



Nationaler Screeningreport

Deutschland 2023

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e.V.

Inken Brockow, Oliver Blankenstein, Uta Ceglarek, Regina Ensenaue, Ralph Fingerhut, Gwendolyn Gramer, Friederike Hörster, Ute Holtkamp, Nils Janzen, Jeannette Klein, Erwin Lankes, Martin Lindner, Stephan Lobitz, Esther Maier, Carola Marzi, Anja Menzel, Simona Murko, Matthias Nauck, Birgit Odenwald, Jürgen Okun, Melanie Rödel, Wulf Röschinger, Olaf Sommerburg, Carsten Speckmann, Theresa Winter

Stand Dezember 2025

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

Nationaler Screeningreport Deutschland 2023	1
1 Einleitung	7
2 Prävalenzen, Erstscreening und Wiederholungsuntersuchungen.....	9
2.1 Gesamtzahl und Alter bei Erstscreening, Recall und bestätigte Fälle nach Labor	10
2.2 Notwendige und durchgeführte Wiederholungsuntersuchungen (Folgekarten).....	12
2.3 Leerkartensystem	14
3 Prozesszeiten	16
3.1 Alter bei Blutabnahme	16
3.2 Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang.....	17
3.3 Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundung.....	18
4 Qualitätsparameter der Screeninganalytik.....	20
4.1 Gütekriterien des ENS.....	20
4.2 Zeitpunkt Erstscreening bei bestätigten Fällen	21
5 Recall-Rate, bestätigte Fälle und Konfirmation stratifiziert nach Krankheit	22
5.1 Konnatale Hypothyreose	23
5.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS).....	25
5.3 Biotinidasemangel	26
5.4 Klassische Galaktosämie	27
5.5 Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA).....	28
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)	41
6 Fälle ohne Angaben zur Konfirmation	44
6.1 Bestätigte Fälle ohne Angaben zur durchgeführten Konfirmationsdiagnostik	44
6.2 Nicht beurteilbare Fälle des ENS nach auffälligem Screeningbefund (lost to follow-up).....	45
7 Im Screening verwendete Methoden und Cut-off-Werte	46
8 Literatur	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor	8
Abbildung 2: Alter in Lebensstunden bei Blutentnahme für die Jahre 2006 bis 2023.....	19
Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang für die Jahre 2006 bis 2023.....	19
Abbildung 4: Anzahl der SMN2-Kopien bei Kindern mit SMA.....	38
Abbildung 5: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2023	41

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	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
SMN-Protein	Survival Motor Neuron Protein
SSW	Schwangerschaftswochen
TB	Trockenblut
VLCAD-Mangel	Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

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) Neugeborenenscreeningzentrum 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.medin.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) Neugeborenenscreening 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/gesundheitspraevention/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. 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 2023 dar. Außerdem werden für ganz Deutschland Daten zur Prozessqualität präsentiert. Prozessqualität beschreibt die Prozessabläufe und deren Bewertung durch Fachgremien anhand 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

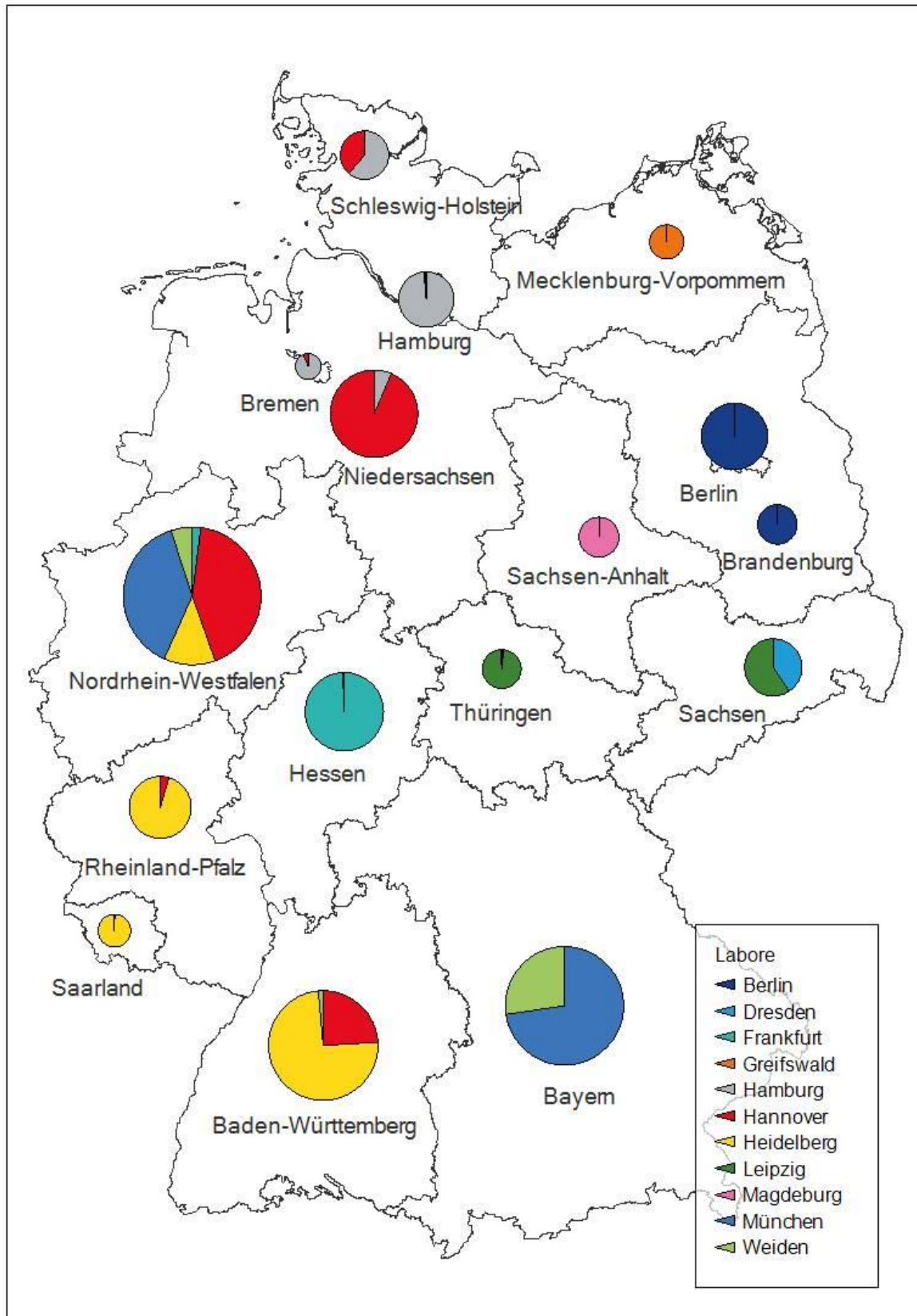
Auf der vorhergehenden Seite sind die Labore aufgeführt, die 2023 in Deutschland das Screening durchgeführt haben (12 und 13 beziehen sich auf dasselbe Labor, einmal in Kooperation mit einer Trackingzentrale, einmal ohne; das Gleiche gilt für 14 und 15). Angaben von Paragraphen im Text beziehen sich 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 in Abbildung 1 spiegelt dabei die Anzahl der Erstscreeninguntersuchungen wider.

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor



2 Prävalenzen, Erstscreening und Wiederholungsuntersuchungen

Im Jahr 2023 wurden in Deutschland laut amtlicher Statistik 692.989 Kinder geboren. Damit wurden - wie schon 2022 –weniger Kinder geboren als im Vorjahr (etwa 6%) [2]. Die Anzahl der gemeldeten Erstscreening-Untersuchungen liegt mit 687.424 nur geringfügig unter der Geburtenzahl. Demnach wurden kumulativ betrachtet 99,2 % aller Neugeborenen gescreent. Eine sichere Aussage über die Teilnehmerate am ENS könnte nur durch einen personenbezogenen Datenabgleich auf Bevölkerungsebene gemacht werden. Eine Ablehnung der Untersuchung wurde nur bei 613 Neugeborenen (0,09 %) dokumentiert.

Geburten:	692.989
Gesamtzahlen Erstscreening:	687.424
Bestätigte Diagnosen:	926

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 926 Neugeborenen wurde eine der in der Richtlinie definierten Zielkrankheiten im Neugeborenen-Screening entdeckt. Tabelle 2.1 zeigt die Anzahl der bestätigten Fälle und die Prävalenz der Zielkrankheiten im Jahr 2023 bezogen auf die Anzahl der gescreenten Neugeborenen in Deutschland.

Tabelle 2.1: Häufigkeit der entdeckten Krankheiten 2023 bei 687.424 Erstscreenings

Krankheiten	Fälle	Prävalenz
Hypothyreose	212	1: 3.243
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	37	1: 18.579
Biotinidasemangel	34	1: 20.218
Galaktosämie (klassische Form)	18	1: 38.190
Hyperphenylalaninämie	146	1: 4.708
davon Phenylketonurie (PKU, Phe >10mg/dl) / BH4-Cofaktormangel	51	1: 13.479
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	8	1: 85.928
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	63	1: 10.911
Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)- / TFP-Mangel	8	1: 85.928
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	10	1: 68.742
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I (CPT I)-Mangel	3	1: 229.141
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II (CPT II)-Mangel	1	1: 687.424
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel	1	1: 687.424
Glutaracidurie Typ I (GA I)	3	1: 229.141
Isovalerianacidämie (IVA)	6	1: 114.571
Tyrosinämie Typ I (Zielkrankheit ab 03/2018)	5	1: 137.485
Cystische Fibrose (CF, ab 09/2016)	135	1: 5.092
Schwere kombinierte Immundefekte (SCID / Leaky-SCID / Syndrome, ab 08/2019)	27	1: 25.460
Spinale Muskelatrophie (SMA, ab 10/2021)	80	1: 8.593
Sichelzellkrankheit (ab 10/2021)	129	1: 5.329
Gesamt	926	1: 742

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

Erstscreenings, bestätigte Diagnosen sowie die Recall-Raten nach Labor sind in Tabelle 2.1.1. dargestellt. Die bestätigten Fälle schließen auch die Fälle mit unauffälligem Erstscreening und einen AGS-Fall mit abgelehntem Erstscreening ein. Als Recall werden nur „als auffällig mitgeteilte Screeningbefunde“ erfasst. Notwendige Wiederholungsuntersuchungen nach dem Protokoll der Kinder-Richtlinie (z.B. wegen Frühabnahme <32.SSW oder <36h) 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 der bestätigten Fälle nach Labor

Labor	Erstscreening		Recall			Bestätigte Fälle	
	n	Anteil Labor %	n	Recall-Rate Labor %	Anteil Labor %	n	Anteil Labor %
1	49.305	7,17	284	0,58	7,42	83	8,96
3/10	39.302	5,72	191	0,49	1,05	47	5,08
5	53.710	7,81	339	0,63	8,86	64	6,91
6	9.700	1,41	81	0,84	2,12	7	0,76
7	46.116	6,71	552	1,20	14,43	76	8,21
8	159.327	23,18	671	0,42	17,54	216	23,33
9	131.743	19,16	913	0,69	23,86	187	20,19
11	13.053	1,90	69	0,53	3,95	15	1,62
12	83.997	12,22	309	0,37	1,80	108	11,66
13	59.794	8,70	233	0,39	8,08	78	8,42
14	31.569	4,59	137	0,43	6,09	34	3,67
15	9.808	1,43	47	0,48	3,58	11	1,19
Gesamt	687.424	100	3826	0,56	100	926	100

^a berücksichtigt wurden nur Erkrankungen nach §17 der Kinder-Richtlinie

Die Recall-Raten unterscheiden sich zwischen den Laboren immer noch deutlich (Spanne zwischen 0,37 % und 1,20 %) und haben sich im Vergleich zu 2022 kaum verändert. Neben Second-tier-Verfahren, die die Recall-Rate deutlich reduzieren (s. z.B. AGS: Tabelle 5.2.1, IVA: Tabelle 5.12.1), beruhen bei einzelnen Krankheiten die unterschiedlichen Recall-Raten zwischen den Laboren wahrscheinlich auf unterschiedlichen Cut-off-Werten. Beispielsweise unterscheiden sich die angegebenen Cut-off-Werte und Recall-Raten bei Hyperphenylalaninämie und Biotinidasemangel zwischen den Laboren erheblich (s. Tabelle 5.3.1 und 5.5.1 sowie Abschnitte 7.3 und 7.4).

Entsprechend der Kinder-Richtlinie soll bei jedem Neugeborenen vor Entlassung aus der Entbindungseinrichtung ein Screening veranlasst werden. Bei Frühabnahmen (Erstscreening vor 36 Lebensstunden oder vor einem korrigierten Gestationsalter von 32 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	49.305	48.566	98,50	334	0,68	324	0,66	81	0,16
3/10	39.302	38.744	98,58	240	0,61	270	0,69	48	0,12
5	53.710	52.790	98,29	270	0,50	575	1,07	75	0,14
6	9.700	9.380	96,70	172	1,77	138	1,42	10	0,10
7	46.116	45.177	97,96	386	0,84	522	1,13	31	0,07
8	159.327	156.874	98,46	962	0,60	1.391	0,87	100	0,06
9	131.743	129.102	98,00	1.043	0,79	1.488	1,13	110	0,08
11	13.053	12.694	97,25	243	1,86	101	0,77	15	0,11
12	83.997	82.189	97,85	951	1,13	772	0,92	85	0,10
13	59.794	58.356	97,60	801	1,34	598	1,00	39	0,07
14	31.569	30.985	98,15	327	1,04	233	0,74	24	0,08
15	9.808	9.601	97,89	57	0,58	146	1,49	4	0,04
Gesamt	687.424	674.458	98,11	5.786	0,84	6.558	0,95	622	0,09

^a inkl. n= 6.155 Erstscreenings mit fehlenden Angaben zu Abnahmezeitpunkt oder SSW

2.2 Notwendige und durchgeführte Wiederholungsuntersuchungen (Folgekarten)

Gründe für eine notwendige Wiederholungsuntersuchung (Folgekarte) können z.B. die Abnahme des Erstscreenings <36 Lebensstunden oder vor einem korrigierten Gestationsalter von 32 SSW (Frühabnahmen) sowie ein Qualitätsmangel der Probe sein. Als Qualitätsmängel werden auch Folgekarten wegen stark schwankender IRT-Werte im Rahmen des CF-Screenings erfasst. Insgesamt sind - mit deutlichen Unterschieden zwischen den Laboren - bei etwa 9 % 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	1.345	1.242	92,34
3/10 ^a	880	847	96,25
5	1.254	1.142	91,07
6	391	374	95,65
7 ^a	1.072	848	79,10
8	3.388	3.150	92,98
9 ^a	3.094	2.675	86,46
11	385	328	85,19
12	2.263	2.225	98,32
13	1.840	1.719	93,42
14	440	427	97,05
15	232	197	84,91
Gesamt	16.584	15.174	91,50

^a externe Folgekarten aus anderen Screeninglaboren werden nicht erfasst

Tabelle 2.2.2: Folgekarten wegen mangelhafter Probenqualität ^a

Labor	Erst-screening gesamt (n)	Folgekarte angefordert (n)	Anteil Anforderungen / Erstscreening (%)	Folgekarte eingegangen (n)	Anteil eingegangen / angefordert (%)
1	49.305	568	1,15	514	90,49
3/10	39.302	284	0,72	269	94,72
5	53.710	444	0,83	418	94,14
6	9.700	45	0,46	41	91,11
7	46.116	149	0,32	121	81,21
8	159.327	461	0,29	452	98,05
9	131.743	649	0,49	561	86,44
11	13.053	26	0,20	23	88,46
12	83.997	587	0,70	573	97,61
13	59.794	350	0,59	350	100,00
14	31.569	62	0,20	59	95,16
15	9.808	19	0,19	18	94,74
Gesamt	687.424	3.644	0,53	3.399	93,28

^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 und reicht von 0,19 % bis 1,15 % 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 Gründe		
	ange- fordert	einge- gangen	%	ange- fordert	einge- gangen	%	ange- fordert	einge- gangen	%
1	331	306	92,45	405	384	94,81	41	38	92,68
3/10	278	251	90,29	318	307	96,54			
5	270	211	78,15	531	505	95,10	9	8	88,89
6	192	180	93,75	140	139	99,29	14	14	100,00
7	387	233	60,21	433	411	94,92	103	83	80,58
8	1.123	944	84,06	1.491	1.469	98,52	313	285	91,05
9	1.130	929	82,21	1.315	1.185	90,11			
11	243	201	82,72	116	104	89,66			
12	934	910	97,43	742	742	100,00			
13	853	825	96,72	637	544	85,40			
14	268	258	96,27	110	110	100,00			
15	62	35	56,45	151	144	95,36			
Gesamt	6.071	5.283	87,02	6.389	6.044	94,60	480	428	89,17

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 2023 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 Landesgesetzgebung 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. Das Leerkarten-System ist zur Sicherung der Vollständigkeit des ENS nicht geeignet. Der prozentuale Anteil der eingesandten Leerkarten in Bezug auf die Gesamtzahl der Erstscreeningmeldungen ist 2023 gegenüber 2022 erneut leicht von 3,13 % auf 2,51 % gesunken.

Tabelle 2.3.1: Im Labor eingegangene Leerkarten

	Grund für die Leerkarten					Gesamt	Anteil an Erst- screening
	Erst- screening gesamt	verstorben	Ver- legung	Frühabnahme abgelehnt	nicht differenzierbar		
Labor	n	n	n	n	n	n	%
1	49.305	350	415	2.739	305	3.809	7,73
3/10	39.302	226	189	1.442	161	2.018	5,13
5	53.710	22	925	1.725	249	2.921	5,44
6	9.700	6	16	554	0	576	5,94
7	46.116	2	0	58	201	261	0,57
8^a	159.327				3.372	3.372	2,12
9	131.743	13	231	320	1.509	2.073	1,57
11	13.053	6	37	291	41	375	2,87
12	83.997	3	211	1.202	166	1.582	1,88
13^b	59.794						
14	31.569	0	45	164	36	245	0,78
15^b	9.808						
Gesamt	687.424	628	2.069	8.495	6.040	17.232	2,51

^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 [1]. In 96,5 % der Fälle mit Angaben zur Abnahmezeit erfolgte die Blutentnahme in dem vorgesehenen Zeitraum, in 2,5 % erst nach 72 Lebensstunden, in 0,96 % vor 36 Lebensstunden (Tabelle 3.1). Der Anteil der Blutproben, die nach 72 Lebensstunden - d.h. nicht zeitgerecht - abgenommen wurden, geht kontinuierlich zurück (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 ^a	<36 h		36 h-<=48 h		>48 h-<=72 h		>72 h	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
1	49.298	415	0,84	20.914	42,42	26.473	53,70	1.496	3,03
3/10	39.300	285	0,72	15.648	39,81	22.596	57,49	771	1,96
5	53.708	345	0,64	42.420	78,98	10.151	18,90	792	1,47
6	9.700	182	1,88	4.765	49,12	4.489	46,28	264	2,72
7	46.116	432	0,94	24.683	53,52	19.448	42,17	1.553	3,37
8	158.887	1.208	0,76	86.183	54,24	66.968	42,15	4.528	2,85
9	131.743	1.158	0,88	79.908	60,65	47.274	35,88	3.403	2,58
11	13.045	259	1,99	5.620	43,08	6.631	50,83	535	4,10
12	83.381	1.056	1,27	58.587	70,26	22.108	26,51	1.630	1,95
13	59.794	853	1,43	36.561	61,14	20.667	34,56	1.713	2,86
14	31.566	351	1,11	18.283	57,92	12.412	39,32	520	1,65
15	9.808	64	0,65	6.081	62,00	3.549	36,18	114	1,16
Gesamt	686.346	6.608	0,96	399.653	58,23	262.766	38,28	17.319	2,52

^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) [1]. Die Versandzeiten haben im Laufe der Jahre kontinuierlich zugenommen (Abbildung 3). In 41 % 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 19.000 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	12.205	24,76	17.656	35,82	9.225	18,71	7.722	15,67	1.915	3,88	570	1,16
3/10	7.512	19,26	14.197	36,40	9.502	24,36	6.700	17,17	1.103	2,82	286	0,73
5	4.313	8,03	17.664	32,89	14.495	26,99	13.183	24,55	3.148	5,86	905	1,69
6	1.161	11,97	2.742	28,27	2.259	23,29	2.251	23,21	971	10,01	316	3,26
7	976	2,12	7.624	16,53	12.794	27,74	19.359	41,98	3.355	7,28	2.008	4,35
8	10.047	6,32	35.890	22,59	41.602	26,18	49.299	31,03	17.340	10,91	4.711	2,96
9	6.785	5,15	25.051	19,02	28.429	21,58	42.231	32,06	21.472	16,30	7.775	5,90
11	2.348	18,00	4.580	35,11	3.579	27,43	2.539	19,46	0		0	
12	3.865	4,64	25.632	30,74	21.016	25,20	27.709	33,23	4.564	5,47	595	0,71
13	2.323	3,91	9.751	16,43	14.375	24,22	23.922	40,30	7.438	12,53	1.555	2,62
14	10.364	32,83	11.267	35,69	6.160	19,51	3.328	10,54	355	1,12	92	0,29
15	1.488	15,17	3.410	34,77	2.195	22,38	2.128	21,70	489	4,99	98	1,00
Gesamt	63.387	9,24	175.464	25,58	165.631	24,15	200.371	29,21	62.150	9,06	18.911	2,76

^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.

3.3 Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundung

Nach der Kinder-Richtlinie soll die Befundmitteilung spätestens 72 Stunden nach der Abnahme der Testkarte erfolgen. Es ist sicherzustellen, dass am Tag des Probeneingangs die Untersuchungen durchgeführt und auffällige Befunde übermittelt werden (§ 26 Absatz 3) [1]. Anlehnend an diese Formulierung wird seit 2021 die Zeitspanne bis zur Befundmitteilung in „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 24 h, aber nicht am Tag des Probeneingangs erfolgt. Mit der Änderung der Kinder-Richtlinie im Juli 2024 wurde die Formulierung wieder auf 24 h geändert (§ 26 Absatz 4) [3]. 2023 wurden 58,7 % der Befunde 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 im Labor und Befundung

Labor	Befundmitteilung:										
	Gesamt ^a	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	49.301	1	0	38.089	77,26	5.141	10,43	4.738	9,61	1.332	2,70
3/10	39.291	9.136	23,25	27.795	70,74	1.529	3,89	348	0,89	483	0,12
5	53.708	48.283	89,90	4.733	8,81	692	1,29	0		0	
6	9.700	1	0,01	4.737	48,84	1.359	14,01	1.293	13,33	2.310	23,81
7	46.116	324	0,70	33.059	71,69	9.590	20,80	2.493	5,41	650	1,41
8	159.327	148.825	93,41	8.241	5,17	1.040	0,65	459	0,29	762	0,48
9	131.743	98.609	74,85	29.749	22,58	2.864	2,17	361	0,27	160	0,12
11	13.044	9	0,07	10.345	79,31	1.973	15,13	512	3,93	205	1,57
12	83.997	55.540	66,12	24.829	29,56	1.605	1,91	1.088	1,30	935	1,11
13	59.444	39.892	67,11	17.128	28,81	918	1,54	715	1,20	791	1,33
14	31.569	2.850	9,03	15.437	48,90	10.977	34,77	1.827	5,79	478	1,51
15	9.808	132	1,35	7.865	80,19	1.601	16,32	172	1,75	38	0,39
Gesamt	687.048	403.602	58,74	222.007	32,31	39.289	5,72	14.006	2,04	8.144	1,19

^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 in Lebensstunden bei Blutentnahme für die Jahre 2006 bis 2023

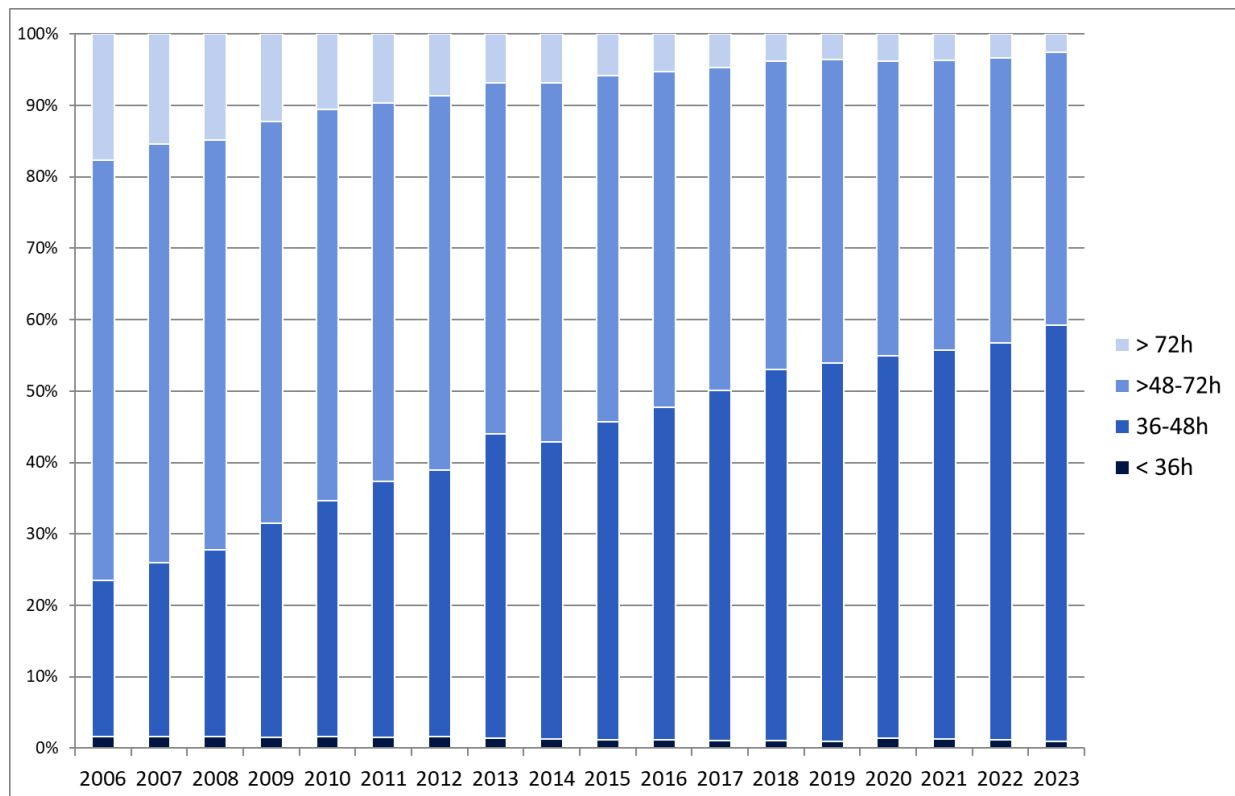
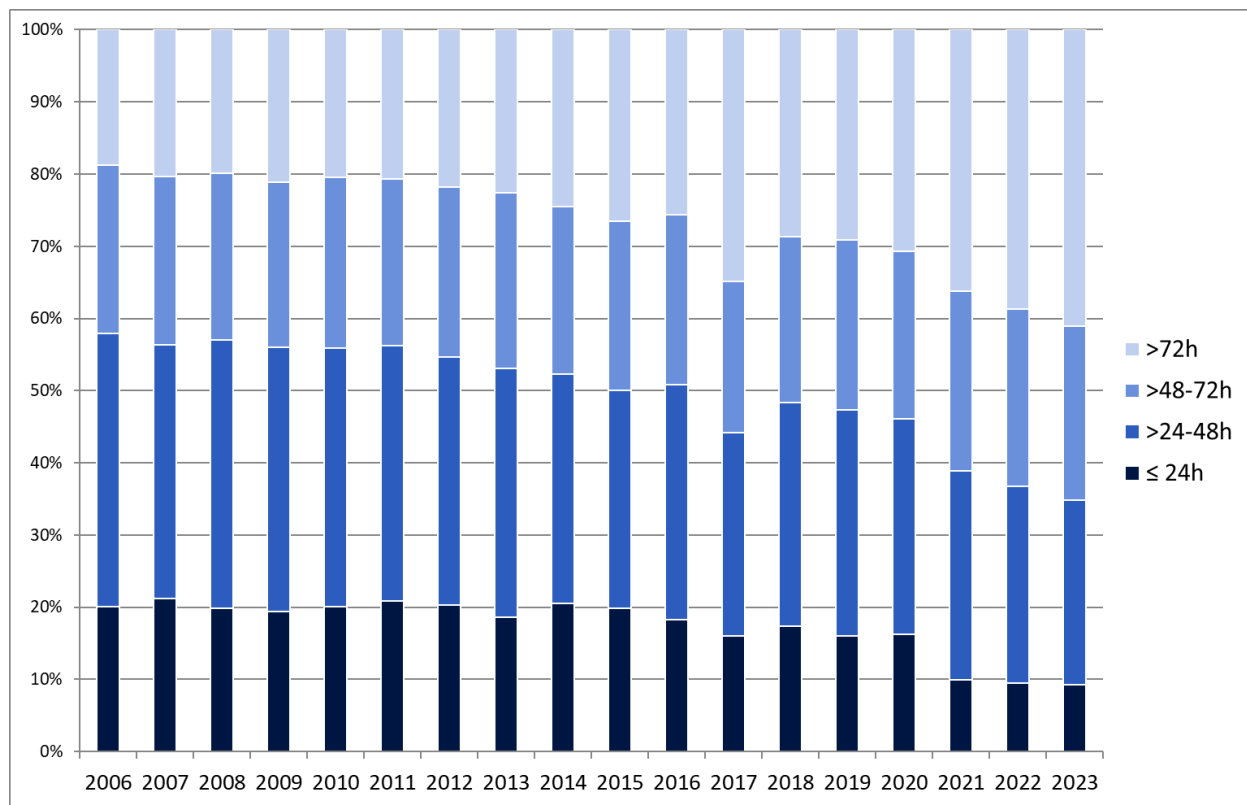


Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang für die Jahre 2006 bis 2023



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 2023 bei 0,56 % (Tabelle 2.1.1 und Tabelle 4.1) und hat sich damit gegenüber 2022 (0,58%) geringfügig verbessert. Das bedeutet, unter 1.000 Screening-Untersuchungen sind insgesamt ca. sechs kontrollbedürftige Befunde zu erwarten. Der PPV liegt insgesamt bei etwa 24 %, ist aber stark abhängig von der Zielkrankheit. Bei den seit Oktober 2021 neuen Zielkrankheiten SMA und Sichelzellkrankheit z.B. ist der PPV sehr hoch, da es kaum falsch positive Befunde gibt. So war der PPV für SMA 98,8 % und bei der Sichelzellkrankheit 87,2 %. 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 2023 (N= 687.424)

Krankheiten	Recall (n)	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle		
			(n)	PPV (%)	Spezifität (%)
Hypothyreose	648	0,09	207 ^b	31,94	99,94
AGS	566	0,08	35 ^b	6,36	99,92
Biotinidasemangel	261	0,04	34	13,03	99,97
Galaktosämie ^a	220	0,03	18	8,18	99,97
PKU/HPA	241	0,04	146	60,58	99,99
MSUD	38	0,01	8	21,05	99,99
MCAD	154	0,02	63	40,91	99,98
LCHAD	16	0,002	8	50,00	100
VLCAD	54	0,01	10	18,52	99,99
CPT I-Mangel	12	0,002	3	25,00	99,99
CPT II-Mangel	4	0,0006	1	25,00	99,99
CACT-Mangel	3	0,0004	1	33,33	99,99
GA I	211	0,03	3	1,42	99,97
IVA ^b	146	0,02	6	4,11	99,98
Tyrosinämie	108	0,02	5	4,63	99,99
CF	743	0,11	127 ^b	16,87	99,91
SCID	177	0,03	27	15,25	99,98
SMA	81	0,01	80	98,77	99,99
Sichelzellkrankheit	148	0,02	129	87,16	99,99
Gesamt	3.831	0,56	911^c	23,78	99,57

^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 der niedrige PPV ist insbesondere durch falsch positive Befunde bei Pivmecillinamgabe bedingt (s. Tab 5.12.1)

^c ohne 5 Hypothyreosen, 1 AGS und 8 CF-Fälle mit falsch negativem Screening sowie 1 AGS nach abgelehntem ENS

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 1 Fall mit Hypothyreose und 4 Fällen mit CF ist der Zeitpunkt des Erstscreenings und bei insgesamt 87 Fällen der Lebenstag 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	2	208	1	78	89	38	212
AGS	3	33		27	4	4	36 ^b
Biotinidasemangel	1	32	1	2	4	24	34
Galaktosämie	2	16		9	5		18
PKU/HPA	2	142	2	23	76	33	146
MSUD	0	8		2	4	1	8
MCAD	1	59	3	16	30	10	63
LCHAD	0	7	1	2	4	1	8
VLCAD	1	9		4	5	1	10
CPT-I	0	3		1		2	3
CPT II	1			1			1
CACT-Mangel	0	1		1			1
GA I	0	3		1	2		3
IVA	0	6			5	1	6
Tyrosinämie	0	5		3	1		5
CF	0	124	7	5	10	107	135
SCID	0	27		4	14	5	27
SMA	1	78	1	15	54	4	80
Sichelzellkrankheit	0	122	7	1	21	84	129
Gesamt	14	883	23	195	328	315	925^b

^a ohne Fälle mit unbekanntem Erstscreening- oder Konfirmations-Zeitpunkt

^b ohne einen bestätigten AGS-Fall ohne Screening

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

Im folgenden Kapitel werden für die einzelnen Zielkrankheiten Recall, Recall-Raten, durch eine weitere Karte unauffällig Recall-Befunde und bestätigte Fälle sowie die diagnostischen Maßnahmen, die zur Konfirmation der Diagnose durchgeführt wurden, stratifiziert nach Labor dargestellt. In der Diagnostik nicht bestätigte Fälle (Diagnostik unauffällig oder noch offen) werden wegen der geringen Fallzahl in den Tabellen nicht angegeben. Für Krankheiten mit sehr geringer Recall-Rate wird auf die stratifizierte Darstellung verzichtet.

Datenstand der Erfassung ist der 31.12.2025. Doppelt gemeldete Fälle (z.B. aus verschiedenen Laboren) wurden, sofern sie als solche identifiziert werden konnten, 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 und Dr. Oliver Blankenstein, für die schweren Immundefekte durch PD Dr. Carsten Speckmann und für die Sichelzellkrankheit durch Dr. Stephan Lobitz vorgenommen.

Für den Report 2023 fehlten bei insgesamt 84 Fällen Angaben zur Konfirmationsdiagnostik. Bei 38 Fällen beurteilten die Validierenden eine Diagnose aufgrund der Screeningwerte als wahrscheinlich oder es war im Datensatz nur „Diagnose bestätigt“ vermerkt (23 Stoffwechselscreening, 1 Hypothyreosen, 3 AGS, 1 SCID, 1 SMA, 9 Sichelzellkrankheiten). (s. Tabelle 6.1.1.1). Bei 46 Fällen mit auffälligen Screeningwerten waren die Angaben zur Konfirmationsdiagnostik nicht ausreichend, um die Diagnose zu validieren (s. Tabelle 6.1.2). Dies betraf insbesondere Hypothyreose und CF mit 19 bzw. 9 auffälligen Screenings ohne für eine Validierung ausreichenden Angaben zur Konfirmationsdiagnostik.

Diagnostizierte Fälle mit unauffälligem Screening werden nicht systematisch erfasst. 2023 wurden 5 Hypothyreose- und 8 CF-Fälle nach unauffälligem Screening an die Labore gemeldet. Außerdem war bei einem weiteren gemeldeten AGS-Fall das Screening abgelehnt worden. Um eine möglichst vollständige Rückmeldung der behandelnden Ärzte über die Diagnostik und der im Screening nicht gefundenen Fälle (falsch negative) für die Qualitätssicherung der Laboranalytik und Evaluation der Ergebnisqualität zu erhalten, wurde eine Rückmeldung der Abklärungsdiagnostik durch die spezialisierten Einrichtungen ab 13.01.2025 in die Kinder-Richtlinie aufgenommen [3].

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 (%)	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1	49.305	61	0,12	29	26
3/10	39.302	36	0,09	22	11
5	53.710	69	0,13	47	15
6	9.700	6	0,06	5	1
7	46.116	34	0,07	13	13
8	159.327	201	0,13	91	49
9	131.743	85	0,06	28	38
11	13.053	16	0,12	7	7
12	83.997	52	0,06	11	22
13	59.794	52	0,09	0	23
14	31.569	31	0,10	17	6
15	9.808	5	0,05	2	1
Gesamt	687.424	648	0,09	272	212^a

^a inklusive 5 Fälle mit unauffälligem Erstscreening

Von den 212 als bestätigt validierten konnatalen Hypothyreosen waren fünf Fälle im regulären Erstscreening (n=4) oder beim Kontrollscreening (n=1) nach 32 SSW und nach 36 h unauffällig. Bei keinem dieser Kinder liegen Informationen zu möglichen Ursachen des falsch negativen Screenings vor. Bei weiteren 24 Kindern, alle mit Abnahme des Erstscreenings vor einem korrigierten Alter vor 32 SSW, davon (n=3) 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 212 Fällen mit konnataler Hypothyreose wurden n= 33 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	26	25	21	22		1
3/10	11	11	4	11		
5	15	14	13	11		
6	1			1		
7	13	12	8	3		
8	49	48	42	43	1	
9	38	38	22	11		
11	7	7		1		
12	22	22	17	6	2	
13	23	23	21			
14	6	6	4	1		
15	1	1	1			
Gesamt	212	207	153	110	3	1

5.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Tabelle 5.2.1: AGS - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^b	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1 ^a	49.305	3		1	1
3 ^a /10 ^a	39.302	27	0,07	22	3
5	53.710	107	0,20	105	1
6	9.700	23	0,24	23	0
7	46.116	173	0,38	157	3
8 ^a	159.327	69	0,04	52	10
9 ^a	131.743	118	0,09	103	5
11	13.053	19	0,15	17	1
12 ^a	83.997	14	0,02	6	8
13 ^a	59.794	6	0,01	k.A.	2
14 ^a	31.569	4		2	2
15 ^a	9.808	3		2	1
Gesamt	687.424	566	0,08	490	37^c

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

^c inklusive eines Falles mit falsch-negativem Screening und einem Fall mit abgelehntem ENS

Durch ein bisher in sieben Laboren durchgeführtes Second-Tier-Verfahren wird die Recall-Rate des AGS-Screenings deutlich gesenkt. Die Einführung ist mit der Änderung der Kinder-Richtlinie ab 2025 für alle Labore verpflichtend (§ 17 Absatz 2) [3].

Tabelle 5.2.2: AGS - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	mit spektrometrischer Steroidmessung	ohne spektrometrische Steroidmessung	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	1				1
3/10	3		2	2	
5	1	1		1	
7	3	1		3	
8	10	9		9	
9	5		4	3	
11	1		1		
12	8		7	8	
13	2	1			1
14	2		1	1	1
15	1	1			
Gesamt	37	13	15	27	3

5.3 Biotinidasemangel

Tabelle 5.3.1: Biotinidasemangel - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1	49.305	54	0,11	51	2
3/10	39.302	1		1	0
5	53.710	39	0,07	30	7
6	9.700	9	0,09	7	0
7	46.116	41	0,09	24	7
8	159.327	27	0,02	20	5
9	131.743	22	0,02	19	3
11	13.053	1		0	0
12	83.997	21	0,03	18	3
13	59.794	39	0,07	k.A.	6
14	31.569	4		3	1
15	9.808	3		3	0
Gesamt	687.424	261	0,04	176	34

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

Von n= 34 bestätigten Fällen wurde in n=19 Fällen ein partieller Biotinidasemangel diagnostiziert.

Tabelle 5.3.2: Biotinidasemangel - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Biotinidase (Serum/TB)	Molekulargenetik
1	2	2	2
5	7	5	2
7	7	7	7
8	5	5	1
9	3	3	1
12	3	2	1
13	6	3	5
14	1	1	
Gesamt	34	28	19

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	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle ^a
1	49.305	32	0,06	21	5
3/10	39.302	2		2	0
5	53.710	5	0,01	4	1
6	9.700	1		0	1
7	46.116	75	0,16	55	1
8	159.327	57	0,04	34	1
9	131.743	19	0,01	k.A.	6
11	13.053	1		1	0
12	83.997	12	0,01	8	2
13	59.794	3		k.A.	1
14	31.569	11	0,03	3	0
15	9.808	2		1	0
Gesamt	687.424	220	0,03	129	18

^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	5	4	5	
5	1			1
6	1	1	1	
7	1	1	1	
8	1	1	1	
9	6	2	4	1
12	2	1	1	
13	1	1	1	
Gesamt	18	11	14	2

Beim Recall werden bisher nicht nur Fälle mit Verdacht auf klassische Galaktosämie, sondern auch mit Verdacht auf Galaktosämievarianten erfasst. Dadurch wird der PPV des Screenings auf klassische Galaktosämie deutlich zu niedrig dargestellt. Ab 2024 sollen nur noch Recalls mit Verdacht auf klassische Galaktosämie berichtet werden. 2023 wurden zusätzlich zu den klassischen Galaktosämien n=30 Fälle mit einer Galaktosämievariante und n=3 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	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle	davon PKU (Phe>10mg/dl)
1	49.305	14	0,03	3	11	6
3/10	39.302	14	0,04	2	12	6
5	53.710	9	0,02	2	7	3
6	9.700	4		3	1	1
7	46.116	60	0,13	31	16	5
8	159.327	29	0,02	0	30	11
9	131.743	51	0,04	k.A.	31	8
11	13.053	7	0,05	4	3	1
12	83.997	22	0,03	3	18	6
13	59.794	11	0,02	k.A.	8	3
14	31.569	13	0,04	8	6	0
15	9.808	7	0,07	4	3	1
Gesamt	687.424	241	0,04	60	146	51

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

Von den n=146 bestätigten Fällen wurde in 51 Fällen eine PKU, davon 4 mit BH4-Cofaktordefekt, und in 95 Fällen eine HPA diagnostiziert.

Tabelle 5.5.2: PKU / HPA - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Phenylalanin (Serum/TB)	Molekulargenetik	Pterine/DHPR	Aminosäuren in Plasma/Serum	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	11	6	9	11	7	
3/10	12	6	9	10	4	
5	7	4	2	4	2	2
6	1	1		1	1	
7	16	16	13	16	16	
8	30	16	18	6	18	6
9	31	19	21	28	18	1
11	3	3	2	3	3	
12	18	11	5	1	10	4
13	8	5	6	6	6	1
14	6	5	2		4	1
15	3	1	2	1		1
Gesamt	146	93	89	87	89	16

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	49.305	1	0
3/10	39.302	2	2
5	53.710	2	2
6	9.700	2	0
7	46.116	8	0
8	159.327	1	1
9	131.743	21	2
11	13.053	0	0
12	83.997	1	1
13	59.794	0	0
14	31.569	0	0
15	9.808	0	0
Gesamt	687.424	38	8

Tabelle 5.6.2: MSUD - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Aminosäuren in Plasma/Serum	organische Säuren im Urin	Alloisoleucin-nachweis	Molekular-genetik
3/10	2	2			
5	2	1	1	1	1
8	1	1		1	1
9	2	2		2	2
12	1	1	1	1	
Gesamt	8	7	2	5	4

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	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1	49.305	5	0,01	1	3
3/10	39.302	7	0,02	1	3
5	53.710	1		0	1
6	9.700	6	0,06	5	1
7	46.116	54	0,12	38	5
8	159.327	20	0,01	1	18
9	131.743	42	0,03	k.A.	15
11	13.053	0		0	0
12	83.997	8	0,01	0	6
13	59.794	4		k.A.	4
14	31.569	6	0,02	0	6
15	9.808	1		0	1
Gesamt	687.424	154	0,02	46	63

^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	3	3	2	2	
3/10	3	3	1	2	
5	1				1
6	1	1		1	
7	5		3	4	
8	18	5	8	14	1
9	15	4	11	7	
12	6	4	3	1	2
13	4	1	2	3	
14	6	6	3	2	
15	1		1		
Gesamt	63	27	34	36	4

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

Die Recall-Rate gesamt ist mit 0,002 % sehr niedrig. Von den 8 bestätigten Fällen wurden 3 als Mangel des mitochondrialen trifunktionalen Proteins (TFP-Mangel) klassifiziert.

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

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	49.305	1	1
3/10	39.302	0	0
5	53.710	1	0
6	9.700	0	0
7	46.116	1	1
8	159.327	1	1
9	131.743	10	3
11	13.053	0	0
12	83.997	0	0
13	59.794	0	0
14	31.569	2	2
15	9.808	0	0
Gesamt	687.424	16	8

Tabelle 5.8.2: LCHAD / TFP-Mangel - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin-profil	Enzym-aktivität	Molekular-genetik
1	1	1		1
7	1			1
8	1			1
9	3	3		2
14	2	2		1
Gesamt	8	6		6

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	49.305	2		0
3/10	39.302	2		0
5	53.710	5	0,01	2
6	9.700	1		0
7	46.116	10	0,02	0
8	159.327	5		3
9	131.743	20	0,02	2
11	13.053	1		0
12	83.997	2		1
13	59.794	2		1
14	31.569	4		1
15	9.808	0		0
Gesamt	687.424	54	0,01	10

^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	2	1	2	
8	3	1	3	3
9	2		2	2
12	1	1	1	1
13	1	1	1	1
14	1			1
Gesamt	10	4	9	8

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

Die Recall-Rate insgesamt ist mit 0,003 % 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	687.424	12	3
CPT II-Mangel / CACT-Mangel	687.424	7	2

Tabelle 5.10.2: CPT I-Mangel - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin-profil	Enzym-aktivität	Molekulargenetik
9	3	3		3
Gesamt	3	3	0	3

Tabelle 5.10.3: CPT II-Mangel / CACT-Mangel - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Acylcarnitin-profil	Enzym-aktivität	Molekulargenetik
5	1 (CPTII)			1
3/10	1 (CACT)	1		1
Gesamt	2	1	0	2

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	49.305	4		1
3/10	39.302	1		0
5	53.710	0		0
6	9.700	3		0
7	46.116	21	0,05	0
8	159.327	1		0
9	131.743	174	0,13	1
11	13.053	0		0
12	83.997	0		0
13	59.794	0		0
14	31.569	6	0,02	0
15	9.808	1		1
Gesamt	687.424	211	0,03	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
1	1	1		1
9	1	1		1
15	1			1
Gesamt	3	2	0	3

5.12 Isovalerialacidämie (IVA)

Tabelle 5.12.1: IVA - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1	49.305	18	0,04	17	0
3/10	39.302	7	0,02	0	1
5	53.710	7	0,01	6	0
6	9.700	9	0,09	9	0
7 ^b	46.116	5	0,01	4	0
8 ^b	159.327	2		0	2
9	131.743	93	0,07	k.A.	2
11	13.053	3		2	0
12 ^b	83.997	0		0	0
13 ^b	59.794	0		0	0
14 ^b	31.569	1		0	1
15 ^b	9.808	1		1	0
Gesamt	687.424	146	0,02	39	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

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) durchgeführt wurde, konnten insgesamt 431 Recalls durch falsch positive Befunde bei Pivmecillinamgabe vermieden werden. Ohne diese Second-Tier-Verfahren läge die Recall-Rate für IVA bei 0,08 %!

Tabelle 5.12.2: IVA - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	organische Säuren im Urin	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
8	2	2		2	
9	2	2			
3/10	1	1		1	
14	1				1
Gesamt	6	5		3	1

5.13 Tyrosinämie Typ I

Tabelle 5.13.1: Tyrosinämie - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1	49.305	4		4	0
3/10	39.302	17	0,04	17	0
5	53.710	0		0	0
6	9.700	0		0	0
7	46.116	1		0	1
8	159.327	26	0,02	21	3
9	131.743	50	0,04	k.A.	0
11	13.053	1		1	0
12	83.997	0		0	0
13	59.794	2		k.A.	1
14	31.569	4		4	0
15	9.808	3		3	0
Gesamt	687.424	108	0,02	50	5

^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
7	1			1
8	3	2		3
13	1		1	1
Gesamt	5	2	1	5

5.14 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

Tabelle 5.14.1: SCID - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	unauffällig durch Karte	bestätigte Fälle
1	49.305	8	0,02	5	3
3/10	39.302	35	0,09	25	0
5	53.710	10	0,02	3	4
6	9.700	1		0	1
7	46.116	18	0,04	9	4
8	159.327	33	0,02	18	7
9	131.743	20	0,02	0	2
11	13.053	6	0,05	6	0
12	83.997	21	0,03	15	3
13	59.794	20	0,03	0	2
14	31.569	3		2	1
15	9.808	2		1	0
Gesamt	687.424	177	0,03	84	27

^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	Durchflusszytometrie	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	3	3	3	
5	4	3	4	
6	1		1	
7	4	4	1	
8	7	6	5	1
9	2	2	2	
12	3	3	2	
13	2	2	1	
14	1		1	
Gesamt	27	23	20	1

Von den 29 Fällen wurden n=11 als SCID, n=14 im Rahmen von Syndromen und n=2 mit idiopathischer T-Zell-Lymphopenie validiert.

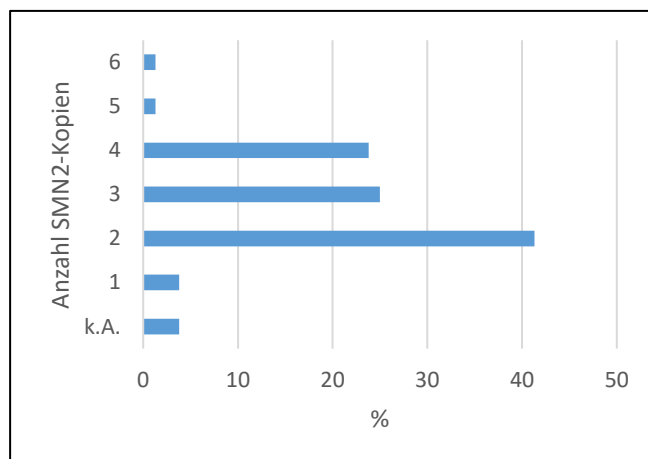
5.15 Spinale Muskelatrophie (SMA)

Tabelle 5.15.1: SMA - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	49.305	4		4
3/10	39.302	5	0,01	5
5	53.710	7	0,01	7
6	9.700	0		0
7	46.116	5	0,01	5
8	159.327	21	0,01	21
9	131.743	20	0,02	20
11	13.053	2		2
12	83.997	11	0,01	10
13	59.794	5	0,01	5
14	31.569	1		1
15	9.808	0		0
Gesamt	687.424	81	0,01	80

^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 nur einen falsch positiven Fall, so dass der PPV bei 99 % liegt, bei einem Fall wurde die Diagnose aufgrund des Screeningbefundes ohne weitere Angaben der Konfirmationsdiagnostik gestellt. Ob Fälle übersehen wurden, wird durch die DGNS nicht systematisch



erfasst. Der Median der Konfirmationsdiagnostik ($n=73$) lag bei 8 Lebenstagen (Spannweite 4-71d), 21 Kinder (26,3 %) hatten bei der Vorstellung zur Konfirmationsdiagnostik schon klinische Symptome. Entscheidend für die Prognose ist die Anzahl der vorhandenen SMN2-Kopien. Von 62 Kindern lagen Angaben zur Therapie vor. Demnach wurde bei 37,5% ($n=30$) Kindern eine Gentherapie durchgeführt, 32,5% der Kinder ($n=26$) erhielten Risdiplam und 7,5% ($n=6$) Nusinersen.

Abbildung 4: Anzahl der SMN2-Kopien bei Kindern mit SMA ($n=80$)

5.16 Sichelzell-Krankheit (SCD)

Tabelle 5.16.1: Sichelzellkrankheit - bestätigte Fälle / Recall-Rate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-Rate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	49.305	11	0,02	11
3/10	39.302	1		1
5	53.710	9	0,02	9
6	9.700	0		0
7	46.116	15	0,03	15
8	159.327	34	0,02	34
9	131.743	22	0,02	21
11	13.053	3		1
12	83.997	16	0,02	16
13	59.794	14	0,02	13
14	31.569	17	0,05	6
15	9.808	6	0,06	2
Gesamt	687.424	148	0,02	129

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

Tabelle 5.16.2: Sichelzellkrankheit - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Hämoglobin-Elektrophorese	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	11	11	11	
3/10	1	0		1
5	9	5	5	3
7	15	11	11	1
8	34	30	28	1
9	21	7	18	2
11	1	1	1	
12	16	15	16	
13	13	11	12	1
14	6	5	6	
15	2	1	2	
Gesamt	129	97	110	9

Auch die Sichelzellkrankheit wurde zum 01.10.2021 als neue Zielkrankheit in das ENS aufgenommen. Die Prävalenz von 1 auf etwa 5.300 Neugeborenen ist im Vergleich zu anderen Zielkrankheiten hoch und entspricht in etwa der Prävalenz einer Hyperphenylalaninämie und CF. Auch der PPV ist mit 87,2 % sehr hoch. Als häufigster Typ wurde mit 55,8 % SCD-S/S berichtet, bei 16,3% lag der Typ SCD-S/C vor.

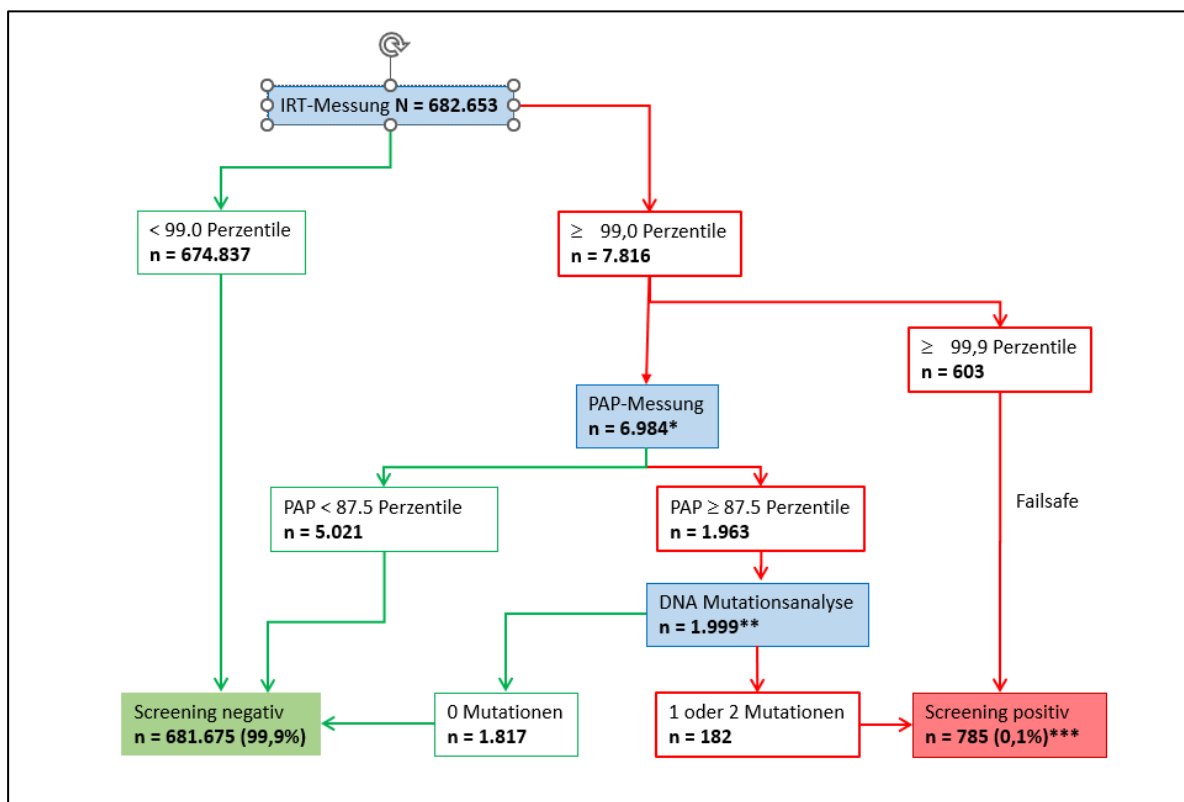
Zusätzlich zu den Fällen mit Sichelzellkrankheit wurden auch 2 Fälle mit Thalassämie gemeldet, die nicht Zielkrankheit ist, bei der aber die Kinder sicherlich von einer frühzeitigen Diagnose -ähnlich wie bei anderen Immundefekten beim SCID-Screening- profitieren.

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 5). 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 ein „Failsafe“ (IRT > 99,9. Perzentile) 603 (76,4 %) der 785 positiven Screeningbefunde bedingt (s. Abbildung 5). Die Diagnose CF wurde nur bei 135 Kindern (17,2 %) bestätigt, zusätzlich wurde bei 8 Kindern eine Mukoviszidose nach unauffälligem CF-Screening diagnostiziert. Mit Änderung der Kinder-Richtlinie im Juli 2025 [4] wird die dritte Stufe des Algorithmus auch bei IRT-Werten >99,9. Perzentile und bei einem Wert des Produkts aus IRT und PAP oberhalb des Cut-off durchgeführt, um die Anzahl der falsch positiven Befunde deutlich zu reduzieren.

Abbildung 5: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2023***



* 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 verschiedene Datenquellen zugrunde liegen.

Für das CF-Screening ist nach der Kinder-Richtlinie eine eigene Einverständniserklärung notwendig und das Screening kann nicht wie das ENS in Ausnahmefällen von einer Hebamme alleine mit Rücksprachemöglichkeit zu einem Arzt durchgeführt werden. In der Folge lag der Anteil an Neugeborenen ohne CF-Screening 2023 bei etwa 1 % (Tabelle 5.17.1), was bei einer Prävalenz der CF von 1:5.000 Neugeborenen bedeutet, dass jedes Jahr ein Kind mit CF nicht durch das Screening frühzeitig entdeckt werden kann.

Tabelle 5.17.1: Anzahl CF Screening

Labor	Erstscreening ENS	CF-Screening	Anteil CF-Screening (%)
1	49.305	48.826	99,03
3/10	39.302	38.938	99,07
5	53.710	52.875	98,45
6	9.700	9.697	99,97
7	46.116	45.002	97,58
8	159.327	158.743	99,63
9	131.743	131.626	99,91
11	13.053	13.053	100,00
12	83.997	83.618	99,55
13	59.794	59.082	98,81
14	31.569	31.405	99,48
15	9.808	9.788	99,80
Gesamt	687.424	682.653	99,31

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

Labor	Erstscreening mit CF-Screening	Recall	Recall-Rate (%)	bestätigte Fälle
1	48.826	61	0,12	15
3/10	38.938	32	0,08	8
5	52.875	66	0,12	7
6	9.697	11	0,11	2
7	45.002	36	0,08	5
8	158.743	144	0,09	31
9	131.626	142	0,11	33
11	13.053	9	0,07	1
12	83.618	129	0,15	18
13	59.082	74	0,13	12
14	31.405	28	0,09	1
15	9.788	11	0,11	2
Gesamt	682.653	743	0,11	135^a

^a davon 8 Fälle mit unauffälligem 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
1	15	13			5	1
3/10	8	2	4	3	7	
5	7	1	3		3	
6	2	1	1		1	
7	5	4	1		4	2
8	31	16	15		24	4
9	33	11	15	14	27	2
11	1		1		1	
12	18	14	2	9	12	2
13	12	6	2		6	1
14	1	1				
15	2				2	
Gesamt	135	69	44	26	92	12

Bei 9 gemeldeten Fällen reichten die Angaben nicht aus, um die Diagnose zu bestätigen, zusätzlich wurde ein Kind mit Überträgerstatus gemeldet. Bei einem Kind ohne Angaben zur Konfirmation wurde die Diagnose CF pränatal gestellt. Von n=135 bestätigten Fällen wurde in 127 Fällen eine Cystische Fibrose und in 6 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 98 (72,6 %) der CF-Fälle über Fail Safe positiv, acht Kinder (5,9 %) hatten ein unauffälliges CF-Screening.

Bei n=94 der bestätigten Fälle mit der Diagnose CF waren Angaben zur Genetik aus Screening oder Konfirmation vorhanden. Danach lagen bei 69 Fällen zwei Mutationen und bei 19 Fällen eine aus dem Panel der 31 vor. Bei einem Kind wurde im Screening nach auffälligem PAP keine der Mutationen aus dem Panel nachgewiesen. Von 5 weiteren CF-Fällen mit IRT>99,9. Perzentile (Fail-Safe) im Screening waren bei 3 Fällen „disease causing“ Mutationen der Konfirmation wahrscheinlich nicht im Panel, 2 weitere genetische Angaben waren nicht zuzuordnen. Insgesamt wurde bei 12 Kindern ein Mekoniumileus angegeben.

Für die Konfirmationsdiagnostik lagen bei 113 Fällen Angaben zu einem (n=69) oder zwei (n=44) Schweißtesten vor, bei 91 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 5 Kinder einen IRT- und zwei Kinder einen PAP-Wert unter dem Cut-Off des Labors, bei einem Kind wurde in der 3. Teststufe keine der 31 Mutationen des Panels nachgewiesen. Drei 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 Fälle ohne Angaben zur Konfirmation

Von 84 Kindern mit auffälligem Screeningbefund ist nicht bekannt, ob die Konfirmationsdiagnostik stattfand oder abgeschlossen wurde. 38 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 allein 16 Fälle mit HPA/PKU und 9 mit Sichelzellkrankheit. Bei 46 Kindern war dies nicht möglich, wobei es sich überwiegend um ein auffälliges Hypothyreose- und CF-Screening handelte (Tabelle 6.1.2).

6.1 Bestätigte Fälle ohne Angaben zur durchgeführten Konfirmationsdiagnostik

38 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		
		Keine Rückmeldung von Klinik/päd. Praxis	Nur Angabe „Diagnose bestätigt“	unklar (k. A.)
Hypothyreose	1			1
AGS	3		3	
Galaktosämie	2			2
PKU/HPA	16	5	6	5
MCAD	4		3	1
IVA	1		1	
SCID	1			1
SMA	1			1
Sichelzellkrankheit	9		6	3
Gesamt	38	5	19	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	19
AGS	1
Biotinidase	2
Galaktosämie	4
HPA/PKU	1
MCAD	3
IVA	1
CF	9
SCID	5
Sichelzellkrankheit	1
Gesamt	46

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	AutoDELFIA
7	TSH	15 µU/ml	GSP
8	TSH	15 mU/l Für ältere Kinder niedriger	AutoDELFIA
9	TSH	15 µU/ml	GSP
10	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
11	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
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	ja	AutoDELFIA
5	17 OHP		AutoDELFIA
6	17 OHP		AutoDELFIA
7	17 OHP		GSP
8	17 OHP	ja	AutoDELFIA
9	17 OHP	ja	GSP
10	17 OHP	ja	AutoDELFIA
11	17 OHP		AutoDELFIA
12/13	17 OHP	ja	k.A.
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		0,04
5	Phenylalanin Phe/Tyr	150 µmol/l 2,4	Perzentile 99,9 %	0,02
6	Phenylalanin Phe/Tyr	120 µmol/l 2,5	Perzentile 99,9 % Perzentile 99,9 %	0,04
7	Phenylalanin Phe/Tyr	118 µmol/l 2,84		0,13
8	Phenylalanin Phe/Tyr	150 µmol/l 1,5	Perzentile 99,9 %	0,02
9	Phenylalanin Phe/Tyr	123 µmol/l 1,5	Cut-off >99,9 % Cut-off 99,0- 99,5 %	0,04
10	Phenylalanin Phe/Tyr	118/120µmol/l 2,85/2,50	Perzentile 99,75 % Perzentile 99,75 %	0,04
11	Phenylalanin Tyrosin Phe/Tyr	118 µmol/l 39µmol/l 1,7	Perzentile 99,9 % Perzentile 0,1 % Perzentile 99,9 %	0,05
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)	0,08

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

Labor	Cut-off	Methode	Recall-Rate
1	30 % Mittelwert MTP	FIA-MS/MS; SpotOn SCD-Kit, Zusatz Enzymatik Biotinidase & PBG-Synthase, seit 15.08.2023	0,11
3	30 % Tagesmedian	Colorimetrie qualitativ	0
5	60 U	Fluorometrie (PE)	0,07
6	55 U	Fluorometrie (PE)	0,09
7	70 U/dl	GSP	0,09
8	<30 % Tagesmittel	Colorimetrie quantitativ	0,02
9	0,2 OD	Colorimetrie non Kit	0,02
10	>30 %	Colorimetrie qualitativ	0,004
11	30 %	Colorimetrie quantitativ	0,01
12/13	>30 % der Norm	Fluorometrie non Kit	0,04
14/15	>50 U	Fluorometrie quantitativ	0,02

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 (für ältere Kinder niedriger)	Fluorometrie quantitativ Colorimetrie quantitativ
9	GALT Galaktose	5,3 U/g Hb 20 mg/dl ab 48 h vorher 6 mg/dl	DELFI Gesamtgalaktose photometrisch
10	GALT Galaktose	>3,5 U/g Hb >461µmol/l	Fluorometrie (PE)
11	GALT Galaktose	3,5 U/g Hb 15mg/dl	DELFI (PE) Fluorometrie (PE) (ZenTech)
12/13	GALT Galaktose	>20 % der Norm <30 mg/dl	Fluorometrie non Kit Photometrie
14/15	GALT Galaktose	<3,0 U/g Hb <7,4 mg/dl	Fluorometrie quantitativ (Kit von Labsystems) Colorimetrie quantitative (Kit von Zentech)

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	0,008
3	1,48 µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	
5	1 µmol/l	nicht derivat. PE Kit	
6	0,81 µmol/l	PE	
7	1,6 µmol/l	nicht derivat. PE Kit	0,002
8	1,5 µmol/l	nicht derivat. Non Kit	0,016
9	1,1 µmol/l	nicht derivatisiert Chromsystems Kit	0,038
	1,0 µmol/l		0,06
10	1,66µmol/l (ab 29.11.2023)	nicht derivatisiertes Chromsystems	
11	1,08 µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	0,077
12/13	3,0 µmol/l	Tandem MS	0,014
14/15	1,5µmol/l	nicht derivatisiertes Chromsystems	0,017

Tabelle 7.7. Methoden und Cut-off SCID

Labor	Parameter	Cut off (Anzahl Kopien)	Methode
1	TREC	6	quantitative PCR
3	TREC	8	semiquantitative PCR (ImmunoIVD)
5	TREC	6	semiquantitative PCR (ImmunoIVD)
6	TREC	8	quantitative PCR
7	TREC	7	quantitative PCR
8	TREC	<27	Real time PCR
9	TREC	<5	Multiplex realtime PCR
10	TREC	<262 Kopien/ 100.000 Zellen	Multiplex realtime PCR (PE)
11	TREC	6	quantitative PCR
12/13	TREC	k.A.	PCR, Hybridisierung
14/15	TREC	<100	quantitative PCR

Tabelle 7.8. Methoden und Cut-off Mukoviszidose (CF)

Labor	Parameter	Cut off $\geq$ 99,0 Perzentil $\mu\text{g/l}$	Cut off $\geq$ 99,9 Perzentil $\mu\text{g/l}$	Methode
1	IRT	62,57	125,99	AutoDELFIA
3	IRT	61,83	114	AutoDELFIA
5	IRT	66	106	AutoDELFIA
6	IRT	k. A.	112	AutoDELFIA
7	IRT	64	120	GSP
8	IRT	58 (bis 31.05.2023) 62 (ab 01.06.2023)	110 (bis 31.05.2023) 120 (ab 01.06.2023)	AutoDELFIA
9	IRT	55	105	GSP
10	IRT	62,28 (bis 11.04.2023) 63,8 (ab 12.4.2023) 62,6 (ab 8.8.2023) 62,41 (ab 5.12.2023)	114,32	AutoDELFIA
11	IRT	56,9	110	AutoDELFIA
12/13	IRT	67	120	AutoDELFIA
14/15	IRT	60	130	AutoDELFIA

Tabelle 7.9. Methoden und Cut-off Sichelzellerkrankheit

Labor	Parameter	Cut off	Methode
1	Hb-Varianten, Peptide nach trypt. Verdauung	S/A > 0.1 bzw. >2	FIA-MS/MS (SpotOn)
3	HbS/HbA	2,1	LCMS (SpotOn)
5	HbST1y4/betaT1y4	cut-off 1: 0,11, cut-off 2: 2,1.; HbD, HbE, HbO	MS/MS (SpotOn)
6	HbS	3,5 U/g Hb	HPLC (BioRad Variant)
7	HbS/BetaT1	>2,1	FIA-MS/MS (SpotOn)
8	HbS	Nachweis HbS	PCR/HPLC
9	1st.tier Nachweis von HbS, 2nd tier HbS/HbA	k.A.	PCR/MS/ MS (Spoton)
10	HbS/HbA	>0,1	MS/MS (SpotOn)
11	HbS	HbS/HbA <1,8	HPLC (BioRad)
12/13	Wildtyp, HbS, HbC	k.A.	PCR, Hybridisierung
14/15	HbS		HPLC (Biorad)

Tabelle 7.10: 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 derivat 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 2023 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publikationen/Downloads-Geburten/statistischer-bericht-geburten-5126104237005.html?templateQueryString=Geburten+2023> (Zugriff am 25.08.2025)
- 3 Kinder-Richtlinie Stand: 13.01.2025 des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3691/Kinder-RL_2024-03-21_iK-2024-07-13.pdf (Zugriff am 25.08.2025)
- 4 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7350/2025-07-17_Kinder-RL_Pruefung-Algorithmus-Mukoviszidose.pdf (Zugriff am 25.08.2025)