

**16 Convegno APeC
Associazione di Pediatria di Comunità
Ferrara 22 ottobre 2011**

GLI SCREENING NEONATALI PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

Alberto Burlina

U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie

Dipartimento Salute della Donna e del Bambino

Azienda Ospedale – Università di Padova

LO SCREENING DELLE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE IL PERCHÈ DI UN SUCCESSO

- Esempio di intervento di medicina personalizzata
- Difetti metabolici si sono trasformati da malattie rare (pochi) ad un problema di salute pubblica (tanti)
- La diagnosi precoce (screening neonatale) permette un trattamento specifico con prognosi a lungo termine favorevole

Dal 2001 al 2006 le cause di ricovero per malattie metaboliche ereditarie in epoca neonatale sono passate da 1,2 a 3,8% (5° causa di ricovero)

Dr. B. Misselwitz (Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn): Vortrag auf der DGKJ Jahrestagung, Mannheim, 5 September 2009

Il trattamento nelle Malattie Metaboliche Ereditarie

	1983	1993	2008
• Trattabili	8%	8%	20%
• Beneficio parziale	61%	72%	63%
• Nessun beneficio	31%	20%	17%

Hayes et al. Am J Med Genet 1985

Treacy et al. Am J Hum Genet 1995

Champeau et al. Mol Genet Metab 2008

Screening Neonatale

Diagnosi certa e precoce in epoca neonatale di malattie metaboliche trattabili

WHO Criteria

Requisiti delle malattie incluse nello screening neonatale

- prevalenza
- asintomatica dopo la nascita
- disabilità severa se non trattata
- terapia effettiva disponibile
- test semplice (gocce di sangue) con alta sensibilità e specificità

SCREENING NEONATALE TRADIZIONALE

“1963: A simple phenylalanine method for detecting PKU (*Guthrie*)”

- **Una malattia**
- **Un test**
- **Un metabolita**
- **Cut-off**

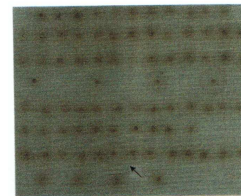
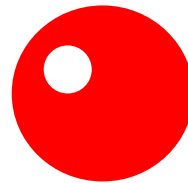
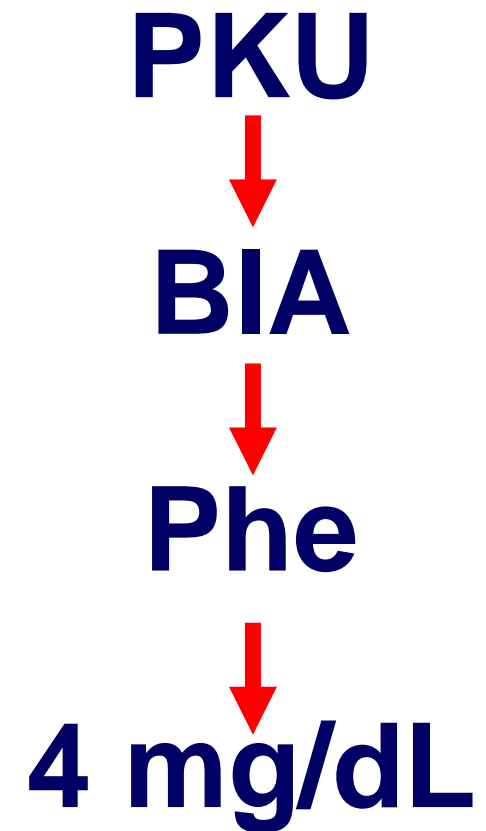


FIGURE 2-5. The Bacterial Inhibition Assay (BIA) Agar plate of a microbiological inhibition assay. The figure represents an example for adoption of the aboriginal “Guthrie test” for galactose measurement (“Paigen Test”). Control discs to which known increasing quantities of galactose were added are seen in the middle of the plate. In the lower part a positive screening sample can be found (arrow).



SCREENING NEONATALE ESTESO

- Molte malattie

- un test ●

- Molti metaboliti

- ampio cut-off

(MME)_n



MS/MS



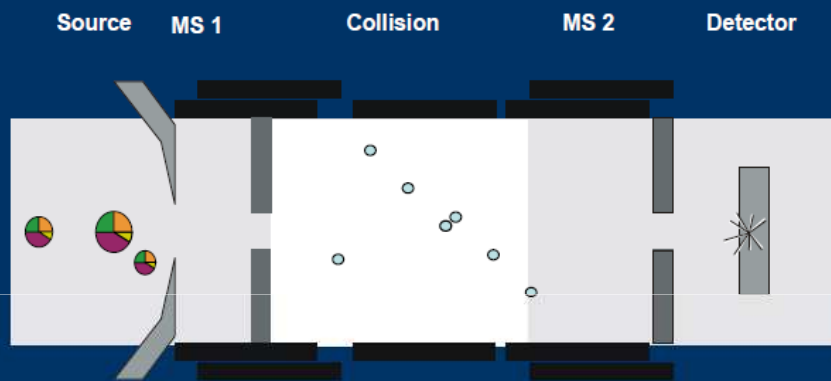
(AA,AC)_n



0.1-1,000 μM



Elektrospray Ionisation Tandem Mass Spectrometry



Screened Babies
in Heidelberg:
> 1,250,000

Acylcarnitines

Amino acids

> 40 Metabolites in 2 minutes





Results of Metabolic Screening

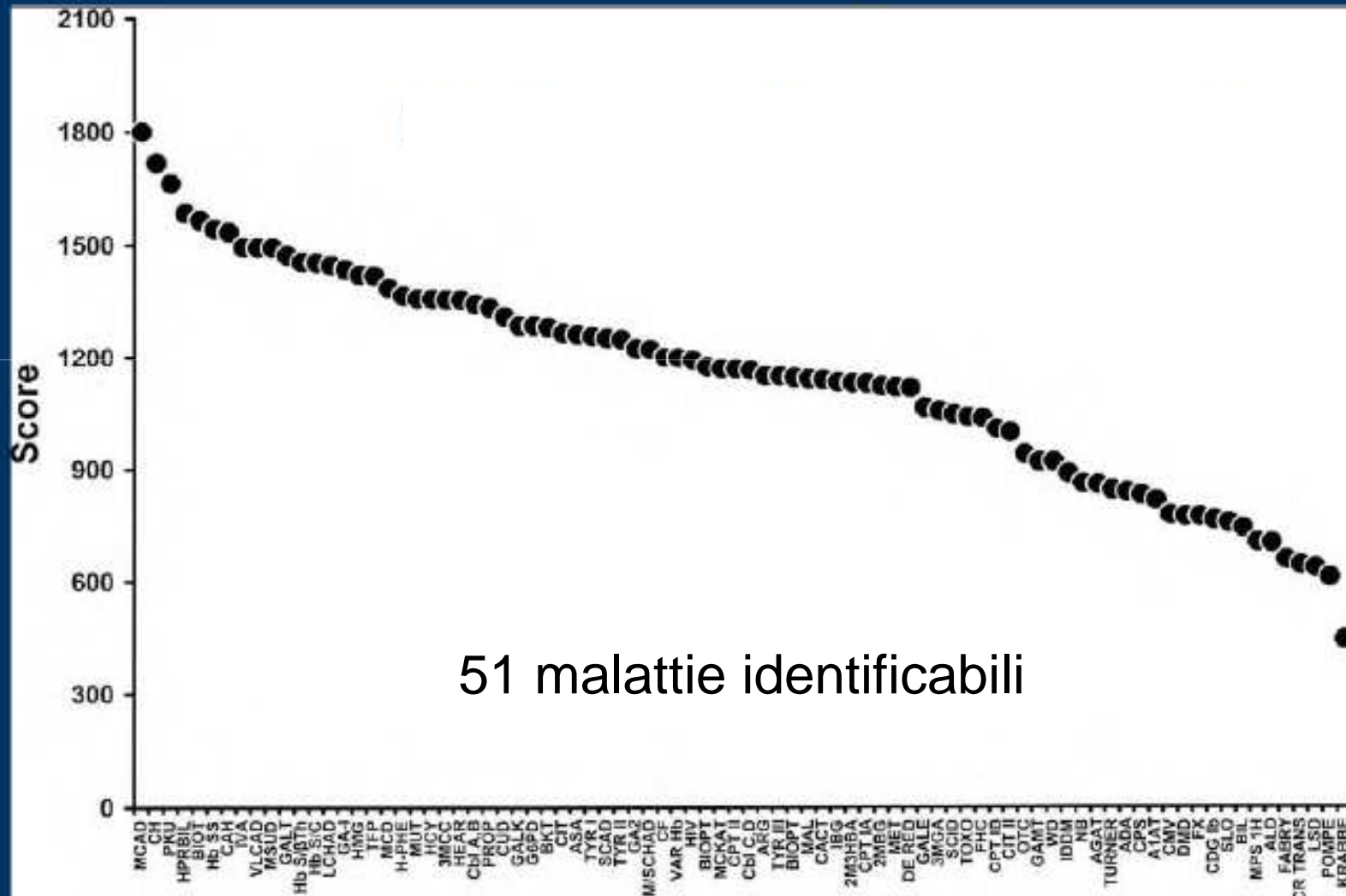
Conventional Newborn-Screening Heidelberg 1969 - 1999				Conventional + MSMS Newborn-Screening Heidelberg 1999 – Sept. 2007 (Screened newborns 950,000)		
Disorder	Screened newborns	Frequency		Disorder	Frequency	
	n	n	Prevalence		n	Prevalence
Phenylketonuria (PKU)	1,856,000	162	1:11,500	Aminoacidemias (8 diseases incl. PKU)	175	1:5,429
Galaktosemia	1,731,000	40	1:43,000	Fatty Acid Oxidation Def. (8 diseases))	104	1:9,135
Biotinidase Deficiency	862,000	10	1:86,000	Organoacidurias, Galactosemia (11 Diseases incl. Biotinidase deficiency)	82	1:11,585
Total (3 disorders)		212	1: 8,200	Total (27 disorders)	361	1:2,632



Established MS/MS Experiments



ACMG Screening Panel



Raccomandazioni del ACMG Expert Group

Obbligatorio

- screening per le principali malattie metaboliche ereditarie
- diagnosticare tutte la malattie secondarie compreso l'identificazione definitiva dello stato di portatore



European Countries and MS-MS screening

Country	Number of disorders
Austria	18
Germany	10
Switzerland	PKU, MCAD
Italy	PKU only, regional programs
Portugal	11
Netherlands	12
Poland, Spain, Turkey and others	Pilot studies (multiple disorders)
France and others	not planned
Denmark	19
UK/Ireland	PKU, MCAD
Belgium	17
Liechtenstein	17

Bodamer, Hoffmann, Lindner. J Inherit Metab Dis, 2007; 30: 439-444

Lo Screening Neonatale oggi in Italia : un esempio di caos

- ✓ Legge di screening solo Regionali
- ✓ Pressioni eccessive

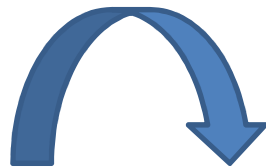
Genitori/Mass media

Politici

S.S.N.

Esperti

Business



Diversità estrema



Neonatal Screening for Treatable and Untreatable Disorders: Prospective Parents' Opinions

Anne Marie Catharina Plass, Carla Geertruida van El, Toine Pieters and Martina Cornelia Cornel

Pediatrics 2010;125:e99-e106; originally published online Dec 21, 2009;

TABLE 1 Information Presented to the Respondents

Category I: treatable disorders

An example of a treatable disorder is the hereditary metabolic disorder PKU (phenylketonuria). This disorder can cause serious brain damage, but early treatment (ie, diet) can prevent this. Children affected with PKU are therefore able to live healthy. At present, all disorders included in the neonatal screening program are comparable to PKU.

Category II: less treatable disorders

An example of a less treatable disorder is cystic fibrosis (CF). CF is an inherited disorder that causes obstruction in the lungs and other organs, which leads to infections. CF cannot be cured, but early treatment can mitigate the disease. Timely intervention results in reduced symptoms and improved life expectancy. In the Netherlands, newborns are not screened for CF.^a

Category III: untreatable disorders

An example of an untreatable disorder is Duchenne muscular dystrophy (DMD). DMD is a genetic disorder causing a progressive loss of muscle function. Most affected children are confined to a wheelchair and will die by the time they reach maturity. DMD cannot be treated. In the Netherlands, newborns are not screened for this disease.

TABLE 2 Arguments Presented to the Respondents in the Questionnaire Combined With the Mean Scores on Extent of Agreement (Disagree-Agree) With These Arguments

Parameter	Newborns Should be Tested on ...		
	Category I: Treatable Disorders, Mean (SD)	Category II: Less Treatable Disorders, Mean (SD)	Category III: Untreatable Disorders, Mean (SD)
Arguments in favor			
Because the disease can be prevented or cured through early diagnosis	4.5 (1.2)	NA	NA
Because, through early diagnosis, the symptoms of the disease can be cured or delayed	4.7 (1.0)	NA	NA
To fight the symptoms of the disease as soon as possible	NA	4.4 (1.1)	NA
Because, through early diagnosis, the child will live longer	NA	4.4 (1.0)	3.5 (1.4)
To enable parents to adjust their future expectations to their child's condition	4.1 (1.2)	3.9 (1.2)	3.6 (1.2)
To prevent a long diagnostic quest ^a	4.7 (0.8)	4.5 (0.9)	4.4 (1.1)
To inform parents in time about the reproductive choices they have, because a future child in the same family might be affected as well	4.3 (1.1)	4.2 (1.1)	4.2 (1.2)
Arguments against			
Because the disease cannot be prevented or cured	NA	2.1 (1.3)	2.5 (1.4)
Because parents of an affected child would be worried before the disease has come to expression	2.3 (1.3)	2.5 (1.3)	2.7 (1.4)
Because the parents of an affected child would be afraid to get too strongly attached to their child	1.4 (0.9)	1.6 (1.0)	1.7 (1.1)
Because a lot of parents would be worried, whereas only a few children will be affected	2.0 (1.2)	2.2 (1.2)	2.4 (1.3)
Because this is way too expensive ^b	1.3 (0.7)	1.4 (0.9)	1.5 (1.0)
Because you have to take life the way it is	1.8 (1.1)	2.0 (1.2)	2.0 (1.2)

Sanità news MALATTIE RARE

Organo d'informazione sulle malattie rare

“Insieme
per non essere rari”

MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE, LO SCREENING NEONATALE: I TANTI VOLTI D'ITALIA

19 October 2011

“Fare un quadro della situazione esatto al cento per cento non è facile, ci teniamo sempre aggiornati ma questo è un ambito in cui a decidere sono le singole regioni che possono avere una politica chiara, o affidarsi a progetti che si interrompono, magari qualche piccola novità degli ultimi giorni può essere sfuggita ma nel quadro globale cambia ben poco. In sostanza c'è la Toscana che è l'unica Regione ad aver fatto un legge in materia di screening e ad eseguire su tutti i nuovi nati l'esame per ben 47 malattie metaboliche rare, e gli stessi esami li esegue anche per l'Umbria. Poi un ottimo programma c'è anche in Liguria, anche lì con una copertura di tutti i nuovi nati. Per il resto c'è la disomogeneità più ampia”. A dirlo è **Manuela Pedron, vicepresidente di Aismme, Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie, che, insieme all'Osservatorio Malattie Rare, ha ricostruito la** situazione Regione per Regione. Questa ricostruzione è aggiornata al giugno scorso e nel frattempo potrebbero essere intercorse delle piccole variazioni 'ma di certo - afferma la vicepresidente - nessuna grande novità, ne saremmo altrimenti informati. In Italia, per quanto riguarda l'applicazione dello screening neonatale, quello che domina e' la diffomita'. Nascere in una regione piuttosto che in un'altra, o a volte semplicemente in una città' o in un'altra, puo' fare la stessa differenza che passa tra la vita e la morte, o comunque quella che passa tra una vita con un salute abbastanza buona e una vita con una disabilita' grave”.

[Indietro]



NEWS
CENTRI DI RICERCA



NEWS
ASSOCIAZIONI
DEI PAZIENTI



Ricevi GRATUITAMENTE
SANITÀ NEWS speciale
MALATTIE RARE

Sanità news
MALATTIE RARE

ULTIMA USCITA

Arretrati



SANITÀ NEWS

Servizio di screening metabolico neonatale BiotechSol



Servizio di screening metabolico neonatale

Istruzioni per attivare il servizio di screening

Costi e pagamenti

Incontra BiotechSol

Lo screening metabolico neonatale è un esame che viene eseguito su poche gocce di sangue prelevate al bambino dopo 48 ore dalla nascita e che permette di identificare precocemente eventuali malfunzionamenti metabolici che possono sviluppare patologie o compromettere il normale sviluppo del bambino.



Ti aiutiamo
a costruire
il suo futuro

Il servizio di Screening metabolico neonatale BiotechSol offre:

- gli esami di screening su oltre 50 patologie connesse a disfunzioni metaboliche
- l'invio gratuito, direttamente a casa, del materiale necessario al prelievo
- la disponibilità e il supporto tecnico di una rete di dipendenti dislocati in 40 sedi su tutto il territorio italiano
- uno staff scientifico a disposizione dei clienti per rispondere a domande tecniche e scientifiche
- la possibilità di ripetere gratuitamente gli esami nel caso il prelievo non risultasse idoneo o nel caso di esiti positivi
- la disponibilità a fornire indicazioni sui centri specializzati italiani a cui rivolgersi in caso di esiti positivi.

Avvisi importanti:

1. Gli esami di screening non sono, per definizione, esami diagnostici: un esito positivo suggerisce un'ulteriore indagine ma non significa che il bambino è malato.
2. Esiste, per questo tipo di analisi, la possibilità che vi siano falsi positivi.

BiotechSol

20900 Monza, via Borgazzi 27
tel 039 2396 274
fax 039 2396 472

Contattaci 800 58 90 57

Contatti diretti

Informazioni 039 2396 468
informazioni@biotechsol.com

Assistenza clienti 039 2396 469
clienti@biotechsol.com

Segreteria eventi 039 2396 467
eventi@biotechsol.com

Costi

Il servizio di Screening metabolico neonatale BiotechSol costa **300 euro (iva inclusa)**, e comprende:

- gli esami di screening su oltre 50 patologie
- l'invio di tutto il materiale necessario al prelievo
- il trasporto del campione al laboratorio statunitense
- la possibilità di ripetere gratuitamente gli esami nel caso il campione non risultasse idoneo alle indagini o in caso di esiti positivi.

Pagamento
online
con carta
di credito

I genitori pagheranno il corrispettivo del servizio alla firma del contratto, mediante RID o carta di credito.

Screening neonatale



Programma di screening neonatale



Un programma di screening deve essere adattato al background etnico e genetico, alle tradizioni, alle caratteristiche sociali, al sistema sanitario e allo stato economico di un paese

M Lindner, G Abdoh, J Fang-Hoffman, N Shabeck, M Al Sayrafi, et al.

J Inherit Metab Dis, 2007: 30, 522-9

Quali criteri non possiamo ignorare

La malattia deve essere un **importante** problema sanitario
(W & J)

Importanza = Severità x Incidenza

- a) *La malattia delle urine a sciroppo d'acero è rara come "hen's teeth"*
- b) *Se la diagnosi è "facile" (MS/MS), la rarità è irrilevante (elevata capacità analitica dello screening)*

PROBLEMI ANALITICI

Screening in MS/MS permette una elevata
potenzialità diagnostica

ma richiede

grande sforzo di standardizzazione e controllo di
qualità e alta professionalità (falsi positivi, falsi
negativi, cut-off, PPV)

Rapporto Costo-Efficacia

- Senza lo screening:
€ 13,47 per ogni neonato
- Con lo screening:
€ 25,00 per ogni neonato
- Rapporto incrementale costo-efficacia:
€1.653 per ogni anno di vita

(Hoffmann. EC,2011)



EU Tender

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

Newborn screening in Europe Expert Opinion document

Authors:

Martina Cornel¹, Tessel Rigter¹, Stephanie Weinreich¹, Peter Burgard², Georg F. Hoffmann², Martin Lindner², J. Gerard Loeber³, Kathrin Rupp², Domenica Taruscio⁴, Luciano Vittozzi⁴

¹ VU University Medical Centre - Amsterdam (NL)

² Department of Paediatrics, University of Heidelberg (DE)

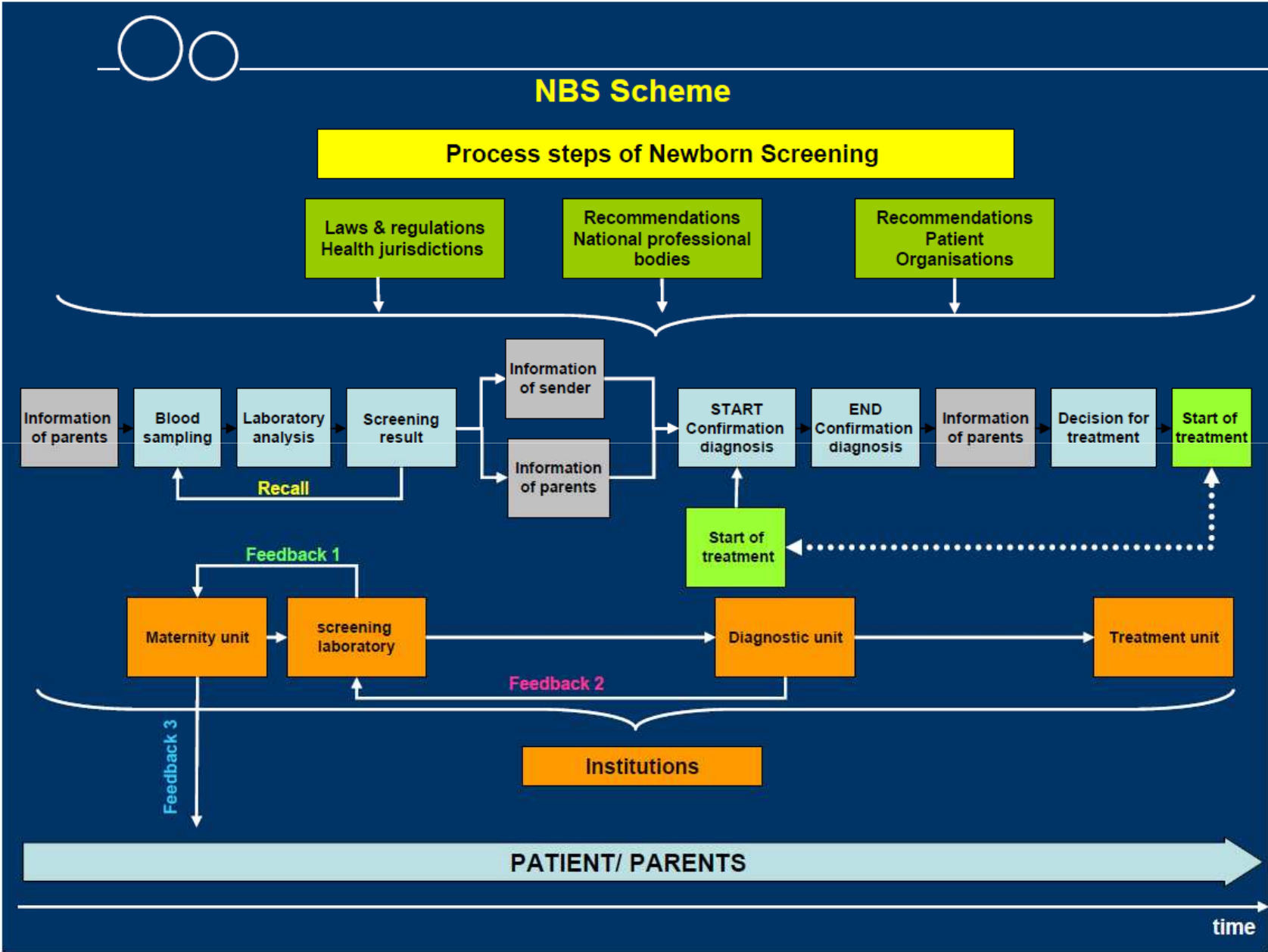
³ RIVM - Bilthoven (NL)

⁴ National Centre for Rare Diseases - Rome (IT)

The opinions expressed in this document are those of the Contractor only and do not represent the official position of the Executive Agency for Health and Consumers.

This work is funded by the European Union with a grant of Euro 399755
(Contract number 2009 62 06 of the Executive Agency for Health and Consumers)

NEWBORN SCREENING PROGRAM : EXPERT OPINION DOCUMENT 2011



Programma di screening neonatale

- 1) *informazioni ai punti nascita,*
- 2) *informazione ai genitori*
- 3) *raccolta consenso informato*
- 4) *raccolta del campione*
- 5) *procedure di laboratorio*
- 6) *conservazione del campione*
- 7) *comunicazione dello screening positivo*
- 8) *conferma della diagnosi ed inizio trattamento*
- 9) *assicurazione di qualità dei risultati*
- 10) *valutazione del programma di screening*
- 11) *valutazione epidemiologica.*

Problemi

- Dati su costo/beneficio
- Forme mild di molte malattie : quando e come trattare
- Malattie ad insorgenza precoce
- Malattie senza trattamento
- Identificazioni di “non malattie” o quadri non ben definibili
- Riconoscimento delle malattia nella madre natraverso lo screening del neonato
- Bisogno di linee guide per test confirmatori, per i risultati positivi allo screening, per il trattamento e follow-up
- La comunicazione
- Bisogno di dati a lungo termine

Conclusioni

1. Molte variabili
 - a. per quanto riguarda la regolamentazione e la pratiche dello screening neonatale tra Nazioni Europei
 - b. nella scelta delle diverse malattie screenate
 - c. Nella scelta dell'approccio di screening
2. Necessità di Linee guide Italiane (forma più frequente di regolamentazione)
3. Ampia varietà 'tutto o niente' in Italia
4. Essere dotati di "centri specializzati" per diagnosi definitiva e il trattamento
5. Poca o assente formazione professionale