



“Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union”

Előzmények

- Több mint 40 évvel ezelőtt kezdődött az öröklődő anyagcsere-betegségek újszülöttkori szűrése.
- Tíz évvel ezelőtt az analitika fejlődése lehetővé tette sokkal több betegség szűrését azonos mennyiségű szárított vércseppből.

A pályázat

- Az Európai Unió 2009-ben kezdeményezett egy pályázatot, mely az újszülöttkori szűrésekkel foglalkozik.
- A kezdés időpontja: 2010.január 2.
- A befejezés ideje: 2011.június 31.
- A résztvevők:
 - CNMR-Róma (D. Taruscio)
 - Heidelberg, Gyermekklinika (G. Hoffmann)
 - Hollandia (G.Loeber)
 - VU Medical Centre, Hollandia (M.Cornel)

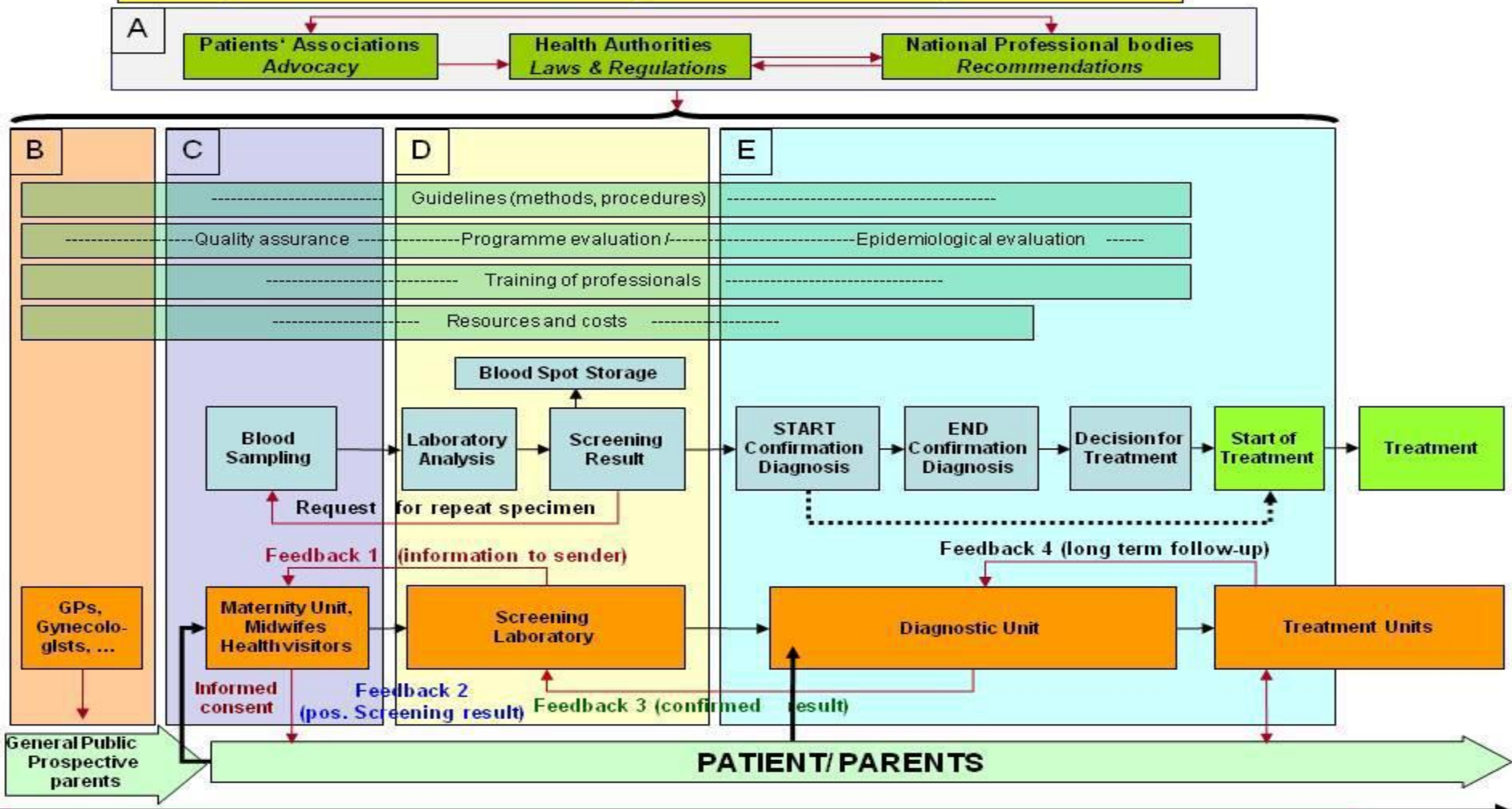
A pályázat célja

- Az újszülöttkori szűrés gyakorlata az EU tagállamokban.
- A döntési mechanizmus megismerése.
- Szakértői csoport létrehozása.

1. lépcső

- Kérdőív.
 - 79 kérdés
 - 5 modulban
- Terület kijelölése.
 - Az EU tagállamok, jelölt országok, EEA/EFTA országok
- Információ forrás.
 - Országok/régiók/laboratóriumok.

NBS process scheme and organization of the questionnaire



Legend: A – Preparation of legal basis and general provisions; B – Information to the public and prospective parents; C- Blood spot sampling and informed consent; D - Laboratory testing and blood spot storage; E – Diagnosis confirmation, diagnosis communication and treatment; → Information flow; ⇄ Sample or patient flow

A kérdőív részei (modulok)

- A modul: a szűrés jogi háttere, monitorozás, ellenőrzés, finanszírozás, társadalmi támogatás.
- B modul: a társadalom tájékoztatása a szűrésről.
- C modul: a szülők tájékoztatása, mintavétel, szállítás.
- D modul: laboratóriumi gyakorlat, módszerek, a minták tárolása.
- E modul: mi történik pozitív eredmény esetén, megerősítő diagnosztikai eljárások, kezelés megkezdése, szülőkkel való kapcsolat, epidemiológiai felmérés.



Résztevő országok

- 27 EU tagállam,
- 5 EU tagállam jelölt,
- 4 potenciális EU tagállam jelölt,
- 4 EFTA ország.

A szűrés jogi háttere

- Az országok 60%-ban **törvény**, rendelet szabályozza a szűrést.
- 18/27 országban van a szűrést **ellenőrző szerv (bizottság)**.
- 21/34 országban változott **a szűrési program politika** az utóbbi 5 évben. Kormány, szülői szervezetek, orvosok, regionális szervezetek, szűrő központok kezdeményezték.
- A szűrést **segítő tényezők** – kedvező saját tapasztalatok, szomszéd ország tapasztalata, meglévő infrastruktúra (MS/MS), ritka betegségek nemzeti terv, politika változása, nemzetközi kapcsolatok.
- Nyomtatott ismertető szülők számára 28/36 országban van. 18/32 országban van a minták tárolásával kapcsolatban írott szabály. Ugyanakkor egy ország sem szabályozza írásban, mit kell tenni a véletlenül felfedezett anyagcsere-betegségben szenvedőkkel.



A laboratóriumok száma országokonként I.

- A szám 1 – 40-ig terjed.
- Lichtensteinnek nincs laboratóriuma.
- Albániában nincs szűrés.
- Törökország, Koszovó nem adott választ.
- Átlag 33500 újszülött/év (2050 – 112 000/év). Gyermekszám/labor
Málta: 2000/1 , Görögország: 112000/1 labor.

A laboratóriumok száma országokként II.

- Spanyolország egészségügye decentralizált, 20 független régió van 20 független laboratóriummal.
- Olaszország még bonyolultabb: minden régióban egy biztosan de lehet több laboratóriumi is, valamennyi külön programmal.
- Egyesült Királyság: Anglia 14 labor, Skócia 1 labor, Wells 1 labor.
-
- Németországban az utóbbi 10 év alatt fokozatosan csökkent a laborok száma.
- Franciaország 22 labor, de a jövőben 10-15 labort terveznek.
-
- Javasolt arány 40000 – 50000/ laboratórium.

A szűrés költségeit

- 26/33 országban az állam vagy a régió,
- 6/33 betegbiztosító (részben),
- 7/33 kórház, egyéb forrás fedezi.

Wilson és Jungner kritériumok (1968, WHO) I.

- A betegség legyen fontos egészségügyi probléma.
- A kórképnek legyen elfogadott kezelése.
- A diagnosztika és kezelés elérhető legyen.
- Legyen felismerhető latens vagy enyhe tünet esetén.
- Legyen megfelelő teszt vagy vizsgálómódszer.

Wilson és Jungner kritériumok (1968, WHO) II.

- A teszt legyen elfogadható az egész társadalom számára.
- A kórkép természetes zajlása legyen kellő mértékben ismert a kórkép latens formájában is.
- Legyen egyértelmű, hogy ki fogja kezelni a beteget.
- Egy beteg szűrésének költsége legyen gazdaságos (beleértve a diagnózist és a kezelést).
- Betegek szűrése folyamatos tevékenység legyen és nem egyszeri eset.

Honlapok - Információ

- 19/35 országban van honlapja a szűrésnek.
- 16/35 országban nincs honlap.
- 7/35 országban nem tájékoztatják a szülőket a szűrésről.
- 13/28 országban szűrés után tájékoztatják a szülőket.
- Egy országban sem tájékoztatják a szülőket az első vagy második trimeszter előtt.
- 12/35 országban két vagy három időpontban tájékoztatják a szülőket.

Szülői beleegyezés

- 17/37 országban nem kérdezik meg a szülőket, nem kérnek beleegyezést mintavétel előtt.
- 20/37 országban megkérdezik a szülőket mintavétel előtt.
- A mintákat változó ideig teszik el Franciaország, Lengyelország 1 év, Svédország, Norvégia, Spanyolország egyes részei 1000 év.
- 24/26 országban a szülőknek joguk van megtagadni a minta raktározását.
- 25/26 országban megtagadhatják, hogy a mintát kutatási célra felhasználhassák.

A mintavétel irányelvei

- 32 országban van irányelv.
- Nincs irányelv Bosznia-Hercegovinában, Olaszországban (valamint Finnországban és Máltán, mert ezekben az országokban kzs vért használnak szűrésre).
- Általában kórházban/magán kórházban veszik le a mintát, nővérek vagy laboratóriumi munkatársak.
- Bizonyos esetekben otthon házi orvos (9 ország) és/vagy védőnő (21 ország)

A mintavétel ideje I.

- Finnország és Málta azonnal születés után, kzs.
- Egyedül Horvátországban 48 órán belül, de 2. mintát vesznek 4. és 7. nappal születés után.
-
- 5 ország javasolja 72 órán belül, de 36 óra után.
- 17 ország 48 és 96 óra között,
- 1 ország 48 és 168 óra között,

A mintavétel ideje II.

- 7 ország 72 és 120 óra között,
- 7 ország 4. és 7. nap között (kb. 96 és 168 óra között).
- 20 országban a vért akkor veszik le, amikor a gyermek elhagyja a kórházat.
- Egyes országokban gazdasági okból a mintavételt összekötik a hallásszűréssel (Hollandia). Mivel a hallás szűrés nem végezhető el 96 órás kor előtt, így a korai mintavétel nem valósítható meg.



A mintavétel és a vizsgálat közötti idő

- Általában 1 és 15 nap közötti. A minta szállításától függ (normál posta vagy gyorsposta).
- 10 országban normál posta.
- 19 országban normál posta és gyorsposta.
- 4 országban csak gyorsposta.
- 5 országban egyéb megoldás – szülők, védőnő.
- Finnország, Málta speciális helyzet (kzs).

Vizsgált betegségek

- Congenitalis hypothyreosis: minden ország szűr.
- PKU: minden ország szűr, kivéve Finnország és Málta. Ha több betegségre szeretnének szűrni, a kzs vér nem lesz megfelelő.
- Kevés ország használja az MS/MS módszert minden lehetséges betegségre (Ausztria, Izland, Olaszország (egy része), Magyarország, Portugália, Spanyolország, Dánia).
- Nagy vita.

PKU – hyperphenilalaninaemia

- 32 országban szűrik, (nincs szűrés: Finnország, Macedonia, Málta, Montenegro).
- 2 program, bakt. Inhib. assay.
- 13 program colorimetria vagy fluorimetria.
- 19 program MS/MS.
- Határérték: 100 és 240 $\mu\text{mol/L}$ között.
- Prevalencia: 1:2000 (Olaszország-regió) - 1: 28000 (Románia). A közölt átlag 1:9700 és a számított átlag: 1:8300.

Congenitális hypothyreosis (primer)

- 36 országban szűrik, (nincs kivétel).
- Általában primer marker TSH, időnként thyroxin (T4) say.
- Hollandia fordítva, primer marker (T4), Így diagnosztizálható a szekunder hypothyreosis.
- 26 ország TSH RIA, (auto)delfia módszer. 4 ELISA, 6 ország egyéb módszer.
- Határérték (nagy különbségek): 6 és 35 mIU/L között. Olaszországban és Romániában 2 határérték. Sok ismétlés.
- Prevalencia: 1:114 (Szerbia) - 1: 28000 (Románia). A közölt átlag 1:2300 és a számított átlag: 1:1600.

Congenitális adrenalis hyperplasia

- 15 országban szűrik. Tekintettel a rövid, tünetmentes, születés utáni periódusra, olyan gyorsan kell elvégezni a szűrést, amilyen gyorsan lehet.
- Marker 17-hydroxyprogestront (17-OHP) .
- 13 ország 17-OHP RIA, (auto)delfia módszer.2 ELISA módszer.
- Határérték: 15 és 60 mIU/L között. A 17-OHP érték gesztációs idő függvénye.
- Prevalencia: 1:1000 (Ausztria) - 1: 30000 (Olaszország egyik régiója). A közölt átlag 1:11000 és a számított átlag: 1:9200.

Mucoviscidosis

- 8 országban szűrik.
- Marker: immunoreactiv trypsinogen (IRT). 2. lépés mutáció analízis (36 mutáció). Újabban pancreatis-associated protein (PAP).
- 6 ország IRT RIA, (auto)delfia módszer. 2 ELISA módszer.
- Határérték: 50 és 100 mg/L között.
- Prevalencia: 1:150 - 1:13025 (Olaszország régiói). A közölt átlag 1:3000 és a számított átlag: 1:1550.

Biotinidáz hiány

- 10 országban szűrik.
- Marker: enzim aktivitás. A szűrt esetek nagy része parciális enzimaktivitásban szenved. Nem ismert, hogy mekkora reziduális enzimaktivitás alatt kell kezelni. Követés fontos!
- Határérték: 2,7 és 50 % között.
- Prevalencia: 1:1800 (Ausztria) - 1:111000 (Svédország). A közölt átlag 1:46000 és a számított átlag: 1:15600.

Galactosemia

- 11 országban szűrik. Tekintettel a rövid, tünetmentes, születés utáni periódusra, olyan gyorsan kell elvégezni a szűrést, amilyen gyorsan lehet.
- Marker: galactose (TGAL), enzim aktivitás (GALT).
- TGAL kolorimetria, GALT kolorimetria.
- Határérték: nem egységes.
- Prevalencia: 1:550 (Ausztria) - 1:115000 (Svédország). A közölt átlag 1:19500 és a számított átlag: 1:6500.

MCAD

- 14 országban szűrik.
- Marker: octanoylcarnitine (C8), helyenként decanoylcarnitinnel (C10) kombinálva.
- MS/MS módszer.
- Határérték: 0.35 és 0.5 $\mu\text{mol/L}$, további marker: C8/C10.
- Prevalencia: 1:6200 (Portugália) - 1:28000 (Csehország). A közölt átlag 1:10000 és a számított átlag: 1:10000.

COOKING...



... LIKE A BRIT AVAILABLE...

THE PERFECT EUROPEAN

SHOULD



BE ...

DRIVING...



... LIKE THE FRENCH



... AS A BELGIAN



TALKATIVE... AS A FINN



HUMOROUS... AS A GERMAN



TECHNICAL...

... AS A PORTUGUESE



FLEXIBLE... AS A SWEDE



FAMOUS...

... AS A LUXEMBOURGER



PATIENT...

... AS AN AUSTRIAN



CONTROLLED...

... AS AN ITALIAN



SOBER...

... AS THE IRISH



HUMBLE...

... AS A SPANIARD



GENEROUS...

... AS A DUTCHMAN



ORGANISED...

... AS A GREEK



DISCREET...

... AS A DANE



HERE'S THE VOLCANO FISH

SANTA LIVES HERE

GAS FISH COLD

1000 LAKES GO ABROAD TO DRINK

VODKA GAS(PROM) COLD DRINK EVERYTHING WHICH CONTAINS ALCOHOL OR SEEMS SO COMMUNIST KINGDOM

EUROPE?

POLITICAL CORRECTNESS NOBEL PRIZE NATURAL BLONDS

BRITISH COLONY

WHISKEY

COWS

CATHOLICS AND PROTESTANTS DON'T LIKE EACH OTHER PUBS

TERRIBLE FOOD UGLY GIRLS INVENTED SOCCER AND TULIPS HOOLIGANS

LEGAL WEED

GOOD MACHINES UGLY GIRLS BEER WEAR SOCKS AND SANDAL

VERY CATHOLICS COMPLAINERS

LAST EUROPEAN DICTATORSHIP

CHERNOBYL

OIL HORSES

EU WISE-ASS HQ EUROPEAN NR1 DRINKERS

GAS STEALERS ALMOST RUSSIANS WHO DISLIKE RUSSIANS SOURCE OF WHORES

BEER ATHEISTS

NEONAZIS BEER

GOOD WINES BEAUTIFUL THINGS PRETEND NOT SPEAKING ENGLISH HATE WATER

COCHOLATE WATCHES FUNNY BANKS

SKIING

REBELS FATTY FOOD

SUPERSTITIONS ARE OFFICIAL DON'T BELIVE IN EVOLUTION DRACULA

CHEAP SEASIDE

MUSLIMS

MASS MURDERERS

CORRUPTS HATE DONER EATERS

CURRENT BAD GUY OF USA

FIGO

SOCCER KINGS BULL KILLERS VACATION

PARTYLAND

PIZZA POPE VACATION WOMEN ARE CATHOLICS MEN ARE SOCCER FANS

GYROS VACATION CRICKETS

WANNABE EUROPEANS DONER KEBAB NO YOUTUBE

USA COLONY

MAFIA

VACATION

SAND. CAMELS. SEASHORE. FUTURE EUROPEANS

Összefoglalás

- Magyarország Európában az elsők között terjesztette ki az újszülöttkori szűrőprogramot 26 betegségre.
- A kiterjesztés jelentősen megnövelte a hazai diagnosztikus kapacitást.
- A magyarországi adatok megfelelnek az európai átlagnak.
- Javasolt:
 - országos regiszter létrehozása,
 - a meglévő protokollok megjelentetése,
 - a szülők tájékoztatásának javítása,
 - a diagnosztikus lehetőségek fejlesztése.