



Nationaler Screeningreport Deutschland 2019

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.

Inken Brockow, Oliver Blankenstein, Sarah Breuer, Uta Ceglarek, Regina Ensenaer, Gwendolyn Gramer, Nils Janzen, Jeannette Klein, Erwin Lankes, Martin Lindner, Peter Mirtschink, Cornelia Müller, Simona Murko, Sabine Rönicke, Wulf Röschinger, Olaf Sommerburg, Carsten Speckmann, Uta Nennstiel

Stand September 2021

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

Nationaler Screeningreport Deutschland 2019	1
1 Einleitung	6
2 Ergebnisse	8
2.1 Gesamtzahlen Erstscreening	9
2.2 Verhältnis angeforderte und eingegangene Zweitscreening-Untersuchungen und stratifizierte Recallraten nach Laboren	10
3 Prozesszeiten	14
3.1 Alter bei Blutabnahme	14
3.2 Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang	15
3.3 Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundausgang	16
4 Qualitätsparameter der Screeninganalytik	18
4.1 Zeitpunkt Erstscreening bei bestätigten Fällen	19
5 Recallrate, bestätigte Fälle und Konfirmation stratifiziert nach Krankheit.....	20
5.1 Konnatale Hypothyreose	21
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	36
5.14 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	37
5.15 Cystische Fibrose (CF)	38
6 Lost to follow-up	41
6.1 Fälle ohne Angaben zur Konfirmation	41
6.1.1 Bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmationsdiagnostik	41
6.1.2 Nicht bestätigte Fälle des ENS (lost to follow-up).....	42
7 Screeningalgorithmus Cystische Fibrose (CF)	43
7.1 Screeningalgorithmus Deutschland.....	43
8 Im Screening verwendete Methoden und Cut-offs	44
9 Literatur.....	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor (schon 2019).....	7
Abbildung 2: Alter bei Blutentnahme 2005 bis 2019	17
Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang 2005 bis 2019.....	17
Abbildung 4: Zeitdauer im Labor bis zur Befundung 2005 bis 2019.....	17
Abbildung 5: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2019.....	43

Abkürzungen und Glossar

AGS	Adrenogenitales Syndrom
CACT - Mangel	Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel
CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
CFSPID	Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis
CPTI - Mangel	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I-Mangel
CPTII - Mangel	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase 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 / Trifunktionales Protein-Mangel
MCAD - Mangel	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
MSUD	Ahornsirupkrankheit
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
PKU	Phenylketonurie
PPV	positiv prädiktiver Wert
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt (severe combined immunodeficiency)
Second-Tier-Verfahren	Bei auffälligem Befund Zweituntersuchung zusätzlicher Parameter oder alternatives Analyseverfahren aus derselben Testkarte
SSW	Schwangerschaftswochen
TB	Trockenblut
VLCAD - Mangel	Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
zwM	zu wenig Material

Screeninglaboratorien und Screeningzentren

Screeningzentren mit unterschiedlichen Standorten oder Laboratorien, 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>

Screeningzentrum Sachsen

Prof. Dr. med. Berend Isermann
Universitätsklinikum Leipzig

(3) Standort Dresden

Postfach 160252, 01288 **Dresden**
0351/458 5230 / 5229
Ansprechpartner: Dr. med. Peter Mirtschink
swscreening@uniklinikum-dresden.de

(10) Standort Leipzig

Paul-List-Str. 13-15, 04103 **Leipzig**
0341/9722222 (Leitstelle ILM)
Ansprechpartnerin: Prof. Dr. Uta Ceglarek
mb-sek-ilm@medizin.uni-leipzig.de
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
neugeborenencreening@kgu.de
<http://www.screening-hessen.de>

(6) Neugeborenencreeningzentrum Mecklenburg-Vorpommern,

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

(7) Screening-Labor, Universitätskinderklinik

Prof. Dr. med. René Santer
Martinistr. 52, 20246 **Hamburg**
040/7410 57037
Ansprechpartnerin: Dr. Simona Murko
r.santer@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) Neugeborenencreening Heidelberg

Prof. Dr. med. G.F. Hoffmann
Im Neuenheimer Feld 669, 69120 **Heidelberg**
06221/56 8278 / Fax -4069
Ansprechpartnerin:
PD. Dr.med. Friederike Hörster
juergen.guenther.okun@med.uni-heidelberg.de
friederike.hoerster@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. rer. nat. Sabine Rönicke
sabine.roenicke@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. Uta Nennstiel 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 sowie einer qualitätsgesicherten Therapie aller Neugeborenen mit behandelbaren Erkrankungen des Hormon-, Stoffwechsel- und Immunsystems sowie Cystischer Fibrose.

In der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6 Lebensjahres („Kinder-Richtlinie“) [1] ist die Umsetzung des „erweiterten Neugeborenencreenings (ENS) in den §§13 - 28 geregelt. Der Nationale Screeningreport 2019 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS) e.V. gemeinsam mit den deutschen Screeninglaboratorien erstellt. Die statistische Aufarbeitung der Screeningdaten orientierte 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. Nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 08.02.2019 wurde das Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) ab 01.08.2019 als neue Zielkrankheit des ENS eingeführt. Der Report stellt eine umfassende statistische Zusammenstellung der krankheitsbezogenen Screeningzahlen, Recallraten (Anteil der auffälligen (positiven) Befunde), sowie bestätigten Diagnosen für das Jahr 2019 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:

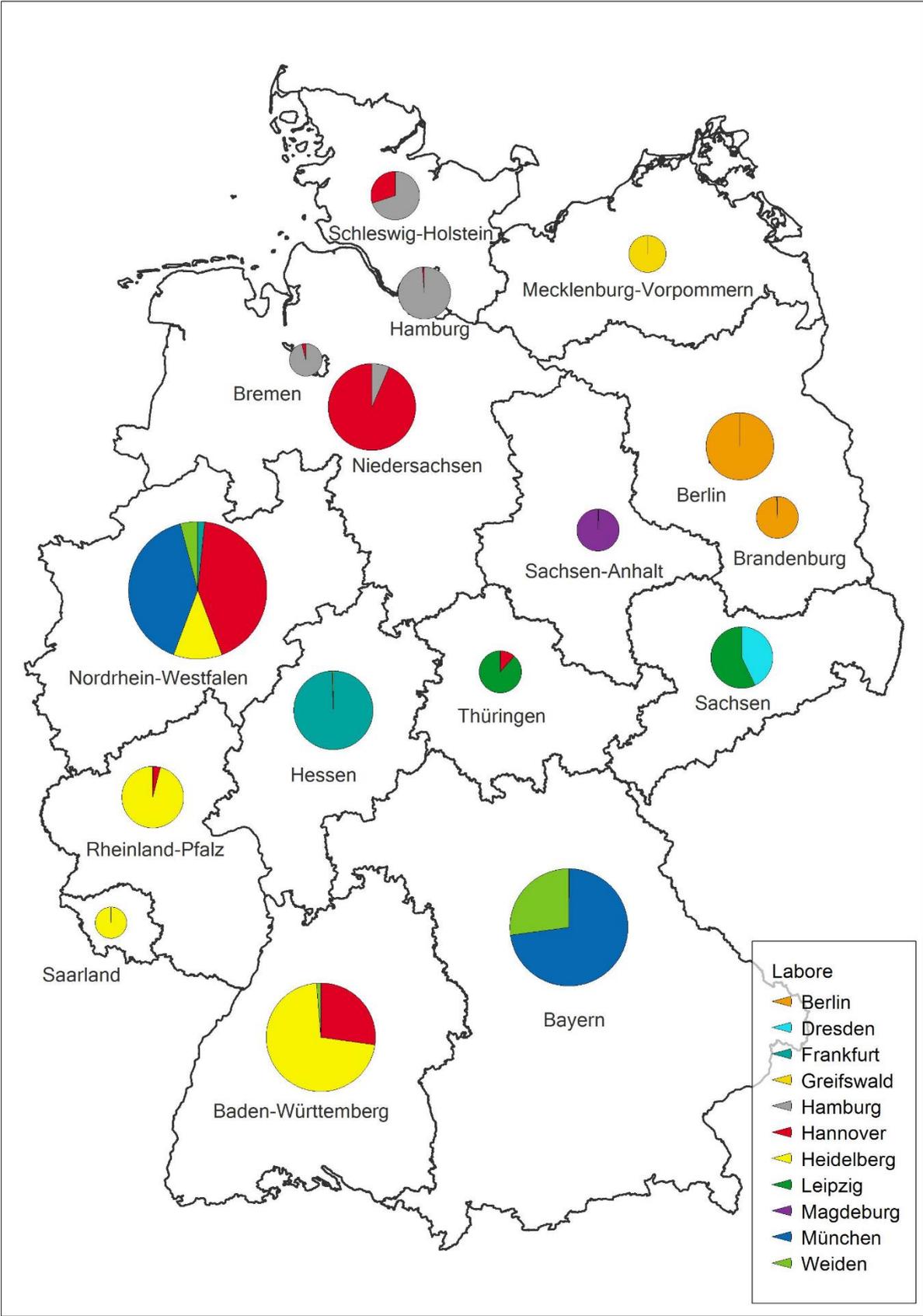
- Vollständige Erfassung der Zielpopulation
- Vollständigkeit der Kontroll- (Recall-) und Wiederholungsuntersuchungen
- Erfassung der Untersuchungsparameter und Cut-offs
- Spezifität und Sensitivität der Testverfahren, positiver prädiktiver Wert (PPV)
- Alter bei Blutentnahme, Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang und zwischen Probeneingang und Befundmitteilung
- Konfirmationsdiagnostik
 - Art der Diagnostik
 - Zeitraum der Diagnostik
- Endgültige Diagnose
- Alter bei Therapiebeginn

Auf der vorhergehenden Seite sind die Laboratorien aufgeführt, die 2019 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 16.11.2019 [1]. Tabellen sind nicht durchgehend nummeriert, sondern den Kapitelnummern angepasst, um das Auffinden einzelner Tabellen zu erleichtern.

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

Die Screeningproben aus den einzelnen Bundesländern verteilen sich auf die Laboratorien wie in Abbildung 1 und Tabelle 2.2 dargestellt.

Abbildung 1: Probenverteilung nach Bundesland und Labor 2019



2 Ergebnisse

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland laut amtlicher Statistik 778.090 Kinder geboren [2]. Die Anzahl der gemeldeten Erstscreening-Untersuchungen liegt wie im Vorjahr mit 777.922 knapp darunter. Demnach wurden kumulativ betrachtet 99,98% aller Neugeborenen gescreent. Eine Ablehnung der Untersuchung wurde nur bei 486 Neugeborenen (0,06%) dokumentiert.

Geburten:	778090
Gesamtzahlen Erstscreening:	777922
Bestätigte Diagnosen:	768

Eine sichere Aussage über die Teilnehmerate am ENS kann nur durch einen personenbezogenen Datenabgleich auf Bevölkerungsebene gemacht werden. In der Kinder-Richtlinie sind die Zielkrankheiten für das flächendeckende Screening festgelegt. Weitere Krankheiten, die in einzelnen Laboratorien im Rahmen von Studien oder landesgesetzlichen Vorgaben gescreent werden, sind in diesem Bericht nicht berücksichtigt. Bei einem von 1.013 Neugeborenen wurde eine der in der Richtlinie definierten Zielkrankheiten im Neugeborenen screening entdeckt.

Tab. 2.1 zeigt die bestätigten Fälle und Prävalenz der Zielkrankheiten im Jahr 2019 bezogen auf die Geburten in Deutschland.

Tabelle 2.1: Häufigkeit der entdeckten Krankheiten 2019 bei 778.090 Geburten

Krankheiten	Fälle	Prävalenz
Hypothyreose	258	1: 3016
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	46	1: 16915
Biotinidasemangel	21	1: 37052
Galaktosämie (klassische Form)	10	1: 77809
Hyperphenylalaninämie	151	1: 5153
davon klassische Phenylketonurie (PKU)	59	1: 13188
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	4	1: 194523
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	79	1: 9849
Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD) / TFP-Mangel	3	1: 259363
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	8	1: 97261
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I (CPT I)-Mangel	0	
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II (CPT II)-Mangel	2	1: 389045
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel	0	
Glutaracidurie (GA) Typ I	4	1: 194523
Isovalerianacidämie (IVA)	7	1: 111156
Tyrosinämie	6	1: 129682
Cystische Fibrose (CF)	151	1: 5153
Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)*	18	
Gesamt	768	1: 1013

*SCID; Screening ab 08/2019 → keine Berechnung der Prävalenz

2.1 Gesamtzahlen Erstscreening

Der Anteil der Labore am Erstscreening und aller bestätigten Fälle pro Labor werden in Tabelle 2.2 dargestellt. Die bestätigten Fälle schließen auch die Fälle mit negativem Erstscreening oder auffälligen Zweitkarten ein.

Tabelle 2.2: Verteilung des Erstscreenings und aller bestätigten Fälle auf die Labore

Labor	Erstscreening	Anteil an Screeningpopulation (%)	Anzahl bestätigter Fälle	Anteil an bestätigten Fällen (%)
1	58059	7,46	74	9,64
3	15067	1,94	19	2,47
5	60081	7,72	60	7,81
6	12655	1,63	13	1,69
7	53816	6,92	46	5,99
8	180296	23,18	173	22,53
9	140812	18,10	145	18,88
10	34529	4,44	32	4,17
11	16312	2,10	11	1,43
12/13	163027	20,96	141	18,36
14/15	43268	5,56	54	7,03
Gesamt	777922	100	768	100

Entsprechend der Kinder-Richtlinie soll bei jedem Neugeborenen vor Entlassung aus der Entbindungseinrichtung ein Screening durchgeführt werden. Bei einem Erstscreening vor 36 Lebensstunden oder vor 32 Schwangerschaftswochen (SSW) soll ein Zweitscreening erfolgen. In der folgenden Tabelle sind die Anzahl der Erstscreeninguntersuchungen stratifiziert nach dem Lebens- bzw. Gestationsalter dargestellt. Dabei wird generell definiert:

- „<32SSW“: alle Proben bei Kindern, die vor 32 SSW geboren wurden, unabhängig vom Lebensalter bei der Probenabnahme.
- „<36h“: alle Proben bei Kindern über 32 SSW, die vor dem Alter von 36 Lebensstunden abgenommen wurden.

Tabelle 2.3: Alter bei Erstscreening

Labor	Gesamt	≥36h und ≥32SSW		<36h und ≥32SSW		<32SSW	
		n	%	n	%	n	%
1	58059	57093	98,34	424	0,73	542	0,93
3	15067	14729	97,76	81	0,54	257	1,71
5	60081	59090	98,35	402	0,67	589	0,98
6	12655	12208	96,47	267	2,11	180	1,42
7	53816	52519	97,59	545	1,01	752	1,40
8	180296	176647	97,98	1690	0,94	1959	1,09
9	140812	137685	97,78	1082	0,77	2045	1,45
10	34529	33891	98,15	231	0,67	407	1,18
11	16312	15900	97,47	254	1,56	158	0,97
12	92573	90502	97,76	968	1,05	1103	1,19
13	70454	68793	97,64	855	1,21	806	1,14
14	34450	33704	97,83	439	1,27	307	0,89
15	8818	8520	96,62	71	0,81	227	2,57
Gesamt	777922	761281	97,86	7309	0,94	9332	1,20

2.2 Verhältnis angeforderte und eingegangene Zweitscreening-Untersuchungen und stratifizierte Recallraten nach Laboren

In Tabelle 2.4 sind die insgesamt angeforderten und durchgeführten Zweitscreening-Untersuchungen nach Angaben der Labore dargestellt, der Grund der Anforderung wird seit 2018 nicht mehr erfragt. Diese Zahlen unterscheiden sich häufig von der Summe der Angaben zu notwendigen Zweitscreening-Untersuchungen in den Tabellen 2.3, 2.5 und 2.7. Diese Frage wurde in den Laboren offensichtlich unterschiedlich interpretiert.

In Tabelle 2.5 werden die notwendige Kontrolluntersuchung wegen eines auffälligen Erstscreenings (Recall) stratifiziert nach Labor sowie nach Lebens- bzw. Gestationsalter dargestellt.

Tabelle 2.4: Eingegangene Zweitscreenings

Labor	Zweitscreening angefordert	Zweitscreening eingegangen	%
1	1923	1827	95,01
3	210	210	100
5	994	847	85,21
6	447	428	95,75
7	709	k.A.	k.A.
8	5525	4851	87,80
9	3739	2939 ^b	78,60
10	878	797	90,77
11	412	393	95,39
12	2954	2922	98,92
13	2026	1838	90,72
14	897	880	98,10
15	298	281	94,30
Gesamt	21012	18213	89,71^a

^a Berechnung ohne Labor 7, da keine Angaben gemacht wurden

^b externe Befunde aus anderen Screeninglaboren werden nicht erfasst

Tabelle 2.5: Angeforderte Wiederholungsuntersuchungen wg. auffälliger Befunde (Recall)^a

Labor	Erst-screening	Recall gesamt		Recall $\geq 36h^b$		Recall $< 36h$		Recall < 32 SSW	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	58059	276	0,46	237	0,42	18	4,25	21	3,87
3	15067	79	0,52	70	0,48	4	4,94	5	1,95
5	60081	330	0,53	247	0,42	3	0,75	12	2,04
6	12655	89	0,61	83	0,68	1	0,37	5	2,78
7	53816	779	1,45	477	0,91	65	11,93	237	31,52
8	180296	1427	0,79	933	0,53	300	17,75	194	9,90
9	140812	720	0,51	681	0,49	0	0,00	39	1,91
10	34529	326	0,93	216	0,64	61	26,41	49	12,04
11	16312	104	0,64	57	0,36	31	12,20	16	10,13
12	92573	308	0,33	276	0,30	18	1,86	14	1,27
13	70454	187	0,26	170	0,25	5	0,58	12	1,49
14	34450	138	0,40	116	0,34	7	1,59	15	4,89
15	8818	69	0,66	45	0,53	6	8,45	18	7,93
Gesamt	777922	4832	0,62	3608	0,47	519	7,10	637	6,83

^a ohne Recall „MS/MS auff. bei unklarer Zielkrankheit“, da von einigen Laboren hier Recalls für Projekte angegeben werden und die Angaben nicht vergleichbar sind ^b incl. Recall ohne zeitliche Zuordnung

Das Neugeborenencreening als Public-Health-Maßnahme soll allen in Deutschland geborenen Kindern zu Gute kommen. Um sicher zu stellen, dass das Screening allen Neugeborenen angeboten wird, ist ein Tracking auf Vollständigkeit nötig. Dies kann für Kinder, die in geburtshilflichen Einrichtungen entbunden werden, durch Kontrolle der fortlaufenden Geburtenbuchnummern im Screeninglabor erfolgen oder, sofern die Ländergesetzgebung dies zulässt, unabhängig von den Einrichtungen durch einen personenbezogenen Abgleich mit den Melderegistern der Einwohnermeldeämter.

Derzeit werden beide Möglichkeiten in Deutschland nicht flächendeckend umgesetzt. Mit dem Ziel trotzdem eine Überprüfung der Vollständigkeit der Screeninguntersuchungen zu ermöglichen, wurde in die „Kinder-Richtlinie“ [§ 21 Absatz 6] folgende Regelung aufgenommen: Die Ablehnung des Screenings oder der Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme sind nach §20 auf leeren Filterpapierkarten zu dokumentieren und an das Screeninglabor zu senden. Die Laboratorien erhalten Leerkarten in sehr unterschiedlicher Menge. Die Anzahl der eingesandten leeren Testkarten wegen abgelehnter Untersuchung ist in Bezug auf die Gesamtzahl der Erstscreeningmeldungen in etwa gleichgeblieben.

Dieses System scheint hauptsächlich bei den Screeningablehnungen zu funktionieren. Zusätzlich werden Leerkarten häufig bei abgelehnten Frühabnahmen eingesandt. Sowohl bei den vor dem Screening verstorbenen Kindern als auch bei den Verlegungen wären, aufgrund der Daten aus der Perinatalerhebung, erheblich höhere Zahlen zu erwarten.

Tabelle 2.6: Im Labor eingegangene Leerkarten

	Grund für die Leerkarten							
	Erst-screening-gesamt	verstorben	Screening abgelehnt	Verlegung	Frühabnahme abgelehnt	nicht differenzierbar	gesamt	
Labor	n	n	n	n	n	n	n	%
1	58059	412	137	365	2863	269	4046	6,97
3	15067	36	17				53	0,35
5	60081	24	56	1294	1367	268	3009	5,01
6	12655	50	22		381		453	3,58
7	53816		7				7	0,01
8	180296					3145 ^a	3145	1,74
9	140812	13	181	191		881	1266	0,90
10	34529	175	51			1673	1899	5,50
11	16312	69	15	16	199	40	339	2,08
12	92573			197	1009	235	1441	1,56
13^b	70454							
14	34450			21	98	28	147	0,43
15^b	8818							
Gesamt	777922	779	486	2084	5917	6539	15805	2,03

^a Gesamtzahl, Differenzierung nicht möglich ^b Labor erfasst keine Leerkarten

Tabelle 2.7: Zweite Screeningkarte wegen mangelhafter Probenqualität

Labor	Erst-screening gesamt	Kontrolle angefordert	Kontrolle eingegan- gen	eingegangen/ angefordert (%)	Anteil Proben/ Erstscreening (%)	zwM^a
1	58059	355	328	92,39	0,61	524
3	15067	10	10	100	0,07	10
5	60081	488	452	92,62	0,81	k. A.
6	12655	2	2	100	0,02	21
7	53816	169	169	100	0,31	608
8	180296	543	533	98,16	0,30	181
9	140812	8	8	100	0,01	791
10	34529	18	16	88,89	0,05	186
11	16312	13	13	100	0,08	2
12	92573	583	571	97,94	0,63	14
13	70454	422	399	94,55	0,60	k. A.
14	34450	39	38	97,44	0,11	3
15	8818	20	19	95,00	0,23	20
Gesamt	777922	2851	2730	95,76	0,37	2360

^a zwM (zu wenig Material): beinhaltet Proben, bei denen auf der Screeningkarte die Anzahl der mit Blut durchtränkten Kreise nicht ausreichend war, um das vollständige Screening durchzuführen (inklusive Proben, bei denen der CF-Algorithmus nicht vollständig durchlaufen werden konnte).

3 Prozesszeiten

3.1 Alter bei Blutabnahme

Nach den Vorgaben der Kinder-Richtlinie (§ 20 Absatz 1) soll die Blutprobe im Zeitraum zwischen 36 und 72 Lebensstunden abgenommen werden. In 95,4% der Fälle mit Angaben zur Abnahmezeit erfolgte die Blutentnahme in dem vorgesehenen Zeitraum, in 3,6% erst nach 72 Lebensstunden, in 0,99% vor 36 Lebensstunden (Tab.3.1). Der Anteil der Blutproben, die nach 72 Lebensstunden - d.h. nicht zeitgerecht - abgenommen wurden, konnte von 22,3% im Jahr 2005 auf 3,6% im Jahr 2019 gesenkt werden (Abb.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, unter Umständen lebensbedrohliche, Stoffwechsel- oder Elektrolytkrisen vermieden werden.

Tab. 3.1: Alter bei Blutentnahme Erstscreening

Labor	gesamt	<36h		36h-<=48h		>48h-<=72h		>72h	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
1	58054	509	0,88	21398	36,86	33757	58,15	2390	4,12
3	15067	94	0,62	4354	28,90	10227	67,88	392	2,60
5	60070	437	0,73	45992	76,56	12178	20,27	1463	2,44
6	12655	293	2,32	5787	45,73	6281	49,63	294	2,32
7	53819	643	1,19	26413	49,08	23622	43,89	3138	5,83
8	179861	1571	0,87	86741	48,23	84604	47,04	6945	3,86
9	140812	1221	0,87	73959	52,52	60849	43,21	4783	3,40
10	34529	297	0,86	12539	36,31	20404	59,09	1289	3,73
11	16312	250	1,53	6065	37,18	9243	56,66	754	4,62
12	91836	1096	1,19	57757	62,89	30483	33,19	2500	2,72
13	70454	673	0,96	46489	65,98	20426	28,99	2866	4,07
14	34445	479	1,39	18159	52,72	14793	42,95	1014	2,94
15	8818	90	1,02	5309	60,21	3279	37,19	140	1,59
Gesamt	776732^a	7653	0,99	410962	52,91	330146	42,50	27968	3,60

^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). In 29,1% der Fälle mit Angaben zu den Versandzeiten ging die Probe jedoch erst nach einem Zeitraum von mehr als 72 Stunden nach der Blutentnahme im Labor ein, in weiteren 23,6% der Fälle in dem Zeitraum zwischen 48 und 72 Stunden. Der Anteil der Versandzeiten über 72 Stunden ist zwischen den Laboren sehr unterschiedlich. Insgesamt muss 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. (Tab. 3.2, Abb.3).

Tabelle 3.2: Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang

Labor	gesamt	≤24h		>24h-48h		>48h-72h		>72h	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
1	58006	12695	21,89	19670	33,91	11310	19,50	14331	24,71
3	15067	4991	33,13	6780	45,00	2507	16,64	789	5,24
5	60069	5041	8,39	21278	35,42	16394	27,29	17356	28,89
6	12655	413	3,26	4051	32,01	3776	29,84	4415	34,89
7	53623	10597	19,76	15072	28,11	11007	20,53	16947	31,60
8	179861	13201	7,34	48790	27,13	49307	27,41	68563	38,12
9	140812	8851	6,29	30710	21,81	33869	24,05	67382	47,85
10	34529	4412	12,78	13546	39,23	9969	28,87	6602	19,12
11	16312	2044	12,53	6666	40,87	4563	27,97	3039	18,63
12	91825	24450	26,63	37959	41,34	19158	20,86	10258	11,17
13	70454	17463	24,79	25721	36,51	15136	21,48	12134	17,22
14	34445	19361	56,21	9006	26,15	4058	11,78	2020	5,86
15	8818	967	10,97	3436	38,97	2272	25,77	2143	24,30
Gesamt	776476^a	124486	16,03	242685	31,25	183326	23,61	225979	29,10

^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 Befundausgang

Nach der Kinder-Richtlinie § 26 Absatz 3 ist sicherzustellen, dass am Tag des Probeneingangs die Untersuchungen durchgeführt und pathologische Befunde übermittelt werden. 74,2% der Befunde werden innerhalb von 24 Stunden mitgeteilt, wobei nicht zwischen pathologischen und unauffälligen Befunden unterschieden wird. Bei grenzwertig erhöhten Befunden kann sich die Zeit im Labor durch interne Wiederholungsuntersuchungen verlängern. Im Vergleich von 2017 zu 2016 stieg der Anteil der Befunde an, die erst zwei bis drei Tage nach Laboreingang mitgeteilt werden. Möglicherweise hängt dies mit dem Ende 2016 neu eingeführten CF-Screening zusammen. Eine spätere Befundmitteilung betrifft in erster Linie unauffällige Befunde, da auffällige Befunde in der Regel umgehend mitgeteilt werden (Tab 3.3, Abb.4).

Tabelle 3.3: Zeitspanne zwischen Probeneingang und Befundung

Labor	gesamt		≤24h		>24h-48h		>48h-72h		>72h	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	
1	57748	19829	34,34	24181	41,87	5271	9,13	8467	14,66	
3	15067	12031	79,85	1864	12,37	874	5,80	298	1,98	
5	59980	43844	73,10	15120	25,21	1000	1,67	16	0,03	
6	12653	8342	65,93	121	0,96	2071	16,37	2119	16,75	
7	53816	22207	41,26	23719	44,07	5412	10,06	2478	4,60	
8	180296	167873	93,11	9476	5,26	966	0,54	1981	1,10	
9	140792	112634	80,00	24411	17,34	3345	2,38	402	0,29	
10	34529	31436	91,04	2855	8,27	210	0,61	28	0,08	
11	16312	9770	59,89	4458	27,33	1529	9,37	555	3,40	
12	92573	68023	73,48	17612	19,02	5710	6,17	1228	1,33	
13	70454	51032	72,43	13542	19,22	5012	7,11	868	1,23	
14	34450	26901	78,09	6273	18,21	731	2,12	545	1,58	
15	8818	3282	37,22	5387	61,09	140	1,59	9	0,10	
Gesamt	777488^a	577204	74,24	149019	19,17	32271	4,15	18994	2,44	

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

Abbildung 2: Alter bei Blutentnahme 2005 bis 2019

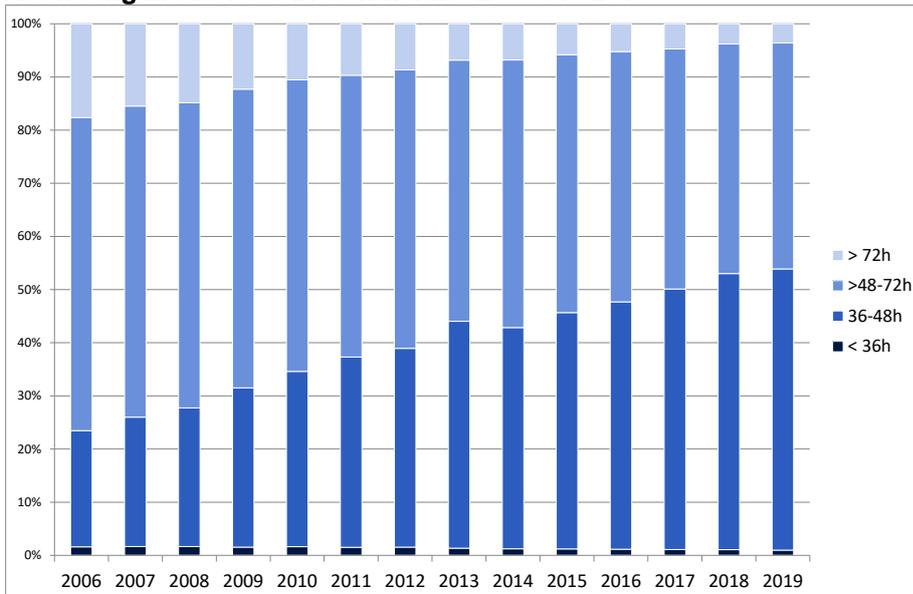


Abbildung 3: Zeitspanne Blutentnahme bis Laboreingang 2005 bis 2019

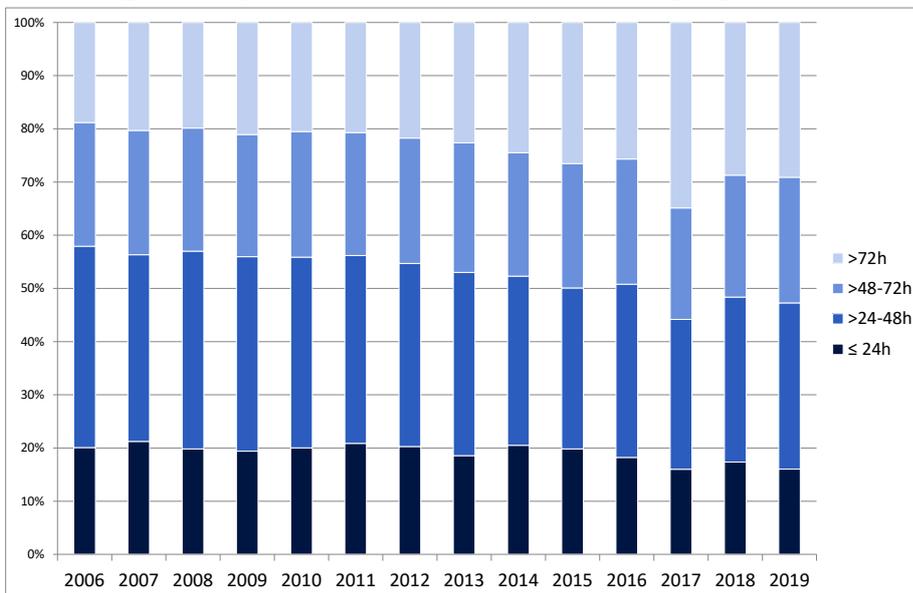
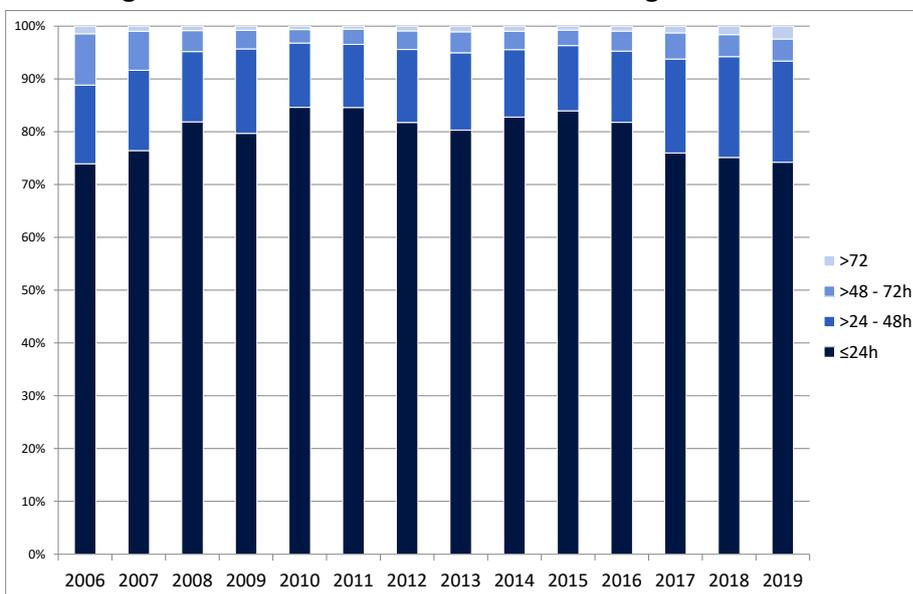


Abbildung 4: Zeitdauer im Labor bis zur Befundung 2005 bis 2019



4 Qualitätsparameter der Screeninganalytik

Die Güte eines Testverfahrens wird an Hand der Sensitivität, der Spezifität sowie des positiven Vorhersagewertes (positiv prädiktiver Wert - PPV) bestimmt. In einem Screeningverfahren sollen die Sensitivität (Kranke mit positivem Test), besonders jedoch die Spezifität (Gesunde mit negativem Test) hoch sein, um einerseits alle Betroffenen zu finden und andererseits möglichst wenig unnötige Beunruhigung und Folgekosten zu verursachen. Für das ENS lag die Recallrate im Jahr 2019 bei 0,5%. Beim CF-Screening war die Rate der positiven Screeningbefunde 0,14%. Das bedeutet unter 1.000 Screeninguntersuchungen sind insgesamt ca. 6 kontrollbedürftige Befunde zu erwarten. Bei einer Blutentnahme unter 36 Lebensstunden oder vor Erreichen von 32 Schwangerschaftswochen muss, unabhängig vom Ergebnis der Analyse, ein Zweitscreening erfolgen. Werden nur Screeningproben von Reifgeborenen, die nach 36 Lebensstunden abgenommen wurden, berücksichtigt, so liegt die Recallrate des gesamten Screenings (ENS und CF) bei 0,48%. Die erhöhte Recallrate bei Blutentnahme <36h oder vor 32 SSW wirkt sich auch negativ auf den PPV bei AGS und Hypothyreose aus.

Die Spezifität lag für das Neugeborenencreening insgesamt bei 99,48%. 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.

Tabelle 4: Recallraten und im Screening gefundene Fälle für Deutschland 2019
(Erstscreening N= 777922)

Krankheiten	Recall	Recallrate (%)	bestätigte Fälle	PPV	Spezifität
Hypothyreose	887	0,11	251 ^b	28,30	99,89
AGS	1276	0,16	45 ^b	3,53	99,84
Biotinidasemangel	241	0,03	21	8,71	99,97
Galaktosämie^a	191	0,02	10	5,24	99,98
PKU/HPA	319	0,04	151	47,34	99,98
MSUD	30	0,004	4	13,33	99,99
MCAD	185	0,02	79	42,70	99,99
LCHAD	11	0,001	3	27,27	99,99
VLCAD	101	0,01	7 ^b	6,93	99,99
CPT I-Mangel	12	0,002	0		
CPT II-Mangel^d	14	0,002	2	14,29	99,99
GA I	43	0,01	4	9,30	99,99
IVA	105	0,01	7	6,67	99,99
Tyrosinämie	118	0,02	6	5,08	99,99
CF	1104	0,14	145 ^b	12,68	99,88
SCID^c	236		17 ^b	7,20	
Gesamt	4832	0,62	752^b	15,56	99,48

^a nur klassische Galaktosämie, ^b ohne Fälle mit unauffälligem Screening: 1 AGS, 7 Hypothyreosen, 1 VLCAD, 1 SCID und 6 CF ^c Erstscreening ab 8/2019 ^d ggf. incl. Recall CACT

4.1 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 potentiell Risiko für die betroffenen Kinder.

In Tabelle 4.1 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 4.1: Zeitpunkt des Erstscreenings bei bestätigten Fällen

Krankheit	36-72h	4-7d	>7d	<36h	<32SSW ^a	Unvollständige Angaben ^b	Gesamt
Hypothyreose	220	6	1	5	25	1	258
AGS	40	1	0	2	3	0	46
Biotinidase-mangel	19	0	0	1	0	1	21
Galaktosämie	10	0	0	0	0	0	10
PKU/HPA	145	1	0	5	0	0	151
MSUD	4	0	0	0	0	0	4
MCAD	72	2	0	4	0	1	79
LCHAD	2	0	0	1	0	0	3
VLCAD	7	0	0	1	0	0	8
CPT I	0	0	0	0	0	0	0
CPT II	2	0	0	0	0	0	2
GA I	4	0	0	0	0	0	4
IVA	7	0	0	0	0	0	7
Tyrosinämie	5	0	0	1	0	0	6
CF	138	1	3	6	3	0	151
SCID	14	1	1	2	0	0	18
Gesamt	688	13	5	28	31	3	768

^a Angabe unabhängig vom Lebenstag der Blutabnahme, ^b das genaue Alter bei Blutentnahme und/oder die SSW ist nicht angegeben

5 Recallrate, bestätigte Fälle und Konfirmation stratifiziert nach Krankheit

Im folgenden Kapitel werden für die Zielkrankheiten Recallraten und bestätigte Fälle sowie die diagnostischen Maßnahmen, die zur Konfirmation der Diagnose durchgeführt wurden, stratifiziert nach Labor dargestellt. Für Hypothyreose und AGS wird der Recall zusätzlich getrennt für Recall $\geq 36h$, Recall $<36h$ und Recall <32 SSW berichtet. Bei den anderen Krankheiten wurde aufgrund der geringen Fallzahlen $<36h$ und <32 SSW auf diese stratifizierte Darstellung verzichtet.

Diagnostische Maßnahmen können nur berichtet werden, soweit sie den Laboratorien bekannt sind. Die Kenntnis des einzelnen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik ist zur Qualitätssicherung im Labor wichtig, wird den Laboratorien aber von den behandelnden Ärzten nicht immer mitgeteilt. Insbesondere molekulargenetische Untersuchungen werden häufig erst im Verlauf veranlasst und sind daher bei der Befundübermittlung der Konfirmationsdiagnostik an das Labor noch nicht enthalten. So lagen 2017 bei der Cystischen Fibrose in 180 (24,42%) Fällen so wenige Angaben vor, dass die Diagnose „Cystische Fibrose“ weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte. Seit 2018 werden nicht mehr alle positiven CF-Screeningbefunde, sondern nur noch die bestätigten CF-Fälle erfragt. Die Anzahl der nicht abgeklärten auffälligen CF-Screeningbefunde ist daher nicht aus allen Laboren bekannt. Ein Rückschluss von CF-Screeningwerten auf die Wahrscheinlichkeit der Diagnose CF ist in der Regel nicht möglich, es sei denn im letzten Schritt des Screeningalgorithmus (s. Abb. 5) wurden 2 Mutationen im CFTR-Gen gefunden.

Datenstand ist der 24.09.2021. Fälle aus dem Geburtsjahr 2019, 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 Ensenaue 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 (SCID) durch PD Dr. Carsten Speckmann vorgenommen.

Fälle mit fehlenden Angaben zur Konfirmationsdiagnostik wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Validierer eine Diagnose aufgrund der Screeningwerte als wahrscheinlich beurteilt haben. Dies betraf 2019 insgesamt 42 Fälle (22 Stoffwechselscreening, 19 Hypothyreosen und 1 AGS). Bei 37 Fällen mit auffälligem ENS waren die Angaben zur Konfirmationsdiagnostik nicht ausreichend, um die Diagnose zu bestätigen (siehe Abschnitt 6).

Das bedeutet, dass die wahre Prävalenz möglicherweise für einzelne Krankheiten höher liegt als hier berichtet. Auch werden diagnostizierte Fälle mit unauffälligem Screening nicht systematisch erfasst. 2019 wurden 1 AGS, 7 Hypothyreose, 1 VLCAD, 1 SCID und 6 CF-Fälle nach unauffälligem Screening an die Labore gemeldet. Eine möglichst vollständige Rückmeldung der behandelnden Ärzte über die Konfirmationsdiagnostik und im Screening nicht gefundener Fälle muss zur Qualitätssicherung der Laboranalytik und Evaluation der Ergebnisqualität angestrebt werden. Die DGNS stellt entsprechende Formulare und Elterneinwilligungen zur Verfügung.

In den folgenden Tabellen werden Recallraten $<0,01\%$ und für $n < 5$ nicht berechnet, da für kleinere Werte die Zufallsschwankungen im Verhältnis einen zu großen Einfluss hätten.

Einige Labore werten auffällige Befunde vor 36 Stunden oder 32 SSW als Recall, obwohl die Befunde ohnehin kontrolliert werden müssen. Die Unterschiede in den folgenden Tabellen sind z.T. darauf zurückzuführen.

5.1 Konnatale Hypothyreose

Tabelle 5.1.1: Hypothyreose bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	gesamt			≥ 36h		
		Recall (n)	Recallrate (%)	bestätigte Fälle (n)	Recall (n)	Recallrate (%)	bestätigte Fälle (n)
1	58059	87	0,15	21	74	0,13	16
3	15067	13	0,09	4	13	0,09	4
5	60081	68	0,11	18	66	0,11	16
6	12655	8	0,06	5	8	0,07	5
7	53816	71	0,13	16	51	0,1	16
8	180296	299	0,17	54	187	0,11	47
9	140812	99	0,07	57	91	0,07	53
10	34529	49	0,14	12	17	0,05	11
11	16312	32	0,20	2	9	0,06	1
12	92573	72	0,08	34	56	0,06	31
13	70454	40	0,06	14	38	0,06	12
14	34450	38	0,11	16	33	0,1	12
15	8818	11	0,12	5	9	0,11	4
Gesamt	777922	887	0,11	258^a	652	0,08	227
Labor	Erstscreening	<36h			<32 SSW		
		Recall (n)	Recallrate (%) ^b	bestätigte Fälle (n)	Recall (n)	Recallrate (%) ^b	bestätigte Fälle (n)
1	58059	8	1,89	1	5	0,92	4
3	15067	0			0		0
5	60081	0		1	2		1
6	12655	0		0	0		0
7	53816	18	3,30	0	2		0
8	180296	102	6,04	1	10	0,51	6
9	140812	0		0	8	0,39	4
10	34529	30	12,99	0	2		1
11	16312	21	8,27	0	2		1
12	92573	9	0,93	1	7	0,63	2
13	70454	2		0	0		2
14	34450	1		1	4		3
15	8818	1		0	1		1
Gesamt	777922	192	2,63	5	43	0,46	25

^a inklusive 7 Fälle mit unauffälligem Erstscreening und 1 Fall ohne Angabe Zeitpunkt des Erstscreenings

^b Recallraten werden nur für eine Recallrate ≥ 0,01% und n ≥ 5 angegeben

Von den 258 als bestätigt validierten konnatalen Hypothyreosen waren sieben Fälle im Erstscreening oder auch in der Kontrollkarte mit 32 SSW unauffällig. Dies ließ sich bei einem dieser Kinder durch Katecholamingabe erklären. Bei 2 Frühgeborenen war nach auffälligem Erstscreening die notwendige 2.TK unauffällig (TSH <10 bzw. 14,8mU/l bei Cut-off von 15mU/l) aber der gleichzeitig abgenommene Serumbefund (TSH 17,4 mU/l, fT4 0,69 ng/dl bzw. TSH 26mU/l, fT4 13,76 pmol/l abfallend auf 12,12 pmol/l) auffällig, so dass die Therapie zeitnah begonnen wurde.

Zusätzlich wurden n= 30 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	21	21		19	18	6	
3	4	4	4	4	4	3	
5	18	15	4	13	14	11	3
6	4	4	3	4	3	3	
7	16	1	1	1			15
8	54	52	44	50	48	30	
9	57	57	31	56	8	9	
10	12	12	9	11	6	8	
11	2	2	2	2	1	2	
12	35	35	29	35	4	1	
13	14	13	11	14			
14	16	16	11	16	10	3	
15	5	2	2	2	3	1	1
Gesamt	258	234	151	227	119	77	19

5.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Tabelle 5.2.1: AGS bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	gesamt			≥ 36h		
		Recall (n)	Recallrate (%) ^d	bestätigte Fälle (n)	Recall (n)	Recallrate (%) ^d	bestätigte Fälle (n)
1 ^b	58059	20	0,03	5	10	0,02	5
3	15067	4	0,03	2	3	0,02	2
5	60081	136	0,23	2	127	0,21	2
6	12655	19	0,15	1	14	0,11	1
7	53816	361	0,67	0	173	0,33	0
8 ^c	180296	205	0,11	8	52	0,03	8
9	140812	269	0,19	12	266	0,19	10
10	34529	174	0,50	5	110	0,32	5
11	16312	37	0,23	0	19	0,12	0
12 ^c	92573	28	0,03	7	24	0,03	6
13 ^c	70454	19	0,03	2	11	0,02	1
14 ^b	34450	2		2	1		1
15 ^b	8818	2		0	1		0
Gesamt	777922	1276	0,16	46^a	811	0,11	41

Labor	Erstscreening	<36h			<32 SSW		
		Recall (n)	Recallrate (%) ^d	bestätigte Fälle (n)	Recall (n)	Recallrate (%) ^d	bestätigte Fälle (n)
1 ^b	58059	3		0	7	1,29	0
3	15067	0		0	1	0,39	0
5	60081	2		0	7	1,19	0
6	12655	0		0	5	2,78	0
7	53816	36	6,61	0	152	20,21	0
8 ^c	180296	134	7,93	0	19	0,97	0
9	140812	0		0	3		2
10	34529	29	12,55	0	35	8,60	0
11	16312	7	2,76	0	11	6,96	0
12 ^c	92573	4		1	0		0
13 ^c	70454	2		1	6	0,74	0
14 ^b	34450	0		0	1		1
15 ^b	8818	0		0	1		0
Gesamt	777922	217	2,97	2	248	2,66	3

^a inklusive 1 Fall mit unauffälligem Erstscreening

^b Labor verwendet 2nd tier-Verfahren ^c Labor verwendet 2nd tier-Verfahren nur >36h ^d Recallraten werden nur für eine Recallrate ≥ 0,01% und n ≥ 5 angegeben

Tabelle 5.2.2: AGS Konfirmation

Labor	Bestätigte Fälle	17-OHP (Serum)	Steroide (Serum/TB)	Urinsteroide	Molekular-genetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	5	1	2		5	
3	2	2	2		2	
5	2				1	1
6	1	1	1		1	
7						
8	8	6	7		7	
9	12	11	7	1	3	
10	5	4	5		2	
11						
12	7	7	6	1	4	
13	2	2			1	
14	2	2	2	1	2	
15						
Gesamt	46	36	32	3	28	1

Durch ein bisher nur in vier Laboren durchgeführtes Second-Tier-Verfahren wird die Recallrate des AGS-Screenings deutlich gesenkt.

Von den 46 bestätigten AGS Fällen wurde ein Fall im Erstscreening nicht gefunden: SSW 24, erste Karte im Alter von 49h (17-OHP 92nmol/l) 2 Tage nach Transfusion entnommen; in zwei nachfolgenden Karten im Alter von 394h und 1317h (= Kontrolle mit 32 SSW) 17OHP normwertig. Hydrocortisonbehandlung bei Bronchopulmonaler Dysplasie; bei auffälligem Genitale und Elektrolytverschiebung selektive genetische Diagnostik: compound-heterozygot CYP21A2-Gen (c.955C>T und c.1069C>T).

5.3 Biotinidasemangel

Tabelle 5.3.1: Biotinidasemangel bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-rate(%) ^a	bestätigte Fälle
1	58059	18	0,03	1
3	15067	2		0
5	60081	2		0
6	12655	5	0,04	0
7	53816	58	0,11	4
8	180296	63	0,03	6
9	140812	29	0,02	3
10	34529	2		0
11	16312	4		0
12	92573	30	0,03	2
13	70454	16	0,02	2
14	34450	7	0,02	2
15	8818	5	0,06	1
Gesamt	777922	241	0,03	21

^a Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Von n= 21 bestätigten Fällen wurde in n=12 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	1	1	1	
7	4	4	3	
8	6	5		1
9	3	2	1	1
12	2	1	1	
13	2	2	1	
14	2	2		
15	1	1		
Gesamt	21	18	7	2

5.4 Klassische Galaktosämie

Tabelle 5.4.1: Galaktosämie bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recall-rate(%) ^b	bestätigte Fälle ^a
1	58059	18	0,03	2
3	15067	2		0
5	60081	12	0,02	0
6	12655	2		0
7	53816	15	0,03	2
8	180296	116	0,06	2
9	140812	6		0
10	34529	0		0
11	16312	1		0
12	92573	10	0,01	2
13	70454	7	0,01	2
14	34450	0		0
15	8818	2		0
Gesamt	777922	191	0,02	10

^a nur klassische Galaktosämie ^b Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.4.2: klassische Galaktosämie Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Enzymatik	Galaktose, Gal1P	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	2	2	2	2	
7	2	1	2	2	
8	2	1	1	1	
12	2			1	1
13	2	2	1	1	
Gesamt	10	6	6	7	1

5.5 Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA)

Tabelle 5.5.1: PKU/HPA bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recallrate(%) ^a	bestätigte Fälle
1	58059	32	0,06	20
3	15067	9	0,06	5
5	60081	26	0,04	16
6	12655	8	0,06	5
7	53816	89	0,17	12
8	180296	35	0,02	33
9	140812	37	0,03	25
10	34529	21	0,06	6
11	16312	4		3
12	92573	11	0,01	8
13	70454	15	0,02	8
14	34450	25	0,07	7
15	8818	7	0,08	3
Gesamt	777922	319	0,04	151

^a Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Von den n=151 bestätigten Fällen wurde in 59 Fällen eine PKU, in 89 Fällen eine HPA und in 3 Fällen ein Cofaktormangel diagnostiziert.

Tabelle 5.5.2: PKU/HPA Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Phe (Serum/TB)	Phe/Tyr	Molekular-genetik	Pterine (Urin/TB)	DHPR (TB)	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	20	20	19	13	3	20	
3	5	5	5	1	2	2	
5	16	13	4	5	13	13	2
6	5	5	1	3	4	4	
7	12	9	8	2	5	7	3
8	33	28	16	10	19	20	3
9	25	21	15	4	22	22	1
10	6	5	5	5	5	4	1
11	3	2	1	2	2	2	
12	8	8	4	4	7	7	
13	8	7	6		4	5	1
14	7	6	2	3	7	7	
15	3	2	2		1	2	1
Gesamt	151	131	88	52	94	115	12

Tabelle 5.5.3: PKU BH4-Test / BH4 Sensitivität

Labor	bestätigte Fälle	BH4-Test	BH4 sensitiv
1	20	8	2
3	5	5	2
5	16		3
6	5		
7	12		
8	33	15	5
9	25	6	
10	6	3	2
11	3	3	1
12	8	3	1
13	8	1	
14	7	2	1
15	3		
Gesamt	151	46	17

5.6 Ahornsirupkrankheit (MSUD)

Die Recallrate liegt insgesamt sehr niedrig bei 0,0039%.

Tabelle 5.6.1: MSUD - bestätigte Fälle / Recall

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	58059	2	1
3	15067	3	0
5	60081	0	0
6	12655	3	0
7	53816	5	0
8	180296	1	1
9	140812	12	1
10	34529	0	0
11	16312	0	0
12	92573	1	0
13	70454	1	1
14	34450	2	0
15	8818	0	0
Gesamt	777922	30	4

Tabelle 5.6.2: MSUD Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	1	1	1		1	
8	1	1				
9	1	1			1	
13	1	1			1	
Gesamt	4	4	1	0	3	0

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

Tabelle 5.7.1: MCAD-Mangel - Bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recallrate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	58059	11	0,02	8
3	15067	11	0,07	4
5	60081	3		3
6	12655	2		1
7	53816	36	0,07	5
8	180296	30	0,02	26
9	140812	60	0,04	15
10	34529	9	0,03	1
11	16312	2		1
12	92573	7	0,01	6
13	70454	8	0,01	8
14	34450	5	0,01	1
15	8818	1		0
Gesamt	777922	185	0,02	79

^a Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ 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	8	2	8	7	7	
3	4				3	1
5	3				2	1
6	1	1	1		1	
7	5		1	1	5	
8	26	13	15	5	17	2
9	15	7	10	7	12	
10	1	1	1	1	1	
11	1		1			
12	6	4			5	
13	8	8	1		3	
14	1			1		
Gesamt	79	36	38	22	56	4

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

Die Recallrate gesamt ist mit 0,0014% sehr niedrig.

Tabelle 5.8.1: LCHAD-Mangel - bestätigte Fälle / Recall

Labor	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
1	58059	1	0
3	15067	0	0
5	60081	1	0
6	12655	2	0
7	53816	0	0
8	180296	1	1
9	140812	1	0
10	34529	1	0
11	16312	2	1
12	92573	1	1
13	70454	0	0
14	34450	1	0
15	8818	0	0
Gesamt	777922	11	3

Tabelle 5.8.2: LCHAD-Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
8	1	1				
11	1	1	1		1	
12	1			1	1	
Gesamt	3	2	1	1	2	0

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

Tabelle 5.9.1: VLCAD-Mangel - bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recallrate (%) ^b	bestätigte Fälle
1	58059	2		0
3	15067	0		0
5	60081	2		1
6	12655	6	0,05	0
7	53816	21	0,04	0
8	180296	16	0,01	0
9	140812	29	0,02	3
10	34529	3		0
11	16312	2		0
12	92573	1		0
13	70454	1		1
14	34450	7	0,02	3
15	8818	0		0
Gesamt	777922	90	0,01	8^a

^a inklusive 1 Fall mit unauffälligem Erstscreening

^b Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.9.2: VLCAD Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
5	1			1		
9	3	1		2	2	
13	1				1	
14	3			1	2	1
Gesamt	8	1	0	4	5	1

Bei einem VLCAD-Fall waren die Leitwerte des Erstscreenings (C14:1 und C14:1/C4) im Alter von 37 Lebensstunden, SSW 40 unauffällig. Die Diagnose erfolgte im Alter von 5 Monaten bei klinischem Verdacht auf eine Stoffwechselstörung. Palmitoyl-CoA-Oxidation 3,05 +/-0,12 mU/mg Protein (entspricht 25% Restaktivität), Humangenetik ACADVL: c.205-8_205-7 delinsGC / 1829C>A.

Ein weiterer Fall wurde pränatal genetisch diagnostiziert.

5.10 CPT I / CPT II / CACT – Mangel

Für den CACT-Mangel wurden weder Recalls noch bestätigte Fälle übermittelt. Recalls könnten ggf. beim CPT II - Mangel angegeben worden sein. Die Recallrate insgesamt ist mit 0,0012% sehr niedrig.

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

	Erstscreening	Recall	bestätigte Fälle
CPT I - Mangel	777922	5	0
CPT II - Mangel	777922	9	2

Tabelle 5.10.2: CPT II - Mangel Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	Enzym- aktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
8	1			1	
13	1			1	
Gesamt	2			2	

5.11 Glutaracidurie Typ I (GA I)

Tabelle 5.11.1: GA I - bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recallrate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	58059	7	0,01	1
3	15067	1		0
5	60081	4		1
6	12655	1		0
7	53816	6	0,01	0
8	180296	1		1
9	140812	20	0,01	1
10	34529	0		0
11	16312	0		0
12	92573	2		0
13	70454	0		0
14	34450	1		0
15	8818	0		0
Gesamt	777922	43	0,01	4

^a Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.11.2: GA I Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	1		1		1	
5	1	1	1		1	
8	1					1
9	1		1		1	
Gesamt	4	1	3		3	1

5.12 Isovalerianacidämie (IVA)

Tabelle 5.12.1: IVA - Bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening	Recall	Recallrate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	58059	5	0,01	0
3	15067	7	0,05	1
5	60081	7	0,01	1
6	12655	5	0,04	0
7	53816	12	0,02	0
8	180296	6		3
9	140812	10	0,01	0
10	34529	10	0,03	0
11	16312	2		0
12	92573	10	0,01	1
13	70454	0		0
14	34450	9	0,03	0
15	8818	4		1
Gesamt	777922	87	0,01	7

^a Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Die Recallrate bei IVA war 2018 im Vergleich zu 2017 (von $n=68$ auf $n=109$) deutlich angestiegen und ist 2019 etwa gleichgeblieben. Häufiger Grund ist eine Pivmecillinamgabe bei Harnwegsinfekten der Mutter kurz vor Geburt, was zu falsch positiven Screeningbefunden führt.

Tabelle 5.12.2: IVA Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	organische Säuren (Urin)	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
3	1				1	
5	1		1			
8	3	2	2		3	
12	1		1		1	
15	1	1	1			
Gesamt	7	3	5		5	

5.13 Tyrosinämie

Tabelle 5.13.1: Tyrosinämie - Bestätigte Fälle

Labor	Erstscreening	Recall	Recallrate (%) ^a	bestätigte Fälle
1	58059	3		2
3	15067	2		0
5	60081	0		0
6	12655	1		0
7	53816	1		0
8	180296	65	0,04	0
9	140812	12	0,01	0
10	34529	12	0,03	0
11	16312	0		0
12	92573	19	0,02	1
13	70454	0		0
14	34450	1		1
15	8818	2		2
Gesamt	777922	118	0,02	6

^a Recallraten werden nur für eine Recallrate $\geq 0,01\%$ und $n \geq 5$ angegeben

Tabelle 5.13.2: Tyrosinämie Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Konfirmation (Serum/TB)	Konfirmation organische Säuren	Enzymaktivität	Molekulargenetik	bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation
1	2	2	2		2	
12	1				1	
14	1	1			1	
15	2	1			2	
Gesamt	6	4	2		6	

5.14 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) wurden 8/2019 als neue Zielkrankheit in das ENS aufgenommen. Da die Anzahl der Erstscreensings pro Labor nur für das ganze Jahr 2019 bekannt sind, lässt sich für SCID 2019 keine Recallrate berechnen.

Tabelle 5.14.1: SCID - Bestätigte Fälle

Labor	Recall	bestätigte Fälle
1	9	1
3	2	1
5	0	5
6	0	0
7	54	1
8	89	3
9	36	6
10	11	0
11	1	0
12	10	0
13	10	1
14	7	0
15	7	0
Gesamt	236	18

Tabelle 5.14.2: SCID - Konfirmation

Labor	bestätigte Fälle	Genetik	Ohne Angaben zur Konfirmationsdiagnostik
1	1	0	
3	1	0	
5	5	5	
7	1	1	
8	3	2	2
9	6	5	
13	1	0	
Gesamt	18	13	2

Ein Kind mit gesicherter SCID-Diagnose hatte ein falsch-negatives Erstscreening (SSW 36, BA 72h: TREC 9, cut-off 5) und wurde im Alter von 3 Monaten aufgrund von chron. Diarrhoe und rezidivierenden Infektionen diagnostiziert.

5.15 Cystische Fibrose (CF)

Das Screening auf Mukoviszidose wird seit September 2016 dreistufig als serielle Kombination von zwei biochemischen Tests zunächst auf immunreaktives Trypsin (IRT) durchgeführt. Ist dieses erhöht, wird als zweite Stufe Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) sowie bei pathologischem PAP in einer dritten Stufe eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Hierbei werden die 31 in Deutschland häufigsten pathogenen Mutationen des Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gens (CFTR-Gens) gesucht (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 „Failsafe“ (IRT >99,9. Perzentile) 76 % der 799 positiven Screeningbefunde bedingt (s. Abb. 5). Die Diagnose CF wurde nur bei 151 Kindern (18,9%) bestätigt, davon bei 107 (17,59%) nach positivem Screening durch Fail-Safe und bei 38 (19,89%) beim Nachweis einer oder zwei der 31 Mutationen. Zusätzlich wurde bei 6 Kindern eine Mukoviszidose nach unauffälligem CF-Screening (Tabelle 5.14.4) diagnostiziert.

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, sondern nur mit Rücksprachemöglichkeit zu einem Arzt durchgeführt werden. Der Anteil an Neugeborenen ohne CF-Screening lag in 2019 bei 1,09% (Tabelle 5.14.1).

Tabelle 5.14.1: Anzahl Fälle ohne CF Screening

Labor	Erstscreening	Screening ohne CF-Screening	Anteil kein CF-Screening (%)
1	58059	704	1,21
3	15067	6	0,04
5	60081	1409	2,35
6	12655	10	0,08
7	53816	2574	4,78
8	180296	1536	0,85
9	140812	148	0,11
10	34529	694	2,01
11	16312	39	0,24
12	92573	771	0,83
13	70454	478	0,68
14	34450	117	0,34
15	8818	15	0,17
Gesamt	777922	8501	1,09

Tabelle 5.14.2: CF - Bestätigte Fälle / Recallrate

Labor	Erstscreening mit CF-Screening	Recall	Recallrate (%)	bestätigte Fälle
1	57355	59	0,10	12
3	15061	22	0,15	2
5	58672	68	0,11	13
6	12645	26	0,21	2
7	51242	50	0,09	6
8	178760	206	0,12	34
9	140664	94	0,07	22
10	33835	34	0,10	8
11	16273	17	0,10	4
12	91802	106	0,11	32
13	69976	69	0,10	6
14	34333	33	0,10	8
15	8803	28	0,32	2
Gesamt	769421	1104	0,14	151^a

^a davon 6 Fälle mit unauffälligem CF-Screening

Tabelle 5.14.3: CF – Konfirmation bei bestätigten Fällen

Labor	bestätigte Fälle	ein Schweißtest	zwei Schweißteste	Leitfähigkeit	2 Mutationen in Konfirmation oder Screening	Mekonium-ileus
1	12	8	3		5	1
3	2		2	2	1	
5	13	5	6	1	9	4
6	2		2		2	
7	6	5	1		4	
8	34	6	18		33	5
9	22	3	16	6	8	3
10	8	5		3	6	1
11	4	2	2		2	
12	32	20	6	22	18	6
13	6	4			4	1
14	8	7		5	2	1
15	2	1	1		1	
Gesamt	151	66	57	39	95	22

Bei 27 gemeldeten Fällen reichten die Angaben nicht aus, um die Diagnose zu bestätigen. Von n=151 bestätigten Fällen wurde in 135 Fällen eine Cystische Fibrose und in 7 Fällen ein Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) diagnostiziert, bei 9 Fällen lagen keine ausreichenden Informationen (Genetik) vor, um zwischen CF und CFSPID zu unterscheiden. Bei 70,9% der Fälle war das Screening über Fail Safe positiv, bei 25,2% wurden eine oder 2 Mutationen aus dem Screening-Panel (31 Mutationen) nachgewiesen und 4,0% hatten ein unauffälliges CF-Screening. Bei n=100 der bestätigten Fälle waren Angaben zur Genetik aus Screening oder Konfirmation vorhanden, danach lagen bei 72 Fällen zwei Mutationen aus dem Panel der 31 vor, bei 27 eine und nur 1 Kind hatte bei einem IRT von 98ng/ml (kein Fail Safe) 2 andere Mutationen. Insgesamt wurde bei 22 Kindern ein Mekoniumileus angegeben. Bei 123 Fällen lagen Angaben zu einem (n=66) oder zwei (n=57) Schweißtesten vor, bei 26 Fällen lagen nur Angaben zu 2 vorhandenen Mutationen vor, 1 Fall wurde nur aufgrund einer zweifach auffälligen Leitfähigkeit als wahrscheinlich validiert, bei einem weiteren Fall mit extremer Hypothrophie und Pankreasinsuffizienz bei Geburt war die vollständige Sequenzierung noch ausstehend.

Von den bestätigten Diagnosen wurden sechs nicht über den vorgegebenen Screeningalgorithmus für Cystische Fibrose gefunden und waren im Screening unauffällig. 3 dieser Kinder wurden aufgrund eines Mekoniumileus diagnostiziert, 3 Kinder wurden wegen einer Gedeihstörung abgeklärt (siehe Tabelle 5.14.4). Ob weitere Kinder mit Cystischer Fibrose im Screening nicht gefunden wurden, ist nicht bekannt.

Tabelle 5.14.4: bestätigte Fälle mit unauffälligem CF-Screening

Screeningparameter	gefunden über	Anzahl (n)
IRT unauffällig	Mekoniumileus (n=3)	4
	Gedeihstörung (n=1)	
PAP unauffällig	Gedeihstörung (n=1)	1
Keine der 31 Mutationen	Gedeihstörung (n=1)	1

6 Lost to follow-up

Von insgesamt 21.012 angeforderten Zweitkarten wurden 18.213 (86,68%) eingesandt, so dass von 10,29% der angeforderten Karten (berechnet ohne Labor 7) keine weitere Information vorliegt (Tab. 2.4). Die Unterscheidung des Rücklaufs nach unterschiedlichen Gründen für die Anforderung der Zweitkarte (Recall/Frühabnahme) werden seit 2018 nicht mehr abgefragt.

6.1 Fälle ohne Angaben zur Konfirmation

Von 79 Kindern mit positivem Screeningbefund im ENS ist nicht bekannt, ob die Konfirmationsdiagnostik stattfand oder abgeschlossen wurde. 42 dieser Fälle, von denen keinerlei Angaben zur Konfirmation vorlagen, bei denen aber eindeutige Screeningwerte vorlagen, wurden anhand der Screeningwerte als „wahrscheinlicher Fall“ validiert (Tab. 6.1.1.1) und in die Berechnung der Prävalenz einbezogen. Bei 37 Kindern war dies nicht möglich (Tab. 6.1.2.1).

6.1.1 Bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmationsdiagnostik

42 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 Konfirmation	Begründung keine Konfirmation angegeben				
		keine Rückmeldung von Klinik/Kinderarzt	Klinik hat keine Konfirmation veranlasst	Nur Diagnose ohne Angaben zur durchgeführten Diagnostik	Keine Elternwilligung	Unklar (k. A.)
Hypothyreose	19	1				18
AGS	1					1
Biotinidase-mangel	2	1				1
Galaktosämie	1			1		
Glutaracidurie	1	1				
PKU/HPA	11	2	1		1	7
MCAD	4				1	3
VLCAD	1			1		
SCID	2					2
Gesamt	42	5	1	2	2	32

6.1.2 Nicht bestätigte Fälle des ENS (lost to follow-up)

Tabelle 6.1.2.1: Fälle mit unplausiblen oder fehlenden Angaben zur Konfirmation

Krankheit	Anzahl Fälle
	n
konnatale Hypothyreose	13
AGS	11
Biotinidasemangel	1
PKU/HPA	3
MCAD	1
VLCAD	2
IVA	1
Tyrosinämie	1
SCID	4
Gesamt	37

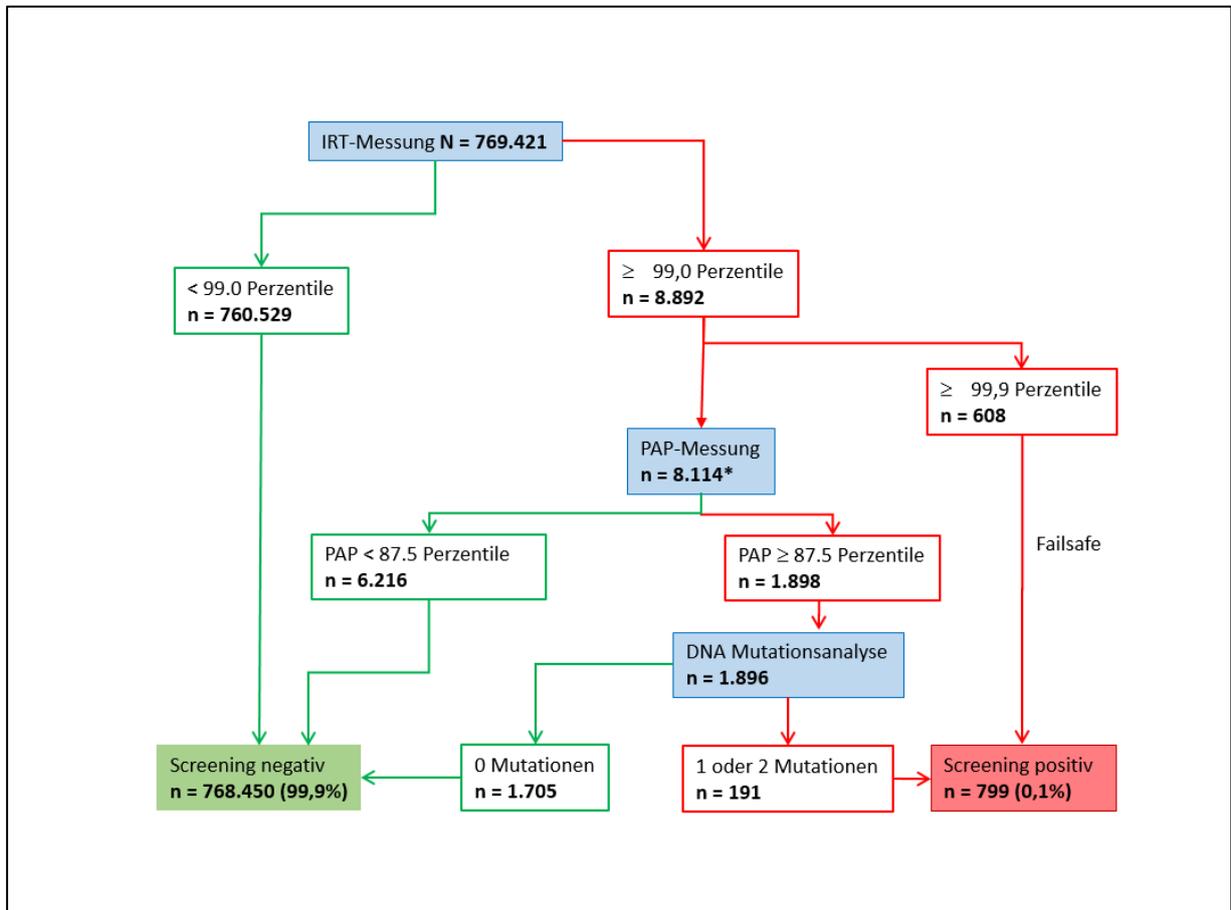
Tabelle 6.1.2.2: Anteil Fälle nach Labor mit unplausiblen oder fehlenden Angaben zur Konfirmation

Labor	Anzahl gemeldeter Fälle	Anzahl bestätigter Fälle	davon bestätigte Fälle ohne Angaben zur Konfirmation	Anzahl Fälle als unklar/offen validiert wegen fehlender Konfirmation	Anteil Fälle ohne Konfirmation an gemeldeten Fällen des Labors (%)
1	74	74			
3	23	19	1	4	21,74
5	61	60	7	1	13,11
6	13	13			
7	56	46	18	10	50,0
8	181	173	9	8	9,39
9	147	145	2	2	2,72
10	42	32		10	23,81
11	11	11			
12	95	95	1		1,05
13	46	46	1		2,13
14	40	40	1		2,43
15	16	14	2	2	25,0
Gesamt	805	768	42	37	9,81

7 Screeningalgorithmus Cystische Fibrose (CF)

7.1 Screeningalgorithmus Deutschland

Abbildung 5: Screeningalgorithmus Cystische Fibrose Deutschland 2019



* 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.

Zusätzlich hatten sechs Kinder mit bestätigter Diagnose einen unauffälligen Screeningbefund, d.h. diese Kinder wurden nicht über den Screeningalgorithmus gefunden (siehe Tabelle 5.14.4).

8 Im Screening verwendete Methoden und Cut-offs

Tabelle 8.1: Verwendetes Filterpapier

Labor	Filterpapier
1	ID Biological (Ahlstrom 226)
3	ID Biological (Ahlstrom 226)
5	ID Biological (Ahlstrom 226)
6	ID Biological (Ahlstrom 226)
7	ID Biological (Ahlstrom 226)
8	Ahlstrom Munksjö
9	ID Biological (Ahlstrom 226)
10	ID Biological (Ahlstrom 226)
11	ID Biological (Ahlstrom 226)
12/13	ID Biological (Ahlstrom 226)
14/15	ID Biological (Ahlstrom 226)

Tabelle 8.2 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 mU/l	GSP
8	TSH	15 mU/l (≤ 8 Tage) 10 mU/l (>8 Tage)	DELFIA
9	TSH	15 μ U/ml	GSP
10	TSH	15 mU/l	AutoDELFIA
11	TSH	15 mU/l	DELFIA
12 /13	TSH	20 mU/l (1 Tag) 15 mU/l (2-4 Tage) 10 mU/l (≥ 5 Tage)	AutoDELFIA
14 /15	TSH	20 mU/l (1-3 Tage) 15 mU/l (4-5 Tage) 10 mU/l (> 5 Tage)	AutoDELFIA

Tabelle 8.3: Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Labor	Parameter	Methode
1*	17 OHP	AutoDELFIA
3	17 OHP	AutoDELFIA Kit B024
5	17 OHP	AutoDELFIA
6	17 OHP	DELFIA
7	17 OHP	AutoDELFIA
8*	17 OHP	DELFIA
9	17 OHP	GSP
10	17 OHP	AutoDELFIA
11	17 OHP	DELFIA
12/13*	17 OHP	AutoDELFIA
14/15*	17 OHP	AutoDELFIA

*Labor verwendet 2nd-tier Verfahren

Tabelle 8.4: Biotinidasemangel

Labor	Parameter	Cut-off	Methode
1	Biotinidase	30%	Colorimetrie qualitativ
3	Biotinidase	30%	Colorimetrie qualitativ
5	Biotinidase	30% v. Plattenmittelwert	Colorimetrie qualitativ
6	Biotinidase	55 U	Fluorometrie (PE)
7	Biotinidase	85,7 U/g Hb	GSP
8	Biotinidase	30% Tagesmittel	Colorimetrie quantitativ
9	Biotinidase	Extinktion < 0,2	Colorimetrie qualitativ
10	Biotinidase	30%	Colorimetrie qualitativ
11	Biotinidase	30%	Colorimetrie quantitativ
12/13	Biotinidase	30%	Fluorometrie quantitativ
14/15	Biotinidase	30%	Colorimetrie quantitativ

Tabelle 8.5: Galaktosämie

Labor	Parameter	Normbereich	Methode
1	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie quantitativ
	Galaktose	<13 mg/dl	Fluorometrie (PE)
3	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
	Galaktose	<15 mg/dl	
5	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie quantitativ
	Galaktose	<20 mg/dl	Colorimetrie quantitativ
6	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
7	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie quantitativ
8	GALT	<20% Tagesmittel	Fluorometrie quantitativ
	Galaktose	<30 mg/dl	Colorimetrie quantitativ
9	GALT	>5,3 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
	Galaktose	<20 mg/dl	BIORAD Quantase
10	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
	Galaktose	<1111 µmol/l	BIORAD Quantase
11	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie (PE)
12/13	GALT	>20%	Colorimtrie non Kit /
	Galaktose	<30 mg/dl	Fluoro. quant.(non-kit)
14/15	GALT	>3,5 U/g Hb	Fluorometrie quantitativ
	Galaktose	<7,4 mg/dl	Colorimetrie quantitativ

Tabelle 8.6: Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS)

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

9 Literatur

1) Kinder-Richtlinie Stand: 14. Mai 2020 des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie); https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2156/Kinder-RL_2020-05-14_iK-2020-03-25.pdf

2) Destatis, Statistisches Bundesamt, Geburten 2019 https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html (Zugriff am 02.06.2021)