



Nationaler Screeningreport Deutschland 2022

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.

Inken Brockow, Oliver Blankenstein, Uta Ceglarek, Regina Ensenaer, Ralph Fingerhut,
Gwendolyn Gramer, Friederike Hörster, Ute Holtkamp, Nils Janzen, Jeannette Klein,
Erwin Lankes, Martin Lindner, Simona Murko, Matthias Nauck, Birgit Odenwald, Jürgen Okun,
Melanie Rödel, Nina Sinemus, Wulf Röschinger, Olaf Sommerburg, Carsten Speckmann,
Theresa Winter, Uta Nennstiel

Stand Dezember 2024

ISSN Nummer 2199-5494

Korrespondierende Autorin:

Dr. med. Inken Brockow MPH

Screeningzentrum

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Veterinärstr. 2

85764 Oberschleißheim

Germany

E-Mail: inken.brockow@lgl.bayern.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Ergebnisse	8
2.1	Gesamtzahlen und Alter bei Erstscreening, Recall und bestätigte Fälle nach Labor.....	9
2.2	Angeforderte und eingegangene Wiederholungsuntersuchungen (Folgekarten)	11
2.3	Leerkartensystem	13
3	Prozesszeiten	15
3.1	Alter bei Blutabnahme	15
3.2	Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang.....	16
3.3	Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundung.....	17
4	Qualitätsparameter der Screeninganalytik.....	19
4.1	Gütekriterien des ENS.....	19
4.2	Zeitpunkt Erstscreening bei bestätigten Fällen	20
5	Recall-Rate, bestätigte Fälle und Konfirmation stratifiziert nach Krankheit	21
5.1	Koninatale Hypothyreose	22
5.2	Adrenogenitales Syndrom (AGS).....	24
5.3	Biotinidasemangel	25
5.4	Klassische Galaktosämie	26
5.5	Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA).....	27
5.6	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	28
5.7	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	29
5.8	Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel.....	30
5.9	(Very-)Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	31
5.10	CPT I-/ CPT II-/ CACT-Mangel	32
5.11	Glutaracidurie Typ I (GA I).....	33
5.12	Isovalerianacidämie (IVA)	34
5.13	Tyrosinämie Typ I	35
5.14	Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	36
5.15	Spinale Muskelatrophie (SMA)	37
5.16	Sichelzell-Krankheit (SCD)	38
5.17	Cystische Fibrose (CF)	40
6	Fälle ohne Angaben zur Konfirmation	43
6.1	Bestätigte Fälle ohne Angaben zur durchgeführten Konfirmationsdiagnostik	43
6.2	Nicht beurteilbare Fälle des ENS nach auffälligem Screeningbefund (lost to follow-up).....	44
7	Im Screening verwendete Methoden und Cut-off-Werte	45
8	Literatur	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor	7
Abbildung 2: Alter bei Blutentnahme 2006 bis 2022	18
Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang 2006 bis 2022	18
Abbildung 4: Anzahl der SMN2-Kopien bei Kindern mit SMA.....	37
Abbildung 5: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2022	40

Abkürzungen und Glossar

AGS	Adrenogenitales Syndrom
CACT-Mangel	Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel
CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
CFSPID	Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis
CPTI/II-Mangel	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I/II-Mangel
ENS	erweitertes Neugeborenen-Screening
GA I	Glutaracidurie Typ I
HPA	Hyperphenylalaninämie
IRT	Immunreaktives Trypsin
IVA	Isovalerianacidämie
LCHAD- / TFP-Mangel	Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel / Mangel des mitochondrialen trifunktionalen Proteins
MCAD-Mangel	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
MSUD	Ahornsirupkrankheit
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PPV	positiv prädiktiver Wert
SCD	Sichelzellerkrankheit (sickle cell disease)
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt (severe combined immunodeficiency)
Second-Tier- Verfahren	Zweituntersuchung zusätzlicher Parameter oder alternatives Analyseverfahren aus derselben Testkarte bei auffälligem Befund
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN-Protein	Survival Motor Neuron Protein
SSW	Schwangerschaftswochen
TB	Trockenblut
VLCAD-Mangel	Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
zWM	zu wenig Material

Screeninglabore und Screeningzentren

Screeningzentren mit unterschiedlichen Standorten oder Laboren, die zum Teil an ein Screeningzentrum angebunden sind, werden stratifiziert nach Standort/Anbindung ausgewertet.

(1) Neugeborenen Screeninglabor Berlin

Dr. med. Oliver Blankenstein
Sylter Str. 2, 13353 **Berlin**
030/405 026 391 / Fax: -613
Ansprechpartnerin: Dr. Jeannette Klein
Oliver.Blankenstein@charite.de
Jeannette.Klein@charite.de
<http://screening.charite.de>

(3/10) Screeningzentrum Sachsen

Prof. Dr. med. Berend Isermann
Universitätsklinikum Leipzig
(3) Standort Dresden
Postfach 160252, 01288 **Dresden**
0351/458 5230 / 5229
Ansprechpartnerin: Dr. med. Melanie Rödel
swscreening@uniklinikum-dresden.de

(10) Standort Leipzig

Paul-List-Str. 13-15, 04103 **Leipzig**
0341/9722222 (Leitstelle ILM)
Ansprechpartnerin: Prof. Dr. Uta Ceglarek
uta.ceglarek@medizin.uni-leipzig.de
<http://www.screeningzentrum-sachsen.de>

(5) Screening-Zentrum Hessen

PD Dr. med. Martin Lindner
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 **Frankfurt**
069/6301 4594
martin.lindner@ukffm.de
<http://www.screeningzentrum-hessen.de>

(6) Neugeborenen Screeningzentrum

Mecklenburg-Vorpommern,
Prof. Dr. med. Matthias Nauck
Ferdinand-Sauerbruch-Str., 17475 **Greifswald**
Tel. 03834/ 865501
Ansprechpartnerin: Dr. Theresa Winter
matthias.nauck@med.uni-greifswald.de
theresa.winter@med.uni-greifswald.de
<http://www.medicin.uni-greifswald.de/clinchem/>

(7) Screening-Labor, Universitätskinderklinik

Prof. Dr. med. Gwendolyn Gramer
Martinistr. 52, 20246 **Hamburg**
040/7410 57037
Ansprechpartnerin: Dr. Simona Murko
g.gramer@uke.de
s.murko@uke.de

(8) Screening-Labor Hannover

Dr. med. Dr. rer. nat. Nils Janzen
Postfach 911009, 30430 **Hannover**
05108/92163 0
Ansprechpartnerin: Dr. Ute Holtkamp
n.janzen@metabscreen.de
u.holtkamp@metabscreen.de
<http://www.metabscreen.de>

(9) Neugeborenen Screening Heidelberg

Prof. Dr. med. G.F. Hoffmann
Im Neuenheimer Feld 669, 69120 **Heidelberg**
06221/56 8278 / Fax -4069
Ansprechpartnerin:
PD Dr.med. Friederike Hörster
friederike.hoerster@med.uni-heidelberg.de
juergen.guenther.okun@med.uni-heidelberg.de
<http://www.neugeborenencreening.uni-hd.de>

(11) Screeningzentrum Sachsen-Anhalt

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Institut für Klinische Chemie u. Pathobiochemie
OÄ Dr. med. Katrin Borucki
Postfach 140274, 39043 **Magdeburg**
0391/6713986
Ansprechpartnerin: Dr. Anja Menzel
Anja.menzel@med.ovgu.de
<http://www.stwz.ovgu.de>

(12/13) Labor Becker & Kollegen Neugeborenen Screening

Prof. Dr.med. Dr. rer. nat. Jürgen Durner
Ansprechpartnerin:
Prof. Dr.med. Esther Maier
Ottobrunner Str. 6, 81737 **München**
089/544 654 0
e.maier@labor-becker.de
<http://www.labor-becker.de>

(14/15) Screening Labor Synlab Medizinisches Versorgungszentrum Weiden

Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Schultis
Zur Kesselschmiede 4, 92637 **Weiden**
0961/309 0
Ansprechpartner: PD Dr. Ralph Fingerhut
wolfgang.schultis@synlab.com
ralph.fingerhut@synlab.com
<http://www.synlab.de/lab/weiden>

Screeningzentrum Bayern (12/14)

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Dr. med. Inken Brockow MPH
Veterinärstr.2, 85764 **Oberschleißheim**
09131/6808-5204
screening@lgl.bayern.de
<http://www.lgl.bayern.de/gesundheit/praevention/kindergesundheit/neugeborenencreening>

1 Einleitung

Das Neugeborenen-Screening ist eine bevölkerungsmedizinische Präventionsmaßnahme mit dem Ziel der vollständigen und frühzeitigen Erkennung aller Neugeborenen, die von einer der Zielkrankheiten betroffen sind, damit diese frühzeitig einer Therapie zugeführt werden können.

Die Umsetzung des „erweiterten Neugeborenen-Screenings“ (ENS) ist in der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinie“) in den §§13 - 28 geregelt [1]. Der Nationale Screeningreport wird am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) e.V. gemeinsam mit den deutschen Screeninglaboren erstellt. Für den Report 2022 wurde die Datenerfassung der Konfirmationsdiagnostik durch eine Arbeitsgemeinschaft der DGNS überprüft und vereinfacht.

Die statistische Aufarbeitung der Screeningdaten orientiert sich an den in der Richtlinie definierten Qualitätskriterien für die Durchführung des ENS in Deutschland. Der Report bezieht sich ausschließlich auf die in der Richtlinie definierten Zielkrankheiten und stellt eine umfassende statistische Zusammenstellung der krankheitsbezogenen Screeningparameter, Recall-Raten sowie der bestätigten Diagnosen für das Jahr 2022 dar. Außerdem werden für ganz Deutschland Daten zur Prozessqualität präsentiert. Prozessqualität beschreibt die Prozessabläufe und deren Bewertung durch Fachgremien an Hand von vorgegebenen Indikatoren. Diese sind für das Neugeborenen-Screening:

- Vollständige Erfassung der Zielpopulation
- Vollständigkeit der Kontroll- und Wiederholungsuntersuchungen
- Erfassung der Untersuchungsparameter und Cut-off-Werte
- Spezifität und Sensitivität der Testverfahren, positiver prädiktiver Wert (PPV)
- Alter bei Blutentnahme, Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang und zwischen Probeneingang und Befundmitteilung
- Konfirmationsdiagnostik
 - Art und Zeit bis zum Abschluss der Diagnostik/Behandlungsbeginn
 - Endgültige Diagnose
- Alter bei Therapiebeginn

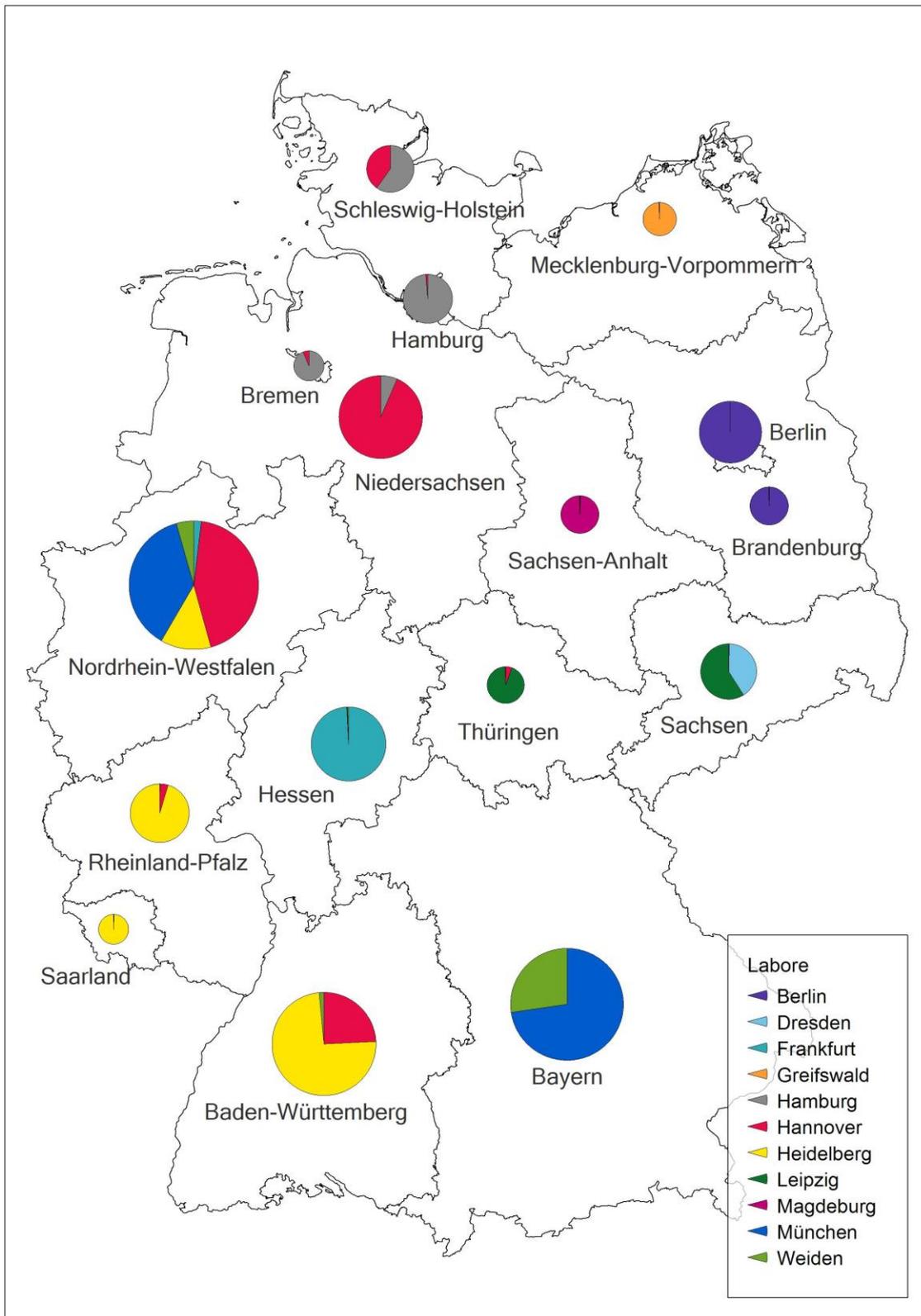
Auf der vorhergehenden Seite sind die Labore aufgeführt, die 2022 in Deutschland das Screening durchgeführt haben (12 und 13 beziehen sich auf dasselbe Labor, einmal in Kooperation mit einer Trackingzentrale, einmal ohne; das Gleiche gilt für 14 und 15). Angaben von Paragraphen im Text beziehen sich auf die „Kinder-Richtlinie“ vom 01.04.2021 [1].

Tabellen sind nicht durchgehend nummeriert, sondern den Kapitelnummern angepasst, um das Auffinden einzelner Tabellen zu erleichtern.

Wir danken allen Laboren für die Bereitstellung der Daten. Die Daten wurden auf Plausibilität überprüft. Bei verbleibenden Inkonsistenzen wurden die von den Laboren übermittelten Daten in die Tabellen übernommen.

Die Screeningproben aus den einzelnen Bundesländern verteilen sich auf die Labore wie in Abbildung 1 und Tabelle 2.1.1 dargestellt. Die Größe der Kreisdiagramme spiegelt dabei die Anzahl der Erstscreeninguntersuchungen wider.

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor



2 Ergebnisse

Im Jahr 2022 wurden in Deutschland laut amtlicher Statistik 738.819 Kinder geboren [2]. Die Anzahl der gemeldeten Erstscreening-Untersuchungen liegt wie im Vorjahr mit 732.791 darunter. Demnach wurden kumulativ betrachtet 99,2 % aller Neugeborenen gescreent. Eine sichere Aussage über die Teilnehmerate am ENS kann nur durch einen personenbezogenen Datenabgleich auf Bevölkerungsebene gemacht werden. Eine Ablehnung der Untersuchung wurde nur bei 599 Neugeborenen (0,08 %) dokumentiert.

Geburten:	738.819
Gesamtzahlen Erstscreening:	732.791
Bestätigte Diagnosen:	1.004

In der Kinder-Richtlinie sind die Zielkrankheiten für das flächendeckende Screening in § 17 festgelegt [1]. Weitere Krankheiten, die in einzelnen Laboren im Rahmen von Studien oder landesgesetzlichen Vorgaben gescreent werden, sind in diesem Bericht nicht berücksichtigt. Bei 1.004 Neugeborenen wurde eine der in der Richtlinie definierten Zielkrankheiten im Neugeborenen-Screening entdeckt. Tabelle 2.1 zeigt die bestätigten Fälle und Prävalenz der Zielkrankheiten im Jahr 2022 bezogen auf die Anzahl der gescreenten Neugeborenen in Deutschland.

Tabelle 2.1: Häufigkeit der entdeckten Krankheiten 2022 bei 732.791 Erstscreenings

Krankheiten	Fälle	Prävalenz
Hypothyreose	263	1: 2.786
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	43	1: 17.042
Biotinidasemangel	24	1: 30.533
Galaktosämie (klassische Form)	15	1: 48.853
Hyperphenylalaninämie	148	1: 4.951
davon Phenylketonurie (PKU, Phe >10mg/dl) inkl. BH4-Cofaktormangel	57	1: 12.856
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	7	1: 104.684
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	65	1: 11.273
Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)- / TFP-Mangel	5	1: 146.558
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	14	1: 52.342
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I (CPT I)-Mangel	0	
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II (CPT II)-Mangel	2	1: 366.396
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel	1	1: 732.791
Glutaracidurie Typ I (GA I)	3	1: 244.264
Isovalerianacidämie (IVA)	6	1: 122.132
Tyrosinämie Typ I (Zielkrankheit ab 03/2018)	1	1: 732.791
Cystische Fibrose (CF, ab 09/2016)	153	1: 4.789
Schwere kombinierte Immundefekte (SCID / Leaky-SCID / Syndrome, ab 08/2019)	23	1: 31.860
Spinale Muskelatrophie (SMA, ab 10/2021)	94	1: 7.796
Sichelzellerkrankheit (ab 10/2021)	137	1: 5.349
Gesamt	1.004	1: 730

2.1 Gesamtzahlen und Alter bei Erstscreening, Recall und bestätigte Fälle nach Labor

Die Anteile der Labore am Erstscreening, an den bestätigten Diagnosen sowie die Recall-Raten sind in Tabelle 2.1.1. dargestellt. Die bestätigten Fälle schließen auch die Fälle mit unauffälligem Erstscreening ein. Als Recall werden nur „als auffällig mitgeteilte Befunde“ erfasst. Auffällige Befunde, die nur im Rahmen von nach der Kinder-Richtlinie vorgesehenen Wiederholungsuntersuchungen (z.B. wegen Frühabnahmen <32 SSW, <36 h) kontrolliert werden, werden seit 2021 nur noch bei den Folgekarten (s. Abschnitt 2.2) und nicht als Recall erfasst.

Tabelle 2.1.1: Verteilung des Erstscreenings, der angeforderten Wiederholungsuntersuchungen wegen auffälliger Befunde (Recall)^a und aller bestätigten Fälle auf die Labore

Labor	Erstscreening (n)	Anteil Labor an Erstscreening gesamt (%)	Anzahl Recall (n)	Anteil Labor an Erstscreening Labor (Recall-Rate) (%)	Anteil Labor an Recall gesamt (%)	Anzahl bestätigter Fälle (n)	Anteil Labor an bestätigten Fällen gesamt (%)
1	52.262	7,13	288	0,55	6,82	77	7,67
3	12.392	1,69	55	0,44	1,30	19	1,89
5	57.016	7,78	373	0,65	8,84	71	7,07
6	10.842	1,48	88	0,81	2,09	16	1,59
7	49.235	6,72	610	1,24	14,45	79	7,87
8	171.993	23,47	841	0,49	19,93	253	25,20
9	140.353	19,15	938	0,67	22,23	184	18,33
10	30.582	4,17	126	0,41	2,99	34	3,39
11	13.974	1,91	64	0,46	1,52	13	1,29
12	90.172	12,31	338	0,37	8,01	131	13,05
13	60.874	8,31	278	0,46	6,59	68	6,77
14	33.920	4,63	173	0,51	4,10	50	4,98
15	9.176	1,25	48	0,52	1,14	9	0,90
Gesamt	732.791	100	4220	0,58	100	1004	100

^a ohne Recall „MS/MS“, da von einigen Laboren hier auch Recalls der Modellprojekte angegeben werden.

Die Recall-Raten unterscheiden sich zwischen den Laboren teilweise deutlich (Spanne Anteil Recall an Erstscreening zwischen 0,37 und 1,24). Neben Second-tier-Verfahren, die die Recall-Rate deutlich reduzieren (s. z.B. AGS Tabelle 5.2.1, IVA Tabelle 5.12.1), könnten bei einzelnen Krankheiten die Unterschiede zwischen den Laboren auch auf unterschiedlichen Cut-off-Werte beruhen. Beispielsweise unterscheiden sich die angegebenen Cut-off-Werte und Recall-Raten für eine Hyperphenylalaninämie und Biotinidase-mangel zwischen den Laboren erheblich (s. Tabelle 5.3.1 und 5.5.1 sowie Abschnitt 7.3).

Entsprechend der Kinder-Richtlinie soll bei jedem Neugeborenen vor Entlassung aus der Entbindungseinrichtung ein Screening veranlasst werden. Bei einem Erstscreening vor 36 Lebensstunden oder vor einem korrigierten Gestationsalter von 32 Schwangerschaftswochen (SSW) soll nach § 20 eine weitere Laboruntersuchung erfolgen [1]. In der folgenden Tabelle 2.1.2 sind die Anzahl der Erstscreening-Untersuchungen stratifiziert nach dem Lebens- bzw. Gestationsalter dargestellt.

Tabelle 2.1.2: Alter bei Erstscreening

Labor	Gesamt	≥36h und ≥32 SSW ^a		<36h und ≥32 SSW		≥36h und <32 SSW		<36h und <32 SSW	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	52.262	51.462	98,47	358	0,69	359	0,69	83	0,16
3	12.392	11.939	96,34	334	2,70	111	0,90	8	0,06
5	57.016	56.177	98,53	309	0,54	466	0,82	64	0,11
6	10.842	10.538	97,20	173	1,60	112	1,03	19	0,18
7	49.235	48.083	97,66	523	1,06	579	1,18	50	0,10
8	171.993	168.592	98,02	1.677	0,98	1.606	0,93	118	0,07
9	140.353	137.334	97,85	1.312	0,93	1.557	1,11	150	0,11
10	30.582	30.085	98,37	234	0,77	214	0,70	36	0,12
11	13.974	13.557	97,02	292	2,09	100	0,72	25	0,18
12	90.172	88.008	97,60	1.196	1,33	835	0,93	133	0,15
13	60.874	58.924	96,80	1.057	1,74	847	1,39	46	0,08
14	33.920	33.199	97,87	455	1,34	241	0,71	25	0,07
15	9.176	8.963	97,68	49	0,53	156	1,70	5	0,05
Gesamt	732.791	716.861	97,83	7.969	1,09	7.183	0,98	762	0,10

^a inkl. n= 8.920 Erstscreenings mit fehlenden Angaben zum Abnahmezeitpunkt oder SSW

2.2 Angeforderte und eingegangene Wiederholungsuntersuchungen (Folgekarten)

Seit der Datenerfassung 2021 wird wieder, wie bereits bis 2017, der Grund für eine notwendige Wiederholungsuntersuchung (Folgekarte) erfasst. Dies kann z.B. die Abnahme des Erstscreenings <36 Lebensstunden oder vor einem korrigierten Alter von 32 SSW (Frühabnahmen) sowie ein Qualitätsmangel der Probe sein. Außerdem wurde definiert, dass auch auffällige Befunde bei Frühabnahmen, die nur durch eine nach Richtlinie vorgesehene „Routinekarte“ kontrolliert werden, nur bei den Folgekarten und nicht mehr als Recall erfasst werden. Ebenso sollen Folgekarten wegen stark schwankender IRT-Werte im Rahmen des CF-Screenings als mangelnde Probenqualität und nicht als CF-Recall erfasst werden. Insgesamt sind - mit deutlichen Unterschieden zwischen den Laboren - bei etwa 8 % der angeforderten Folgekarten keine weiteren Karten eingegangen (Tabelle 2.2.1).

Tabelle 2.2.1: Wiederholungsuntersuchungen (Folgekarten) insgesamt nach Laboren, ohne Kontrolluntersuchungen bei als auffällig mitgeteilten Befunden (Recall)

Labor	Folgekarten angefordert	Folgekarten eingegangen	%
1	1.619	1.498	92,53
3	567	567	100
5	1.327	1.229	92,61
6	390	373	95,64
7 ^a	1.393	1.004	72,07
8	4.354	3.988	91,59
9 ^a	3.675	3.141	85,47
10 ^a	689	643	93,32
11	424	373	87,97
12	2.589	2.555	98,69
13	2.402	2.395	99,71
14	501	494	98,60
15	221	204	92,31
Gesamt	20.151	18.464	91,63

^a externe Folgekarten aus anderen Screeninglaboren werden nicht erfasst

Tabelle 2.2.2: Folgekarten wegen mangelhafter Probenqualität ^a

Labor	Erst-screening gesamt	Folgekarte angefordert	Anteil Anforderungen / Erstscreening (%)	Folgekarte eingegangen	Anteil eingegangen / angefordert (%)
1	52.262	769	1,47	701	91,16
3	12.392	114	0,92	114	100
5	57.016	459	0,81	436	94,99
6	10.842	33	0,30	30	90,91
7	49.235	277	0,56	218	78,70
8	171.993	636	0,37	617	97,01
9	140.353	586	0,42	515	87,88
10	30.582	169	0,55	167	98,82
11	13.974	7	0,05	6	85,71
12	90.172	621	0,69	602	96,94
13	60.874	406	0,67	406	100
14	33.920	35	0,10	35	100
15	9.176	6	0,07	6	100
Gesamt	732.791	4.118	0,63	3.853	93,56

^a inkl. zu wenig Material, stark streuende IRT-Werte, EDTA-Blut

Der Anteil der notwendigen Folgekarten wegen mangelnder Probenqualität unterscheidet sich immer noch deutlich zwischen den Laboren, obwohl schon 2021 versucht wurde, die Definition eines Qualitätsmangels (z.B. auch stark streuende IRT-Werte) zu vereinheitlichen. Der Anteil reicht von 0,05 % bis 2,25 % aller Erstscreenings eines Labors. Eine gute Qualität bei der Abnahme des Screenings könnte durch Schulungen oder regelmäßige Rückmeldungen durch das Labor an die Einsender erreicht werden.

Tabelle 2.2.3: Folgekarten wegen Frühabnahme (<36 h oder <32 SSW) und sonstiger Gründe

Labor	Erstscreening < 36 h			Erstscreening < 32 SSW			Sonstige		
	ange- fordert	einge- gangen	%	ange- fordert	einge- gangen	%	ange- fordert	einge- gangen	%
1	358	321	89,66	442	427	96,61	50	49	98,00
3	342	342	100	111	111	100			
5	309	270	87,38	532	499	93,80	27	24	88,89
6	236	229	97,03	115	108	93,91	6	6	100
7	574	297	51,74	494	450	91,09	48	39	81,25
8	1.795	1.535	85,52	1.724	1.673	97,04	199	163	81,91
9	1.345	1.118	83,12	1.469	1.268	86,32	275	240	87,27
10	270	240	88,89	250	236	94,40			
11	292	260	89,04	125	107	85,60			
12	1.158	1.144	98,79	810	809	99,88			
13	1.103	1.103	100	893	886	99,22			
14	377	370	98,14	89	89	100			
15	54	45	83,33	161	153	95,03			
Gesamt	8.213	7.247	88,57	7.215	6.816	94,47	605	521	86,12

Unter sonstigen Gründen sollen z.B. Folgekarten wegen Transfusionen und Medikamentengaben (Kortikosteroid- oder Dopamintherapie) erfasst werden, die zu einer Verfälschung der Befunde führen können. Die Erfassung dieser Folgekarten war auch für 2022 nur in einigen Laboren möglich.

2.3 Leerkartensystem

Das Neugeborenen-Screening als Public-Health-Maßnahme soll allen in Deutschland geborenen Kindern zugutekommen. Dafür ist ein Tracking auf Vollständigkeit nötig. Dies kann für Kinder, die in geburtshilflichen Abteilungen geboren werden, durch Kontrolle der fortlaufenden Geburtenbuchnummern erfolgen. Sofern die Ländergesetzgebung dies zulässt, ist auch ein personenbezogener Abgleich mit den Melderegistern der Einwohnermeldeämter möglich. Auch ein Abgleich der Screeningmeldungen mit einer bei Geburt vergebenen eindeutigen Screening-ID pro Kind oder mit Hörscreening-Meldungen ist für die Sicherstellung der Vollständigkeit zielführend. Derzeit werden diese Möglichkeiten in Deutschland nicht flächendeckend umgesetzt.

Die Überprüfung der Vollständigkeit der Screeninguntersuchungen soll nach der „Kinder-Richtlinie“ (§ 21 Absatz 6) über leere Filterpapierkarten erfolgen, die bei Ablehnung des Screenings oder Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme an das Screeninglabor gesendet werden. Die Labore erhalten diese Leerkarten in sehr unterschiedlicher Anzahl. Am häufigsten werden Leerkarten bei abgelehnten Frühabnahmen eingesandt, was nach der Richtlinie nicht vorgesehen ist. Der prozentuale Anteil der eingesandten Leerkarten in Bezug auf die Gesamtzahl der Erstscreeningmeldungen ist 2022 gegenüber 2021 leicht gesunken.

Das Leerkarten-System ist zur Sicherung der Vollständigkeit des ENS nicht geeignet. Sowohl bei den vor Screening verstorbenen Kindern als auch bei den Verlegungen wären, aufgrund der Daten aus der Perinatalerhebung, erheblich höhere Zahlen zu erwarten.

Tabelle 2.3.1: Im Labor eingegangene Leerkarten

Labor	Erst-screening gesamt n	Grund für die Leerkarten				Gesamt n	Anteil an Erst- screening %
		verstorben n	Ver- legung n	Frühabnahme abgelehnt n	nicht differenzierbar n		
1	52.262	326	314	3.711	294	4.645	8,89
3	12.392	32	52	525	276	885	7,14
5	57.016	28	974	2.151	284	3.437	6,03
6	10.842	14	16	850	0	880	8,12
7	49.235	0	0	20	472	492	1,00
8^a	171.993				4.701	4.701	2,73
9	140.353	2	260	1.957	1.852	4.071	2,90
10	30.582	175	52	405	0	632	2,07
11	13.974	12	48	403	64	527	3,77
12	90.172	0	204	1.946	267	2.417	2,68
13	60.874	24				24	0,04
14	33.920	0	28	185	29	242	0,71
15^b	9.176						
Gesamt	732.791	613	1.948	12.153	8.239	22.953	3,13

^a Gesamtzahl; Differenzierung nicht möglich

^b Labor erfasst keine Leerkarten

3 Prozesszeiten

3.1 Alter bei Blutabnahme

Nach den Vorgaben der Kinder-Richtlinie (§ 20 Absatz 1) soll die Blutprobe im Zeitraum zwischen 36 und 72 Lebensstunden abgenommen werden. In 95,5 % der Fälle mit Angaben zur Abnahmezeit erfolgte die Blutentnahme in dem vorgesehenen Zeitraum, in 3,3 % erst nach 72 Lebensstunden, in 1,2 % vor 36 Lebensstunden (Tabelle 3.1). Der Anteil der Blutproben, die nach 72 Lebensstunden - d.h. nicht zeitgerecht - abgenommen wurden, konnte von 22,3 % im Jahr 2006 auf 3,3 % im Jahr 2022 gesenkt werden (Abbildung 2). Dies bedeutet eine deutliche Verbesserung der Prozessqualität, da das Einhalten des optimalen Zeitfensters für die Effektivität des Screenings von großer Bedeutung ist.

Tabelle 3.1: Alter bei Blutentnahme Erstscreening

Labor	Gesamt	<36 h		36 h-<=48 h		>48 h-<=72 h		>72 h	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
1	52.261	441	0,84	21.526	41,19	28.332	54,21	1.962	3,75
3	12.392	97	0,78	3.816	30,79	8.186	66,06	293	2,36
5	56.946	309	0,54	44.129	77,49	11.145	19,57	1.363	2,39
6	10.842	192	1,77	5.258	48,50	5.009	46,20	383	3,53
7	49.235	590	1,20	21.231	43,12	24.747	50,26	2.667	5,42
8	170.939	1.795	1,05	91.241	53,38	72.381	42,34	5.522	3,23
9	140.353	1.464	1,04	78.990	56,28	55.230	39,35	4.669	3,33
10	30.582	270	0,88	12.144	39,71	17.310	56,60	858	2,81
11	13.974	319	2,28	6.049	43,29	7.021	50,24	585	4,19
12	89.415	1.353	1,51	61.040	68,27	24.742	27,67	2.280	2,55
13	57.537	1.103	1,92	34.148	59,35	19.452	33,81	2.834	4,93
14	33.917	481	1,42	19.781	58,32	12.992	38,31	663	1,95
15	9.176	55	0,60	5.570	60,70	3.461	37,72	90	0,98
Gesamt	727.569^a	8.469	1,16	404.923	55,65	290.008	39,86	24.169	3,32

^a Die Anzahl der Proben, von denen Zeiten bekannt sind, liegt, bedingt durch fehlende Angaben, bei einem Teil der Labore unter der Gesamtzahl der Erstscreeningproben.

3.2 Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang

Die Zeitdauer zwischen Blutentnahme und Übermittlung eines auffälligen Befundes soll 72 Stunden nicht überschreiten (§ 18 Absatz 3). Da die Versandzeiten im Laufe der Jahre kontinuierlich zugenommen haben, wird seit 2021 die Versandzeit von über 3 Tagen weiter differenziert. In 38,7 % der Fälle mit Angaben zu den Versandzeiten ging die Probe erst nach einem Zeitraum von mehr als 72 Stunden nach der Blutentnahme im Labor ein, davon bei über 14.000 Fällen sogar erst nach einer Woche (Tabelle 3.2). Der Anteil der Versandzeiten über 72 Stunden ist zwischen den Laboren sehr unterschiedlich und im Laufe der Jahre immer weiter angestiegen (Abbildung 3). Es sollte dringend versucht werden, eine kürzere Zeitspanne für den Probenversand zu erreichen, um den Erfolg des Screenings bei Zielkrankheiten mit der Gefahr von frühen Entgleisungen nicht zu gefährden.

Tabelle 3.2: Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang ^a

Labor	≤24h		>24h-48h		>48h-72h		>3d-5d		>5d-7d		>7d	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	11.874	22,72	18.620	35,63	9.990	19,12	8.670	16,59	2.312	4,42	795	1,52
3^b	3.840	30,99	5.271	42,54	2.245	18,12	1.036	8,36				
5	4.768	8,36	19.717	34,59	15.693	27,53	13.139	23,05	2.820	4,95	867	1,52
6	1.444	13,32	3.201	29,52	2.681	24,73	2.677	24,69	680	6,27	159	1,47
7	1.506	3,06	8.582	17,43	13.623	27,67	17.125	34,78	6.430	13,06	1.969	4,00
8	12.409	7,38	41.019	24,39	45.093	26,82	51.672	30,73	16.920	10,06	1.047	0,62
9	7.144	5,09	28.144	20,05	31.788	22,65	45.287	32,27	20.604	14,68	7.386	5,26
10	4.449	14,55	10.621	34,73	8.084	26,43	6.384	20,88	878	2,87	166	0,54
11	2.225	15,92	5.068	36,27	3.949	28,26	2.312	16,55	335	2,40	85	0,61
12	4.718	5,28	28.418	31,77	22.114	24,72	29.661	33,16	3.937	4,40	592	0,66
13	487	0,85	13.626	23,68	14.961	26,00	22.024	38,28	5.368	9,33	1.071	1,86
14	12.309	36,29	12.192	35,95	5.973	17,61	2.986	8,80	352	1,04	105	0,31
15	1.333	14,53	3.205	34,93	2.135	23,27	2.026	22,08	372	4,05	105	1,14
Gesamt	68.506	9,45	197.684	27,27	178.329	24,60	204.999	28,28	61.008	8,42	14.347	1,98

^a Die Anzahl der Proben, von denen Zeiten bekannt sind, liegt, bedingt durch fehlende Angaben, bei einem Teil der Labore unter der Gesamtzahl der Erstscreeningproben.

^b Versandzeiten >3d wurden nicht weiter differenziert

3.3 Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundung

Nach der Kinder-Richtlinie soll die Befundmitteilung spätestens 72 Stunden nach der Abnahme der Testkarte erfolgen. Es ist sicherzustellen (§ 26 Absatz 3), dass am Tag des Probeneingangs die Untersuchungen durchgeführt und auffällige Befunde übermittelt werden. Anlehnend an diese Formulierung wird seit 2021 die Zeitspanne bis zur Befundmitteilung mit „Tagen ab Laboreingang“ erhoben, nachdem bisher - wie bei Abnahme- und Versandzeit – immer die Zeitspanne in 24 h-Schritten erfasst wurde. Diese neue Erfassung führt insbesondere bei Laboren mit Probeneingang auch am Nachmittag zu längeren Zeiten, da z.B. eine Befundmitteilung am nächsten Vormittag zwar innerhalb von 24h aber nicht am Tag des Probeneingangs erfolgt. 2022 wurden 52,1 % und 2021 auch knapp die Hälfte der Befunde (46,7 %) am Tag des Laboreingangs mitgeteilt, während 2020 73,7 % der Befunde innerhalb von 24 h berichtet wurden (Tabelle 3.3). Die Erfassung differenziert nicht zwischen auffälligen und unauffälligen Befunden.

Tabelle 3.3: Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundaussgang

Labor	Gesamt	Befundmitteilung:									
		am Tag des Probeneingangs		am 1. Tag nach Probeneingang		am 2. Tag nach Probeneingang		am 3. Tag nach Probeneingang		nach 3. Tag nach Probeneingang	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	52.262	0		39.314	75,22	4.511	8,63	6.759	12,93	1.678	3,21
3	12.392	8.478	68,42	1.824	14,72	1.848	14,91	242	1,95	0	
5	57.016	43.695	76,64	12.181	21,36	983	1,72	153	0,27	4	0,01
6	10.842	0		6.408	59,10	1.043	9,62	1.172	10,81	2.219	20,47
7	49.235	0		44.376	90,13	3.676	7,47	1.114	2,26	69	0,14
8	171.993	158.261	92,02	11.001	6,40	836	0,49	1.056	0,61	839	0,49
9	140.353	108.345	77,19	28.599	20,38	2.910	2,07	340	0,24	159	0,11
10	29.676	22	0,07	28.005	94,37	1.200	4,04	314	1,06	135	0,45
11	13.974	4	0,03	11.178	79,99	2.029	14,52	603	4,32	160	1,14
12	90.172	34.207	37,94	51.210	56,79	1.585	1,76	1.520	1,69	1.650	1,83
13	60.874	23.550	38,69	34.202	56,18	995	1,63	1.304	2,14	823	1,35
14	33.920	2.809	8,28	19.492	57,46	9.169	27,03	1.810	5,34	639	1,88
15	9.176	1.614	17,59	6.312	68,79	1.049	11,43	187	2,04	14	0,15
Gesamt	731.885^a	380.985	52,06	294.102	40,18	31.834	4,35	16.574	2,26	8.389	1,15

^a Die Anzahl der Proben, von denen Zeiten bekannt sind, liegt, bedingt durch fehlende Angaben, bei einem Teil der Labore unter der Gesamtzahl der Erstscreeningproben.

Abbildung 2: Alter bei Blutentnahme 2006 bis 2022

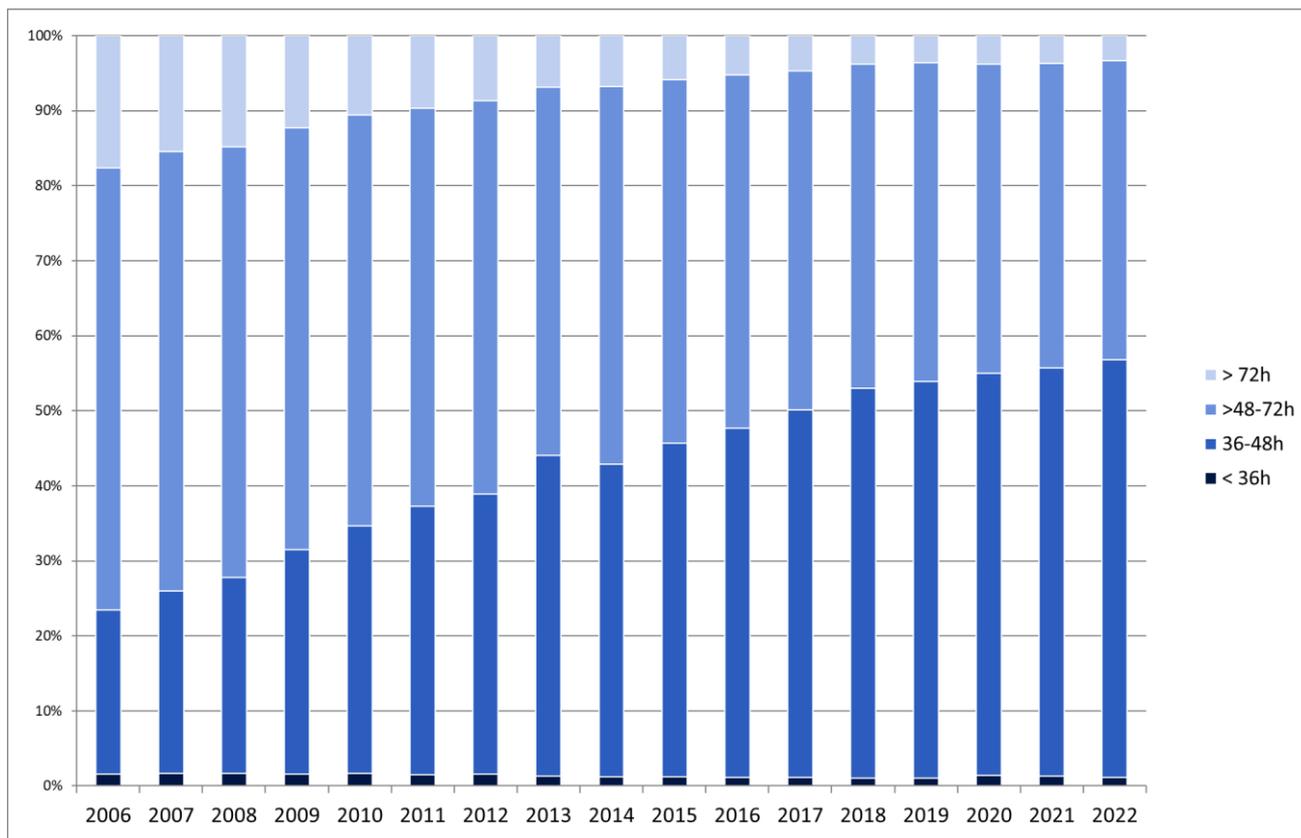
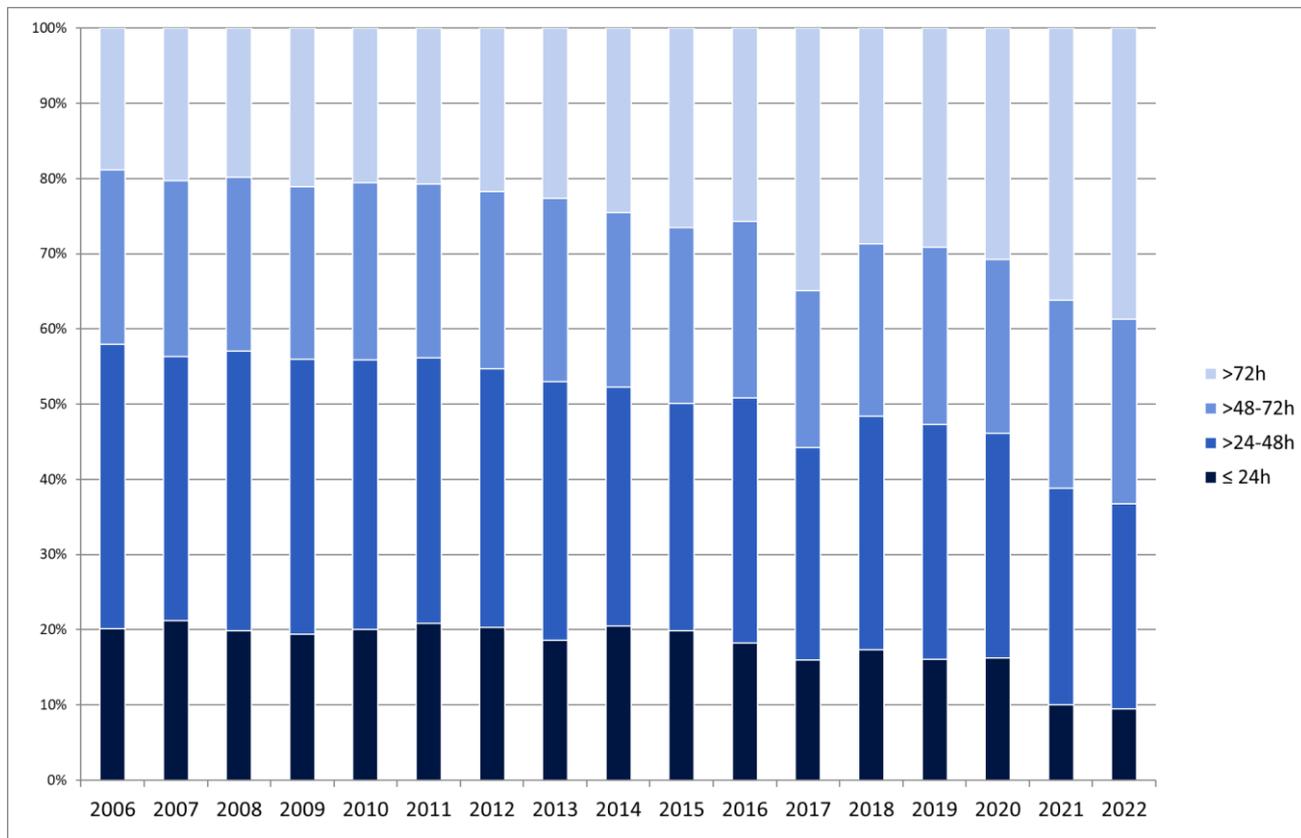


Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang 2006 bis 2022



4 Qualitätsparameter der Screeninganalytik

4.1 Gütekriterien des ENS

Die Güte eines Testverfahrens wird anhand der Sensitivität, der Spezifität sowie des positiven Vorhersagewertes (positiv prädiktiver Wert - PPV) bestimmt. In einem Screeningverfahren sollen Sensitivität und Spezifität hoch sein, um einerseits alle Betroffenen zu finden und andererseits möglichst wenig unnötige Beunruhigung und Folgekosten zu verursachen. Die Recall-Rate lag im Jahr 2022 bei 0,58 % (Tabelle 2.1.1 und Tabelle 4.1), auch durch die neuen Zielkrankheiten Sichelzellerkrankheit und SMA mit relativ hoher Prävalenz um fast 0,1 % höher als 2021. Das bedeutet unter 1.000 Screening-Untersuchungen sind insgesamt ca. sechs kontrollbedürftige Befunde zu erwarten. Der PPV ist abhängig von der Erkrankung und ist bei den neuen Zielkrankheiten sehr hoch, da es kaum falsch positive Befunde gibt. So war der PPV für SMA 100 % und auch bei der Sichelzellerkrankheit 82,5 %. Die Spezifität lag für das Neugeborenen-Screening insgesamt bei 99,6 %. Die Sensitivität kann nicht angegeben werden, da die Anzahl der im Screening übersehenen Kinder nicht systematisch erfasst wird. Hier wären Register für die Zielkrankheiten des Screenings sehr hilfreich, verbunden mit einer vollständigen Rückmeldung der Fälle durch die behandelnden Zentren an die Labore.

Tabelle 4.1: Recall-Raten und im Screening gefundene Fälle 2022 (N= 732.791)

Krankheiten	Recall	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle	PPV	Spezifität
Hypothyreose	789	0,11	256 ^b	33,33	99,93
AGS	628	0,09	43	6,85	99,92
Biotinidasemangel	263	0,04	24	9,13	99,97
Galaktosämie ^a	273	0,04	15	5,49	99,96
PKU/HPA	243	0,03	148	60,91	99,99
MSUD	44	0,01	7	15,91	99,99
MCAD	177	0,02	65	36,72	99,98
LCHAD	24	0,003	5	20,83	100
VLCAD	88	0,01	14	15,91	99,99
CPT I-Mangel	13	0,002	0		99,99
CPT II-Mangel	5	0,001	2	40,00	99,99
CACT-Mangel	3	0,0004	1	33,33	99,99
GA I	181	0,02	3	1,66	99,98
IVA	148	0,02	6	4,05	99,98
Tyrosinämie	52	0,01	1	1,92	99,99
CF	859	0,12	144 ^b	17,81	99,90
SCID	170	0,02	23	13,53	99,98
SMA (ab 10/2021)	94	0,01	94	100	99,99
Sichelzellerkrankheit (ab 10/2021)	166	0,02	137	82,53	99,99
Gesamt	4.220	0,58	988^b	23,41	99,56

^a Recall beinhaltet auch Varianten und andere Störungen des Galaktose-Stoffwechsels, bestätigte Fälle dagegen nur klassische Galaktosämie; der PPV ist daher für eine klassische Galaktosämie nicht aussagekräftig

^b ohne 7 Hypothyreosen und 8 CF-Fälle mit falsch negativem Screening sowie 1 CF-Fall ohne Screening

4.2 Zeitpunkt Erstscreening bei bestätigten Fällen

Entscheidend für den Erfolg des Screenings sind die Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und die Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Konfirmationsdiagnostik durchgeführt und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Während bei einigen Zielkrankheiten bei einem hochgradigen Krankheitsverdacht eine sofortige Abklärung dringend notwendig ist (z.B. AGS, klassische Galaktosämie) ist bei anderen Zielkrankheiten (z. B. Sichelzellkrankheit, CF oder partieller Biotinidasemangel) die Konfirmationsdiagnostik weniger zeitkritisch. Die Blutprobe soll nach der Richtlinie, außer bei Frühentlassung, nicht vor vollendeten 36 und nicht nach 72 Lebensstunden entnommen werden. Jede verzögerte Blutentnahme bedeutet ein potentielles Risiko für die betroffenen Kinder.

In Tabelle 4.2 wird für Kinder mit einer bestätigten Zielkrankheit das Alter bei Erstscreening und Konfirmationsdiagnostik dargestellt. Bei 4 Fällen mit Hypothyreose ist der Zeitpunkt des Erstscreenings und bei insgesamt 115 Fällen der Zeitpunkt der Konfirmationsdiagnostik nicht bekannt.

Tabelle 4.2: Zeitpunkt des Erstscreenings und der Konfirmation bei bestätigten Fällen

Krankheit	Zeitpunkt Erstscreening (n) ^a			Zeitpunkt Konfirmation (n) ^a			bestätigte Fälle
	<36h	36-72h	>72h	<7d	7-14d	>14d	
Hypothyreose	13	244	2	108	112	35	263
AGS	5	37	1	22	19	0	43
Biotinidasemangel	0	24	0	0	4	18	24
Galaktosämie	1	14	0	6	7	1	15
PKU/HPA	6	138	4	41	63	37	148
MSUD	0	7	0	3	1	0	7
MCAD	6	57	2	14	34	8	65
LCHAD	1	4	0	3	1	0	5
VLCAD	0	14	0	7	3	1	14
CPT II	0	2	0	2	0	0	2
CACT-Mangel	0	1	0				1
GA I	0	3	0	1	1	1	3
IVA	1	5	0	3	2	0	6
Tyrosinämie	0	1	0	1	0	0	1
CF	8	141	3	0	10	123	152 ^b
SCID	1	22	0	4	11	2	23
SMA	1	90	3	17	65	1	94
Sichelzellkrankheit	1	135	1	0	13	83	137
Gesamt	44	939	16	232	346	310	1003^b

^a ohne Fälle mit unbekanntem Zeitpunkt

^b ohne einen bestätigten CF-Fall ohne Screening

5 Recall-Rate, bestätigte Fälle und Konfirmation stratifiziert nach Krankheit

Im folgenden Kapitel werden für die einzelnen Zielkrankheiten Recall-Raten und bestätigte Fälle sowie die diagnostischen Maßnahmen, die zur Konfirmation der Diagnose durchgeführt wurden, stratifiziert nach Labor dargestellt. Für Krankheiten mit sehr geringer Recall-Rate insgesamt wird auf diese stratifizierte Darstellung verzichtet.

Die Erfassung der Konfirmationsdiagnostik für 2022 bei bestätigten Fällen wurde durch die AG-Daten der DGNS vereinfacht, in dem in der Regel nicht mehr einzelne Laborwerte, sondern nur die diagnostischen Maßnahmen der Diagnosestellung erfasst wurden (z.B. durch Molekulargenetik, organische Säuren im Urin). Datenstand ist der 15.10.2024. Doppelt gemeldete Fälle (z.B. aus verschiedenen Laboren) wurden nur einmal berücksichtigt und dem Labor des Erstscreensings zugeordnet. Die Plausibilitätsprüfung der als bestätigt gemeldeten Fälle wurde für Stoffwechselkrankheiten von Prof. Dr. Regina Ensenaue und PD Dr. Martin Lindner, für die Cystische Fibrose von PD Dr. Olaf Sommerburg, für endokrinologische Erkrankungen von Erwin Lankes, Dr. Oliver Blankenstein und für die schweren Immundefekte durch PD Dr. Carsten Speckmann vorgenommen.

Für den Report 2022 fehlten bei insgesamt 92 Fällen Angaben zur Konfirmationsdiagnostik. Bei 43 Fällen beurteilten die Validierer eine Diagnose aufgrund der Screeningwerte als wahrscheinlich oder es war im Datensatz nur „Diagnose bestätigt“ vermerkt (19 Stoffwechselscreening, 4 Hypothyreosen, 1 AGS, 1 SCID, 18 Sichelzellerkrankheiten). (s. Tabelle 6.1.1.1). Bei 49 Fällen mit auffälligem ENS waren die Angaben zur Konfirmationsdiagnostik nicht ausreichend, um die Diagnose zu validieren (s. Abschnitt 6.1.2). Dies betraf insbesondere Hypothyreose und CF mit 7 bzw. 21 auffälligen Screenings ohne für eine Validierung ausreichenden Angaben zur Konfirmationsdiagnostik.

Diagnostizierte Fälle mit unauffälligem Screening werden nicht systematisch erfasst. 2022 wurden 7 Hypothyreose- und 8 CF-Fälle nach unauffälligem Screening an die Labore gemeldet. Außerdem war bei einem weiteren gemeldeten CF-Fall kein CF-Screening durchgeführt worden. Eine möglichst vollständige Rückmeldung der behandelnden Ärzte über die Konfirmationsdiagnostik und der im Screening nicht gefundenen Fälle (falsch negative) sollte zur Qualitätssicherung der Laboranalytik und Evaluation der Ergebnisqualität angestrebt werden.

In den folgenden Tabellen werden Recall-Raten $<0,01\%$ und für $n < 5$ nicht angegeben, da für kleinere Werte die Zufallsschwankungen im Verhältnis einen zu großen Einfluss haben (s. Tabelle 4.1).

5.1 Konnatale Hypothyreose

Tabelle 5.1.1: Hypothyreose bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle
1	52.262	65	0,12	23
3	12.392	10	0,08	6
5	57.016	64	0,11	22
6	10.842	9	0,08	7
7	49.235	41	0,08	14
8	171.993	320	0,19	72
9	140.353	104	0,07	45
10	30.582	17	0,06	5
11	13.974	8	0,06	1
12	90.172	68	0,08	34
13	60.874	39	0,06	17
14	33.920	32	0,09	13
15	9.176	12	0,13	4
Gesamt	732.791	789	0,11	263^a

^a inklusive 7 Fälle mit unauffälligem Erstscreening

Von den 263 als bestätigt validierten konnatalen Hypothyreosen waren sieben Fälle im regulären Erstscreening (N=5) oder beim Kontrollscreening (n=2) nach 32 SSW und nach 36 h unauffällig. Drei dieser Kinder hatten Katecholamine erhalten. Bei den anderen Kindern liegen keine Informationen zu möglichen Ursachen des falsch negativen Screenings vor. Bei weiteren 20 Kindern, alle mit Abnahme des Erstscreenings vor einem korrigierten Alter vor 32 SSW, davon (n=6) zusätzlich mit einer Frühabnahme vor 36 h, war das TSH-Screening zunächst unauffällig, wurde aber in den durchgeführten Kontrollen „korrekt“ auffällig, was die Wichtigkeit dieser Kontrollen nach Frühabnahmen unterstreicht.

Zusätzlich zu den 263 Fällen mit konnataler Hypothyreose wurden n= 38 Hyperthyreotropinämien gemeldet und als bestätigt validiert. Diese gingen nicht in die Berechnung der Prävalenz ein.

Tabelle 5.1.2: Hypothyreose Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	TSH (Serum)	ft4	Sonographie	Schilddrüsen-Antikörper	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	23	23	21	21	1	
3	6	6	6	6		
5	22	19	20	17		1
6	7	6	6	6		
7	14	13	13	1		1
8	72	70	64	62	4	1
9	45	44	44	14	1	
10	5	4	4	2		1
11	1			1		
12	34	32	33	4		
13	17	17	16			
14	13	13	13	1		
15	4	4	4	2		
Gesamt	263	251	244	137	6	4

5.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Tabelle 5.2.1: AGS bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^b	bestätigte Fälle
1 ^a	52.262	19	0,04	6
3	12.392	2		1
5	57.016	141	0,25	1
6	10.842	18	0,17	0
7	49.235	203	0,41	1
8 ^a	171.993	31	0,02	10
9 ^a	140.353	141	0,10	10
10 ^a	30.582	21	0,07	1
11	13.974	21	0,15	0
12 ^a	90.172	13	0,01	7
13 ^a	60.874	10	0,02	3
14 ^a	33.920	4		2
15 ^a	9.176	4		1
Gesamt	732.791	628	0,09	43

^a Labor verwendet 2nd tier-Verfahren ^b Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Durch ein bisher in sechs Laboren durchgeführtes Second-Tier-Verfahren wird die Recall-Rate des AGS-Screenings deutlich gesenkt.

Tabelle 5.2.2: AGS Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	mit spektrometrischer Steroidmessung	ohne spektrometrischer Steroidmessung	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	6	6		6	
3	1		1	1	
5	1	1			
7	1		1	1	
8	10	7	2	5	
9	10	9		2	
10	1				1
12	7		5	7	
13	3			3	
14	2	1		2	
15	1	1			
Gesamt	43	25	9	27	1

5.3 Biotinidasemangel

Tabelle 5.3.1: Biotinidasemangel bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	40	0,08	2
3	12.392	1		1
5	57.016	9	0,02	1
6	10.842	7	0,06	0
7	49.235	65	0,13	7
8	171.993	67	0,04	5
9	140.353	13	0,01	1
10	30.582	0		0
11	13.974	3		0
12	90.172	26	0,03	4
13	60.874	32	0,05	3
14	33.920	0		0
15	9.176	0		0
Gesamt	732.791	263	0,04	24

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Von n= 24 bestätigten Fällen wurde in n=15 Fällen ein partieller Biotinidasemangel diagnostiziert.

Tabelle 5.3.2: Biotinidasemangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Biotinidase (Serum/TB)	Molekulargenetik	ohne Angaben zur Konfirmation
1	2	1	2	
3	1			1
5	1	1		
7	7	7	6	
8	5	4		1
9	1	1		
12	4	2	2	
13	3	1		2
Gesamt	24	17	10	4

5.4 Klassische Galaktosämie

Tabelle 5.4.1: Bestätigte Fälle klassische Galaktosämie / Recall-Rate Galaktosämie und Varianten ^a

Labor	Erstscreening	Recall ^a	Recall-Rate (%) ^b	bestätigte Fälle ^a
1	52.262	36	0,07	3
3	12.392	1		0
5	57.016	14	0,02	0
6	10.842	4		0
7	49.235	76	0,15	2
8	171.993	85	0,05	3
9	140.353	17	0,01	1
10	30.582	1		1
11	13.974	0		0
12	90.172	20	0,02	4
13	60.874	0		0
14	33.920	14	0,04	1
15	9.176	5	0,05	0
Gesamt	732.791	273	0,04	15

^a Recall beinhaltet auch Varianten und andere Störungen des Galaktose-Stoffwechsels, bestätigte Fälle dagegen nur klassische Galaktosämie

^b Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.4.2: klassische Galaktosämie Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Enzymatik	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	3	3	3	
7	2		2	
8	3		3	
9	1	1		
10	1		1	
12	4		2	2
14	1		1	
Gesamt	15	4	12	2

Auch 2022 sollten alle bestätigten Fälle (und nicht nur klassische Galaktosämien) nach auffälligem Recall übermittelt werden, da diese Fälle sonst „falsch positiv“ sind und dadurch der PPV des Screenings zu niedrig dargestellt wird. Dies war nur einigen Laboren möglich. Zusätzlich wird bei „typischen“ Werten für eine Variante oft keine weitere Diagnostik durchgeführt und bei alleiniger Messung der Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase (GALT) als Screeningparameter werden Kinase- und Epimerasemangel nicht entdeckt. Es wurden zusätzlich zu den klassischen Galaktosämien n=35 Fälle mit einer Galaktosämievariante, und n=5 mit einem Kinasemangel übermittelt.

5.5 Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA)

Tabelle 5.5.1: PKU / HPA bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle	davon PKU (Phe>10mg/dl)
1	52.262	16	0,03	9	5
3	12.392	6	0,05	4	0
5	57.016	19	0,03	14	6
6	10.842	9	0,08	5	1
7	49.235	37	0,08	7	4
8	171.993	48	0,03	45	16
9	140.353	36	0,03	28	9
10	30.582	10	0,03	5	2
11	13.974	4		3	1
12	90.172	17	0,02	12	7
13	60.874	11	0,02	7	4
14	33.920	24	0,07	8	2
15	9.176	6	0,07	1	0
Gesamt	732.791	243	0,03	148	57

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Von den n=147 bestätigten Fällen wurde in 57 Fällen eine PKU, davon 2 mit BH4-Cofaktordefekt, und in 91 Fällen eine HPA diagnostiziert.

Tabelle 5.5.2: PKU / HPA Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Phenylalanin (Serum/TB)	Molekular- genetik	Pterine/ DHPR	Aminosäuren in Plasma/ Serum	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	9	9	9	9	9	
3	4	1			3	1
5	14	10	5	11	7	1
6	5	4	5			
7	7	7	2	3	7	
8	45	39	22	29	36	1
9	28	14	17	24	11	1
10	5	4	3	5	4	
11	3	3	1	3	3	
12	12	12	9		12	
13	7	5	5	5	5	
14	8	8	1		8	
15	1	1		1		
Gesamt	148	117	79	90	105	4

5.6 Ahornsirupkrankheit (MSUD)

Die Recall-Rate liegt insgesamt sehr niedrig bei 0,006 %.

Tabelle 5.6.1: MSUD - bestätigte Fälle / Recall

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	52.262	2	2
3	12.392	1	0
5	57.016	2	0
6	10.842	1	0
7	49.235	11	0
8	171.993	2	2
9	140.353	21	3
10	30.582	0	0
11	13.974	0	0
12	90.172	0	0
13	60.874	0	0
14	33.920	2	0
15	9.176	2	0
Gesamt	732.791	44	7

Tabelle 5.6.2: MSUD Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Aminosäuren in Plasma/Serum	organische Säuren im Urin	Alloisoleucin-nachweis	Molekulargenetik
1	2	2	2	2	2
8	2	2	2	2	2
9	3	2	1	1	1
Gesamt	7	6	5	5	5

5.7 Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel

Tabelle 5.7.1: MCAD-Mangel - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erst-screening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	12	0,02	7
3	12.392	5	0,04	2
5	57.016	3	0,01	3
6	10.842	5	0,05	0
7	49.235	46	0,09	6
8	171.993	17	0,01	17
9	140.353	53	0,04	8
10	30.582	6	0,02	0
11	13.974	1	0,01	1
12	90.172	16	0,02	15
13	60.874	8	0,01	4
14	33.920	3	0,01	1
15	9.176	2	0,02	1
Gesamt	732.791	177	0,02	65

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.7.2: MCAD-Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin-profil	Enzym-aktivität	Molekular-genetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	7	7	7	7	
3	2	2		2	
5	3	1	1		2
7	6	1	3	2	1
8	17	11	3	13	
9	8	4	5	5	
11	1	1	1		
12	15	15	1	14	
13	4	2		2	
14	1	1	1		
15	1			1	
Gesamt	65	45	22	46	3

5.8 Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel

Die Recall-Rate gesamt ist mit 0,003 % sehr niedrig. Von den 5 bestätigten Fällen wurden 2 als Mangel des mitochondrialen trifunktionalen Proteins (TFP) klassifiziert.

Tabelle 5.8.1: LCHAD / TFP-Mangel - bestätigte Fälle / Recall

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	52.262	2	2
3	12.392	1	0
5	57.016	1	0
6	10.842	1	0
7	49.235	0	0
8	171.993	1	1
9	140.353	16	0
10	30.582	0	0
11	13.974	0	0
12	90.172	2	2
13	60.874	0	0
14	33.920	0	0
15	9.176	0	0
Gesamt	732.791	24	5

Tabelle 5.8.2: LCHAD / TFP-Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin-profil	Enzym-aktivität	Molekular-genetik
1	2	2	0	1
8	1	1	0	1
12	2	1	0	2
Gesamt	5	4	0	4

5.9 (Very-)Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel

Tabelle 5.9.1: VLCAD-Mangel - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	0		0
3	12.392	2		0
5	57.016	5	0,01	1
6	10.842	5	0,05	1
7	49.235	17	0,03	1
8	171.993	2		2
9	140.353	49	0,03	5
10	30.582	0		0
11	13.974	1		1
12	90.172	3		1
13	60.874	0		0
14	33.920	4		2
15	9.176	0		0
Gesamt	732.791	88	0,01	14

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.9.2: VLCAD Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin-profil	Enzym-aktivität	Molekular-genetik
5	1		1	1
6	1	1	1	1
7	1		1	1
8	2	2	1	1
9	5		5	4
11	1	1	1	
12	1	1		1
14	2	2	1	
Gesamt	14	7	11	9

5.10 CPT I-/ CPT II-/ CACT-Mangel

Die Recall-Rate insgesamt ist mit 0,002 % sehr niedrig. Der Recall CACT-Mangel wird beim Recall CPT II-Mangel erfasst, da beide biochemisch nicht zu unterscheiden sind.

Tabelle 5.10.1: CPT I-/ CPT II-Mangel / CACT-Mangel bestätigte Fälle / Recall

	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
CPT I-Mangel	732.791	13	0
CPT II-Mangel / CACT-Mangel	732.791	8	3

Tabelle 5.10.2: CPT II-Mangel / CACT-Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin- profil	Enzym- aktivität	Molekulargenetik
5	1			1
10	1			1
12	1			1
Gesamt	3	0	0	3

5.11 Glutaracidurie Typ I (GA I)

Tabelle 5.11.1: GA I - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	3		0
3	12.392	1		0
5	57.016	2		0
6	10.842	0		0
7	49.235	25	0,05	0
8	171.993	2		2
9	140.353	144	0,10	0
10	30.582	0		0
11	13.974	0		0
12	90.172	0		0
13	60.874	0		0
14	33.920	4		1
15	9.176	0		0
Gesamt	732.791	181	0,02	3

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.11.2: GA I Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	3 OH-Glutarsäure im Urin/Plasma	Enzym- aktivität	Molekular- genetik
8	2	2		2
14	1	1		1
Gesamt	3	3	0	3

5.12 Isovalerianacidämie (IVA)

Tabelle 5.12.1: IVA - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	16	0,03	0
3	12.392	4		0
5	57.016	3		0
6	10.842	5	0,05	0
7 ^b	49.235	12	0,02	1
8 ^b	171.993	1		1
9	140.353	67	0,05	2
10	30.582	10	0,03	0
11	13.974	11	0,08	1
12 ^b	90.172	1		0
13 ^b	60.874	0		0
14 ^b	33.920	17	0,05	1
15 ^b	9.176	1		0
Gesamt	732.791	148	0,02	6

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

^b Labor führt Second-Tier-Verfahren durch, Labor 14/15 seit 10/2022

Die Recall-Rate bei IVA war 2018 im Vergleich zu 2017 deutlich angestiegen und ist seitdem über die Jahre etwa gleichgeblieben. Häufiger Grund ist eine Pivmecillinamgabe bei Harnwegsinfekt der Mutter kurz vor Geburt, was zu falsch positiven Screeningbefunden führt. Zur Differenzierung ist auch die Angabe über die Therapie der Mutter auf der Testkarte durch den Einsender hilfreich. Durch ein Second-Tier-Verfahren, das 2022 in vier Laboren (^b Labor 14/15 seit 10/2022) durchgeführt wurde, konnten insgesamt über 300 Recalls durch falsch positive Befunde bei Pivmecillinamgabe vermieden werden. Ohne diese Second-Tier-Verfahren läge die Recall-Rate für IVA bei 0,06 %!

Tabelle 5.12.2: IVA Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik
7	1	1		1
8	1	1		1
9	2	2		
11	1	1		1
14	1			
Gesamt	6	5		3

5.13 Tyrosinämie Typ I

Tabelle 5.13.1: Tyrosinämie - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	5	0,01	0
3	12.392	1		0
5	57.016	0		0
6	10.842	0		0
7	49.235	0		0
8	171.993	10	0,01	0
9	140.353	26	0,02	1
10	30.582	3		0
11	13.974	1		0
12	90.172	0		0
13	60.874	0		0
14	33.920	5	0,01	0
15	9.176	1		0
Gesamt	732.791	52	0,01	1

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.13.2: Tyrosinämie Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Succinyl aceton im Urin	Succinyl aceton im Plasma	Molekular-genetik
9	1			1
Gesamt	1	0	0	1

5.14 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

Tabelle 5.14.1: SCID - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	14	0,03	4
3	12.392	2		0
5	57.016	12	0,02	0
6	10.842	2		0
7	49.235	12	0,02	2
8	171.993	26	0,02	6
9	140.353	20	0,01	3
10	30.582	25	0,08	3
11	13.974	1		1
12	90.172	22	0,02	1
13	60.874	20	0,03	2
14	33.920	12	0,04	1
15	9.176	2		0
Gesamt	732.791	170	0,02	23

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.14.2: SCID - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Genetik	Durchfluss- zytometrie
1	4	3	4
7	2	2	1
8	6	6	5
9	3	2	2
10	3		2
11	1		1
12	1	1	1
13	2	1	1
14	1	1	1
Gesamt	23	16	18

Von den 23 Fällen wurden n=8 als SCID, n=3 als Leaky SCID / Omenn und n=12 im Rahmen von Syndromen validiert.

5.15 Spinale Muskelatrophie (SMA)

Tabelle 5.15.1: SMA - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	6	0,01	6
3	12.392	0		0
5	57.016	5	0,01	5
6	10.842	2		2
7	49.235	9	0,02	9
8	171.993	25	0,01	25
9	140.353	19	0,01	19
10	30.582	6	0,02	6
11	13.974	0		0
12	90.172	11	0,01	11
13	60.874	6	0,01	6
14	33.920	5	0,01	5
15	9.176	0		0
Gesamt	732.791	94	0,01	94

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Die 5q-assoziiert SMA wurde zum 01.10.2021 als neue Zielkrankheit in das ENS aufgenommen. Ursache ist in den meisten Fällen eine Mutation des SMN 1 (survival of motoneuron) -Gens. Das Screening erfolgt als genetisches Screening mittels PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion, compound heterozygote Mutationen werden nicht erfasst. Es gab keine falsch positiven Fälle des Screenings, so dass der PPV bei 100 % liegt. Ob Fälle übersehen wurden, wird durch die DGNS nicht systematisch erfasst. Der Median der Konfirmationsdiagnostik (n=83) lag bei 8 Lebenstagen (Spannweite 2-15d), 19 Kinder (20,2 %) hatten bei der Vorstellung zur Konfirmationsdiagnostik schon klinische Symptome. Entscheidend für die Prognose ist die Anzahl der vorhandenen SMN2-Kopien.

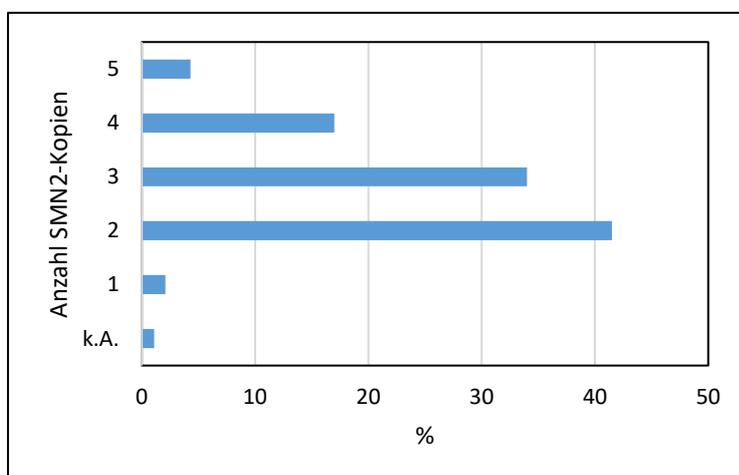


Abbildung 4: Anzahl der SMN2-Kopien bei Kindern mit SMA (n=94)

5.16 Sichelzell-Krankheit (SCD)

Tabelle 5.16.1: SCD - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	52.262	8	0,02	7
3	12.392	0		0
5	57.016	9	0,02	9
6	10.842	0		0
7	49.235	19	0,04	19
8	171.993	42	0,02	32
9	140.353	36	0,03	34
10	30.582	2		1
11	13.974	1		1
12	90.172	12	0,01	11
13	60.874	22	0,04	16
14	33.920	10	0,03	5
15	9.176	5	0,05	2
Gesamt	732.791	166	0,02	137

^a Recall-Raten werden nur für eine Recall-Rate $\geq 0,01$ % und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.16.2: SCD - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Hämoglobin- Elektrophorese	Molekular- genetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	7	6	7	
5	9	7	8	
7	19	15	7	4
8	32	29	21	
9	34	16	20	14
10	1	0	1	
11	1	1	1	
12	11	10	9	
13	16	16	16	
14	5	5	4	
15	2	2	2	
Gesamt	137	107	96	18

Auch die Sichelzellkrankheit wurde zum 01.10.2021 als neue Zielkrankheit in das ENS aufgenommen. Die Prävalenz von 1 auf etwa 5.500 Neugeborenen ist im Vergleich zu anderen Zielkrankheiten hoch und entspricht in etwa der Prävalenz einer Hyperphenylalaninämie und CF. Der PPV liegt bei 82,5 %, wobei eigentlich kaum falsch positive Screeningbefunde erwartet worden waren. Hier sollte noch einmal durch die AG-Daten der DGNS diskutiert werden, ob nicht auch andere Hämoglobinopathien, wie z. B. Thalassämien, die im Screening gefunden wurden, als Fälle gezählt werden (analog SCID-Screening). Ebenso könnten ev. einige Recalls aufgrund von Transfusionen gezählt worden sein.

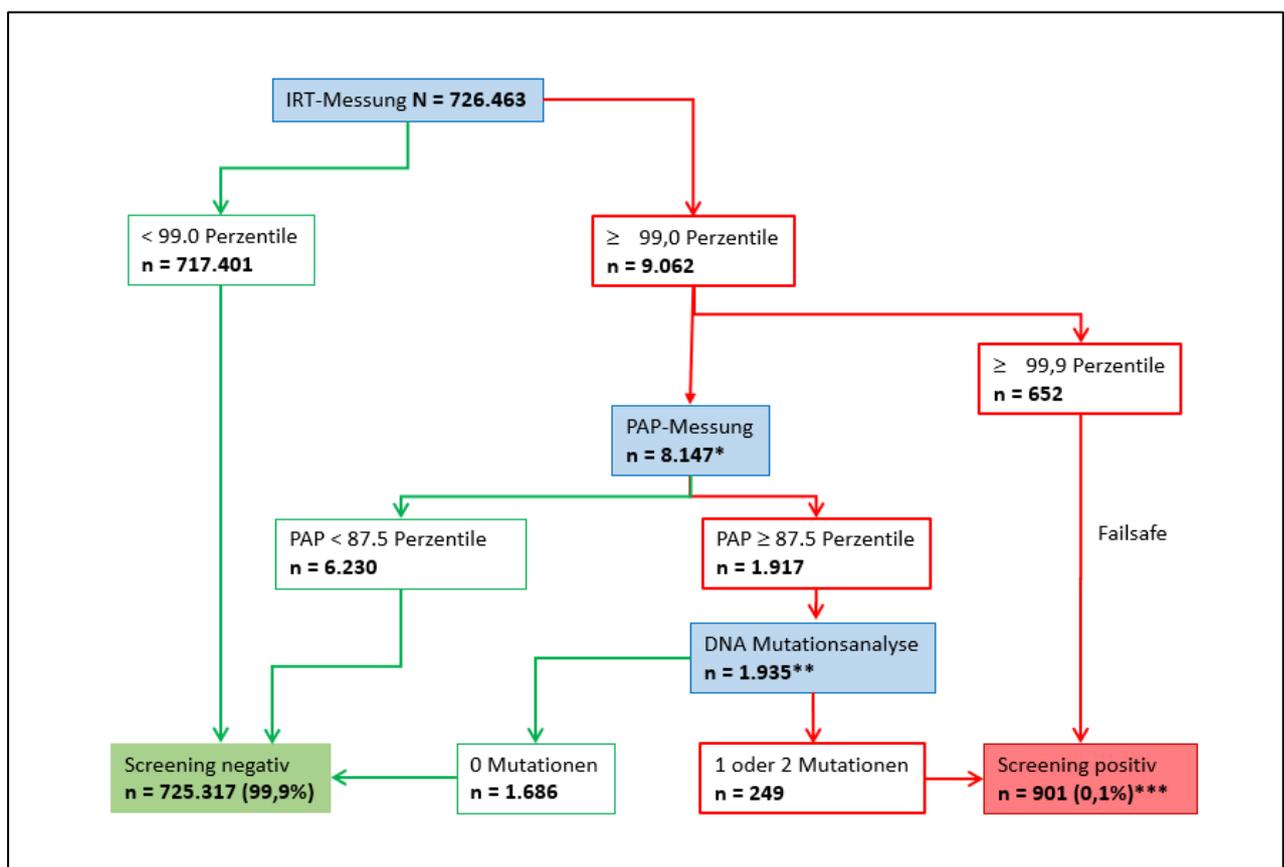
Als häufigster Typ wurde mit 68,6 % SCD-S/S berichtet, bei 20 % lag der Typ SCD-S/C vor.

5.17 Cystische Fibrose (CF)

Das Screening auf Mukoviszidose wird seit September 2016 dreistufig als serielle Kombination von zwei biochemischen Tests durchgeführt. Zunächst wird die Konzentration des immunreaktiven Trypsins (IRT) bestimmt, bei erhöhten Werten als zweite Stufe die Konzentration des Pankreatitis-assoziierten Proteins (PAP). Bei pathologischem PAP erfolgt in einer dritten Stufe eine molekulargenetische Untersuchung. Hierbei werden die 31 in Deutschland häufigsten pathogenen Mutationen des Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gens (*CFTR*-Gens) gesucht (s. Abbildung 4). Das Screening wird als auffällig (positiv) befundet, wenn ein IRT-Wert oberhalb der 99,9. Perzentile liegt („Failsafe“-Verfahren oder „Safety Net“) oder wenn in der dritten Stufe auf mindestens einem Allel eine der 31 untersuchten Mutationen des *CFTR*-Gens nachgewiesen wird. In allen anderen Konstellationen gilt das Screening als unauffällig (negativ).

Dieser Screeningalgorithmus führt dazu, dass „Failsafe“ (IRT > 99,9. Perzentile) 652 (72,4 %) der 901 positiven Screeningbefunde bedingt (s. Abbildung 5). Die Diagnose CF wurde nur bei 144 Kindern (15,9 %) bestätigt, zusätzlich wurde bei 8 Kindern eine Mukoviszidose nach unauffälligem CF-Screening und einem Kind ohne CF-Screening diagnostiziert.

Abbildung 5: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2022***



* Nicht bei allen auffälligen IRT-Werten >99,0 % aber <99,9 % (kein Failsafe) wurde eine PAP-Messung durchgeführt, da es sich teilweise um Frühabnahmen handelte oder nicht genug Material für die Untersuchung vorhanden war.

** Mutationsanalyse auch bei Kindern mit Produkt IRT und PAP-Wert über laborinternem Cut-off

*** Die Angaben unterscheiden sich von Tabelle 5.17.2, da verschiedenen Datenquellen zugrunde liegen.

Für das CF-Screening ist nach der Kinder-Richtlinie eine eigene Einverständniserklärung und immer eine ärztliche Aufklärung notwendig und das Screening kann nicht wie das ENS in Ausnahmefällen von einer Hebamme alleine mit Rücksprachemöglichkeit zu einem Arzt durchgeführt werden. Der Anteil an Neugeborenen ohne CF-Screening lag in 2022 bei etwa 1 % (Tabelle 5.17.1).

Tabelle 5.17.1: Anzahl CF Screening

Labor	Erstscreening ENS	CF-Screening	Anteil CF-Screening (%)
1	52.262	51.619	98,77
3	12.392	12.380	99,90
5	57.016	56.064	98,33
6	10.842	10.832	99,91
7	49.235	47.506	96,49
8	171.993	170.884	99,36
9	140.353	140.220	99,91
10	30.582	30.050	98,26
11	13.974	13.971	99,98
12	90.172	89.618	99,39
13	60.874	60.486	99,36
14	33.920	33.638	99,17
15	9.176	9.161	99,84
Gesamt	732.791	726.429	99,13

Tabelle 5.17.2: CF - Bestätigte Fälle und auffällige Screeningbefunde (Recall-Rate)

Labor	Erstscreening mit CF-Screening	Recall	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle
1	51.619	41	0,08	6
3	12.380	18	0,15	5
5	56.064	83	0,15	14
6	10.832	17	0,16	1
7	47.506	37	0,08	10
8	170.884	159	0,09	30
9	140.220	168	0,12	24
10	30.050	24	0,08	11
11	13.971	12	0,09	4
12	89.618	126	0,14	28
13	60.486	130	0,21	10
14	33.638	37	0,11	10
15	9.161	7	0,08	0
Gesamt	726.429	859	0,12	153^a

^a davon 8 Fälle mit unauffälligem CF-Screening und 1 Fall ohne CF-Screening

Tabelle 5.17.3: CF – Konfirmation bei bestätigten Fällen

Labor	bestätigte Fälle	ein Schweißtest	zwei Schweißteste	Leitfähigkeit	2 Mutationen in Konfirmation oder Screening	Mekoniumileus	ohne Angaben zur Konfirmation
1	6	5	1				
3	5	3	2	5	5		
5	14	5	6		8	2	
6	1		1				
7	10	3	4	1	4	1	2
8	30	12	13	4	25	6	
9	24	12	7	8	14	3	
10	11	8	1	5	9	2	
11	4	2	2		3		
12	28	18	6	18	19	4	
13	10	8	1		6	1	
14	10	7	1	3	4	10	
15	0						
Gesamt	153	83	45	44	97	29	2

Bei 21 gemeldeten Fällen reichten die Angaben nicht aus, um die Diagnose zu bestätigen. Von n=153 bestätigten Fällen wurde in 146 Fällen eine Cystische Fibrose und in fünf Fällen ein Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) diagnostiziert. In zwei weiteren Fällen fehlten die Angaben zur Genetik, so dass eine Unterscheidung zwischen CF und CFSPID nicht möglich war

Das Screening war bei 107 (69,9 %) der CF-Fälle über Fail Safe positiv, bei 437 (24,2 %) Fällen wurden eine oder zwei Mutationen aus dem Screening-Panel (31 Mutationen) nachgewiesen, acht Kinder (5,2 %) hatten ein unauffälliges CF-Screening.

Bei n=105 der bestätigten Fälle waren Angaben zur Genetik aus Screening oder Konfirmation vorhanden. Danach lagen bei 75 Fällen zwei Mutationen und bei 29 Fällen eine aus dem Panel der 31 vor. Bei einem Kind wurde keine der Mutationen aus dem Panel nachgewiesen. Insgesamt wurde bei 29 Kindern ein Mekoniumileus angegeben.

Für die Konfirmationsdiagnostik lagen bei 128 Fällen Angaben zu einem (n=83) oder zwei (n=45) Schweißtesten vor, bei 97 Fällen wurden zwei Mutationen im Screening oder der Konfirmationsdiagnostik nachgewiesen.

Von den bestätigten CF-Fällen wurden acht nicht über den vorgegebenen Screeningalgorithmus gefunden und waren im Screening unauffällig. Dabei hatten sechs Kinder einen IRT- und zwei Kinder einen PAP-Wert unter dem Cut-Off des Labors. Drei dieser Kinder hatten einen Mekoniumileus, bei einem lag eine Dünndarmatresie vor. Ob weitere Kinder mit Cystischer Fibrose im Screening nicht gefunden wurden, ist nicht bekannt, da diese nicht systematisch erfasst werden.

6 Fälle ohne Angaben zur Konfirmation

Von 92 Kindern mit auffälligem Screeningbefund ist nicht bekannt, ob die Konfirmationsdiagnostik stattfand oder abgeschlossen wurde. 43 dieser Fälle, von denen keinerlei Angaben zur durchgeführten Konfirmationsdiagnostik vorlagen, bei denen aber die Screeningwerte eindeutig pathologisch waren oder die Bemerkung „Diagnose bestätigt“ vom Labor angegeben war, wurden als „wahrscheinlicher Fall“ validiert (Tabelle 6.1.1) und in die Berechnung der Prävalenz einbezogen. Dies betraf alleine 18 Sichelzellefälle. Bei 49 Kindern war dies nicht möglich, wobei es sich überwiegend um ein auffälliges CF-Screening handelte (Tabelle 6.1.2).

6.1 Bestätigte Fälle ohne Angaben zur durchgeführten Konfirmationsdiagnostik

43 Fälle wurden ohne Angaben zur Konfirmation als wahrscheinliche Fälle validiert.

Tabelle 6.1.1: Bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmationsdiagnostik

Krankheit	Anzahl Fälle	Begründung keine Konfirmation angegeben	
		Nur Angabe „Diagnose bestätigt“	unklar (k. A.)
Hypothyreose	4	4	
AGS	1	1	
Biotinidasemangel	4		4
Galaktosämie	7	2	5
PKU/HPA	4	3	1
MCAD	3	2	1
IVA	1	1	
SCID	1	1	
Sichelzellkrankheit	18	15	3
Gesamt	43	29	14

6.2 Nicht beurteilbare Fälle des ENS nach auffälligem Screeningbefund (lost to follow-up)

Tabelle 6.1.2: Fälle mit unplausiblen oder fehlenden Angaben zur Konfirmation

Krankheit	Anzahl Fälle
	n
konnatale Hypothyreose	7
AGS	2
MCAD	7
VLCAD	8
CF	21
SCID	2
Sichelzellkrankheit	2
Gesamt	49

7 Im Screening verwendete Methoden und Cut-off-Werte

Tabelle 7.1: Methoden und Cut-off Hypothyreose

Labor	Parameter	Cut-off	Methode
1	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
3	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
5	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
6	TSH	15 mU/l	DELFIA
7	TSH	15 µU/ml	GSP
8	TSH	15 mU/l (≤ 8 LT) 10 mU/l (>8 LT)	DELFIA
9	TSH	15 µU/ml	GSP
10	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
11	TSH	15 mU/l	DELFIA
12 /13	TSH	<10 mU/l	AutoDELFIA
14 /15	TSH	<20 mU/l (1. LT) <15 mU/l (2.-4.LT) <10 mU/l (>= 5 LT)	AutoDELFIA

Tabelle 7.2: Methoden Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Labor	Parameter	Second-tier Verfahren (Steroidprofil mittels LC-MS/MS)	Methode
1	17 OHP	ja	AutoDELFIA
3	17 OHP		AutoDELFIA
5	17 OHP		AutoDELFIA
6	17 OHP		DELFIA
7	17 OHP		GSP
8	17 OHP	ja	DELFIA
9	17 OHP	ja	GSP
10	17 OHP	ja	AutoDELFIA
11	17 OHP		DELFIA
12/13	17 OHP	ja	
14/15	17 OHP	ja	AutoDELFIA

Tabelle 7.3: Cut-off Hyperphenylalaninämie und Quotient Phe/Tyr sowie Recall-Rate

Labor	Parameter	Cut off	Bemerkung	Recall-Rate
1	Phenylalanin Phe/Tyr	113 µmol/l 2		0,03
3	Phenylalanin Phe/Tyr	99,67 µmol/l 2,5		0,05
5	Phenylalanin Phe/Tyr	150 µmol/l 2,4	Perzentile 99,9 %	0,03
6	Phenylalanin Phe/Tyr	120 µmol/l 2,5	Perzentile 99,9 % Perzentile 99,9 %	0,08
7	Phenylalanin Phe/Tyr	118 µmol/l 2,84		0,08
8	Phenylalanin Phe/Tyr	150 µmol/l 1,5		0,03
9	Phenylalanin Phe/Tyr	123 µmol/l 1,5	Cut-off >99,9 % Cut-off 99,0- 99,5 %	0,03
10	Phenylalanin Phe/Tyr	110/118µmol/l 3,02/2,85	Perzentile 99,75 % Perzentile 99,75 %	0,03
11	Phenylalanin Tyrosin Phe/Tyr	118 µmol/l 39µmol/l 1,7	Perzentile 99,9 % Perzentile 0,1 % Perzentile 99,9 %	0,03
12/13	Phenylalanin Phe/Tyr	120 µmol/l 2		0,02
14/15	Phenylalanin Phe/Tyr	105 µmol/l 1,8	Berücksichtigung Vorserie (2000 Kinder)	0,07

Tabelle 7.4: Methoden und Cut-off Biotinidasemangel sowie Recall-Rate (Parameter Biotinidase)

Labor	Cut-off	Methode	Recall-Rate
1	30 % Mittelwert MTP	Colorimetrie non Kit	0,08
3	30 % Tagesmedian	Colorimetrie qualitativ	0,01
5	60 U	Fluorometrie (PE)	0,02
6	55 U	Fluorometrie (PE)	0,06
7	85,7 U/dl	GSP	0,13
8	<30 % Tagesmittel	Colorimetrie quantitativ	0,04
9		Colorimetrie non Kit	0,01
10	<30 %	Colorimetrie qualitativ	0
11	<30 %	Colorimetrie quantitativ	0,02
12/13	>30 %	Fluorometrie quantitativ	0,04
14/15	>50 U	Fluorometrie quantitativ	0

Tabelle 7.5: Methoden und Cut-off Galaktosämie

Labor	Parameter	Cut off	Methode
1	GALT Galaktose	3,5 U/g Hb 13 mg/dl	Fluorometrie (PE)
3	GALT Galaktose	3,5 U/g Hb 15 mg/dl	Fluorometrie (PE) Colorimetrie quantitativ
5	GALT Galaktose	3,5 U/g Hb 15 mg/dl	Fluorometrie (PE)
6	GALT	3,5 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
7	GALT	3,9 U/dl	GSP
8	GALT Galaktose	<20 % Tagesmittel 30 mg/dl (bis 28. LT, danach 18mg/dl)	Fluorometrie quantitativ Colorimetrie quantitativ
9			Gesamtgalaktose photometrisch
10	GALT Galaktose	>3,5 U/g Hb >461µmol/l	Fluorometrie (PE)
11	GALT Galaktose	3,5 U/g Hb 15mg/dl	DELFLIA (PE) Fluorometrie (PE)
12/13	GALT Galaktose	>20 % <30 mg/dl	Fluorometrie non Kit Photometrie
14/15	GALT Galaktose	<3,0 U/g Hb <7,4 mg/dl	Fluorometrie quantitativ Colorimetrie quantitativ

Tabelle 7.6: Methoden, Cut-off und Recall-Rate Tyrosinämie (Parameter: Succinylaceton)

Labor	Cut-off	Methode	Recall-Rate
1	0,65 µmol/l	nicht derivat. PE Kit	0,010
3	1,12 µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	0,008
5	1 µmol/l	nicht derivat. PE Kit	
6	0,81 µmol/l	Perkin Elmer	
7	1,6 µmol/l	LC-MS/MS	
8	1,5 µmol/l	nicht derivat. Non Kit	0,006
9	k.A.		0,019
10	1,0 µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	0,010
11	1,08 µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	0,007
12/13	3,0 µmol/l	Tandem MS	
14/15	1,5µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	0,014

Tabelle 7.7: Methode Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS)

Labor	Methode
1	nicht derivat. PE Kit
3	nicht derivat. Chromsystems Kit
5	nicht derivat. PE Kit
6	nicht derivat. PE Kit
7	nicht derivat. PE Kit
8	nicht derivat. Non Kit
9	nicht derivatisiert Chromsystems Kit
10	nicht derivat. Chromsystems Kit
11	nicht derivat. Chromsystems Kit
12/13	derivatisiert non Kit
14/15	nicht derivat. Chromsystems Kit

8 Literatur

1) Kinder-Richtlinie Stand: 01.April 2021 des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie); https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2432/Kinder-RL_2020-12-17_iK-2021-04-01.pdf

2) Destatis, Statistisches Bundesamt, Geburten 2022 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publikationen/Downloads-Geburten/statistischer-bericht-geburten-5126104217005.html> (Zugriff am 10.10.2024)