

Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) Antrag der Patientenvertretung nach
§ 140f SGB V Neugeborenencreening zur Früherfassung der Tyrosinose Typ I mittels
Tandem-Massenspektrometrie nach § 26 SGB V

Inhalt

1. Tyrosinose Typ I – medizinische Relevanz.....	1
2. Natürlicher Verlauf.....	1
3. Diagnostik und Therapie.....	2
4. Prävalenz der Erkrankungen	2
5. Beschreibung der Methode	3
6. Studien.....	3
7. Ablauf des Screenings.....	3
8. Schaden-Nutzen Abwägung.....	5
9. Kosten-Nutzen Bewertung.....	5
10. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings	5
11. Literaturverzeichnis	6

1. Tyrosinose Typ I – medizinische Relevanz

Bei der Tyrosinose Typ I (Tyrosinose; Vermehrung von Tyrosin im Blut) handelt es sich um einen autosomal und rezessiv vererbten Defekt im Abbau der Aminosäure Tyrosin. Ein Enzym im Abbauweg der Aminosäure Tyrosin (Fumarylacetoacetase) ist defekt. Aufgrund dieses Stoffwechseldefektes kommt es zu einer Erhöhung der Konzentrationen von Tyrosin und einigen seiner Stoffwechselabkömmlingen in allen Körperflüssigkeiten und Geweben. Die vor dem Enzymblock aufgestauten Stoffe hemmen verschiedene Enzyme im Körper, wodurch die Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden.

2. Natürlicher Verlauf

Bei der akuten Form der Tyrosinose I (neonatale Form) treten klinische Symptome in den ersten Lebenswochen und Monaten auf. Es kommt zum Leberversagen, meist mit schweren Blutgerinnungsstörungen. Später treten Nierenschäden, seltener auch Störungen der Funktion der Bauchspeicheldrüse und des Herzmuskels auf. Die chronische (infantile) Form

beginnt schleichend mit Wachstumsstillstand und Auftreibung des Bauches. Zu einem späteren Zeitpunkt lassen sich schon schwere Leberveränderungen (Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen) mit Blutgerinnungsstörungen, Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum, sowie Nierenschädigungen mit der Folge von Knochenerweichung (Vitamin D-resistenter Rachitis) nachweisen.

3. Diagnostik und Therapie

Einige beim Fumarylacetoacetase-Mangel (Tyrosinose Typ I) vermehrt anfallenden Substanzen sind toxisch und hemmen verschiedene Stoffwechselwege im Körper. Neben Tyrosin und seinen Abbauprodukten (Fumarylacetoacetat, Succinylacetoacetat, Succinylacetat, Acetyltyrosin, Hydroxy-Phenylbrenztraubensäure, Hydroxy-Phenyllessigsäure) finden sich in allen Körperflüssigkeiten (besonders im Urin) auch die Aminosäuren Methionin und die δ -Aminolaevulinsäure.

Die Therapie der Tyrosinämie I besteht in einer Kombination von medikamentöser und diätetischer Behandlung. Die medikamentöse Behandlung besteht in der sofortigen Gabe von NTBC [2-(2-Nitro-4-Trifluoromethylbenzoyl)-1,3-Cyclohexanedion] (Orfadin®) nach Diagnosestellung. NTBC blockiert den Tyrosin-Abbau auf einer Stufe, bei der dann nur ungiftige Substanzen vermehrt anfallen. Das Überleben kann durch die Gabe von Orfadin signifikant in Kombination mit einer Diät verbessert werden (EMA 2005). Bei Zufuhr normaler Mengen an natürlichem Eiweiß kommt es jedoch infolge dieser angeborenen Störung zur Erhöhung von Tyrosin und in geringerem Ausmaß auch von Phenylalanin im Blut, die meist eine spezielle Diät erforderlich machen. Die lebenslänglich durchzuführende diätetischen Langzeit- bzw. Dauertherapie besteht in der Einschränkung der Zufuhr von Tyrosin und Phenylalanin mit der Nahrung und einer dadurch notwendig werdenden zusätzlichen Gabe aller anderen, vor allem essentiellen Aminosäuren (phenylalanin- und tyrosinfreien Aminosäurengemisches).

4. Prävalenz der Erkrankungen

Die Häufigkeit der Tyrosinämie Typ I wird mit etwa 1:100.000 angegeben (Zytkovicz et al. 2013). Sie gehört zur Gruppe der Orphan Disease.

In Deutschland werden derzeit in mindestens 17 Stoffwechsellzentren etwa 52 Patienten mit Tyrosinose Typ I konservativ behandelt (interne Mitteilung). Eine unbekannte Zahl ist in den Jahren vor Einführung der medikamentösen Therapie verstorben oder leber-transplantiert worden.

5. Beschreibung der Methode

Es wird ein pathologischer Metabolit dieser Stoffwechselstörung mittels der Tandem-Massenspektrometrie erfasst. Dabei wird die Konzentration des Metabolit Succinylaceton im Blut gemessen. Eine zusätzliche Blutabnahme ist nicht erforderlich, da die normalen Screeningkarten in der Regel genügend Material enthalten. Die Massenspektrometrie wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss schon mit Einführung des Neugeborenen-Screening als zuverlässige Methode bewertet. Die Diagnose der Krankheit ist durch das bereits eingeführte Neugeborenen-Screening in den ersten Lebenstagen (optimaler Zeitpunkt 48 bis 72 Stunden) vor Ausprägung der oft dramatisch auftretenden klinischen Symptome möglich.

6. Studien

Es liegen große anglo-amerikanische Studien zur Testgüte der Tandem-Massenspektrometrie des Neugeborenen-Screening auf Tyrosinose Typ 1 vor.

Morrissey et al. 2013 untersuchten die Proben von über 500.000 Neugeborenen im Rahmen des etablierten Neugeborenen-Screenings auf Succinylaceton. Der Test erwies sich als robust und trennscharf. Im Zeitraum von 2 Jahren gab es nur 3 falsch-positive Ergebnisse.

Zytkovicz et al. 2013 untersuchten die Effektivität der Tandem-Massenspektrometrie mittels gepoolter Analysen und kamen zum Ergebnis, dass sie sensitiv sind, Analysenzeiten vermindern und die Effizienz des Screenings steigern.

Sander et al. 2006 untersuchten Blutproben von über 500.000 Neugeborene zur Bestimmung von cutt-off-Werten von Succinylaceton und kamen zum Ergebnis, dass die Methode sicher Neugeborene mit Tyrosinose detektiert.

7. Ablauf des Screenings

Die Tyrosinose Typ I ist bisher keine Zielkrankheit im Rahmen des in Deutschland seit 2002 etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings aus Trockenblut mittels Tandem-Massenspektrometrie.

Das nach den Richtlinien durchzuführende erweiterte Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten und endokrinen Störungen bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden. Neugeborene haben Anspruch auf Teilnahme am erweiterten Neugeborenen-Screening entsprechend der Richtlinie. Die Eltern

Eingang
per E-Mail am 14.05.2014

(Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend aufzuklären. Nach der Aufklärung muss die Einwilligung eingeholt werden.

Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird derzeit auf die nachfolgenden 12 Zielkrankheiten gescreent:

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
11. Glutaracidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerialacidämie (IVA)

Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 1 bis 4 erfolgt mit konventionellen Laboruntersuchungsverfahren. Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 5 bis 12 wird mittels der Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt. Das Screening könnte dann um die Zielkrankheit Tyrosinose Typ 1 erweitert werden, nachweisbar mittels der ohnehin eingesetzten Tandem-Massenspektrometrie.

Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden. Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund sofort eine zweite Laboruntersuchung durchzuführen. Das Verfahren und die Verantwortlichkeiten sind dabei die gleichen wie bei der Erstbefundung. Ergibt auch die zweite Untersuchung einen auffälligen Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und ggf. Therapieeinleitung zu veranlassen. Zwischen der Abnahme der Probe und der Übermittlung eines auffälligen Befundes sollen nicht mehr als 72 Stunden liegen. Dies ist im deutschen Kontext erfolgreich umgesetzt.

8. Schaden-Nutzen Abwägung

Ziel des Screenings ist eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung um das Gesamtüberleben zu verbessern, sowie schwere klinische Symptome (Leber und/oder Niereninsuffizienz sowie hepatozellulären Karzinome) zu vermeiden. Der Test auf Tyrosinose Typ I wäre ein zusätzliches Ergebnis innerhalb des Neugeborenen-Screenings aus Trockenblut mittels Tandem-Massenspektrometrie. Diese geschieht nur mit Einwilligung der Eltern. Kurzfristige psychische Belastungen der Eltern können jedoch nicht in Gänze ausgeschlossen werden. Der Nutzen des Screenings überwiegt aber mögliche Verunsicherungen der Eltern. Notwendig ist auch hier die gute Aufklärung, standardisierte Durchführung und Schulung medizinischen Personals.

9. Kosten-Nutzen Bewertung

Die Gesamtkosten für diese zusätzlich zum laufenden Screening-Programm durchzuführenden Untersuchungen liegen – je nach Umfang der täglich durchlaufenden Analysenserien – pro Analyse zwischen 0,4 und 1,0 Euro. Dies sind lediglich grobe Schätzungen. Detaillierte Aussagen liegen nicht vor.

10. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings

Die Erweiterung des Neugeborenen-Screening um die Zielindikation Tyrosinose Typ 1 ist durch das etablierte Screening unproblematisch umsetzbar. Sämtliche Screeninglabore in Deutschland verfügen über die technischen Voraussetzungen zur Durchführung der Quantifizierung von Succinylaceton im Rahmen des routinemäßigen Neugeborenen-Screening.

Anmerkung:

Es wäre zu überlegen im Zuge der Bewertung eine Expertenbefragung durchzuführen, dies um weitere mögliche Indikationen mit Hilfe dieser Methode für das Neugeborenen-Screening zu identifizieren.

Eingang
per E-Mail am 14.05.2014

11. Literaturverzeichnis

Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M (2011) Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab.* 103:191-192

Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, Schwahn B, Mayatepek E, Trefz FK, Das AM (2006) Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem.* 52:482-48

Zytkovicz TH, Sahai I, Rush A, Odewale A, Johnson D, Fitzgerald E, Britton D, Eaton RB (2013) Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia-I by tandem mass spectrometry using pooled samples: A four-year summary by the New England newborn screening program. *Clinical Biochemistry* 46: 681-684