

Der Schweißtest als potentieller Fallstrick des Neugeborenen-Screenings

Julia Hentschel¹, Ines Adams², Jutta Hammermann³, Ulrike Issa⁴, Gerhild Lohse⁵, Jochen G. Mainz⁶, Jochen Meister⁷, Freerk Prenzel¹⁰, Dana Spittel⁸, Karin Thoss⁹, Constance Henn¹⁰

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig; ² Mukoviszidose-Ambulanz, Universitätskinderklinik, Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg; ³ Mukoviszidose-Centrum "Christiane Herzog", Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden; ⁴ Mukoviszidose-Zentrum/Klinik u. Poliklinik für Kinderkardiologie, Univ.-Klinikum Halle/S., Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/S.; ⁵ Kinderzentrum am Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau gGmbH, Karl-Keil-Str. 35, 08060 Zwickau; ⁶ Mukoviszidosezentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Am Klinikum 1, 07747 Jena; ⁷ Mukoviszidose-Ambulanz, HELIOS-Klinikum Aue, Gartenstraße 6, 08280 Aue; ⁸ Mukoviszidose-Ambulanz, HELIOS-Klinikum Erfurt, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt; ⁹ Mukoviszidose-Ambulanz, Kreiskrankenhaus Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Wichmannstr. 12, 07973 Greiz; ¹⁰ Kinderpneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Liebigstrasse 20a, 04103 Leipzig

Hintergrund

Die Einführung des deutschlandweiten Neugeborenen (NG)-Screenings auf Mukoviszidose im September 2016 stellt einen wichtigen Meilenstein für die Diagnostik und Therapie dar. Kinder, welche in dem dreistufigen Screeningprotokoll aus IRT-PAP-DNA (+IRT Failsafe) ein auffälliges Ergebnis zeigen, sollten zeitnah in einem zertifizierten CF-Zentrum zu einem Schweißtest nach Pilocarpin-Iontophorese vorgestellt werden. Die Chloridbestimmung aus dem Schweiß ist bei Neugeborenen aufgrund der häufig geringen Schweißmenge eine echte Herausforderung. Auch die technische Umsetzung der eigentlichen Messung ist nicht trivial. Oft übernehmen Schwestern oder ÄrztInnen diese Aufgabe, sind aber selten richtig geschult im Umgang mit Messinstrument und Pipette. Eine flächendeckende Qualitätssicherung für den Schweißtest gibt es in Deutschland derzeit nicht.

Methoden

Die mitteldeutschen CF-Ambulanzen Aue, Dresden, Erfurt, Halle/S., Jena, Leipzig, Magdeburg und Zwickau haben zur Evaluation der Qualität des Schweißtests einen Pilotingversuch mit je 3 Proben einer unbekanntem Natriumchloridlösung mit ihrem Routinesetting untersucht. (Soll Probe 1: 95 mmol/l, Soll Probe 2: 63 mmol/l, Soll Probe 3: 26 mmol/l). Um die Streuung zu bestimmen, wurden technische Triplikate gemessen. Nach einer ersten Auswertung, Simulation von Pipettierfehlern und Optimierungsvorschlägen wurden erneut 3 Proben untersucht (Soll Probe 1: 100 mmol/l, Soll Probe 2: 60 mmol/l, Soll Probe 3: 30 mmol/l). Zusätzlich zu den Messergebnissen wurde abgefragt: Art des Messgeräts, Baujahr, letzte Prüfung, verwendete Kits und Sensitivitätsgrenzen.

Ergebnisse

1. Versuchsreihe

Es zeigte sich, dass die Messwerte zwar im Mittel den zu erwartenden entsprachen (Soll Probe 1: 95 mmol/l; Ist 98 mmol/l, Soll Probe 2: 63 mmol/l; Ist 68 mmol/l, Soll Probe 3: 26 mmol/l; Ist 27 mmol/l), jedoch bei einzelnen Messpunkten deutliche Abweichungen vom Soll von bis -5 bis +19,7 mmol ermittelt wurden. Weiterhin wurde eine recht große Streubreite in der Dreifachbestimmung beobachtet (STABW 0-20 mmol/l), s. Abb. 1 und 2.

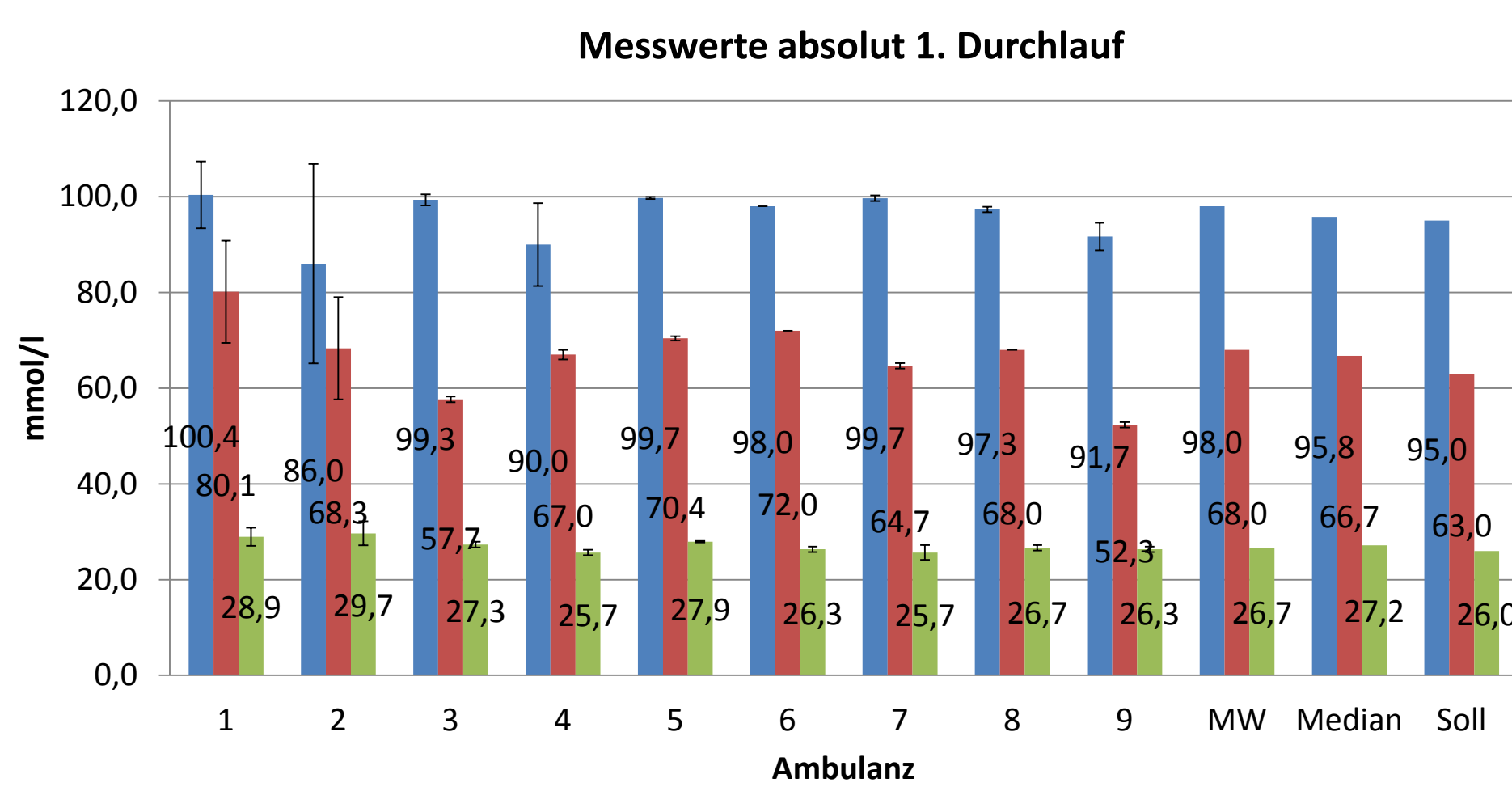


Abb. 1: Messwerte für die 3 Proben, Mittelwerte und Standardabweichung. Ambulanzen 1-9, MW = Mittelwert aller gemessenen Werte, Median und Soll

2. Versuchsreihe

Nach Rückmeldung der potentiellen Fehlerquellen wurden erneut 3 Proben an die Teilnehmer versandt. Die Sollwerte wurden im Mittel besser erreicht als beim Erstversuch (Soll Probe 1: 100 mmol/l; Ist 98 mmol/l, Soll Probe 2: 60 mmol/l; Ist 60 mmol/l, Soll Probe 3: 30 mmol/l; Ist 30,3 mmol/l). Erfreulicherweise reduzierte sich auch die maximale STABW auf 9,2. Die Anzahl der Abweichungen vom Soll konnte von 14 auf 6 verringert werden s. Abb. 4 und 5. In Abb. 6 ist das detaillierte vergleichende Ergebnis je Probe und Labor dargestellt. Am niedrigsten sind die Abweichungen bei den Proben mit niedrigem und hohem NaCl-Gehalt, während die Proben um den Wert 60 mmol/l stärker streuten.

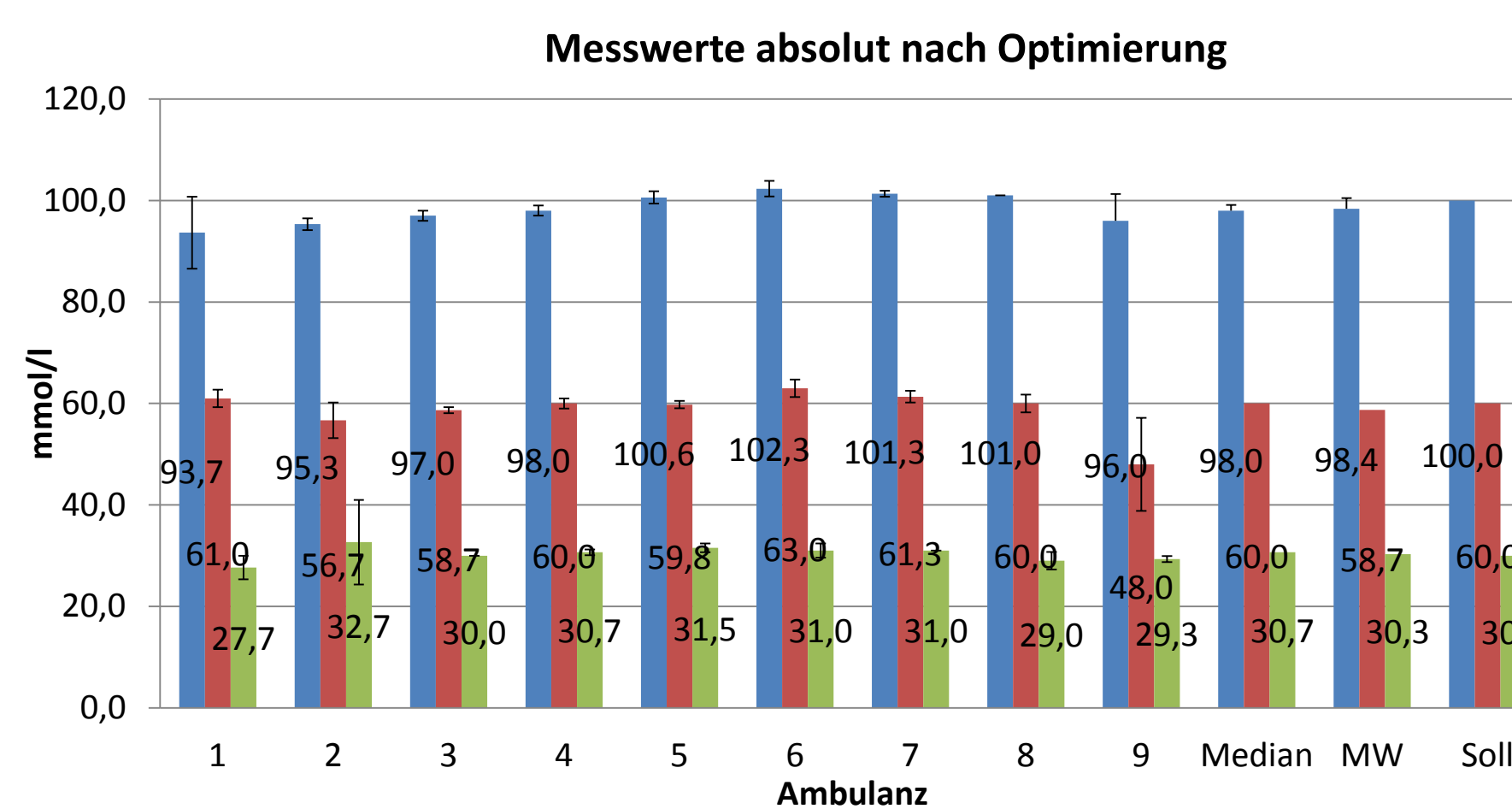


Abb. 4: Messwerte für die 3 Proben, Mittelwerte und Standardabweichung. Ambulanzen 1-9, MW = Mittelwert aller gemessenen Werte, Median und Soll

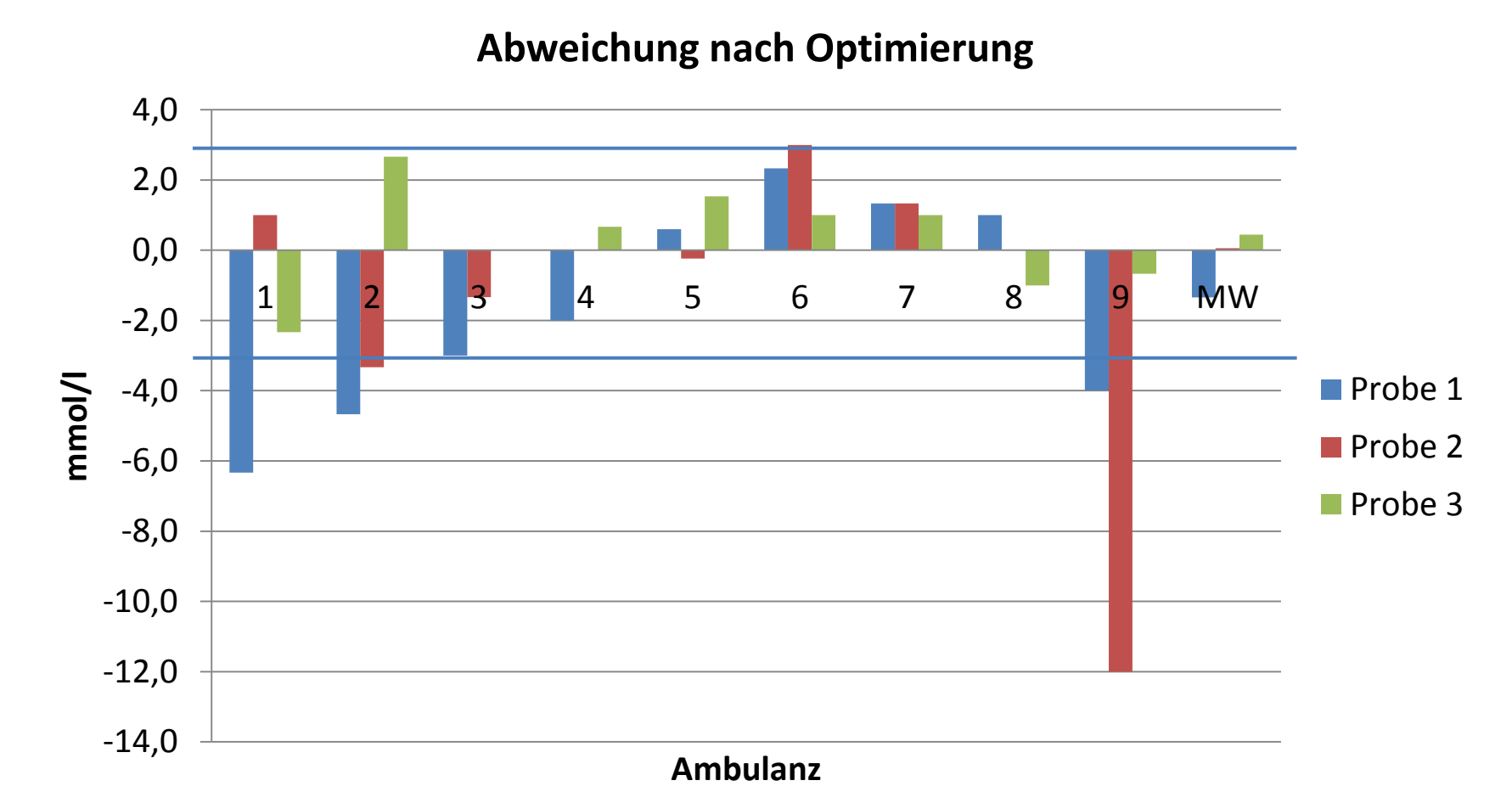


Abb. 5: Absolute Abweichung pro Probe vom Soll nach Optimierung, blaue Linie = Sensitivität 3 mmol/l

Abweichung 1. Durchlauf

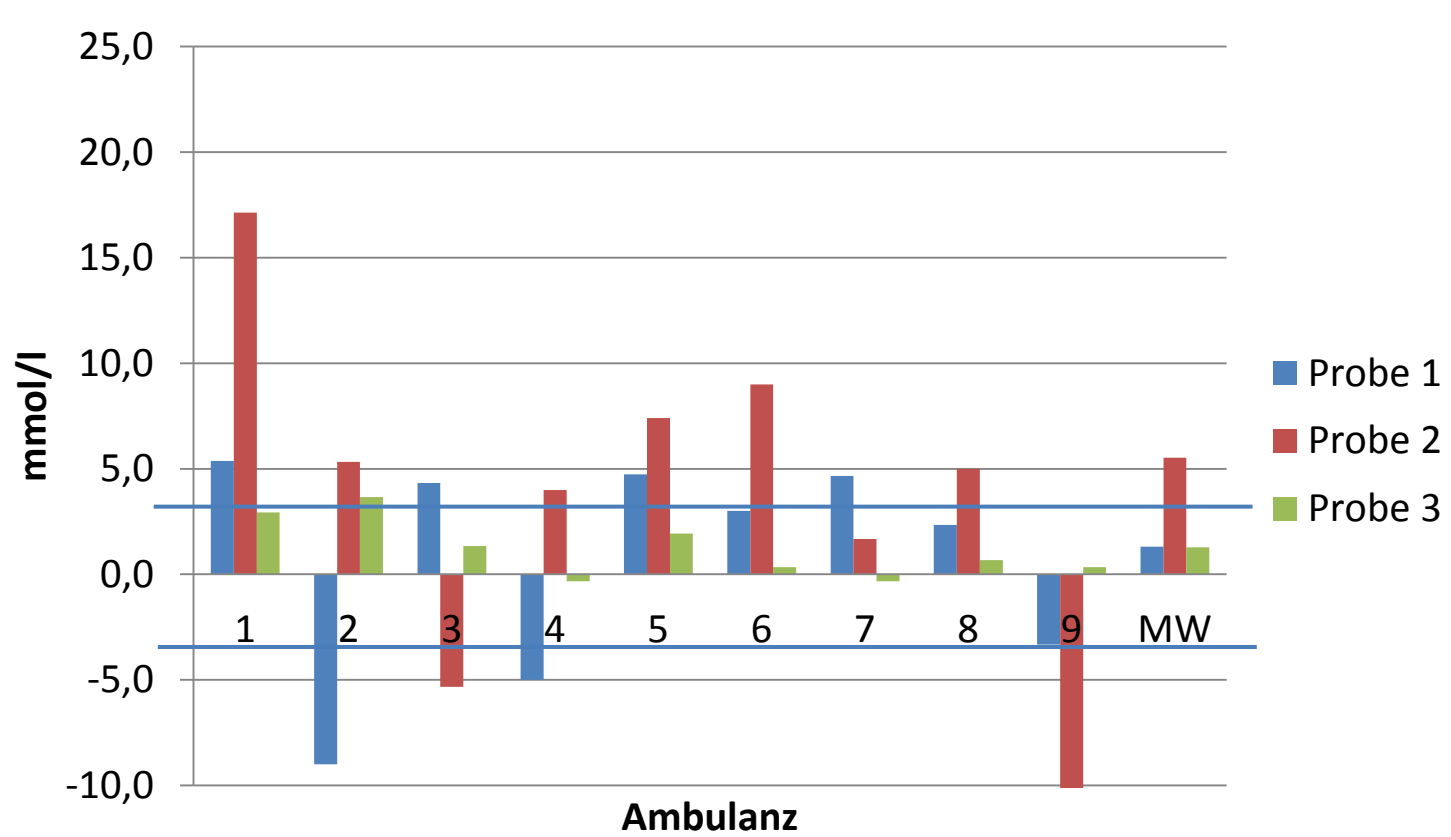
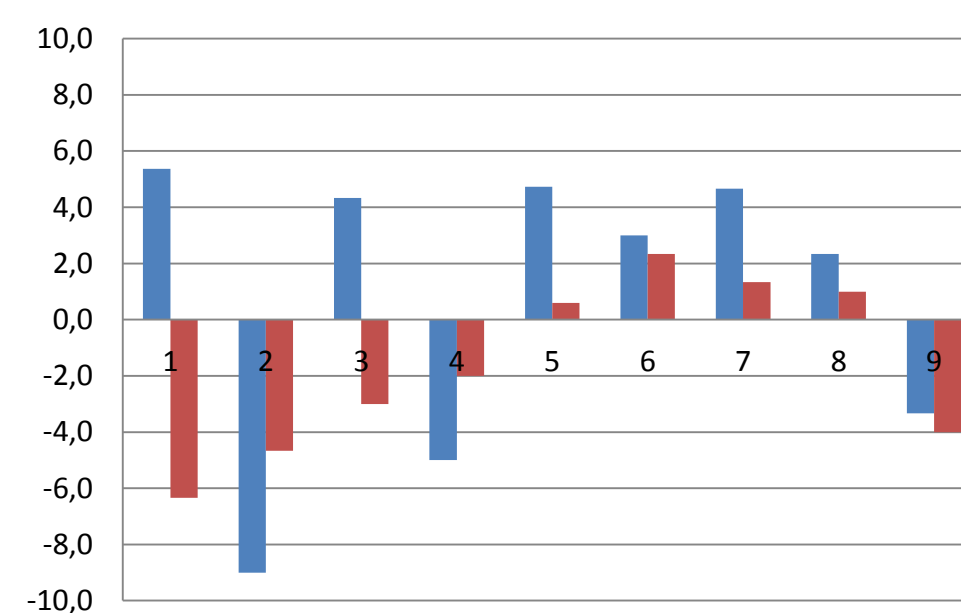
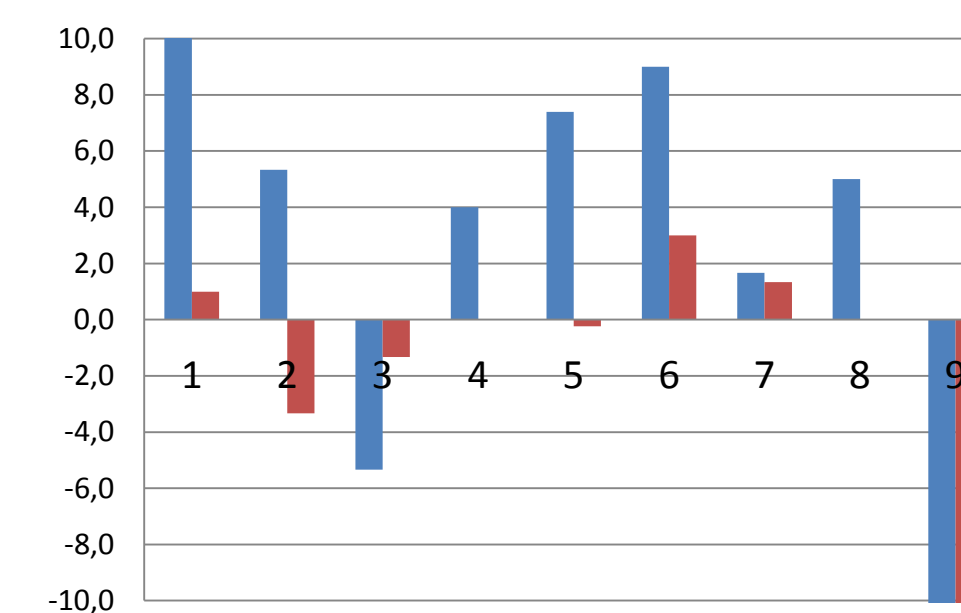


Abb. 2: Absolute Abweichung pro Probe vom Soll, blaue Linie = Sensitivität 3 mmol/l

Abweichung MW Probe 1 (26/30 mmol/l)



Abweichung MW Probe 2 (63/60 mmol/l)



Abweichung MW Probe 3 (95/100 mmol/l)

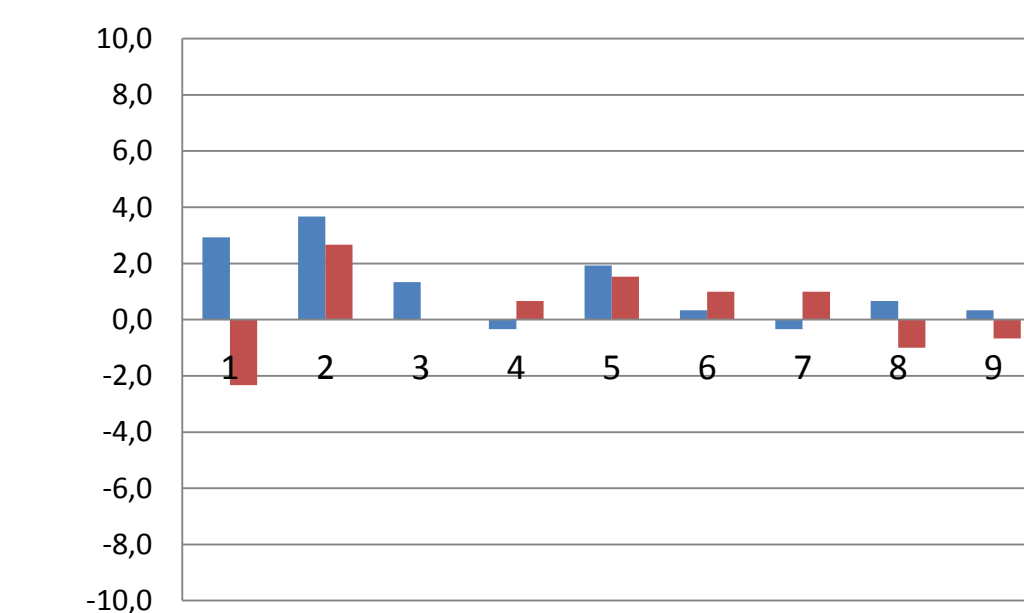


Abb. 6: Direkter Vergleich der Abweichungen in den beiden Testreihen (2016 = 1. Versuch, 2017 = 2. Versuch nach Optimierung) je Probe und Labor. Es fällt auf, dass besonders Proben mit NaCl-Konzentrationen um den Grenzwert bei der Bestimmung Probleme bereiten. Eine parallele Mitbestimmung einer Probe mit 60 mmol/l ist daher dringend zu empfehlen.

Simulation von Pipettierfehlern

In einer Versuchsreihe wurden häufige Pipettierfehler simuliert (Abb. 3). Zu besonders gravierenden Abweichungen führten erwartungsgemäß alle Fehler, die eine Volumenänderung der einpipettierten Lösung zu Folge hatten, wie die Nichtbeachtung des Pipettendruckpunktes (Volumen zu groß, + 40 % Messwerterhöhung), das Einsaugen von Luftblasen mit der Probe (Volumen zu klein, - 48 % Messwertverringern) oder auch eine falsche Einstellung der Pipette bzw. das Pipettieren mit nicht dem Zielvolumen angemessenen Pipetten.

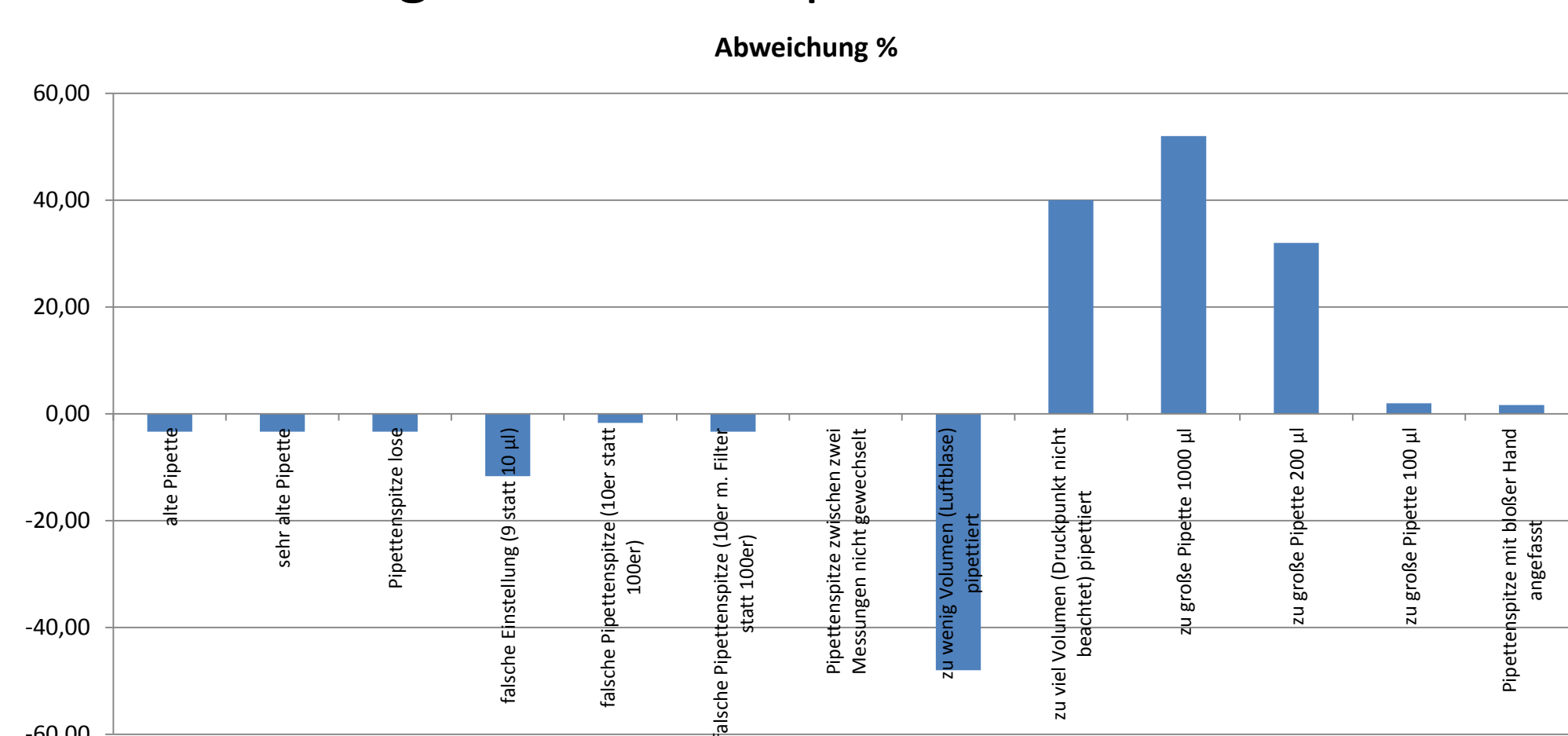


Abb. 3: Simulation häufiger Pipettierfehler: Sehr große Abweichungen wurden bei Nichtbeachtung des Pipettendruckpunktes und der Verwendung zu großer Pipettiervolumina beobachtet.

Zusammenfassung/Take Home Message

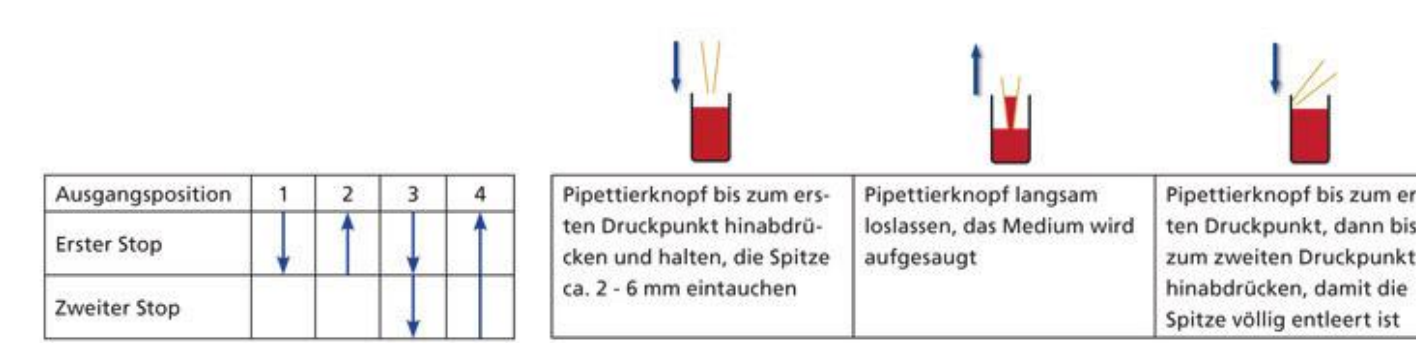
Gerade im Rahmen des NG-Screenings sind Patienten und wir auf valide Daten des Schweißtestes angewiesen. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass fehlendes Know how oder unpassende Materialien zu erheblichen Fehlern führen können.

Berücksichtigen Sie daher bitte:

- ✓ Stellen Sie eine SOP zur Durchführung des Schweißtestes zur Verfügung!
- ✓ Schulen Sie Ihre Mitarbeiter regelmäßig in Umgang mit Pipetten und Meßgerät!
- ✓ Stellen Sie geeignete Ausstattung zur Verfügung (idealerweise Pipetten mit festem Volumen)!
- ✓ Warten Sie Pipetten und Messgeräte jährlich!
- ✓ Das Mitführen einer Kontrollprobe mit bekanntem Chloridgehalt (idealerweise 60 mmol/l) und die Dokumentation des Ergebnisses ist obligatorisch.



Richtig pipettieren:



<http://www.witlab.com/wissen/wissen-pipettieren/>

Wir plädieren für die Einführung einer bundesweiten Qualitätssicherung für den Schweißtest.

Gerne stellen wir Ihnen Proben zur Schulung Ihrer Mitarbeiter zur Verfügung. Bitte sprechen Sie uns an oder schreiben Sie uns: Julia.Hentschel@medizin.uni-leipzig.de