgestimmt werden kann; der Chronist wies die oft homöopathisch orientierten Eltern jeweils an eine in klassischer Medizin wie auch in Homöopathie ausgebildete Pädiaterin weiter – fast immer mit Erfolg!

Verdacht auf angeborene Krankheiten nach dem Screening

Ist die Klinik bei Säuglingen und Kleinkindern trotz negativem Screeningergebnis suggestiv für eine der gescreenten Krankheiten, muss die Bestimmung wiederholt werden. Kommt bei der Pädiaterin oder dem Hausarzt der Verdacht auf, es könnte sich bei einer später auftretenden unklaren Erkrankung oder plötzlichem Tod eines Kindes um eine Stoffwechselstörung handeln, so können nach Rücksprache beim diensttuenden Stoffwechsel-experten des Screeningzentrums der erwähnte «Vorhang» gehoben⁴⁹ und die bereits bestehenden, aber im Screeningprozess versteckten Rohdaten genutzt werden; diese mutieren somit zu einer bereits stattgefundenen diagnostischen Intervention (siehe auch S. 12), die äusserst rasch und unbürokratisch via E-Mail verfügbar ist und als TMS-Analyse⁵⁰ verrechnet wird. Seit 2007 werden schätzungsweise jährlich ca. 200 bis 400 Entblindungen durchgeführt und jeweils ein bis drei positive stoffwechselkranke Kinder pro Jahr identifiziert; bis dato vier Kinder mit Cobalamin-C-Mangel, eines mit Isovaleriansäure-Krankheit, eines mit VLCAD-Mangel und eines mit LCHAD-Mangel oder mehr.⁵¹

Lagerung der Testkarten

Nach der Emeritierung von Gitzelmann hat der Chronist verfügt, dass ab dem 1. April 1997 sämtliche Proben dauerhaft aufbewahrt werden sollen. Die Filterkarten für das Neugeborenen Screening bestehen aus zwei Teilen, einem mit Blut getränkten Filterpapier und einem demografischen Teil mit allen notwendigen Angaben zum Neugeborenen. Die beiden Teile sind zusammenhängend, mit einer Perforation in der Mitte, und werden je mit einer Labornummer versehen. Anschließend werden die beiden Teile voneinander getrennt. Nach Abschluss des Screeningprozesses werden sie separat aufbewahrt: Der biologische Teil mit dem Trockenblut wird in einem speziell gesicherten, trockenen und kühlen Raum für mindestens zehn Jahre ausserhalb des Kinderspitals aufbewahrt, der demografische Teil nach fünf Jahren vernichtet.

Weiterverwendung des biologischen Materials

Durch die behandelnde Kinderärztin oder den Allgemeinarzt können jederzeit weitergehende Untersuchungen aus dem Restblut angefordert werden, z. B. zur Bestätigung einer kongenitalen CMV- oder HIV-Infektion. Voraussetzung ist die Einverständniserklärung der Eltern, die beim anfordernden Arzt verbleibt oder im Zweifelsfall durch das Screeninglabor verlangt werden kann.

Das Restblut darf uneingeschränkt verwendet werden zur Validierung einer neuen Messmethode eines Parameters, der im Routinescreening bereits bestimmt wurde; dies allerdings unter Voraussetzung, dass das Resultat der Messungen auf keinen Fall mehr einem Neugeborenen zugeordnet werden kann (28).

48 Centers for Disease Control and Prevention; <https://www.cdc.gov>

49 Dieser Vorgang wird im Kispi-Slang als «Entblindung» bezeichnet.

50 Gemäss Tarif CHF 200.

51 Der zurückgetretene Technische Leiter Ralph Fingerhut hat zu unserem Bedauern die vollständige Liste der Entblindungen dem Screeningzentrum trotz mehrfachem Nachfragen nicht überlassen.

Langzeit-Asservierung

Pilotprojekte, bei denen das Studiendesign eine vollständige Anonymisierung der Proben aus irgendeinem Grund nicht zulässt oder nicht garantiert werden kann, müssen vorab der zuständigen Ethikkommission zur Beurteilung vorgelegt werden. Anfragen zur Verwendung von Restblutproben von ausserhalb müssen zwingend mit einem ausführlichen Studiendesign schriftlich an den Medizinischen Leiter des Neugeborenen-Screenings Schweiz gestellt werden. Diese Anfrage wird dann der zuständigen Ethikkommission vorgelegt. Eine Entscheidung wird anschliessend anhand dieser Bewertung getroffen (28).

Jahresberichte Neugeborenen-Screening Schweiz

Die Jahresberichte in Deutsch, Französisch und Italienisch werden an alle Geburtskliniken und Hebammen geschickt und publiziert in *Paediatrica*, *Krankenflege* und *Schweizer Hebammen*. Die Jahresberichte ab 2011 sind ebenfalls unter dem Link <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/einsehbar>.

Kostenentwicklung

Die gesetzlichen Grundlagen zur Vergütung des NGS sind im KVG Artikel 26 (Pflichtleistung im Rahmen der allgemein empfohlenen präventiven Leistungen, vergleichbar den Routineimpfungen im Kindesalter) und den entsprechenden Verordnungen KVV Artikel 33, Littera d und Artikel 53 und 54; KLV Artikel 12 Littera e geregelt.

Die Tabelle 1 zeigt, in welchen Jahren (Spalte 1) welche Screeningparameter eingeführt (+) oder aufgegeben (–) wurden (Spalte 2), sowie die nominalen Kosten (Spalte 3) und die indexierten Kosten pro Test (Spalte 4): Trotz deutlicher Erweiterung des Screeningangebots sind die Kosten eines Tests von 1965 bis 2020 vervielfacht, aber nur verdoppelt seit 1989. Spalte 5 zeigt die Entwicklung der gesamten Gesundheitsausgaben pro Kopf und Jahr und Spalte 6 den Quotienten der Screeningkosten pro Test im Verhältnis zu den gesamten Gesundheitsausgaben pro Kopf und Jahr: Der Anteil der Screeningkosten an den gesamten Gesundheitsausgaben schwankt in den entsprechenden Jahren wenig und beträgt circa 0,5 %. Die Screeningkosten in % der Kosten des gesamten Gesundheitswesens (Spalte 9) bewegen sich zwischen 0,0050 % und 0,0065 %. Die Screeningkosten sind somit alles andere als ein Kostentreiber! ⁵²

Tabelle 1: Entwicklung des Neugeborenen-Screening-Angebots und Vergleich mit den Gesundheitskosten: 1965 bis 2020

Jahr	Art des Screening-Angebots [+ Einführung – Aufgabe]	Nominale Kosten pro Test in CHF	Indexierte Kosten pro Test in CHF (§)	Gesundheits- ausgaben pro Kopf und Jahr in CHF (§§)	Screening- Kosten pro Test in % zu Gesundheitsaus- gaben pro Kopf und Jahr (§§)	Anzahl Getesteter Neugeborenen ab 1975: 100 % erfasst	Nominale Screening- kosten in CHF	Screening- kosten in % der Kosten des gesamten Gesundheits- wesens
1965	+ Phe + Leu	3.00	11.00	516	0.58	(4721)	(14'163)	
1966	+ Gal	3.00	10.00	588	0.51	(28'704)	(86'112)	
1968	+ Met + Transferase	3.00	9.00	720	0.42	(72'368)	(217'104)	
1972		5.00	13.00	1140	0.44	(89'356)	(446'780)	
1975		6.00	12.00	1680	0.36	78'724	472'344	0.0044
1977	+ Hypothyreose	11.00	22.00	1824	0.60	73'691	810'601	0.0070
1981	– Met	11.00	18.00	2484	0.44	76'594	842'534	0.0052
1987	+ Biotinidase – Leu	16.50	24.80	2916	0.57	77'910	1'285'515	0.0068
1989		19.50	26.80	3720	0.52	82'498	1'608'711	0.0064
1993	+ AGS	25.00	29.00	4788	0.52	85'439	2'135'975	0.0064
1996		30.00	33.00	5316	0.56	83'957	2'518'710	0.0067
2005	+ MCAD	30.00	31.00	6984	0.42	76'129	2'283'870	0.0043
2007		40.00	41.00	7284	0.55	77'259	3'090'360	0.0056
2011	+ CF	40.00	39.00	8124	0.49	83'198	3'327'920	0.0052
2013		45.00	45.00	8544	0.52	85'527	3'848'715	0.0056
2015	+ GA-1 + Leu	45.00	45.00	8976	0.50	88'333	3'974'985	0.0053
2018		45.50	45.50	9420	0.48	88'549	4'028'980	0.0050
2019	+ SCID	54.00	54.00	9576	0.56	88'774	4'793'796	0.0058
2020		54.00	54.00	N/A	N/A	88'717	4'790'718	N/A

§ Teuerung gemäss Konsumentenpreis fürs Jahr 2020: <https://lik-app.bfs.admin.ch/de/lik/rechner?periodType=Jahresdurchschnitt&start=01.1965&ende=01.2020&basis=AUTO&betrag=3>

§§ Neuberechnung ab 2010. Retropolation auf Basis bisheriger Wachstumsraten für die Jahre 1960-2009 gemäss: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/querschnittsthemen/wohlfahrtsmessung/alle-indikatoren/gesellschaft/gesundheitsausgaben.assetdetail.14840802.html>

Stand der Daten: 31.3.2021; Daten der Vorjahre werden teilweise geändert, aus Gründen der verzögerten Datenverfügbarkeit oder durch verbesserte Retropolationen. Quelle: BFS – Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens © BFS 2020. Auskunft: Bundesamt für Statistik (BFS), Sektion Gesundheitsversorgung, gesundheit@bfs.admin.ch, Tel. 058 46 3 67 00

Ergebnisse in der Schweiz – 1965 bis 2020

Die Zahl der durch das Neugeborenencreening gefundenen kranken Kinder seit 1965 bis und mit 2020 ist aus der Tabelle 2 ersichtlich.

Einige Bemerkungen zu den diversen Krankheiten:

Phenylketonurie (PKU) und andere Hyperphenylalaninämien (HPA): Die Gruppe der Hyperphenylalaninämien ist heterogen und umfasst Kinder mit klassischer PKU, also mit einem sehr hohen Phenylalaninspiegel, die eine strikte Reduktion von natürlichem Eiweiss plus eine Substitution mit einem Phenylalanin-freien Aminosäurengemisch als Eiweissersatz erfordert. Ferner sind in dieser Gruppe mildere Formen aufgeführt (HPA), bei denen lediglich eine mässige Einschränkung von natürlichem Eiweiss zu einem erstrebten Phenylalaninspiegel im Blut führt. Kinder mit leichter Erhöhung des noch im therapeutischen Bereich liegenden Phe im Blut werden heutzutage in die Statistik aufgenommen; unklar bleibt aber, ob das früher auch immer konsequent so gehandhabt wurde in Zürich und Bern. Zu den HPA zählen auch seltene Störungen im Biotininstoffwechsel, die eine komplexere Behandlung erfordern.

Galaktosämie, Galaktokinase-Mangel und UDP-Gal-4-Epimerase-Mangel: Die Galaktosämie ist selten und erfordert einen strikten Ausschluss aller galaktosehaltigen Speisen; die gemischte Duarte-Variante der Transferase und auch der UDP-Gal-4-Epimerase-Mangel erfordern je nach Restaktivitäten oder Erhöhung des Galaktose-1-Phosphates in den Erythrozyten eine mässige oder gar keine Restriktion von Milchprodukten. Der Galaktokinase-Mangel ist eine exzessive Rarität (siehe Fussnote 1 in Tabelle 2).

Primäre Hypothyreose: Bei Kindern mit primärer Hypothyreose wird im Alter von zwei Jahren ein Auslassversuch durchgeführt, das heisst, während vier Wochen wird die Thyroxinsubstitution sistiert. Bleibt dann das TSH in der Norm, so handelt es sich um eine passagere Form von Hypothyreose, deren Häufigkeit bei ca. 20 % liegt.⁵³

Biotinidase-Mangel (komplett und partiell): Ist die Restaktivität unter 10 %, so spricht man von einem kompletten Mangel, liegt sie zwischen 10 und 30 %, so wird sie als partieller Mangel aufgelistet. Das Verhältnis vom kompletten zum partiellen Mangel beträgt circa 1 : 2. Säuglinge mit komplettem Mangel benötigen tägliche Gaben von 10-mg-Biotin-Tabletten, während Säuglingen mit inkomplettem Mangel aus Sicherheitsgründen die Hälfte der Dosis verschrieben wird.

Adrenogenitales Syndrom (AGS): Bei der häufigsten Form des AGS liegt eine verminderte Aktivität der 21-Hydroxylase vor. Nur diese Form des AGS wird im Neugeborenencreening erfasst. Bei der klassischen Form ist die Restaktivität unter 10 %, bei der nicht klassischen Form liegt sie je nach Variante zwischen 20 % und 50 %. Letztere wird nur zum Teil im Neugeborenencreening erfasst. Kinder mit einer klassischen Form benötigen eine tägliche Gabe von Hydrocortison (Cortisol-Substitution 12 bis 15 mg/m² pro Tag in drei Dosen) sowie Fludrocortison (Aldosteron-Substitution; 0,1 bis 0,2 mg pro Tag), Kinder mit einer nicht klassischen Form nur eine Hydrocortison-Substitution (in der Regel 10 bis 12 mg/m² pro Tag in drei Dosen).

MCAD-Mangel: Der MCAD-Mangel ist relativ häufig und wird in aller Regel präsymptomatisch diagnostiziert, selten gibt es aber neonatale Todesfälle noch vor dem Erhalt des Screeningresultats. Die Therapie besteht hauptsächlich in einer Vermeidung von längeren Fastenperioden im Rahmen von banalen Infekten wie Gastroenteritis oder viralen Atemwegserkrankungen. Hierzu wird ein Notfallausweis abgegeben und die Eltern werden aufgefordert, bei interkurrentem Infekt unverzüglich das nächstgelegene metabolische Netzwerkspital aufzusuchen. Zusätzlich erhalten die Kinder eine Substitution mit Carnitin.

52 Diese Daten verdankt der Chronist seinem mittleren Sohn Dr. oec. publ. Lukas Steinmann (*1971).

53 Der hohe Anteil von transitorischer Hypothyreose im Kanton Zürich hat mehrere Gründe und hängt vom niedrigen Cut-off-Wert von TSH (> 15 mU/L) und dem niedrigen Geburtsgewicht ab (29).

Tabelle 2:
Zahl der durch das Neugeborenencreening gefundenen kranken Kinder 1965 bis 2020

Krankheiten	Anzahl Analysen	Anzahl identifizierter Kinder	Inzidenz: Mittelwert und (CI 95 %)
Phenylketonurie (PKU) & andere Hyperphenylalaninämien (HPA)*	4 408 126	559	~ 1 : 7900 (1 : 7260–8570)
Galaktosämie/Galaktokinase-Mangel/ UDP-Gal-4-Epimerase-Mangel ¹	4 239 493	100	~ 1 : 42 400 (1 : 34 860–51 660)
Primäre Hypothyreose	3 554 821	1001	~ 1 : 3600 (1 : 3340–3780)
Biotinidase-Mangel (total & partiell)	2 819 457	146	~ 1 : 19 300 (1 : 16 420–22 710)
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	2 395 794	227	~ 1 : 10 600 (1 : 9270–12 020)
MCAD-Mangel	1 337 881	111	~ 1 : 12 100 (1 : 10 010–14 530)
Zystische Fibrose (CF)	873 273	284	~ 1 : 3100 (1 : 2740–3450)
Ahornsirup-Krankheit (MSUD)	2 115 499	12	~ 1 : 176 300 (1 : 100 850–308 170)
Glutarazidurie Typ 1 (GA-1)	546 019	4	~ 1 : 136 500 (1 : 53 080–351 030)
SCID (schwere B-Zell-Lymphozytopenie) & Agammaglobulinämie	177 491	9	~ 1 : 19 700 (1 : 10 380–37 480)
Krankheiten gesamt		2 453	~ 1 : 960 (1 : 170–5440)

* bedingt durch Mutationen im PHA-Gen und diversen Defekte im Biopterin-Stoffwechsel

¹ In den Jahresberichten 1965 bis 2008 wurden diese drei Krankheiten separat aufgeführt. Von den 3 062 349 auf Galaktose untersuchten Neugeborenen wurden 55 mit Galaktosämien (Häufigkeit: 1 : 55 679), 21 mit UDP-Gal-4-Epimerase-Mangel (1 : 145 826) und 3 mit Galaktokinase-Mangel (1 : 1 020 783) entdeckt.

Zystische Fibrose (CF): In der Schweiz gibt es acht pädiatrische CF-Zentren (siehe Anhang) sowie eine regionale CF-Betreuungsstelle im Tessin. Deren Leiter werden persönlich über positive Screeningresultate im Einzugsgebiet der Klinik informiert. Sie telefonieren daraufhin mit den Eltern und bieten sie umgehend zur diagnostischen Abklärung auf. Bei positivem Schweisstest wird das *CFTR*-Gen molekulargenetisch untersucht, die Familie über CF informiert und das Kind gemäss Guidelines weiterbetreut.

Ahornsirup-Krankheit (MSUD): Bei Nachweis eines erhöhten Wertes von Leuzin und dem Nachweis von *allo*-Isoleuzin müssen die betreuende Institution und die Eltern unmittelbar kontaktiert werden mit dem Ziel, das Kind so rasch als möglich in eines der drei Stoffwechselzentren der Schweiz (Bern, Lausanne, Zürich) zu verlegen. Hier wird direkt mit der spezifischen Therapie begonnen und parallel die Verdachtsdiagnose bestätigt oder ausgeschlossen. Als Therapie wird die Kombination von eiweissreduzierter, vorstufenarmer Diät (also arm an Leuzin, Isoleuzin und Valin), Supplementierung von essenziellen Aminosäuren und Notfallbehandlung (insbesondere bei katabolen Zuständen) durchgeführt. Zusätzlich wird ein Notfallausweis abgegeben, und die Eltern werden aufgefordert, schon bei mildem interkurrentem Infekt das nächstgelegene metabolische Netzwerkspital aufzusuchen. Patienten, die sowohl eine adäquate Notfall- als auch Dauertherapie erhalten, können sich heute normal entwickeln.

Glutarazidurie Typ 1: Als Therapie wird eine Kombination aus lysinreicher Diät, Carnitin-Supplementation und Notfallbehandlung (insbesondere bei Infektionskrankheiten) durchgeführt. Hierzu wird ein Notfalleinweis abgegeben, und die Eltern werden aufgefordert, schon bei mildem interkurrentem Infekt das nächstgelegene metabolische Netzwerkspital aufzusuchen. Patienten, die sowohl eine adäquate Basis- als auch Notfalltherapie erhalten, entwickeln am seltensten (5 %) eine Dystonie. Abweichungen von der Basis-therapie führen hingegen bei 44 % und Abweichungen von der Notfalltherapie bei 100 % der betroffenen Patienten zu einer Dystonie (30).

SCID (schwere kombinierte Immundefekte) und Agammaglobulinämie (schwere B-Zell-Lymphozytopenie):

Bei allen TREC-Resultaten unterhalb des Cut-offs ($TREC < 10$) wird eine protektive Isolation durchgeführt. Der Zytomegalie-Virus (CMV)- und der HIV-Status der Mutter (IgG und IgM im letzten Schwangerschafts-Trimenon) werden erfragt bzw. eine dringliche serologische Untersuchung durchgeführt. Bis zum Erhalt der definitiven Ergebnisse der Immundefekt-Spezialanalysen im Diagnostiklabor Immunologie und dem Erhalt der serologischen Untersuchungsergebnisse darf nicht mehr gestillt werden, um eine CMV-Übertragung zu verhindern. Bei Kindern mit bestätigtem SCID darf nicht mehr gestillt werden.

Im Falle fehlender oder erniedrigter T-Zell-Zahl erfolgt über die Medizinische Genetik ein Whole Exome Sequencing (WES), um die zugrunde liegende Mutation zu identifizieren. Für die initiale Analyse wird ein Panel mit aus der aktuellen Literatur bekannten Mutationen für SCID und schwere T-Zell- und auch B-Zell-Lymphopenien herangezogen. Resultate liegen innert zwei bis drei Wochen vor. Bei bestätigtem SCID wird baldmöglichst eine Stammzelltransplantation am Kinderspital Zürich durchgeführt.

Vergleich mit anderen Ländern

Generell kann man sagen, dass es so viele verschiedene Screeningprogramme wie Länder gibt – teilweise sogar mit Unterschieden innerhalb eines Landes. Das Screeningangebot in der Schweiz ist im Moment auf die aufgelisteten Störungen beschränkt. Mit besseren Therapiemöglichkeiten steigt auch die Nachfrage nach früheren Diagnosemöglichkeiten auf Tyrosinämie, Homozystinurie, Spinale Muskelatrophie (SMA) ⁵⁴, lysosomale Krankheiten etc. Für einige der im erweiterten Screening mit TMS schon jetzt erfassbaren Krankheiten oder für viele lysosomale Speicherkrankheiten sind jedoch Zuverlässigkeit und Sinn des Screenings noch nicht ausreichend geklärt. Auch die klare Abgrenzung milder, nicht therapiebedürftiger Varianten muss noch besser herausgearbeitet werden (31).

Umliegende Länder screenen je nach Land zusätzlich auf Carnitinstoffwechseldefekte (CPT-I, CPT-II, CACT), Citrullinämie Typ 1, Arginin-Bernsteinsäure-Krankheit, diverse Formen der Homozystinurie, Isovaleriansäure-Krankheit, Methylmalon- und Propionazidurie, LCHAD- und VLCAD-Mangel. Über das Screeningangebot in Deutschland, Österreich, Italien, Frankreich, Spanien, UK, Brasilien gibt der Link <https://www.neoscreening.ch/de/links/> Auskunft.

In den USA wird das Neugeborenencreening aktuell für 34 Erbkrankheiten («core disorders») empfohlen, obwohl die Anzahl innerhalb der Staaten stark variiert, bis zu 61 verschiedene Krankheiten mit 26 als «secondary disorders» (siehe Link: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/index.html>) (32, 33).

Zukunft des Neugeborenen Screenings

Seit der Einführung des altherwürdigen «Guthrie-Tests» in Zürich (1965) sind 55 Jahre vergangen. 40 Jahre später (2005) wurde er abgelöst von der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) – ein riesiger Fortschritt! Doch wie wird es weitergehen? Wird die routinemässige Genomanalyse aller Neugeborenen als Screeningmethode uns weiterbringen?

Dank verbesserter Qualität der TMS wird eine Sensitivität von 99,0 % und eine Spezifität von 99,8 % erreicht (34), was das psychologische Problem von falsch-positiven Ergebnissen stark minimiert. Diese Studie zeigt aber auch, dass das Neugeborenen Screening mittels WES (whole exome sequencing) oder gar WGS (whole genome sequencing) eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität aufweist. Dies ist nicht erstaunlich, da das biochemische Testen nach erhöhten Metaboliten mittels TMS auf einem funktionellen Defekt innerhalb einer metabolischen Kaskade beruht, und dies unabhängig von möglichen involvierten Mutationen in diversen Genen (35). Als Second-Trier hingegen vermag WES die Sensitivität und Spezifität deutlich zu erhöhen. Auch chromatografische Methoden zur Trennung von Metaboliten und kontaminierenden Substanzen, die mit TMS nicht getrennt werden können, sind in Entwicklung, wie das z. B. bei pivalinsäurehaltigen Antibiotika und Isovalerylcarnitin der Fall war (36).

Doch so erfreulich diese Fortschritte auch sind: Der Erfolg eines Neugeborenen Screeningprogramms ist nur dann belegt, wenn unter Berücksichtigung von sozialen, gesellschaftlichen und ethischen Gegebenheiten sorgfältige pädiatrische Nachverfolgungsstudien eine wirklich verbesserte Lebensqualität der identifizierten Patienten zeigen. Eine wissenschaftliche Begleitung der Programme und die Anpassung der Prozeduren an die beobachteten Ergebnisse sind daher unerlässlich (31). Dies erfordert ein reibungsloses Teamwork von der Diagnostik bis zur Entwicklungsbegleitung. Zentral ist eine gut funktionierende Kommunikation und die Bereitschaft zum Wissens- und Erfahrungsaustausch von Forschenden, Laborpersonal, Hebammen, Kinder- und Hausärztinnen an der Front sowie den klinischen Verantwortungsträgern und Gesundheitspolitikerinnen im Hintergrund.

Auch die an die Diagnostik anschliessende Patientenbetreuung gelingt nur im Teamwork. Ob die Fallführung hingegen klinik- oder praxisbasiert erfolgen soll, ist von regionalen Verhältnissen abhängig. Zentral ist das Engagement aller involvierten Fachpersonen und ihre Verfügbarkeit über viele Lebensjahre des Kindes hinweg, erfolgt doch die Diagnose zu einem entwicklungspsychologisch problematischen Lebenszeitpunkt. Das erfordert neben medizinischem Fachwissen psychologisches Fingerspitzengefühl, vor allem aber die Bereitschaft des interdisziplinären Teams, am Ball zu bleiben – zum Wohl des Kindes und seiner Familie!

Verdankung

Der Chronist dankt allen aufgeführten Personen für ihren Beitrag zur Etablierung, zum jetzigen Betrieb und zukünftigen Ausbau des Neugeborenen-Screenings Schweiz, Toni Torresani für die Durchsicht des Textes auf technische und logistische Details, seinem Freund und Kinderarzt Kollegen Arnold Bächler für die anregenden Diskussionen und natürlich seiner Frau Lydia Zeller Steinmann für das umsichtige Lektorat und last but not least ihr lebhaftes Interesse am Entstehen der Chronik vom Januar bis Mai 2021, im Lockdown der Sars-CoV-2-Pandemie.

Literaturverzeichnis

1. Hoffmann G et al. (hg.) Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Springer Berlin, Heidelberg (2020).
2. Saudubray J-M et al. (hg.) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 7th ed., Springer Berlin, 2021.
3. Online Mendelian Inheritance in Man: <https://www.omim.org/>.
4. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
5. GeneReviews at GeneTests: www.genetests.org.
6. Wilson JMG, Jungner G: Principles and Practice of Screening for Disease. WHO papers No 34. 1968. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>.
7. Dobrow MJ et al. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ 2018; 190: E422–E429.
8. Følling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. Hoppe-Seylers Zeitschr. für Phys Chemie 1934; 227: 169–176.
9. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: The story of a young couple, two retarded children, and a scientist. Pediatrics 2000; 105: 89–103.
10. Penrose I, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. Biochem J 31; 31: 266–274.
11. Bickel H et al. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet 1953; 265: 812–813.
12. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32: 338–343.
13. Guthrie R. The origin of newborn screening. Screening 1992; 1: 5–15.
14. Gitzelmann R. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. Pediat. Res. 1967; 1: 14–23.
15. Büttler R et al. Der Kampf gegen den metabolischen Schwachsinn – Ergebnisse und Kosten-Nutzenanalyse. Schweizerische Ärztezeitung 1970; 51: 460–463.
16. Gitzelmann R. Vermeidbarer Schwachsinn. Annabelle 1972; 32: 59–62.
17. Gitzelmann R. Reihenuntersuchungen an Neugeborenen zur Auffindung vererbter Stoffwechselkrankheiten. Leben und Glauben 1966; 51: 22–23.
18. Beutler E, Baluda MC. A simple spot screening test for galactosemia. J Lab Clin Med. 1966; 68:137–141.
19. Illig R et al. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. Six months experience with a reliable, efficient, and inexpensive method. Helv Paediatr Acta 1977; 32: 289–297.
20. Gitzelmann R. Neugeborenen-Screening in der Schweiz: Soll das Adrenogenitale Syndrom miteinbezogen werden? Paediatrica 1991; 2: 17–18.
21. Torresani T et al. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17-hydroxyprogesterone to gestational age. Screening 1994; 3: 77–84.
22. Holzgreve W et al. Konzentration des Neugeborenen-Screenings in der Schweiz auf ein Zentrum. Paediatrica 2005; 16: 49–50.
23. Torresani T, Steinmann B. Konzentration des Neugeborenen-Screenings in Zürich. Paediatrica 2005;16: 51.
24. Stettler F et al. Stellungnahme zur beabsichtigten Konzentration des Neugeborenen-Screenings in Zürich. Paediatrica 2005; 16: 60.
25. Bundesamt für Gesundheit BAG. Genetische Reihenuntersuchungen. Berichte Reihenuntersuchungen: «5 Jahre Neugeborenen-Screening Zystische Fibrose – Bericht 2017» und «5 Jahre Neugeborenen-Screening Glutarazidurie Typ-I und Ahornsirupkrankheit – Bericht 2020» <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-genetische-untersuchungen/genetische-reihenuntersuchungen.html>.
26. Gramer G et al. Leitlinie 027-021. Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenen-Screening. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-021_S1_Konfirmationsdiagnostik-Stoffwechselkrankheiten-Neugeborenen-Screening_2020-05.pdf.
27. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences: «Newborn Screening Quality Assurance Program 2019 Annual Summary Report», Volume 37. https://www.cdc.gov/labstandards/pdf/nsqap/NSQAP_Annual_Summary_2019-508.pdf.
28. Rittmann V, Salathé M: Biobanken: Richtlinien zum Schutz der Spender und der Forscher/Übergangsregelungen für Biobanken bis zum Inkrafttreten des neuen Humanforschungsgesetzes / Biobanken: Gewinn, Aufbewahrung und Nutzung von menschlichem biologischem Material. Schweizerische Ärztezeitung 2006; 87:1021–1029.
29. Gmür S, Konrad D, Fingerhut R. Prevalence of transient hypothyroidism in children diagnosed with congenital hypothyroidism between 2000 and 2016, in Bearbeitung.
30. Heringer J et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. Ann Neurol 2010; 68: 743–752.
31. Santer R et al. Neugeborenen-Screening. In: Pädiatrie, Hoffmann G et al (hg). Springer Reference Medizin. Springer Berlin, Heidelberg 2020, 125–134.
32. Burke W et al. Genetic Screening. Epidemiol Rev 2011; 33:148–164.
33. Sun A et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes. Adv Pediatr 2012; 59: 209–245.
34. Adhikari AN et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism, Nature Medicine 2020; 26:1392–1397.
35. Morava E et al. Newborn screening: To WES or not to WES, that is the question. J Inherit Metab Dis 2020; 4: 904–905.
36. Deutsches Ärzteblatt: Falsch-positives Neugeborenen-Screening auf Isovalerialanizidämie nach Anwendung von Pivmecillinam in der Schwangerschaft. 2019; 116: A440–441.

Anhang

Netzwerk Nordost für metabolische Krankheiten

Koordinierendes Zentrum: Universitäts-**Kinderspital Zürich**
sowie die assoziierten Kinderkliniken:

- Universitäts-Kinderklinik beider Basel (UKBB)
- Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
- Kinderklinik Luzern
- Kinderklinik Aarau
- Kinderklinik Chur
- Kinderklinik Münsterlingen
- Kinderklinik Winterthur
- EOC, Ospedale San Giovanni, Bellinzona

Netzwerk Südwest für metabolische Krankheiten

Koordinierende Zentren: Universitäts-Kinderkliniken
Inselspital **Bern** und CHUV **Lausanne** sowie die assoziierte
Kinderkliniken:

- Universitäts-Kinderklinik HUG Genf
- Kinderklinik Sion
- Hôpital Pourtalès, Neuenburg
- Kinderklinik Wildermeth, Biel
- Kinderklinik Fribourg
- Kinderklinik Morges

Liste der CF-Zentren

- CF-Zentrum Kantonsspital Aarau
- CF-Zentrum Universitäts-Kinderspital Basel
- CF-Zentrum Inselspital Bern
- CF-Zentrum Hôpital Universitaire Genève
- CF-Zentrum CHUV Lausanne
- CF-Zentrum Luzerner Kantonsspital
- CF-Zentrum Lugano
- CF-Zentrum KISPI St. Gallen
- CF-Zentrum Universitäts-Kinderklinik Zürich

Endokrinologische Zentren

- Kinderklinik Aarau
- Universitäts-Kinderklinik beider Basel (UKBB)
- Kinderklinik Bellinzona
- Kinderklinik Bern
- Kinderklinik Chur
- Kinderklinik Genf
- Kinderklinik Lausanne
- Kinderklinik Luzern
- Kinderklinik St. Gallen
- Universitäts-Kinderklinik Zürich

Impressum

© pädiatrie schweiz
Beat Steinmann & Matthias R. Baumgartner

1. Auflage 2022

Text Beat Steinmann, Matthias R. Baumgartner

Layout, Druck
und Bindung Mobus AG, Zumsteg Druck, 5070 Frick

Papier Profibulk 135 g/m²

In dieser Chronik wird die historische Entwicklung des Neugeborenen-Screenings in der Schweiz aufgezeichnet, und zwar von der Pilotstudie in Zürich im November 1965 bis zur Etablierung in der ganzen Schweiz 1975 und der Weiterentwicklung bis 2020. Es wird geschildert, in welcher Reihenfolge diverse Untersuchungsparameter eingeführt, teilweise wieder aufgegeben oder durch andere ersetzt wurden, wie sich die Methoden wandelten und die Kosten entwickelten, auch im Vergleich zu denjenigen des Gesundheitswesens. Besprochen werden zudem die unbürokratischen Entscheidungen zum Screening-Angebot durch die selbst ernannte kleine Fachgruppe während der ersten 30 Jahre und die seit 2005 aufwendigen Gesuche für die Gutheissung neuer Parameter durch das Bundesamt für Gesundheit sowie die minutiösen Evaluationsberichte. Und last but not least die eindruckliche Zahl der von 1965 bis 2000 erfassten und rechtzeitig behandelten Kinder.