



Nationaler Screeningreport Deutschland 2021

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.

Inken Brockow, Oliver Blankenstein, Uta Ceglarek, Regina Ensenaer, Ralph Fingerhut,
Gwendolyn Gramer, Friederike Hörster, Nils Janzen, Jeannette Klein, Erwin Lankes,
Martin Lindner, Simona Murko, Matthias Nauck, Melanie Rödel, Sabine Rönicke, Wulf Röschin-
ger, Olaf Sommerburg, Carsten Speckmann, Uta Nennstiel

Stand April 2024

ISSN Nummer 2199-5494

Korrespondierende Autorin:

Dr. med. Inken Brockow MPH

Screeningzentrum

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Veterinärstr. 2

D-85764 Oberschleißheim

Germany

Email: 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 Befundausgang.....	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).....	23
5.3	Biotinidasemangel	25
5.4	Klassische Galaktosämie	26
5.5	Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA).....	27
5.6	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	29
5.7	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	30
5.8	Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel.....	31
5.9	(Very-)Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	32
5.10	CPT I- / CPT II- / CACT- Mangel	33
5.11	Glutaracidurie Typ I (GA I).....	34
5.12	Isovalerianacidämie (IVA)	35
5.13	Tyrosinämie Typ I	36
5.14	Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	37
5.15	Spinale Muskelatrophie (SMA)	38
5.16	Sichelzell-Krankheit (SCD)	39
5.17	Cystische Fibrose (CF)	40
6	Lost to follow-up	43
6.1	Fälle ohne Angaben zur Konfirmation	43
6.1.1	Bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmationsdiagnostik	43
6.1.2	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	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor	7
Abbildung 2: Alter bei Blutentnahme 2006 bis 2021	18
Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang 2006 bis 2021	18
Abbildung 4: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2021	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 Neugeborenencreening
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
MSUD	Ahornsirupkrankheit
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
PKU	Phenylketonurie
PPV	positiv prädiktiver Wert
SCD	Sichelzellkrankheit (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
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
Ansprechpartner: 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.screening-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.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/>

(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: Nina Sinemus
nina.sinemus@med.ovgu.de
<http://www.stwz.ovgu.de>

(12/13) Labor Becker & Kollegen

Neugeborenen Screening
Prof. Dr.med. Dr. rer. nat. Jürgen Durner
Ansprechpartner:
Priv.-Doz. Dr.med. Wulf Röschinger
Ottobrunner Str. 6, 81737 **München**
089/544 654 0
w.roeschinger@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**
09131/6808-5-204
screening@lgl.bayern.de
<http://www.lgl.bayern.de/gesundheitspraevention/kindergesundheit/neugeborenencreening>

1 Einleitung

Das Neugeborenencreening 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 Neugeborenencreenings“ (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 (LGL) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS) e.V. gemeinsam mit den deutschen Screeninglaboren erstellt.

Für den Report 2021 wurden die Inhalte der Datenerfassung durch eine Arbeitsgemeinschaft der DGNS überprüft und angepasst. Die verwendeten Begriffe wurden eindeutig festgelegt. So wird z.B. als „Recall“ die Anforderung einer Kontrollkarte nach einem „als auffällig mitgeteilten Befund“ definiert.

Anforderungen von Folgekarten nach Frühabnahmen <32SSW, <36h oder wegen schlechter Probenqualität zählen nicht als Recall. Unplausible IRT-Werte beim CF-Screening sollen einheitlich als Folgekarten bei Qualitätsmangel und nicht als CF-Recall erfasst werden. Weitere Änderungen in der Datenerfassung werden in den entsprechenden Abschnitten beschrieben.

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 Screeningzahlen, Recall-Raten sowie der bestätigten Diagnosen für das Jahr 2021 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 Neugeborenencreening:

- Vollständige Erfassung der Zielpopulation
- Vollständigkeit der Kontroll- und Wiederholungsuntersuchungen
- Erfassung der Untersuchungsparameter und Cut-offs
- 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 Zeitraum der Diagnostik
 - Endgültige Diagnose
- Alter bei Therapiebeginn

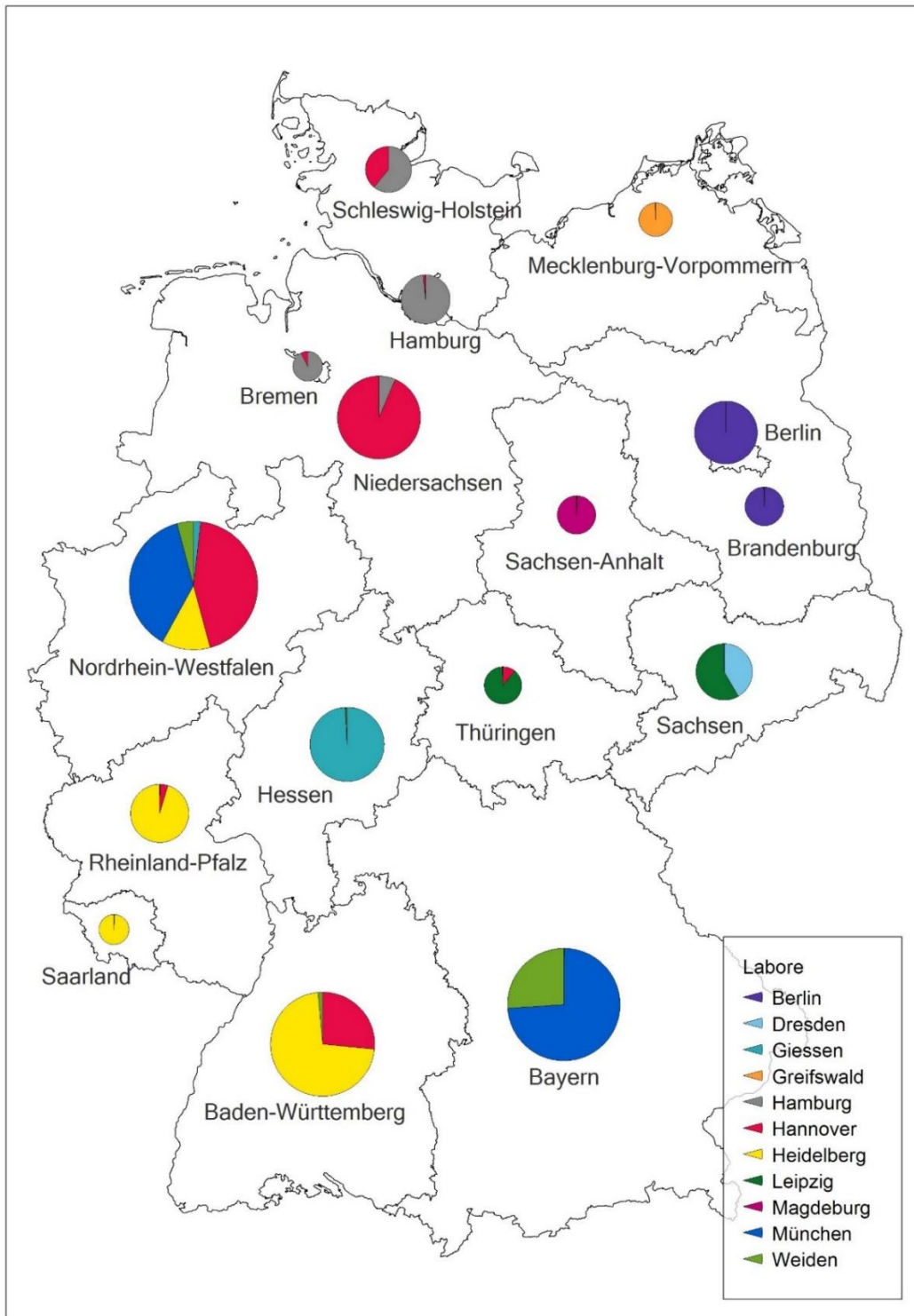
Auf der vorhergehenden Seite sind die Labore aufgeführt, die 2021 in Deutschland das Screening durchgeführt haben (12 und 13 beziehen sich auf dasselbe Labor, einmal in Kooperation mit einer Trackingzentrale, einmal ohne; das gleiche gilt für 14 und 15). Angaben von Paragraphen im Text beziehen sich auf die „Kinder-Richtlinie“ vom 01.04.2021 [1], in der als neue Zielkrankheiten ab Oktober 2021 Spinale Muskelatrophie und Sichelzellerkrankung festgelegt wurden.

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 in den Daten 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 2021 wurden in Deutschland laut amtlicher Statistik 795.492 Kinder geboren [2]. Die Anzahl der gemeldeten Erstscreening-Untersuchungen liegt wie im Vorjahr mit 789.599 darunter. Demnach wurden kumulativ betrachtet 99,3 % 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 542 Neugeborenen (0,07 %) dokumentiert.

Geburten:	795.492
Gesamtzahlen Erstscreening:	789.599
Bestätigte Diagnosen:	869

In der Kinder-Richtlinie sind die Zielkrankheiten für das flächendeckende Screening in § 17 festgelegt [1]. Neu aufgenommen wurden ab 10/2021 Sichelzellerkrankheit und Spinale Muskelatrophie. Weitere Krankheiten, die in einzelnen Laboren im Rahmen von Studien oder landesgesetzlichen Vorgaben gescreent werden, sind in diesem Bericht nicht berücksichtigt. Bei einem von 915 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 2021 bezogen auf die Geburten in Deutschland.

Tabelle 2.1: Häufigkeit der entdeckten Krankheiten 2021 bei 795.492 Geburten

Krankheiten	Fälle	Prävalenz
Hypothyreose	278	1: 2.861
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	48	1: 16.573
Biotinidasemangel	41	1: 19.402
Galaktosämie (klassische Form)	11	1: 72.317
Hyperphenylalaninämie	120	1: 6.629
davon klassische Phenylketonurie (PKU)	49	1: 16.235
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	2	1: 397.746
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	75	1: 10.607
Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)- / TFP-Mangel	3	1: 265.164
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	13	1: 61.192
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I (CPT I)-Mangel	1	1: 795.492
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II (CPT II)-Mangel	3	1: 265.164
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel	0	
Glutaracidurie Typ I (GA I)	8	1: 99.437
Isovalerianacidämie (IVA)	9	1: 88.388
Tyrosinämie Typ I (Zielkrankheit ab 03/20218)	2	1: 397.746
Cystische Fibrose (CF, ab 09/2016))	164	1: 4.851
Schwere kombinierte Immundefekte (SCID / Leaky-SCID / Syndrome, ab 08/2019)	34	1: 23.397
Spinale Muskelatrophie (SMA) (ab 10/2021)	29	
Sichelzellerkrankheit (ab 10/2021)	28	
Gesamt	869	1: 915

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 wurde erstmalig für die Datenerfassung 2021 festgelegt, dass nur „als auffällig mitgeteilte Befunde“ erfasst werden sollen. Auffällige Befunde, die nur im Rahmen von nach der Kinder-Richtlinie vorgesehenen Wiederholungsuntersuchungen (z.B. wegen Frühabnahmen <32SSW, <36h) erfolgen, sollen nur noch bei den Folgekarten (s. Abschnitt 2.2) und nicht als Recall erfasst werden.

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 an Screening-population (%)	Anzahl Recall (n)	Anteil an Erstscreening (%)	Anteil an Recall (%)	Anzahl bestätigter Fälle (n)	Anteil an bestätigten Fällen (%)
1	57.593	7,29	288	0,50	7,36	70	8,06
3	13.849	1,75	47	0,34	1,20	15	1,73
5	61.071	7,73	309	0,51	7,89	48	5,52
6	11.841	1,50	108	0,91	2,76	14	1,61
7	51.898	6,57	678	1,31	17,32	63	7,25
8	188.437	23,86	717	0,38	18,32	214	24,63
9	147.549	18,69	768	0,52	19,62	151	17,38
10	32.804	4,15	159	0,48	4,06	36	4,14
11	15.450	1,96	70	0,45	1,79	10	1,15
12	98.903	12,53	321	0,32	8,20	122	14,04
13	65.965	8,35	215	0,33	5,49	77	8,86
14	34.903	4,42	163	0,47	4,16	33	3,80
15	9.336	1,18	71	0,76	1,81	16	1,84
Gesamt	789.599	100	3.914	0,50	100	869	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 zwischen 0,32 und 1,31). Neben unterschiedlichen Definitionen eines Befundes als Recall, die mit den neuen Festlegungen (z.B. stark streuende IRT-Werte als Qualitätsmangel, keine Erfassung auffälliger Befunde als Recall bei Routine-Folgekarte) seltener sein sollten, könnten bei einzelnen Krankheiten die Unterschiede zwischen den Laboren in den Recall-Raten auch aufgrund unterschiedlicher Cut-off-Werte beruhen. Beispielsweise unterscheiden sich die angegebenen Cut-off-Werte für eine Hyperphenylalaninämie zwischen den Laboren erheblich (s. Tabelle 5.5.1 und Abschnitt 7.3). Second-tier-Verfahren reduzieren die Recall-Rate deutlich (s. z.B. AGS Tabelle 5.2.1, IVA Tabelle 5.12.1).

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. In der folgenden Tabelle sind die Anzahl der Erstscreening-Untersuchungen stratifiziert nach dem Lebens- bzw. Gestationsalter dargestellt. Dabei wird definiert:

- „<32SSW“: alle Proben bei Kindern, die vor einem korrigierten Alter von 32 SSW durchgeführt wurden. Erstmals wird im Report 2021 auch bei diesen Kindern nach einer Abnahme vor oder ab 36 Lebensstunden unterschieden.
- „<36h“: alle Proben bei Kindern, die vor dem Alter von 36 Lebensstunden abgenommen wurden.

Tabelle 2.1.3: Alter bei Erstscreening

Labor	Gesamt	≥36h und ≥32SSW ^a		<36h und ≥32SSW		≥36h und <32SSW		<36h und <32SSW	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	57.593	56.667	98,39	399	0,69	447	0,78	80	0,14
3	13.849	13.218	95,44	396	2,86	213	1,54	22	0,16
5	61.071	60.063	98,35	392	0,64	561	0,92	63	0,10
6	11.841	11.443	96,64	252	2,13	132	1,11	14	0,12
7	51.898	50.715	97,72	533	1,03	602	1,16	48	0,09
8	188.437	184.409	97,86	2.218	1,18	1.643	0,87	167	0,09
9	147.549	144.225	97,75	1.585	1,07	1.602	1,09	137	0,09
10	32.804	32.187	98,12	350	1,07	214	0,65	53	0,16
11	15.450	15.024	97,24	293	1,90	113	0,73	20	0,13
12	98.903	96.413	97,48	1.449	1,47	901	0,91	140	0,14
13	65.965	63.656	96,50	1.281	1,94	989	1,50	39	0,06
14	34.903	33.996	97,40	606	1,74	274	0,79	27	0,08
15	9.336	9.146	97,96	47	0,50	138	1,48	5	0,05
Gesamt	789.599	771.154	97,66	9.801	1,24	7.829	0,99	815	0,10

^a inkl. n= 9.639 Erstscreenings mit fehlenden Angaben

2.2 Angeforderte und eingegangene Wiederholungsuntersuchungen (Folgekarten)

Bei der Datenerfassung 2021 wurde erstmals wieder seit 2017 der Grund für eine notwendige Wiederholungsuntersuchung (Folgekarte) erfasst. Dies kann z.B. die Abnahme des Ersts Screenings <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 vorgesehenen „Routinekarte“ kontrolliert werden, nur noch 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 10 % der angeforderten Folgekarten keine weiteren Karten erfasst worden.

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

Labor	Folgekarten angefordert	Folgekarten eingegangen	%
1	1.766	1.633	92,47
3	631	631	100
5	1.558	1.450	93,07
6	452	412	91,15
7	1.214	841	69,28
8	5.735	5.225	91,11
9 ^a	4.123	3.458	83,87
10 ^a	1.029	915	88,92
11	445	386	86,74
12	3.093	2.985	96,51
13	2.393	2.324	97,12
14	721	688	95,42
15	201	185	92,04
Gesamt	23.361	21.133	90,46

^a externe Folgekarten aus anderen Screeninglaboren werden nicht erfasst

Tabelle 2.2.2: Folgekarten wegen mangelhafter Probenqualität^a

Labor	Erst-screening gesamt	Folgekarte angefordert	Folgekarte eingegangen	Anteil eingegangen / angefordert (%)	Anteil Anforderungen / Erstscreening (%)
1	57.593	761	699	91,85	1,32
3	13.849	81	81	100	0,58
5	61.071	559	524	93,74	0,92
6	11.841	41	39	95,12	0,35
7	51.898	379	299	78,89	0,73
8	188.437	836	812	97,13	0,44
9	147.549	720	638	88,61	0,49
10	32.804	308	298	96,75	0,94
11	15.450	16	14	87,50	0,10
12	98.903	736	719	97,69	0,74
13	65.965	439	438	99,77	0,67
14	34.903	46	45	97,83	0,13
15	9.336	10	10	100	0,11
Gesamt	789.599	4.932	4.616	93,59	0,62

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

Auch wenn für die Daten 2021 einheitliche Definitionen für die Erfassung als Qualitätsmangel (z.B. auch stark streuende IRT-Werte beim CF-Screening) festgelegt wurden, zeigen sich immer noch deutliche Unterschiede im Anteil der notwendigen Folgekarten wegen mangelnder Probenqualität je nach Labor. Der Anteil reicht von 0,10 % bis 1,32 % aller Erstscreenings eines Labors. Evtl. ist die Unterscheidung in der Erfassung einer Testkarte als Qualitätsmangel und nicht als auffälliger Befund immer noch unterschiedlich. Ursache für eine gute Qualität bei der Abnahme des Screenings könnten Schulungen oder regelmäßige Rückmeldungen durch das Labor an die Einsender sein.

Tabelle 2.2.3: Folgekarten wegen Frühabnahme (<36h 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	399	363	90,98	526	495	94,11	80	76	95,00
3	418	418	100,00	132	132	100			
5	392	349	89,03	574	544	94,77	33	33	100
6	252	222	88,10	146	138	94,52	13	13	100
7	497	241	48,49	338	301	89,05			
8	2.385	2.072	86,88	1.801	1.696	94,17	713	645	90,46
9	1.589	1.307	82,25	1.504	1.259	83,71	310	254	81,94
10	350	321	91,71	328	296	90,24	43		
11	293	256	87,37	133	116	87,22	3		
12	1.440	1.391	96,60	917	875	95,42			
13	1.328	1.260	94,88	626	626	100			
14	527	515	97,72	148	138	93,24			
15	48	38	79,17	143	137	95,80			
Gesamt	9.918	8.753	88,25	7.316	6.753	92,30	1.195	1.021	85,44

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 für 2021 erst in einigen Laboren möglich.

2.3 Leerkartensystem

Das Neugeborenencreening 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 Hörcreening-Meldungen ist für die Sicherstellung der Vollständigkeit zielführend.

Derzeit werden diese Möglichkeiten in Deutschland nicht flächendeckend umgesetzt. Mit dem Ziel trotzdem eine Überprüfung der Vollständigkeit der Screeninguntersuchungen zu ermöglichen, sollen nach der „Kinder-Richtlinie“ (§ 21 Absatz 6) bei Ablehnung des Screenings oder Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme leere Filterpapierkarten an das Screeninglabor gesendet werden. Die Labore erhalten diese Leerkarten in sehr unterschiedlicher Anzahl. Zusätzlich werden Leerkarten häufig bei abgelehnten Frühabnahmen eingesandt. Die Gesamtzahl der eingesandten Leerkarten ist auch 2021 in Bezug auf die Gesamtzahl der Erstscreeningmeldungen, wahrscheinlich pandemiebedingt mit vielen ambulanten Entbindungen, nochmals leicht angestiegen.

Das Leerkarten-System scheint häufig bei abgelehnten Frühabnahmen verwendet zu werden, zur Sicherung der Vollständigkeit des ENS ist es aber eher 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	57.593	341	423	5.072	371	6.779	11,77
3	13.849	44	63	629	381	1.117	8,07
5	61.071	24	1.138	2.558	407	4.127	6,76
6	11.841	16	16	896		928	7,84
7	51.898				804 ^a	804	1,55
8	188.437				6.278 ^a	6.278	3,33
9	147.549	8	285	835	2.152	3.280	2,22
10	32.804	176			2.309	2.485	7,58
11	15.450	11	43	441	15	510	3,30
12	98.903		173	2.264	422	2.859	2,89
13	65.965	26				26	0,04
14	34.903		37	225	47	309	0,89
15^b	9.336						
Gesamt	789.599	646	2.178	12.920	13.186	33.430	4,28

^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 94,9 % der Fälle mit Angaben zur Abnahmezeit erfolgte die Blutentnahme in dem vorgesehenen Zeitraum, in 3,7 % erst nach 72 Lebensstunden, in 1,3 % 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 3,7 % im Jahr 2021 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. Durch eine sehr frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei betroffenen Kindern können lebensbedrohliche Stoffwechsel- oder Elektrolyt- krisen vermieden werden.

Tabelle 3.1: Alter bei Blutentnahme Erstscreening

Labor	Gesamt		<36h		36h-<=48h		>48h-<=72h		>72h	
	n		n	%	n	%	n	%	n	%
1	57.591		479	0,83	22.816	39,62	31.924	55,43	2.372	4,12
3	13.849		117	0,84	4.393	31,72	9.027	65,18	312	2,25
5	61.070		455	0,75	46.193	75,64	12.739	20,86	1.683	2,76
6	11.841		266	2,25	5.561	46,96	5.598	47,28	416	3,51
7	51.898		618	1,19	22.564	43,48	25.785	49,68	2.931	5,65
8	188.098		2.350	1,25	97.601	51,89	81.388	43,27	6.759	3,59
9	147.549		1.722	1,17	81.483	55,22	58.891	39,91	5.453	3,70
10	32.804		403	1,23	12.972	39,54	18.514	56,44	915	2,79
11	15.450		314	2,03	6.631	42,92	7.775	50,32	730	4,72
12	97.993		1.627	1,66	64.850	66,18	28.698	29,29	2.818	2,88
13	66.855		1.332	1,99	37.870	56,64	22.743	34,02	4.020	6,01
14	34.902		634	1,82	20.217	57,93	13.265	38,01	786	2,25
15	9.336		48	0,51	5.611	60,10	3.542	37,94	135	1,45
Gesamt	789.236^a		10.365	1,31	428.762	54,33	319.889	40,53	29.330	3,72

^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, wurde 2021 die Versandzeit von über 3 Tagen weiter differenziert. In 36,4 % 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 fast 15.000 Fällen sogar erst nach einer Woche. Der Anteil der Versandzeiten über 72 Stunden ist zwischen den Laboren sehr unterschiedlich und im Laufe der Jahre immer weiter angestiegen. Hier muss dringend versucht werden, gemeinsam mit den Einsendern eine kürzere Zeitspanne für den Probenversand, insbesondere auch am Wochenende, zu erreichen, um den Erfolg des Screenings bei Zielkrankheiten mit der Gefahr von frühen Entgleisungen nicht zu gefährden. (Tabelle 3.2, Abbildung3).

Tabelle 3.2: Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang^a

La- bor	≤24h		>24h-48h		>48h-72h		>3d-5d		>5d-7d		>7d	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	13.323	23,15	21.683	37,68	11.395	19,80	8.559	14,87	1.865	3,24	723	1,26
3^b	4.313	31,14	5.919	42,74	2.668	19,26	949	6,85				
5^b	5.568	9,12	20.184	33,05	16.520	27,05	18.791	30,77				
6	1.377	11,63	3.508	29,63	3.185	26,90	2.962	25,01	673	5,68	136	1,15
7	2.097	4,04	9.339	17,99	14.003	26,98	16.887	32,54	6.761	13,03	2.811	5,42
8	14.431	7,67	45.865	24,38	49.649	26,40	54.853	29,16	19.338	10,28	3.962	2,11
9	9.350	6,34	33.649	22,81	33.932	23,00	45.945	31,14	18.857	12,78	5.816	3,94
10	4.384	13,36	12.051	36,74	9.058	27,61	6.407	19,53	809	2,47	95	0,29
11	2.206	14,28	5.102	33,02	4.610	29,84	2.940	19,03	490	3,17	102	0,66
12	7.204	7,35	34.586	35,29	25.140	25,66	27.389	27,95	3.198	3,26	475	0,48
13	563	0,85	18.953	28,73	18.719	28,38	22.864	34,66	4.291	6,50	575	0,87
14	13.048	37,38	13.021	37,31	5.815	16,66	2.705	7,75	234	0,67	79	0,23
15	893	9,57	3.628	38,86	2.223	23,81	2.021	21,65	475	5,09	96	1,03
Ges.	78.757	10,04	227.488	29,01	196.917	25,11	213.272	27,20	56.991	7,27	14.870	1,90

^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 Befundausgang

Nach der Kinder-Richtlinie (§ 26 Absatz 3) ist sicherzustellen, dass am Tag des Probeneingangs die Untersuchungen durchgeführt und pathologische Befunde übermittelt werden. Anlehnend an diese Formulierung wurde 2021 die Zeitspanne bis zur Befundmitteilung erstmals mit „Tagen ab Laboreingang“ erhoben, nachdem bisher - wie bei Abnahme- und Versandzeit – immer die Zeitspanne in 24h-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. 58,7 % der Befunde werden am Tag des Laboreingangs mitgeteilt, während 2020 73,7 % der Befunde innerhalb von 24h berichtet wurden (Tabelle 3.3). Die Erfassung differenziert nicht zwischen pathologischen und unauffälligen Befunden. Bei grenzwertig erhöhten Befunden kann sich die Zeit im Labor durch interne Wiederholungsuntersuchungen verlängern. Eine spätere Befundmitteilung betrifft in erster Linie unauffällige Befunde, da Befunde mit hochgradigem Krankheitsverdacht in der Regel umgehend mitgeteilt werden.

Tabelle 3.3: Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundung

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	57.558	3	0,01	42.476	73,80	5.490	9,54	7.131	12,39	2.458	4,27
3^b	13.849	8.466	61,13	2.936	21,20	2.040	14,73	407	2,94		
5	61.070	50.414	82,55	10.609	17,37	36	0,06	11	0,02	0	
6	11.841	0		6.169	52,10	1.329	11,22	1.540	13,01	2.803	23,67
7	51.898	94	0,18	44.290	85,34	5.772	11,12	1.729	3,33	13	0,03
8	188.437	173.748	92,20	11.831	6,28	950	0,50	1.003	0,53	905	0,48
9	147.549	87.019	58,98	55.047	37,31	3.968	2,69	1.285	0,87	230	0,16
10^c	32.804	28.360	86,45	4.108	12,52	258	0,79	58	0,18	20	0,06
11	15.450	3	0,02	12.140	78,58	2.112	13,67	947	6,13	248	1,61
12	98.903	8.792	8,89	72.576	73,38	5.955	6,02	9.723	9,83	1.858	1,88
13	66.323	5.084	7,67	49.733	74,99	3.996	6,03	6.044	9,11	1.108	1,67
14	34.903	24.213	69,37	8.686	24,89	1.319	3,78	265	0,76	420	1,20
15	9.336	3.731	39,96	5.482	58,72	73	0,78	2	0,02	48	0,51
Gesamt	789.921^a	389.927	49,36	326.083	41,28	33.298	4,22	30.145	3,82	10.111	1,28

^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 Die Zeitspanne wurde ab dem 3. Tag nicht weiter differenziert

^c Zeitangaben wurden noch nach den bisherigen Kategorien ($\leq 24h$, $>24h-48h$, $>48h-72h$, $>72h$) berechnet und angegeben

Abbildung 2: Alter bei Blutentnahme 2006 bis 2021

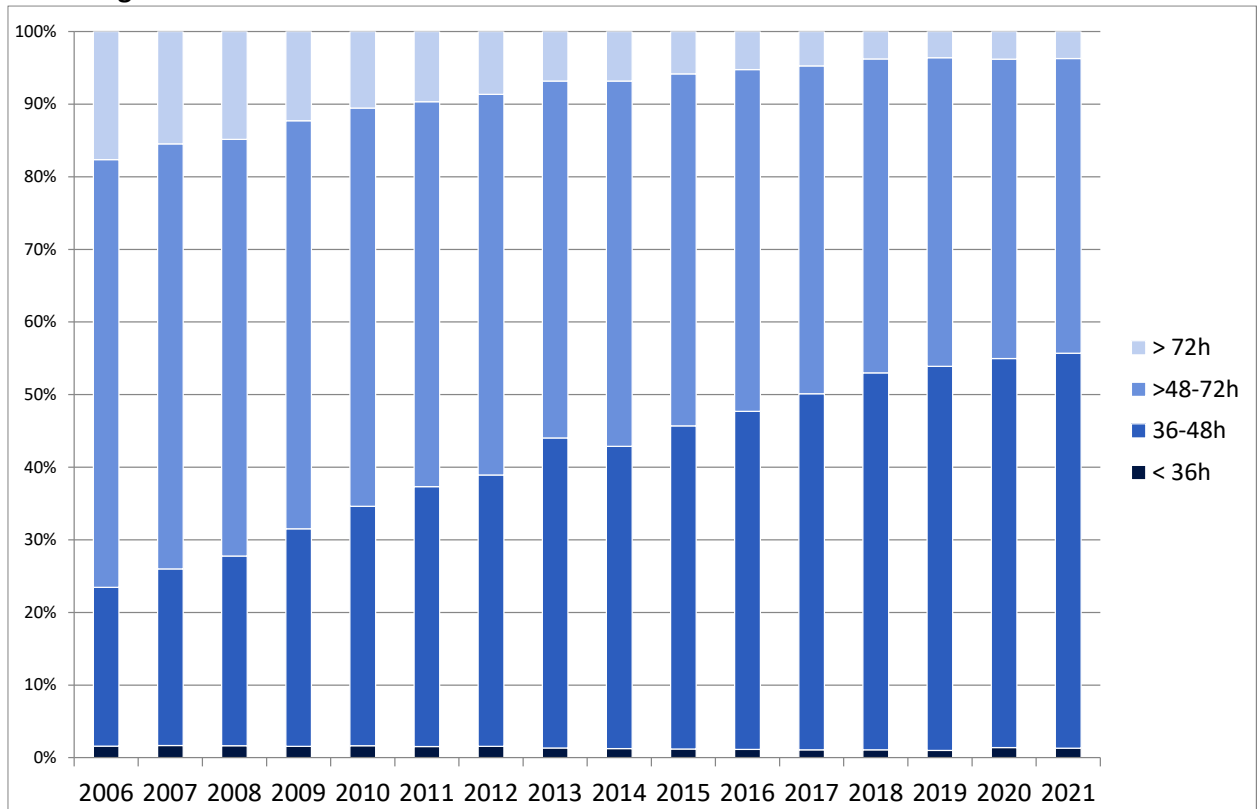
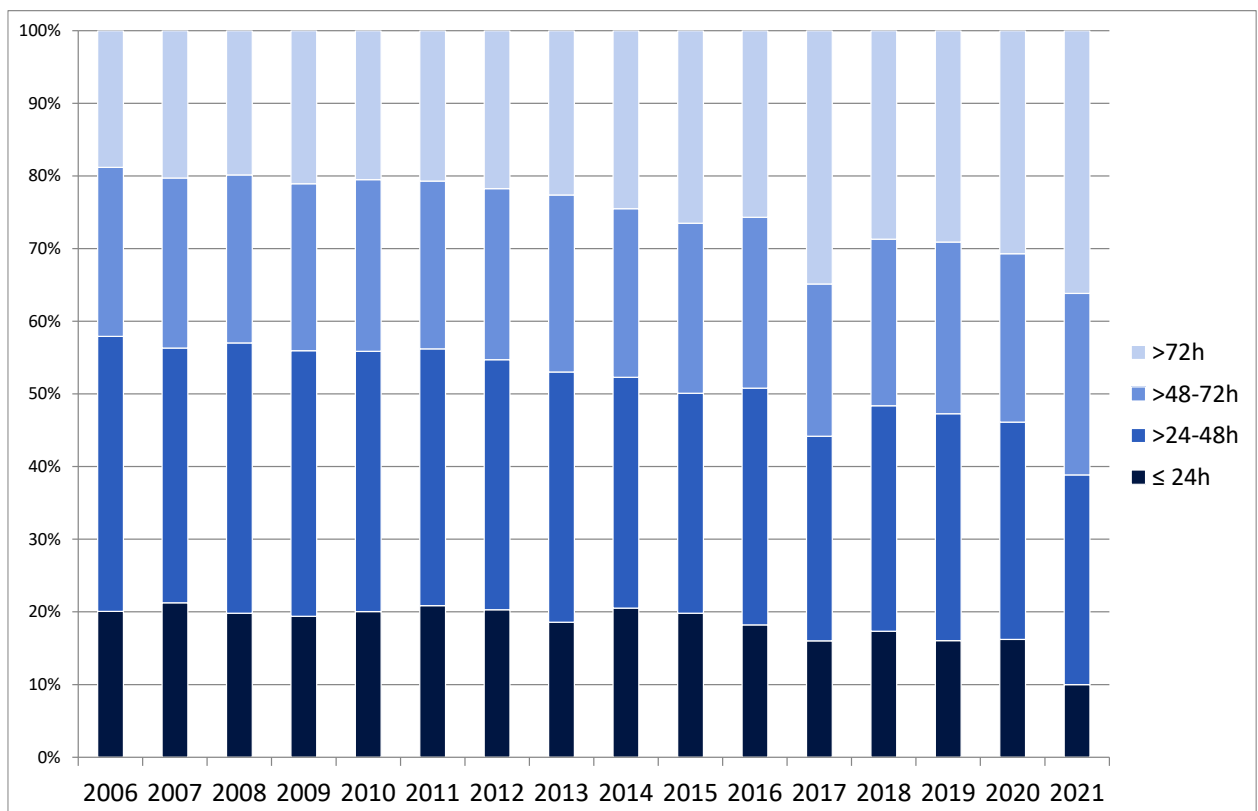


Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang 2006 bis 2021



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. Bei einer Blutentnahme unter 36 Lebensstunden oder vor einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen muss, unabhängig vom Ergebnis der Analyse, ein weiteres Screening erfolgen. Die Recall-Rate lag im Jahr 2021 bei 0,5 % (s. Tabelle 4.1). Das bedeutet unter 1.000 Screeninguntersuchungen sind insgesamt ca. 5 kontrollbedürftige Befunde zu erwarten. Dies entspricht der „Recall“-Rate von 2020, wenn hier nur der Recall bei einer Blutentnahme nach 32 SSW und >36h berücksichtigt wird. Der PPV der Erkrankungen hat sich durch die neue Erfassung 2021, insbesondere für Hypothyreose und AGS mit bei Frühabnahmen häufig auffälligen Befunden, deutlich verbessert. 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 verpflichtender Meldung der Fälle durch die behandelnden Zentren.

**Tabelle 4.1: Recall-Raten und im Screening gefundene Fälle für Deutschland 2021
(Erstscreening N= 789.599)**

Krankheiten	Recall	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle	PPV	Spezifität
Hypothyreose	758	0,10	274	36,15	99,94
AGS	635	0,08	48	7,56	99,93
Biotinidasemangel	217	0,03	41	18,89	99,98
Galaktosämie ^a	267	0,03	11	4,12	99,97
PKU/HPA	199	0,03	120	60,30	99,99
MSUD	48	0,006	2	4,17	99,99
MCAD	202	0,03	75	37,13	99,98
LCHAD	26	0,003	3	11,54	100
VLCAD	107	0,01	13	12,15	99,99
CPT I-Mangel	4	0,002	1	25,00	100
CPT II-Mangel ^c	13	0,002	3	23,08	100
GA I	146	0,02	8	5,48	99,98
IVA	124	0,02	9	7,26	99,99
Tyrosinämie	25	0,003	2	8,00	100
CF	756	0,10	155	20,5	99,93
SCID	309	0,04	34	11,00	99,97
SMA (ab 10/2021)	37		29	78,38	
Sichelzellkrankheit (ab 10/2021)	41		28	68,29	
Gesamt	3.914	0,50	856^b	21,87	99,62

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

^b ohne 4 Hypothyreosen und 8 CF-Fälle mit falsch negativem Screening und 1 CF-Fall ohne Screening

^c ggf. incl. Recall CACT

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 sowie therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. 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 der Zielkrankheiten das Alter bei Erstscreening dargestellt. Die Altersangaben von mehr als 72 Stunden sind der besseren Übersichtlichkeit halber in Tagen angegeben, sie wurden aus den Lebensstunden errechnet.

Tabelle 4.2: Zeitpunkt des Erstscreenings bei bestätigten Fällen

Krankheit	36-72h	4-7d	>7d	<36h	<32SSW ^a	Unvollständige Angaben ^b	Gesamt
Hypothyreose	232	5	2	11	24	4	278
AGS	35	2	2	9	0	0	48
Biotinidasemangel	36	4	0	0	1	0	41
Galaktosämie	11	0	0	0	0	0	11
PKU/HPA	115	2	0	3	0	0	120
MSUD	1	1	0	0	0	0	2
MCAD	69	1	1	3	1	0	75
LCHAD	3	0	0	0	0	0	3
VLCAD	11	0	0	1	0	1	13
CPT I	1	0	0	0	0	0	1
CPT II	3	0	0	0	0	0	3
GA I	8	0	0	0	0	0	8
IVA	9	0	0	0	0	0	9
Tyrosinämie	1	0	0	0	1	0	2
CF	153	4	1	5	0	0	163 ^c
SCID	29	1	0	2	2	0	34
SMA	27	1	0	0	1	0	29
Sichelzellkrankheit	27	1	0	0	0	0	28
Gesamt	771	22	6	34	30	5	868^c

^a Angabe unabhängig vom Lebenstag der Blutabnahme

^b das genaue Alter bei Blutentnahme und/oder die SSW ist nicht angegeben

^c ohne einen bestätigten CF-Fall ohne Screening

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

Im folgenden Kapitel werden für die 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. 2021 wurden erstmals als Recall nur Befunde erfasst, die als auffällig mitgeteilt wurden. Auffällige Befunde bei Frühabnahmen vor einem korrigierten Alter von 32 SSW oder vor 36h, die mit nach der Kinder-Richtlinie vorgesehenen Routinekarten kontrolliert wurden, sollten nicht als Recall erfasst werden.

Diagnostische Maßnahmen können nur berichtet werden, soweit sie den Laboren vorliegen. Die Kenntnis der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik ist zur Qualitätssicherung im Labor wichtig, wird den Laboren aber von den behandelnden Ärzten nicht immer mitgeteilt. Durch Nachmeldungen ist die Konfirmationsdiagnostik für den Report 2021 aber in den meisten Fällen bekannt. Datenstand ist der 15.03.2024. Fälle aus dem Geburtsjahr 2021, die zu einem späteren Zeitpunkt gefunden wurden, sind in diesem Bericht nicht aufgeführt. Doppelt gemeldete Fälle (z.B. aus verschiedenen Laboren) wurden nur einmal berücksichtigt. Die Plausibilitätsprüfung der als bestätigt gemeldeten Fälle wurde für Stoffwechselkrankheiten von Prof. Dr. Regina Ensenaer und PD Dr. Martin Lindner, für die endokrinologischen Erkrankungen von Dr. Oliver Blankenstein und Erwin Lankes, für die Cystische Fibrose von PD Dr. Olaf Sommerburg und für die schweren Immundefekte durch PD Dr. Carsten Speckmann vorgenommen.

Für den Report 2021 konnten viele Nachmeldungen berücksichtigt werden, so dass bei den Daten „nur“ bei insgesamt 58 Fällen Angaben zur Konfirmationsdiagnostik (2020: 81 Fälle) fehlen. Bei 26 Fällen beurteilten die Validierer eine Diagnose aufgrund der Screeningwerte als wahrscheinlich oder es war im Datensatz nur „Diagnose bestätigt“ vermerkt (17 Stoffwechselscreening, 8 Hypothyreosen, 1 AGS). (s. Tabelle 6.1.1.1). Bei 32 Fällen mit auffälligem ENS waren die Angaben zur Konfirmationsdiagnostik nicht ausreichend, um die Diagnose zu bestätigen (s. Abschnitt 6.1.2). Dies betraf insbesondere 4 Fälle mit auffälligem Hypothyreose- und 11 Fälle mit auffälligem CF-Screening. Bei weiteren 10 Fällen mit auffälligem SCID-Screening handelte es sich meistens um den Verdacht auf eine sekundäre Ursache, die nicht in der DGNS erfasst wird.

Diagnostizierte Fälle mit unauffälligem Screening werden nicht systematisch erfasst. 2021 wurden 4 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. Für die ab Oktober 2021 neu in das ENS aufgenommenen Zielkrankheiten Sichelzellerkrankung und SMA kann keine Recall-Rate berechnet werden, da der Nenner (Anzahl der Erstscreensings in diesem Zeitraum) nicht bekannt ist. Da beide Krankheiten aber eine vergleichsweise hohe Prävalenz haben, wird sich die gesamte Recall-Rate in Zukunft insgesamt erhöhen. Der PPV ist bei beiden Krankheiten sehr gut (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	57.593	64	0,11	20
3	13.849	16	0,12	8
5	61.071	71	0,12	24
6	11.841	8	0,07	6
7	51.898	38	0,07	9
8	188.437	240	0,13	74
9	147.549	107	0,07	53
10	32.804	37	0,11	12
11	15.450	9	0,06	3
12	98.903	66	0,07	38
13	65.965	51	0,08	19
14	34.903	38	0,11	7
15	9.336	13	0,14	5
Gesamt	789.599	758	0,10	278^a

^a inklusive 4 Fälle mit unauffälligem Erstscreening

Von den 278 als bestätigt validierten konnatalen Hypothyreosen waren vier Fälle im regulären Erstscreening nach 32 SSW und nach 36h unauffällig. Eines dieser Kinder hatte Katecholamine erhalten. Bei den anderen Kindern liegen keine Informationen zu möglichen Ursachen des falsch negativen Screenings vor. Bei weiteren 16 Kindern war das TSH-Screening bei Abnahme des Erstscreenings vor 36h (n=6) oder vor einem korrigierten Alter vor 32 SSW (n=10) zunächst unauffällig aber in den durchgeführten Kontrollen „korrekt“ auffällig, was die Wichtigkeit dieser Kontrollen unterstreicht.

Zusätzlich wurden n= 53 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)	ft3	ft4	Sonographie	SD-Antikörper	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	20	20	4	19	19	9	
3	8	8	6	8	8	7	
5	24	23	20	22	18	14	
6	6	6	6	6	6	5	
7	9	7	2	6			2
8	74	72	58	70	59	50	1
9	53	51	33	47	25	23	
10	12	11	9	11	4	7	1
11	3	2	1	2	2	1	1
12	38	38	24	38	4	5	
13	19	19	9	19			
14	7	7	6	7			
15	5	2		1	1		3
Gesamt	278	266	178	256	146	121	8

5.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Tabelle 5.2.1: AGS bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^b	bestätigte Fälle
1 ^a	57.593	14	0,02	2
3	13.849	4		0
5	61.071	106	0,17	2
6	11.841	25	0,21	0
7	51.898	245	0,47	3
8 ^a	188.437	43	0,02	14
9	147.549	111	0,08	7
10 ^a	32.804	23	0,07	2
11	15.450	30	0,19	4
12 ^a	98.903	15	0,02	6
13 ^a	65.965	12	0,02	5
14 ^a	34.903	4		3
15 ^a	9.336	3		0
Gesamt	789.599	635	0,08	48

^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 nur in fünf Laboren durchgeführtes Second-Tier-Verfahren wird die Recall-Rate des AGS-Screenings deutlich gesenkt.

Tabelle 5.2.2: AGS Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	17-OHP (Serum)	Steroide (Serum/TB)	Urinsteroide	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	2	1	2		2	
3	0					
5	2	1	1		2	
6	0					
7	3	2			1	1
8	14	12	8	1	11	
9	7	6	6	1	3	
10	2	2	2	1	1	
11	4	3	3		4	
12	6	5	6	1	5	
13	5	3	2		3	
14	3	2			3	
15						
Gesamt	48	37	30	4	35	1

5.3 Biotinidasemangel

Tabelle 5.3.1: Biotinidasemangel bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	57.593	21	0,04	4
3	13.849	0		0
5	61.071	2		1
6	11.841	17	0,14	1
7	51.898	57	0,11	9
8	188.437	37	0,02	7
9	147.549	12	0,01	2
10	32.804	1		0
11	15.450	3	0,02	0
12	98.903	30	0,03	5
13	65.965	29	0,04	9
14	34.903	4		1
15	9.336	4		2
Gesamt	789.599	217	0,03	41

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

Von n= 41 bestätigten Fällen wurde in n=22 Fällen ein partieller Biotinidasemangel diagnostiziert.

Tabelle 5.3.2: Biotinidasemangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Biotinidase (Serum/TB)	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	4	3	3	
5	1	1		
6	1	1	1	
7	9	9	8	
8	7	7	3	
9	2	1	1	1
12	5		5	
13	9	7	2	1
14	1	1		
15	2	1		1
Gesamt	41	31	23	3

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	57.593	34	0,06	1
3	13.849	0		0
5	61.071	6	0,01	0
6	11.841	4		0
7	51.898	73	0,14	0
8	188.437	92	0,05	2
9	147.549	20	0,01	1
10	32.804	7	0,02	2
11	15.450	2		0
12	98.903	19	0,02	1
13	65.965	5	0,01	2
14	34.903	3		2
15	9.336	2		0
Gesamt	789.599	267	0,03	11

^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	Galaktose, Gal1P	Molekulargenetik
1	1	1	1	1
8	2			2
9	1	1	1	1
10	2	2	2	2
12	1	1	1	1
13	2	2		1
14	2	2	2	1
Gesamt	11	9	7	9

Für 2021 sollten eigentlich 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 und sollte nochmals diskutiert werden. 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 n=20 Fälle mit einer Galaktosämievariante, n=4 mit einem Kinase- und n=2 mit einem Epimerasemangel 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
1	57.593	19	0,03	11
3	13.849	4		2
5	61.071	7	0,01	6
6	11.841	5	0,04	4
7	51.898	28	0,05	11
8	188.437	31	0,02	21
9	147.549	31	0,02	24
10	32.804	12	0,04	7
11	15.450	2		1
12	98.903	22	0,02	18
13	65.965	7	0,01	5
14	34.903	23	0,07	8
15	9.336	8	0,09	2
Gesamt	789.599	199	0,03	120

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

Von den n=120 bestätigten Fällen wurde in 49 Fällen eine PKU und in 71 Fällen eine HPA diagnostiziert.

Tabelle 5.5.2: PKU / HPA Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Phe (Serum/TB)	Phe/Tyr	Molekulargenetik	Pterine (Urin/TB)	DHPR (TB)	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	11	11	10	10	10	10	
3	2	2	2				
5	6	3	1	4		4	1
6	4	3		2	2	3	1
7	11	10	10	6	8	8	1
8	21	19	12	10	17	17	
9	24	21	17	13	21	21	1
10	7	7	6	6	6	5	
11	1	1	1	1	1	1	
12	18	17	6	7	14	15	1
13	5	5	5	3	4	4	
14	8	7	1	3	7	7	1
15	2	2	1	1	2	2	
Gesamt	120	108	72	66	92	97	6

Tabelle 5.5.3: PKU BH4-Test / BH4 Sensitivität

Labor	bestätigte Fälle	BH4-Test angegeben	BH4 sensitiv
1	11	4	
3	2		
5	6		
6	4	1	
7	11	1	
8	21	14	7
9	24	8	5
10	7	1	2
11	1	1	
12	18	6	4
13	5		
14	8	1	
15	2		
Gesamt	120	37	18

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	57.593	1	0
3	13.849	1	0
5	61.071	0	0
6	11.841	2	0
7	51.898	12	0
8	188.437	0	0
9	147.549	25	1
10	32.804	0	0
11	15.450	0	0
12	98.903	0	0
13	65.965	1	1
14	34.903	2	0
15	9.336	4	0
Gesamt	789.599	48	2

Tabelle 5.6.2: MSUD Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik
9	1		1		
13	1				1
Gesamt	2	0	1	0	1

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

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

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	57.593	11	0,02	7
3	13.849	3		2
5	61.071	3		1
6	11.841	5	0,04	0
7	51.898	43	0,08	3
8	188.437	26	0,01	23
9	147.549	78	0,05	16
10	32.804	6	0,02	1
11	15.450	1		0
12	98.903	12	0,01	11
13	65.965	11	0,02	9
14	34.903	2		1
15	9.336	1		1
Gesamt	789.599	202	0,03	75

^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	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	7		7	6	4	
3	2		1		1	
5	1					1
6	0					
7	3				3	
8	23	6	6	6	15	2
9	16	11	4	11	11	
10	1	1	1	1	1	
11	0					
12	11	2		1	9	2
13	9	7		5	5	1
14	1				1	
15	1					1
Gesamt	75	27	19	30	50	7

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

Die Recall-Rate gesamt ist mit 0,003 % sehr niedrig. Von den 3 bestätigten Fällen wurden 2 als Mangel des mitochondrialen trifunktionalen Proteins klassifiziert.

Tabelle 5.8.1: LCHAD-Mangel - bestätigte Fälle / Recall

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	57.593	0	0
3	13.849	0	0
5	61.071	3	1
6	11.841	2	1
7	51.898	4	0
8	188.437	1	1
9	147.549	14	0
10	32.804	0	0
11	15.450	0	0
12	98.903	1	0
13	65.965	0	0
14	34.903	0	0
15	9.336	1	0
Gesamt	789.599	26	3

Tabelle 5.8.2: LCHAD-Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik
5	1				1
6	1	1	1		1
8	1		1	1	1
Gesamt	3	1	2	1	3

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	57.593	6	0,01	0
3	13.849	1		1
5	61.071	2		1
6	11.841	2		0
7	51.898	7	0,01	2
8	188.437	8	0,00	4
9	147.549	66	0,04	2
10	32.804	5	0,02	1
11	15.450	2		0
12	98.903	4		0
13	65.965	4		2
14	34.903	0		0
15	9.336	0		0
Gesamt	789.599	107	0,01	13

^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	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik
3	1	1			
5	1			1	
7	2			2	
8	4	2	2	2	3
9	2			1	2
10	1	1	1	1	1
13	2	1		2	2
Gesamt	13	5	3	9	8

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

Die Recall-Rate insgesamt ist mit 0,002 % sehr niedrig. Der Recall CACT-Mangel wird ggf. beim Recall CPT II-Mangel erfasst.

Tabelle 5.10.1: CPT I- / CPT II- Mangel Bestätigte Fälle / Recall

	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
CPT I-Mangel	789.599	4	1
CPT II-Mangel / CACT-Mangel	789.599	13	3

Tabelle 5.10.2: CPT I - Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	Enzym-aktivität	Molekulargenetik
8	1	1		
Gesamt	1	1	0	0

Tabelle 5.10.3: CPT II - Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	Enzym-aktivität	Molekulargenetik
7	1			1
13	2	1		2
Gesamt	3	1	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	57.593	8	0,01	2
3	13.849	0		0
5	61.071	3		0
6	11.841	0		0
7	51.898	13	0,03	1
8	188.437	3		3
9	147.549	111	0,08	
10	32.804	2		1
11	15.450	0		0
12	98.903	2		0
13	65.965	1		1
14	34.903	2		0
15	9.336	1		0
Gesamt	789.599	146	0,02	8

^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	organische Säuren (Urin)	Konfirmation (Serum/TB)	Enzymaktivität	Molekulargenetik
1	2	1			2
7	1	1			1
8	3	1	2		2
10	1	1			1
13	1				1
Gesamt	8	4	2		7

5.12 Isovalerianacidämie (IVA)

Tabelle 5.12.1: IVA - Bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	57.593	18	0,03	0
3	13.849	2		0
5	61.071	7	0,01	0
6	11.841	11	0,09	0
7	51.898	2		1
8	188.437	3		3
9	147.549	44	0,03	0
10	32.804	4		0
11	15.450	7	0,05	0
12	98.903	2		2
13	65.965	1		1
14	34.903	20	0,06	2
15	9.336	3		0
Gesamt	789.599	124	0,02	9

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

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 Harnwegsinfekten der Mutter kurz vor Geburt, was zu falsch positiven Screeningbefunden führt. Durch ein Second-Tier-Verfahren wird in einigen Laboren die Recall-Rate durch falsch positive Befunde praktisch auf null gesenkt.

Tabelle 5.12.2: IVA Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik
7	1		1		1
8	3	3	3		3
12	2		2		2
13	1				1
14	2	1	2		2
Gesamt	9	4	8		9

5.13 Tyrosinämie Typ I

Die Recall-Rate insgesamt ist mit 0,003 % sehr niedrig

Tabelle 5.13.1: Tyrosinämie - Bestätigte Fälle / Recall

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	57.593	6	0
3	13.849	0	0
5	61.071	0	0
6	11.841	0	0
7	51.898	0	0
8	188.437	5	0
9	147.549	7	0
10	32.804	3	0
11	15.450	1	0
12	98.903	0	0
13	65.965	0	0
14	34.903	1	0
15	9.336	2	2
Gesamt	789.599	25	2

Tabelle 5.13.2: Tyrosinämie Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	Konfirmation organische Säuren	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
15	2				1	1
Gesamt	2				1	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	57.593	15	0,03	7
3	13.849	9	0,06	0
5	61.071	12	0,02	3
6	11.841	9	0,08	0
7	51.898	99	0,19	5
8	188.437	46	0,02	7
9	147.549	24	0,02	4
10	32.804	23	0,07	1
11	15.450	0		0
12	98.903	18	0,02	1
13	65.965	16	0,02	4
14	34.903	29	0,08	1
15	9.336	9	0,10	1
Gesamt	789.599	309	0,04	34

^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	Cytologie
1	7	5	7
5	3	2	3
7	5	5	2
8	7	6	4
9	4	4	4
10	1	1	1
12	1	1	1
13	4	1	4
14	1	1	1
15	1	1	1
Gesamt	34	27	28

Von den 34 Fällen wurden n=14 als SCID, n=18 im Rahmen von Syndromen und n=2 als idiopathische T-Zell Lymphopenie validiert.

5.15 Spinale Muskelatrophie (SMA)

Tabelle 5.15.1: SMA - Bestätigte Fälle / Recall

Labor	Recall	bestätigte Fälle
1	1	0
3	0	0
5	2	1
6	1	1
7	11	6
8	6	6
9	5	5
10	0	0
11	1	0
12	6	6
13	3	3
14	1	1
15	0	0
Gesamt	37	29

SMA wurde zum 01.10.2021 als neue Zielkrankheit in das ENS aufgenommen. Eine Berechnung der Recall-Rate ist aufgrund des unbekanntem Nenners nicht möglich.

5.16 Sichelzell-Krankheit (SCD)

Tabelle 5.16.1: SCD - Bestätigte Fälle / Recall

Labor	Recall	bestätigte Fälle
1	2	2
3	0	0
5	1	0
6	0	0
7	6	6
8	6	6
9	4	4
10	2	2
11	0	0
12	3	3
13	5	4
14	12	1
15	0	0
Gesamt	41	28

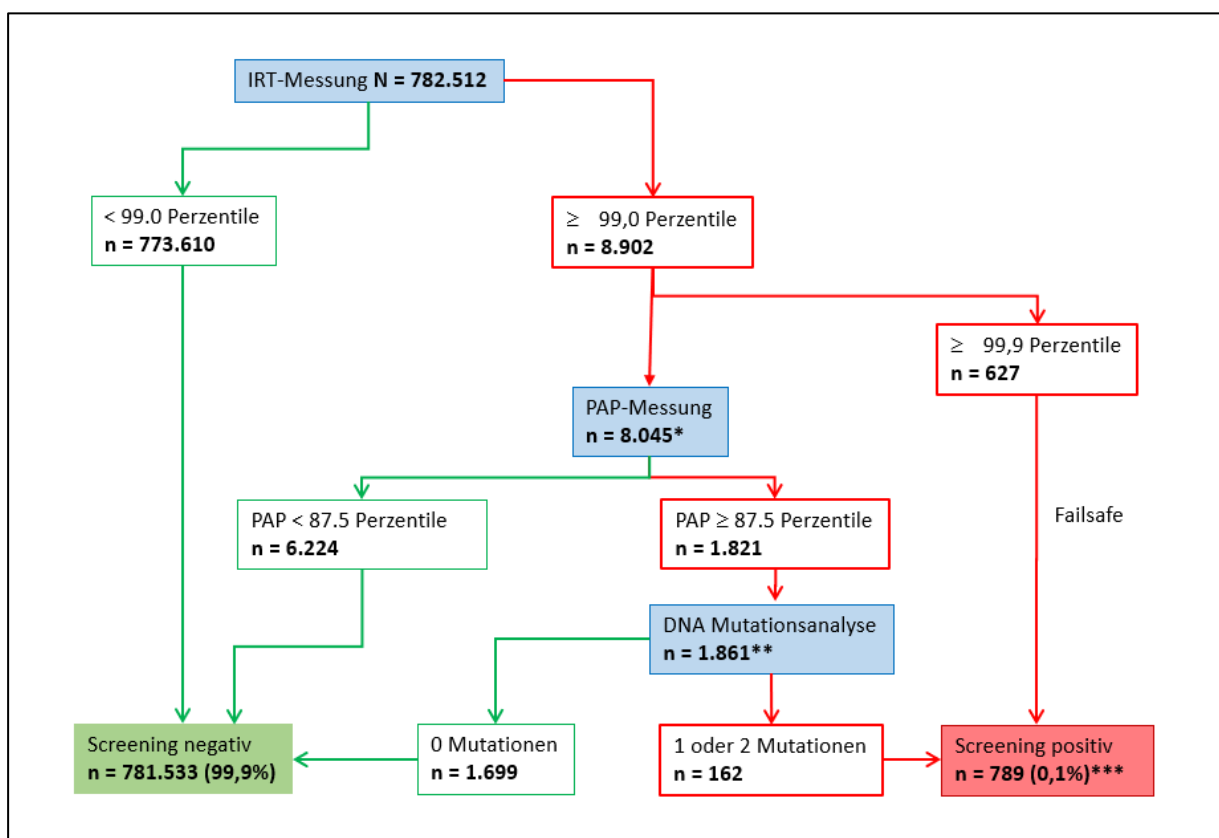
Sichelzellkrankheit wurde zum 01.10.2021 als neue Zielkrankheit in das ENS aufgenommen. Eine Berechnung der Recall-Rate ist aufgrund des unbekanntes Nenners nicht möglich.

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). Für die Datenerfassung 2021 wurde festgelegt, dass stark streuende IRT-Werte nicht als Recall sondern als Qualitätsmangel erfasst werden sollen. Die unterschiedliche Erfassung war bisher einer der Gründe für unterschiedliche CF-Recall-Raten der Labore.

Dieser Screeningalgorithmus führt dazu, dass „Failsafe“ (IRT >99,9. Perzentile) 627 (79,5 %) der 789 positiven Screeningbefunde bedingt (s. Abbildung 4). Die Diagnose CF wurde nur bei 155 Kindern (19,6 %) bestätigt, zusätzlich wurde bei 8 Kindern eine Mukoviszidose nach unauffälligem CF-Screening und einem Kind ohne CF-Screening diagnostiziert.

Abbildung 4: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2021



* 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 2021 bei etwa 1 % (Tabelle 5.17.1).

Tabelle 5.17.1: Anzahl CF Screening

Labor	Erstscreening	CF-Screening	Anteil CF-Screening (%)
1	57.593	56.926	99,70
3	13.849	13.808	97,79
5	61.071	59.719	99,95
6	11.841	11.835	95,95
7	51.898	49.798	99,57
8	188.437	187.624	99,91
9	147.549	147.423	98,23
10	32.804	32.225	99,73
11	15.450	15.409	99,33
12	98.903	98.238	99,28
13	65.965	65.492	99,41
14	34.903	34.697	99,81
15	9.336	9.318	99,10
Gesamt	789.599	782.512	99,10

Tabelle 5.17.2: CF - Bestätigte Fälle und auffällige Screeningbefunde

Labor	Erstscreening mit CF-Screening	Recall	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle
1	56.926	68	0,12	14
3	13.808	7	0,05	2
5	59.719	82	0,13	8
6	11.835	13	0,11	1
7	49.798	37	0,07	6
8	187.624	169	0,09	42
9	147.423	106	0,07	32
10	32.225	33	0,10	7
11	15.409	12	0,08	2
12	98.238	121	0,12	31
13	65.492	67	0,10	10
14	34.697	22	0,06	6
15	9.318	19	0,20	3
Gesamt	782.512	756	0,10	164^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	Mekonium-ileus	ohne Angaben zur Konfirmation
1	14	11	1		5		
3	2		2	2	2		
5	8	3	3		1		4
6	1				1		
7	6	3	2		3		
8	42	16	18	1	33	3	
9	32	7	16	9	21	4	4
10	7	6		1	7		
11	2	2			2	1	
12	31	12	15	16	22	2	
13	10	6	2		8		
14	6	5		3	3		
15	3				2		2
Gesamt	164	71	59	32	110	10	10

Bei 11 gemeldeten Fällen reichten die Angaben nicht aus, um die Diagnose zu bestätigen. Von n=164 bestätigten Fällen wurde in 151 Fällen eine Cystische Fibrose und in 13 Fällen ein Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) diagnostiziert.

Das Screening war bei 111 (67,7 %) der CF-Fälle über Fail Safe positiv, bei 44 (26,8 %) Fällen wurden eine oder 2 Mutationen aus dem Screening-Panel (31 Mutationen) nachgewiesen, 8 Kinder (4,9 %) hatten ein unauffälliges CF-Screening.

Bei n=119 der bestätigten Fälle waren Angaben zur Genetik aus Screening oder Konfirmation vorhanden. Danach lagen bei 84 Fällen zwei Mutationen und bei 35 Fällen eine aus dem Panel der 31 vor. Insgesamt wurde bei 10 Kindern ein Mekoniumileus angegeben.

Für die Konfirmationsdiagnostik lagen bei 130 Fällen Angaben zu einem (n=59) oder zwei (n=71) Schweißtesten vor, bei 10 Fällen stand lediglich die Bemerkung „Diagnose bestätigt“ zur Verfügung.

Von den bestätigten CF-Fällen wurden acht nicht über den vorgegebenen Screeningalgorithmus gefunden und waren im Screening unauffällig. Dabei hatten je 4 Kinder einen IRT- und 4 Kinder einen PAP-Wert unter dem Cut-Off des Labors. Zwei dieser Kinder hatten einen Mekoniumileus. Ob weitere Kinder mit Cystischer Fibrose im Screening nicht gefunden wurden, ist nicht bekannt, da diese nicht systematisch erfasst werden.

6 Lost to follow-up

Von insgesamt 23.361 angeforderten Folgekarten wurden 21.133 (90,46 %) eingesandt, so dass für knapp 10 % der angeforderten Karten keine weitere Information vorliegt (Tabelle 2.2.1).

6.1 Fälle ohne Angaben zur Konfirmation

Von 58 Kindern mit auffälligem Screeningbefund ist nicht bekannt, ob die Konfirmationsdiagnostik stattfand oder abgeschlossen wurde. 26 dieser Fälle, von denen keinerlei Angaben zur Konfirmation vorlagen, bei denen aber eindeutig pathologische Screeningwerte vorlagen oder die Bemerkung „Diagnose bestätigt“, wurden als „wahrscheinlicher Fall“ validiert (Tabelle 6.1.1.1) und in die Berechnung der Prävalenz einbezogen. Bei 32 Kindern war dies nicht möglich, wobei es sich häufig um ein auffälliges SCID-Screening mit Verdacht auf sekundäre Ursache der T-Zell Lymphopenie handelt, die in der DGNS nicht erfasst werden, oder CF. (Tabelle 6.1.2.1).

6.1.1 Bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmationsdiagnostik

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

Tabelle 6.1.1.1: Bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation

Krankheit	bestätigte Fälle ohne Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik	Begründung keine Konfirmation angegeben		
		keine Konfirmation veranlasst	Nur Angabe „Diagnose bestätigt“	Unklar (k. A.)
Hypothyreose	8	1	4	3
AGS	1		1	
Biotinidase-mangel	3			3
PKU/HPA	6		4	2
MCAD	7		4	3
Tyrosinämie	1		1	
Gesamt	26	1	14	11

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

Tabelle 6.1.2.1: Fälle mit unplausiblen oder fehlenden Angaben zur Konfirmation

Krankheit	Anzahl Fälle
	n
konnatale Hypothyreose	4
AGS	1
Galaktosämie	2
HPA/PKU	1
MCAD	1
MSUD	1
VLCAD	1
CF	11
SCID	10
Gesamt	32

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	<20 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		GSP
10	17 OHP	ja	AutoDELFIA
11	17 OHP		DELFIA
12/13	17 OHP	ja	AutoDELFIA
14/15	17 OHP	ja	AutoDELFIA

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

Labor	Parameter	Cut off		Bemerkung
1	Phenylalanin Phe/Tyr	113 µmol/l	2	Perzentile 99,9 %
3	Phenylalanin Phe/Tyr	99,67 µmol/l	2,5	Perzentile 99,9 % Perzentile 99,9 %
5	Phenylalanin Phe/Tyr	150 µmol/l	2,4	Perzentile 99,9 %
6	Phenylalanin Phe/Tyr	120 µmol/l	2,5	Perzentile 99,9 % Perzentile 99,9 %
7	Phenylalanin Phe/Tyr	118 µmol/l	2,84	
8	Phenylalanin Phe/Tyr	150 µmol/l	1,5	
9	Phenylalanin Phe/Tyr	123 µmol/l	1,5	Cut-off >99,9 % Cut-off 99,0- 99,5 %
10	Phenylalanin Phe/Tyr	101 µmol/l	110µmol/l 2,52 3,02	Cut-off-Änderung ab 26.04.2021 Perzentile 99,5 % Perzentile 99,5 %
11	Phenylalanin Tyrosin Phe/Tyr	118 µmol/l 39µmol/l	1,7	Perzentile 99,9 % Perzentile 0,1 % Perzentile 99,9 %
12/13	Phenylalanin Phe/Tyr	120 µmol/l	2	
14/15	Phenylalanin Phe/Tyr	105 µmol/l	1,8	Berücksichtigung Vorserie (2000 Kinder)

Tabelle 7.4: Methoden und Cut-off Biotinidasemangel

Labor	Parameter	Cut-off	Methode
1	Biotinidase	30 % Mittelwert MTP	Colorimetrie qualitativ
3	Biotinidase	30 % Tagesmedian	Colorimetrie qualitativ
5	Biotinidase	<30 %	Colorimetrie non Kit
6	Biotinidase	55 U	Fluorometrie (PE)
7	Biotinidase	85,7 U/dl	GSP
8	Biotinidase	<30 % Tagesmittel	Colorimetrie quantitativ
9	Biotinidase	0,2	Colorimetrie non Kit
10	Biotinidase	<30 %	Colorimetrie qualitativ
11	Biotinidase	<30 %	Colorimetrie quantitativ
12/13	Biotinidase	<30 %	Fluorometrie quantitativ
14/15	Biotinidase	>50U	Colorimetrie quantitativ

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)
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	GALT Galaktose	5,3 U/g Hb 20 mg/dl	DELFLIA
10	GALT Galaktose	>3,5 U/g Hb >461µmol/l	Fluorometrie (PE)
11	GALT	3,5 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
12/13	GALT Galaktose	>20 % <30 mg/dl	Colorimtrie (non Kit) Fluoro. quant. (non Kit)
14/15	GALT Galaktose	<3,0U/g Hb <7,4 mg/dl	Colorimetrie quantitativ

Tabelle 7.6: 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	deriv. Chromsystems Kit (bis 25.04.) / nicht derivat. Chromsystems Kit (ab26.04.)
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 2021 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publikationen/Downloads-Geburten/statistischer-bericht-geburten-5126104217005.html> (Zugriff am 02.03.2024)