

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

### Leitlinie

**der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI),  
der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS),  
der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM),  
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),  
der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),  
der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED),  
der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHW),  
des Deutschen Hebammenverbands (DHV),  
der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP),  
der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP),  
der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH),  
der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) und  
des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)**

Uta Nennstiel (DGNS), Orsolya Genzel-Boroviczény (GNPI), Birgit Odenwald (DGNS), Regina Ensenaer (DGNS), Rainer Rossi (DGPM), Georg F. Hoffmann (DGKJ), Ute Schäfer-Graf (DGGG), Oliver Blankenstein (DGKED), Joanna Streffing (DGHW/DHV), Jutta Hammermann (GPP), Olaf Sommerburg (GPP), Ulrike Schara-Schmidt (GNP), Wolfgang Müller-Felber (GNP), Stephan Lobitz (GPOH), Carsten Speckmann (API), Fabian Hauck (API), Burkhard Lawrenz (BVKJ)

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 024/012

Entwicklungsstufe:

S2k

**Neugeborenen-Screening auf angeborene  
Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien,  
schwere kombinierte Immundefekte (SCID),  
Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale  
Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose**

## Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung .....	3
1 Einleitung.....	3
2 Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen-Screenings .....	4
3 Screening auf Mukoviszidose .....	4
4 Aufklärung und Einwilligung .....	5
5 Sicherstellung der Prozessqualität .....	6
6 Durchführung der Untersuchungen .....	7
6.1 Durchführungsverantwortung .....	7
6.2 Zeitpunkt der Probennahme .....	8
6.2.1 Normalfall: Blutentnahme im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden.....	8
6.2.2 Sonderfall: Frühgeborene .....	9
6.2.3 Sonderfälle: Blutentnahme vor vollendeten 36 Lebensstunden.....	9
6.3 Beschriftung der Testkarte.....	10
6.4 Blutentnahme .....	11
6.5 Probenversand .....	15
6.6 Befundmitteilung.....	15
6.6.1 Pathologische Befunde.....	15
7 Sonderfälle .....	18
7.1 Besonderheiten bei Therapien des Neugeborenen.....	18
7.2 Besonderheiten bei kranken Müttern .....	19
8 Qualitätssicherung des Neugeborenen-Screenings .....	19
9 Kurze Beschreibung der Zielkrankheiten .....	20
9.1 Hypothyreose .....	20
9.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS).....	21
9.3 Biotinidase-Mangel .....	23
9.4 Galaktosämie .....	24
9.5 Phenylketonurie (PKU) und milde Hyperphenylalaninämie (MHP).....	26
9.6 Ahornsirupkrankheit (MSUD).....	27
9.7 Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel.....	28
9.8 Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)/mTFP-Mangel .....	30
9.9 Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel .....	31
9.10 Carnitinzyklusdefekte .....	33
9.10.1 Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel .....	33
9.10.2 Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel .....	34
9.10.3 Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel.....	35
9.11 Glutarazidurie Typ I (GA 1).....	36
9.12 Isovalerianazidurie (IVA) .....	37
9.13 Tyrosinämie Typ I.....	38
9.14 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID).....	39
9.15 Sichelzellerkrankheit (sickle cell disease, SCD).....	42
9.16 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA) .....	44
9.17 Mukoviszidose (Cystische Fibrose – CF).....	47
10 Literatur .....	50

## Vorbemerkung

In dieser Leitlinie gelten sämtliche Personenbezeichnungen für alle Geschlechter, auch wenn für eine bessere Lesbarkeit teilweise auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet wird.

Statt der Bezeichnung „Personensorgeberechtigte“ wird meist der besser lesbare Begriff „Eltern“ verwendet.

Der Ausdruck „Schwangerschaftswochen“ bezieht sich stets auf die errechneten, vollendeten Schwangerschaftswochen post menstruationem (SSW p.m.). Analog der Nomenklatur in der Kinder-Richtlinie wird dieser Ausdruck auch für das korrigierte Alter von Frühgeborenen verwendet.

## 1 Einleitung

Das Neugeborenen-Screening ist eine bevölkerungsmedizinische Präventionsmaßnahme, deren Ziel sowohl die vollständige und frühzeitige Erkennung als auch die qualitätsgesicherte Therapie von Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Krankheiten sowie Mukoviszidose ist. Da bei diesem Bevölkerungs-Screening die gesamte Population vorwiegend gesunder Neugeborener ohne das Vorliegen klinischer Symptome oder eines erhöhten Risikos auf bestimmte Erkrankungen untersucht wird, sind an die Prozessqualität im analytischen sowie prä- und postanalytischen Screeningablauf besonders hohe Anforderungen zu stellen. Auch muss ein effektives Screeningprogramm sicherstellen, dass alle in den Screeningprozess involvierten Berufsgruppen, die Eltern und die Bevölkerung über das Screening informiert sind.

In Deutschland wurde das (erweiterte) Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien im Juli 2005 in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen. Geregelt sind die Grundzüge des Screeningverfahrens in der vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) gemäß § 26 SGB V beschlossenen Kinder-Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten („Kinder-Richtlinie“) in den §§13 bis 28. Am 1. September 2016 traten Änderungen der Kinder-Richtlinie in Kraft, infolge derer auch das Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose eingeführt wurde. Die zugehörigen Regelungen finden sich in den §§29 bis 42 [1]. Am 9.8.2019, 30.3.2021 und 1.4.2021 traten weitere Änderungen der Kinder-Richtlinie in Kraft, mit denen zusätzlich ein Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) eingeführt wurde. Darüber hinaus unterliegt sowohl das erweiterte Neugeborenen-Screening (incl. SCID-Screening) als auch das Mukoviszidose-Screening den Regelungen des am 01.02.2010 in Kraft getretenen Gendiagnostikgesetzes (GenDG [2]). In § 17 der Kinder-Richtlinie sind die Zielkrankheiten des erweiterten Screenings abschließend definiert. Über eine Aufnahme weiterer Zielkrankheiten muss der G-BA auf der Grundlage der jeweils aktuellen wissenschaftlichen Evidenz entscheiden; die am Robert-Koch-Institut (RKI) angesiedelte Gendiagnostikkommission muss nach §16 Abs.2 GenDG schriftlich Stellung nehmen.

Die Screeningproben dürfen nur in Laboratorien untersucht werden, die nach §§ 23 bis 26 und §§ 38 bis 40 der Kinder-Richtlinie zugelassen sind [1].

## 2 Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen-Screenings

Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird derzeit ausschließlich auf die nachfolgenden Zielkrankheiten gescreent:

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (Maple Sirup Urine Disease, MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel
8. Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel
10. Carnitinzyklusdefekte
  - a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I (CPT-I)-Mangel
  - b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II (CPT-II)-Mangel
  - c) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel
11. Glutarazidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerianazidurie (IVA)
13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellkrankheit
16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Die Untersuchung weiterer, hier nicht aufgeführter Krankheiten ist nicht Teil des Screenings. Daten zu solchen Krankheiten sind, soweit technisch ihre Erhebung nicht unterdrückt werden kann, unverzüglich zu vernichten; deren Nutzung, Speicherung oder Weitergabe ist nicht zulässig (§ 17 Abs. 3 Kinder-Richtlinie) [1]. Das Screening auf zusätzliche Zielkrankheiten im Rahmen wissenschaftlicher Studien oder auf Basis besonderer Ländergesetze ist nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

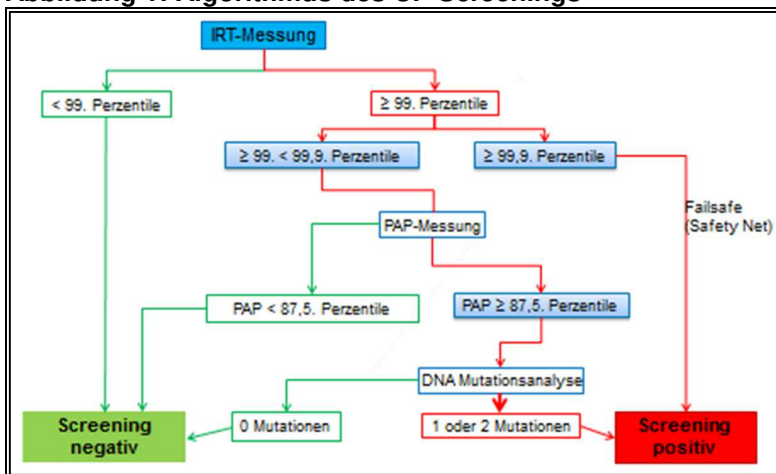
## 3 Screening auf Mukoviszidose

Das Screening auf Mukoviszidose wird dreistufig als serielle Kombination von zwei biochemischen Tests auf immunreaktives Trypsin (IRT) und Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) sowie einer dritten molekulargenetischen Stufe mit Suche nach den 31 in Deutschland häufigsten pathogenen Mutationen des Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gens (*CFTR*-Gens) durchgeführt (Abb.1). Das Screening wird als auffällig (positiv) befundet, wenn ein IRT-Wert oberhalb der 99,9. Perzentile bestimmt wird („Failsafe“-Verfahren oder „Safety Net“) oder wenn in der dritten Stufe auf mindestens einem Allel mindestens eine Mutation 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) ca. 80% der positiven Screeningbefunde bedingt. Das bedeutet, dass bei 80% der Kinder mit positivem Screeningbefund keine DNA-Analytik durchgeführt wurde. Es ist davon auszugehen, dass nur bei jedem vierten Kind mit einem positiven Screeningbefund letztendlich eine Mukoviszidose vorliegt.

Die Sensitivität des Mukoviszidose-Screeningprotokolls wird auf 96 % geschätzt. Das bedeutet, dass ca. 4 % der Kinder mit Mukoviszidose ein unauffälliges (falsch negatives) Screeningergebnis haben. Dies betrifft insbesondere einige Patienten, die sich postnatal mit einem Mekoniumileus präsentieren. Bei entsprechenden Symptomen muss die Mukoviszidose unbedingt weiterhin in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden.

**Abbildung 1: Algorithmus des CF-Screenings**



Dieser in Deutschland für das CF-Screening vorgeschriebene Algorithmus wurde bislang nirgends evaluiert und erzeugt eine erhebliche Zahl an falsch positiven Befunden, mit unnötiger Beunruhigung der Eltern, Belastung des Neugeborenen und Kosten für das Gesundheitswesen durch die folgende Konfirmationsdiagnostik. Daher sollte eine Evaluation nach wenigen Jahren erfolgen.

## 4 Aufklärung und Einwilligung

Das Neugeborenen-Screening ist eine medizinische Maßnahme und unterliegt dem Prinzip der Freiwilligkeit der Teilnahme. Die Einwilligung der Eltern als gesetzliche Vertreter des Kindes ist nach vorheriger Aufklärung durch eine verantwortliche ärztliche Person entsprechend den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (§§ 8, 9 GenDG) [2] erforderlich. Geeignete Informationen und Transparenz sind unabdingbar, um Vertrauen und die notwendige breite Akzeptanz bei Eltern und in der Öffentlichkeit zu schaffen. Im Vergleich zu dem für jeden einsichtigen hohen Nutzen gibt es keine plausiblen Gründe, das mit nur minimalem Risiko verbundene Screening abzulehnen. Informierte Eltern stimmen deshalb fast ausnahmslos dem Screening zu

Die umfassende Aufklärung schließt eine Erläuterung des Screening-Zieles (s. unter 1), des Screening-Prozesses, des voraussichtlichen Nutzens, des möglichen Schadens (Konsequenzen) bei Nicht-Teilnahme, der möglichen Risiken sowie der Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse ein. Dabei sollten die Eltern auf die möglichen Ergebnisse des Screenings (richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ) vorbereitet werden. Sie sollten informiert werden, dass ihnen

unauffällige Befunde nur auf Nachfrage mitgeteilt werden. Die Aufklärung über das Screening auf Mukoviszidose soll den Hinweis enthalten, dass bei ca. 0,1% der Untersuchungen eine molekulargenetische Untersuchung enthalten ist und die Eltern über dieses Ergebnis nicht informiert werden.

Die Kinder-Richtlinie sieht in §§16 und 32 vor, dass die Eltern des Neugeborenen vor der Durchführung des Screenings an Hand eines Informationsblattes über das erweiterte Neugeborenen-Screening und das Mukoviszidose-Screening durch die verantwortliche ärztliche Person aufzuklären sind. Dies soll der Regelfall sein. Voraussetzung ist die ärztliche Approbation, eine besondere Qualifikation zur fachgebundenen humangenetischen Beratung ist nicht erforderlich. Wird die Geburt durch eine Hebamme geleitet, kann die Aufklärung über das erweiterte Neugeborenen-Screening ausnahmsweise durch diese erfolgen, wenn keine ärztliche Person verfügbar und die Rückfragemöglichkeit bei einer Ärztin oder einem Arzt gewährleistet ist. Nach Rücksprache kann dies auch die Laborärztin oder der Laborarzt des Screeninglaboratoriums sein. Für das Mukoviszidose-Screening ist jedoch immer eine ärztliche Aufklärung verpflichtend. Ausnahmen werden hier von der Richtlinie nicht zugelassen. Die ärztliche Aufklärung und der Auftrag zum Screening auf Mukoviszidose kann innerhalb von 4 Wochen nach Blutabnahme aus der vorhandenen Screening-Karte nachgeholt werden. Die Inhalte der Aufklärung sowie die Einwilligung oder Ablehnung sind mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles sowie der Unterschrift der aufklärenden Person zu dokumentieren (informed consent). Die Einwilligung umfasst die Untersuchungen des erweiterten Neugeborenen-Screenings und das Mukoviszidose-Screening sowie die mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die ausgefüllten Einwilligungserklärungen sollten unbedingt zu den Patientenakten genommen werden. Wichtig ist es, eine Ablehnung des Neugeborenen-Screenings, auch einer Blutabnahme vor 36 vollendeten Lebensstunden, und die Aufklärung über mögliche Folgen gut zu dokumentieren und von den Eltern unterschreiben zu lassen. Des Weiteren soll das Screening bzw. die Ablehnung im Kinderuntersuchungsheft (gelbes Heft) auf der dafür vorgesehenen Seite dokumentiert werden (siehe auch 6.3).

Dem Labor muss vor der Analyse ein Nachweis über die Einwilligung vorliegen (§ 8 GenDG). Als Nachweis wird eine schriftliche oder elektronische Bestätigung der für das Screening verantwortlichen Person als ausreichend erachtet [3]. Ausreichend ist auch ein Kreuz in einem entsprechenden Feld auf der Filterpapierkarte. Daneben bieten einige Laboratorien die Möglichkeit an, dass die für die Geburtshilfe bzw. Neonatologie verantwortliche ärztliche Person dem Labor einmalig eine schriftliche Erklärung zusendet, in der versichert wird, dass in allen Fällen, in denen eine Screeningkarte ins Labor eingesandt wird, eine schriftliche Einwilligung in der Klinik vorliegt. Auf der Karte soll zu erkennen sein, ob die Einwilligung auch das Screening auf Mukoviszidose umfasst.

Nach der Kinder-Richtlinie (§ 21 Abs. 6) ist die Ablehnung des Screenings oder der Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme auf leeren Filterpapierkarten zu dokumentieren und an das Screening-Labor zu senden. Einsender, Datum und Ablehnung müssen auf diesen Testkarten eingetragen werden, personenbezogene Daten nur mit Einwilligung der Eltern.

## 5 Sicherstellung der Prozessqualität

Zum Erlangen einer hohen Prozessqualität ist die Sicherstellung der Vollständigkeit der Untersuchungen auf Populationsbasis sowie das Tracking aller kontroll- und

wiederholungsbedürftigen Befunde bis zum endgültigen Ausschluss der Zielkrankheiten bzw. der definitiven Diagnosestellung und Therapieeinleitung unabdingbar. Um dies sicher zu gewährleisten, hat sich die Einbindung von Trackingzentren besonders bewährt [4]. Derzeit sind Trackingzentren in Deutschland jedoch nicht flächendeckend vorhanden. Das bedeutet, dass die die Geburt verantwortlich leitende Person (Ärztin, Arzt oder Hebamme) sicherstellen muss, dass:

- den Eltern aller Kinder (auch bei ambulanter Geburt und Hausgeburt) die Durchführung des Screenings angeboten wird, sie darüber aufgeklärt werden und das Screening bei Einwilligung durchgeführt wird,
- alle Eltern auch dann über die Möglichkeit eines Mukoviszidose-Screenings informiert werden, wenn die Aufklärung über das erweiterte Neugeborenen-Screening ausnahmsweise durch eine Hebamme durchgeführt wird,
- der Rücklauf der Befunde zeitnah kontrolliert und bei fehlendem Befund im Screening-Zentrum oder Labor nachgefragt wird,
- die Eltern über einen auffälligen Befund rasch und kompetent informiert werden.

Ist ein Trackingzentrum eingebunden, so müssen die Patientendaten vom Labor an das Trackingzentrum übermittelt werden, damit dieses die im Folgenden beschriebenen Aufgaben wahrnehmen kann. Auch hierüber muss aufgeklärt und eine entsprechende Einwilligung zur Datenübermittlung eingeholt werden.

Die Einbindung eines Trackingzentrums gewährleistet:

- Sicherstellung der Vollständigkeit:  
Die Daten (nicht Befunde) der gescreenten Kinder werden entweder mit den in einer Region geborenen Kindern abgeglichen oder die Geburtenbuchnummern werden auf Vollständigkeit geprüft. Eltern von nicht gescreenten Kindern werden über das Screening informiert, die Untersuchung wird ihnen nochmals angeboten. Es hat sich gezeigt, dass auf diese Weise in nicht wenigen Fällen der Verlust von Testkarten auf dem Weg ins Labor oder ein z.B. bei Verlegung des Kindes vergessenes Screening entdeckt werden kann. Dies erlaubt ein Nachholen des Screenings [5].
- Tracking der pathologischen und wiederholungsbedürftigen Befunde:  
Im Trackingzentrum wird überprüft, ob die angeforderten Kontroll- und Wiederholungsuntersuchungen bzw. die Vorstellung in einem Behandlungszentrum zeitnah erfolgen. Geschieht dies nicht, so werden der Einsender und soweit nötig die Eltern kontaktiert. Ohne dieses Tracking würden ca. 20% der notwendigen zweiten Untersuchungen nicht durchgeführt werden [6].

## 6 Durchführung der Untersuchungen

### 6.1 Durchführungsverantwortung

Die Verantwortung für die Durchführung des Screenings liegt bei dem Leistungserbringer (Ärztin, Arzt oder Hebamme), der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat. Alle Ärztinnen und Ärzte, die die Kinder-Früherkennungsuntersuchungen U2 und U3 durchführen, haben sich bei der Untersuchung

zu vergewissern, dass die Entnahme der Blutprobe für das erweiterte Neugeborenen-Screening und für das Mukoviszidose-Screening im Untersuchungsheft des Kindes dokumentiert ist. Ist das erweiterte Neugeborenen-Screening nicht dokumentiert oder erfolgte die Blutentnahme vor dem Alter von 36 Lebensstunden, so muss das Screening bzw. dessen Wiederholung den Eltern angeboten und ggf. durchgeführt werden. Sofern bis zu einem Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch kein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt die Eltern darüber aufklären und dieses gegebenenfalls veranlassen (§ 35 Abs.2 Kinder-Richtlinie [1]) bzw. bei einem Stoffwechsel-Screening alleine durch die Hebamme einen Nachweis über Aufklärung und Einwilligung an das Screening-Labor senden. In diesem Fall kann innerhalb von 4 Wochen nach Blutabnahme das Screening auf Mukoviszidose aus der vorhandenen Screening-Karte nachgeholt werden.

Das Neugeborenen-Screening unterliegt nach § 3, Abs. 2c dem GenDG [2]. Damit gilt der Arztvorbehalt, das heißt, die Verantwortung für die Durchführung des Screenings einschließlich der erforderlichen Aufklärung und Einwilligung muss bei der ärztlichen Person bleiben. Die zur Durchführung des Screenings erforderliche Blutentnahme kann nach allgemeinem Arztrecht an die Hebamme bzw. das Pflegepersonal delegiert werden [7].

Wurde die Geburt durch eine Hebamme verantwortlich geleitet, so soll sie in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche ärztliche Person benennen. Hier besteht die Möglichkeit, dass die Aufklärung bereits vor der Geburt durch die dann für das Screening verantwortliche ärztliche Person erfolgt und die Eltern eine Bestätigung über die Aufklärung erhalten. Die Befunde erhält die aufklärende ärztliche Person und mit Einwilligung der Eltern zusätzlich die Hebamme. Ist die Aufklärung durch eine Ärztin oder einen Arzt ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme das erweiterte Neugeborenen-Screening in eigener Verantwortung zu veranlassen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin oder einen Arzt gewährleistet ist. Die Ärztinnen und Ärzte der Screening-Laboratorien stehen an Werktagen für evtl. Rückfragen zur Verfügung. Hier wird auf Grund der Diskrepanz zum GenDG auf die Beschränkung auf Ausnahmefälle hingewiesen. Diese Regelung soll eine zeitgerechte Blutabnahme zwischen 36 und 72 Lebensstunden ermöglichen, auch wenn z.B. am Wochenende keine ärztliche Aufklärung erfolgen kann.

Anders verhält es sich beim Screening auf Mukoviszidose. Hier besteht keine Gefahr für das Neugeborene, wenn die Behandlung nicht innerhalb der ersten Lebenstage begonnen wird. Eine Ausnahmeregelung ist daher aus Sicht des G-BA nicht gerechtfertigt. Führt eine Hebamme eigenverantwortlich die Blutentnahme für das erweiterte Neugeborenen-Screening durch, so darf das Mukoviszidose-Screening durch das Labor erst nach ärztlicher Aufklärung erfolgen.

## **6.2 Zeitpunkt der Probennahme**

### **6.2.1 Normalfall: Blutentnahme im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden**

Oberstes Ziel des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien ist die frühestmögliche Erkennung betroffener Kinder, um diese umgehend behandeln zu können.

Die Blutprobe für das Screening soll im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden abgenommen werden, um auch frühzeitig auftretende Stoffwechsel- bzw. Elektrolytkrisen bei den betroffenen Kindern verhindern zu können. Darüber hinaus erleichtert die katabole Stoffwechsellage in diesem Zeitraum die Detektion



von  $\beta$ -Oxidationsstörungen der Fettsäuren und von Organoazidopathien; bei zu spätem Screening besteht bei vollständig kompensierter Stoffwechsellage die Gefahr falsch negativer Befunde [8, 9].

Das Mukoviszidose-Screening kann bis zum Alter von 4 Wochen durchgeführt werden. Danach hat die IRT-Messung keine ausreichende Sensitivität mehr und bei Diagnosestellung nach der 6. Lebenswoche ist der Nutzen des Screenings nicht mehr sicher belegt.

### 6.2.2 Sonderfall: Frühgeborene

Bei Frühgeborenen vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen wird ebenfalls im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden Blut für das Screening abgenommen. Im korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen muss ein abschließendes Zweit-Screening erfolgen. Dieses Zweit-Screening sollte frühestens 7 Tage nach dem Erst-Screening durchgeführt werden.

Für das Mukoviszidose-Screening erfolgt die Befundung in der Regel aus der Zweitkarte. Dabei muss bedacht werden, dass IRT- und PAP-Werte bei Frühgeborenen nur eingeschränkt beurteilbar sind. Zudem lässt die Sensitivität des IRT nach der 4. Lebenswoche nach, und die weiterführende Diagnostik (Chloridmessung im Schweiß) kann erst nach 14 Lebenstagen bei einem Körpergewicht über 3000 g und einem korrigierten Alter von 36 Schwangerschaftswochen zuverlässig durchgeführt werden (siehe 9.13). Besonders schwierig ist daher die Situation bei Frühgeborenen vor 28 SSW. Somit müssen bei Frühgeborenen auch bei negativem Screening-Befund klinische Kriterien noch mehr zum Tragen kommen.

Das Screening auf Hypothyreose wird bei Frühgeborenen erschwert durch eine mögliche Unreife der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse sowie den Einfluss intensivmedizinischer Maßnahmen [9,10,11]. Es besteht die Gefahr falsch negativer Screening-Ergebnisse. Auch das gehäufte Vorkommen vorübergehend erhöhter TSH-Werte mit teils unklarer Behandlungsindikation ist beschrieben. Der optimale Algorithmus für das Hypothyreose-Screening bei Frühgeborenen wird derzeit kontrovers diskutiert. Teilweise werden regelmäßige ergänzende Kontrollen der Schilddrüsenfunktion empfohlen und durchgeführt [9,10,12,13]. Auf jeden Fall zu beachten sind die Screening-Kontrollen in geeignetem zeitlichem Abstand zu möglichen Störfaktoren (siehe Tabelle 2 und Kapitel 7.1) und im korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen.

### 6.2.3 Sonderfälle: Blutentnahme vor vollendeten 36 Lebensstunden

Einige der Zielkrankheiten können bereits frühzeitig zu einer lebensbedrohlichen Krise führen. Die meisten dieser Erkrankungen können schon wenige Stunden nach der Geburt erkannt werden, da schon früh erhöhte Metabolitenkonzentrationen im Blut gefunden werden können.

Daher soll in folgenden Situationen eine erste Screening-Blutprobe schon vor vollendeten 36 Lebensstunden entnommen werden, eine weitere dann im empfohlenen Zeitraum (Zweit-Screening).

- Ambulante Geburt bzw. Entlassung aus der Geburtsklinik vor dem Alter von 36 Lebensstunden  
Bei Entlassung aus der Klinik ist auch vor vollendeten 36 Lebensstunden eine Blutentnahme in der Kinder-Richtlinie vorgesehen. Ein Zweit-Screening ist dann nach vollendeten 36 und bis zu 72 Lebensstunden durchzuführen. Es ist hilfreich, wenn die entlassende Klinik die Notwendigkeit des Zweit-Screenings im Kinderuntersuchungsheft (gelbes Heft) dokumentiert und eine Screening-Karte in dieses Heft legt. Sollte die Frühabnahme abgelehnt werden, so empfiehlt sich die Dokumentation von Aufklärung und Ablehnung in der Patientenakte. Den Eltern sollte eine

Bestätigung über die erfolgte Aufklärung und eine leere Testkarte mitgegeben werden. Die Blutentnahme kann dann durch die weiterbetreuende ärztliche Person oder auch die Hebamme [7] erfolgen.

- Verlegung in eine andere Institution oder in eine andere Abteilung (z.B. Intensivstation)  
Vor Verlegung in eine andere Institution/Abteilung soll nach Möglichkeit (auch vor vollendeten 36 Lebensstunden) eine Blutentnahme erfolgen. Ein Zweit-Screening ist dann nach vollendeten 36 und bis zu 72 Lebensstunden durchzuführen. Falls kein Screening abgenommen wurde, muss die das Kind aufnehmende Institution/Abteilung im Verlegungsbericht darauf aufmerksam gemacht werden. Kliniken bzw. Abteilungen, die Neu- und Frühgeborene aufnehmen, müssen sich über die erfolgte Durchführung eines Screenings versichern und es im Zweifelsfall erneut veranlassen.
- Intensivmedizinische Maßnahmen, Medikamente  
Ein erstes Screening soll vor Bluttransfusionen, Plasmagaben oder Gaben von Medikamenten wie Dopamin oder Kortikosteroiden erfolgen. Ein Kontroll-Screening ist dann nach Ende der Maßnahmen erforderlich, siehe Kapitel 7.

### 6.3 Beschriftung der Testkarte

Es sind ausschließlich die für das Programm vorgesehenen Testkarten (Kennzeichnung als Medizinprodukt) zu verwenden (Abbildung 2). Die Testkarten müssen folgende Angaben vollständig enthalten [1].

- Erst- oder Folgekarte
- Name und Vorname des Kindes
- Geschlecht des Kindes
- Datum und Uhrzeit der Geburt
- Datum und Uhrzeit der Probenentnahme
- Geburtenbuch-Nummer
- Telefonnummern, unter denen die Eltern zum Zeitpunkt der evtl. nötigen mündlichen Befundübermittlung zu erreichen sind
- Nachweis über die Einwilligung der Eltern (Kreuz auf einem entsprechenden Feld genügt)
- Name des verantwortlichen Einsenders
- Adresse und Telefonnummer des Einsenders (Krankenhaus, einsendende(r) Ärztin/Arzt, Hebamme)
- Kostenträger
- Angabe des Gestationsalters und des Geburtsgewichts
- Angaben zu parenteraler Ernährung
- Angaben zu Transfusion, Kortikosteroid- und Dopamingabe
- Besonderheiten wie positive Familienanamnese
- Angabe, ob eine Einwilligung für das Screening auf Mukoviszidose vorliegt

Die Angaben zum Neugeborenen, wie z.B. das Alter bei Probenahme (Geburts- und Abnahmedatum mit Uhrzeit angeben), Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht, sind für die richtige medizinische Bewertung einiger Parameter unbedingt erforderlich.

Auch Adresse und Telefonnummer eines Elternteils sind unbedingt mit anzugeben, damit die Eltern falls erforderlich schnell erreicht werden können. Einige der untersuchten Erkrankungen (z.B. klassische Galaktosämie, MSUD, LCHAD-, VLCAD-, CPTII- und CACT-Mangel, IVA, Tyrosinämie) können innerhalb von Stunden zu lebensbedrohlichen Situationen für das Neugeborene führen und bedürfen der sofortigen, notfallmäßigen medizinischen Intervention. Um diese Fälle so früh wie möglich erkennen zu können, bearbeitet das Screening-Labor die Proben an allen Tagen mit Posteingang, d.h. an 6 Tagen in der Woche.

Eine eindeutig dem Kind zuzuordnende Nummer (z.B. Screening-ID) bzw. ein Barcodeaufkleber muss sowohl auf die Testkarte als auch nach der Blutentnahme in das Kinderuntersuchungsheft und in die Patientenakte, je nach Region auch in das Geburtenbuch, eingeklebt werden.

Es ist darauf zu achten, dass im Kinderuntersuchungsheft (gelbes Heft) und in der Akte nur dann ein Screening dokumentiert ist, wenn die Blutentnahme erfolgt und die Testkarte an das Labor geschickt wurde. Ansonsten gehen Krankenhauspersonal und die weiterbehandelnde Kinder- und Jugendarztpraxis fälschlicherweise von einem durchgeführten Screening aus. Wird ein Kind verlegt oder entlassen und der Aufkleber wurde versehentlich bereits in das gelbe Untersuchungsheft eingeklebt, obwohl das Blut noch nicht abgenommen wurde, so ist dies hier eindeutig kenntlich zu machen.

Der Einsender muss unbedingt auf der Testkarte erkennbar sein, je nach Labor z.B. durch Barcode oder Stempel des Einsenders.

Folgekarten nach Erst-Screening vor 36 Lebensstunden oder vor 32 Schwangerschaftswochen bzw. Intensivtherapie sind entsprechend zu kennzeichnen (ankreuzen).

**Kostenträger**  
 gesetzlich versichert  
 Selbstzahler (siehe Rückseite)  
 Nr. der Krankenkasse: \_\_\_\_\_  
 Name der Krankenkasse: \_\_\_\_\_

**Neugeborenes**  
 Nachname: \_\_\_\_\_  
 Vorname: \_\_\_\_\_  
 Geburtsort: \_\_\_\_\_  
 Geburtstag: \_\_\_\_\_  
 Geburtszeit: \_\_\_\_\_ Uhr  
 Die Probenentnahme erfolgte innerhalb der ersten 36 Stk. nach der Geburt.  
 Probenentnahmedatum: \_\_\_\_\_  
 Probenentnahmezeit: \_\_\_\_\_ Uhr  
 Gestationsalter: \_\_\_\_\_ SSW  
 Geburtsgewicht bzw. Gewicht bei Kontrolle: \_\_\_\_\_ g  
 Geschlecht: \_\_\_\_\_  
 Mehrling:  ja  nein  
 Datenübermittlung abgelehnt  
 Screening abgelehnt  
 Z.n. Transfusion  
 Z.n. Corticoid-Gabe  
 Z.n. Dopamin-Gabe  
 parenterale Ernährung

**Mutter**  
 Nachname: \_\_\_\_\_  
 Vorname: \_\_\_\_\_  
 Adresse: \_\_\_\_\_  
 Postleitzahl: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_  
 Telefonnummer der Mutter mit Vorwahl: \_\_\_\_\_  
 Sonstiges (z.B. Nummer der Erstscreeningkarte, positive Familienanamnese etc.): \_\_\_\_\_

**Erstkarte**  
 Erstkarte  
 Zweitkarte  
 Kontrollkarte

09.2008.CP

Abbildung 2: Beispiel für eine Testkarte

## 6.4 Blutentnahme

Die Qualität der Blutproben ist entscheidend für exakte Untersuchungsergebnisse. Um gleichbleibende Saugfähigkeit des Filterpapiers zu gewährleisten, müssen die Karten trocken gelagert und vor Verunreinigungen durch Alkohol, Wasser, Handlotionen, Puder etc. geschützt werden. Das Feld für die Blutproben auf dem Filterpapier darf nicht mit bloßen Fingern angefasst werden.

Im Regelfall wird Kapillarblut aus der Ferse auf das Filterpapier der Testkarte getropft (Abbildung 4). Venenblut kann ebenfalls verwendet werden. Hierbei sollte es sich jedoch nicht um Blut aus venösen Zugängen handeln, weil Infusionsreste die Ergebnisse verfälschen können. Auf keinen Fall darf

EDTA-Blut verwendet werden, denn der Zusatz von EDTA kann zu falsch positiven Befunden des AGS-Screenings oder zu falsch negativen Befunden des Hypothyreose-Screenings führen. [14] Ebenfalls darf kein Heparinblut (inkl. heparinisieretes Kapillarblut) eingesetzt werden. Dies kann zu einem falsch positiven SCID-Screening führen.

Bereits kleinste Spuren von Stuhl können zu einem falsch positiven Ergebnis beim Mukoviszidose-Screening führen. Auch Spuren anderer Substanzen, z.B. Milch, Cremes oder Desinfektionsmittel können das Screening verfälschen. Unbenutzte Testkarten müssen daher zum Schutz vor Kontamination grundsätzlich in einer Verpackung aufbewahrt werden. Jegliche Verunreinigung des Probenträgers Filterpapier ist zu vermeiden!

Beim Betropfen der Testkarte sollte auf folgende Punkte geachtet werden:

- Es sollen möglichst alle Kreise betropft werden. Auf dem Filterpapier können auch Stellen außerhalb der markierten Kreise verwendet werden. Die Entnahme soll rasch erfolgen. Mit zunehmender Dauer werden gerinnungsaktive Substanzen freigesetzt, die die Tropfenbildung hemmen.
- Auf keinen Fall darf ein angetrockneter Blutfleck mehrfach oder derselbe Kreis von Vorder- und Rückseite betropft werden. Es muss darauf geachtet werden, dass das Filterpapier vollständig durch den von einer Seite aufgetragenen Blutstropfen durchtränkt wird.
- Das Filterpapier soll nicht gegen die Punktionsstelle gedrückt werden (führt zur Blutstillung); die Ferse nicht „melken“ oder quetschen (Gefahr einer Verdünnung der Blutstropfen durch Gewebsflüssigkeit).
- Wird venöses Blut verwendet, soll dieses frei auf die Testkarte aufgetropft werden.
- Die betropften Karten sollen mindestens zwei (besser 3-4) Stunden an der Luft getrocknet werden (keine künstlichen Wärmequellen wie Lampen, Föhn, Inkubatoren etc. verwenden). Es ist unbedingt darauf zu achten, dass die Proben vor dem Versand gut durchgetrocknet sind. Das Filterpapier der Karten soll beim Trocknen nirgends aufliegen. Wärme, Feuchtigkeit, Desinfektionsmittel, Cremes, Milch- oder Stuhlreste etc. können die Testsubstanzen zerstören bzw. zu falsch positiven Analyseergebnissen führen. Die Karten müssen vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden und dürfen nicht in unmittelbarer Nähe der Zimmerheizung oder dort liegen, wo beispielsweise Desinfektionsmittel versprüht werden (Wickeltisch etc.). Das Filterpapier darf an den Stellen, die mit Blut betropft werden, und deren Umgebung weder vor noch nach der Probenabnahme mit bloßen Fingern angefasst werden. Die Hygienevorschriften sind zu beachten (z.B. betropfte Karten nicht auf dem Schreibtisch trocknen oder lagern) (Beispiel Abb.3).

**Abbildung 3: z. B. Trocknung auf Schubladeneinsatz**



Die Probenqualität wird sofort nach Probeneingang kontrolliert. Unbefriedigende Qualität der Blutproben kann zu falschen Testergebnissen führen. Die Untersuchung solcher Proben kann deshalb abgelehnt werden. Die Blutentnahme muss dann wiederholt werden. Bei erkennbaren Qualitätsmängeln, die kein verlässliches Untersuchungsergebnis erlauben, wird der Einsender sofort über die Notwendigkeit einer erneuten Blutentnahme benachrichtigt. In Tabelle 1 sind typische Fehler bei der Testkartenbeschickung zusammengestellt.

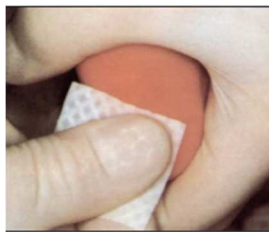
**Abbildung 4: Blutentnahme durch Fersenpunktion** (Abbildungen: [www.gelifesciences.com/whatman](http://www.gelifesciences.com/whatman))

**Handschuhe** anziehen.



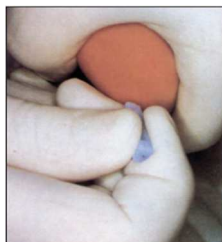
**Punktionsstelle auswählen.** Die Punktion erfolgt in der Regel am äußeren oder inneren Fersenrand der Fußsohle. In der Sohlenmitte besteht erhöhte Gefahr einer Verletzung des Fersenbeinknochens. Die Lanzette muss im schraffierten Bereich in der Längsachse des Beins eingestochen werden, um das Fersenbein nicht zu verletzen.

**Ferse mit einer Hand fixieren.** Durch Fixierung zwischen Daumen und Zeigefinger (Mittel-, Ring- und Kleinfinger über den Fußrücken legen) kann der Druck im Fersenbereich kontrolliert werden.

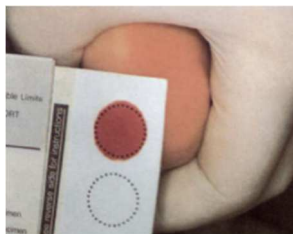


**Desinfizieren.** Die Desinfektion erfolgt mit 70 prozentigem Isopropanol bzw. einem entsprechenden Hautantiseptikum z.B. auf Basis von Octenidinhydrochlorid/Phenoxyethanol. Überschüssiges Antiseptikum wird nach entsprechender Einwirkzeit mit einem sterilen Tupfer weggewischt. Die Haut muss bei der Blutentnahme trocken sein.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen können alkohol-basierte Hautdesinfektionsmittel in den ersten 7-10 Lebenstagen zu lokalen Verätzungen führen. Händedesinfektionsmittel dürfen nicht verwendet werden (pflegende Substanzen stören die Analyse).



**Einstich** mit einer sterilen Stechhilfe. Die Spitze sollte nicht länger als 2,4 mm sein (bei Frühgeborenen kürzere Spitzen). Die Stechhilfe wird unter leichtem Druck zügig in die Haut am Fußsohlenrand eingestochen.



**Ersten Blutstropfen abwischen** (mit trockenem, sterilem Tupfer). Er enthält unter Umständen Gewebsflüssigkeit und ist für die Laboruntersuchung nicht geeignet.

**Mit nachfolgenden Tropfen Kreise der Testkarte vollständig ausfüllen.** Die Blutstropfen werden in einem Schritt durch leichte Berührung von **einer** Seite der Testkarte so aufgetragen, dass **Vorder- und Rückseite** der Kreise vollständig und gleichmäßig **durchtränkt** sind.



Möglichst alle, jedoch mindestens vier Kreise sollten befüllt werden. Auf dem Filterpapier können auch Stellen außerhalb der markierten Kreise verwendet werden.

Tabelle 1: Typische Fehler für Qualitätsmängel

Qualitätsmangel	Mögliche Ursachen
Zu wenig Material	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weniger als vier Kreise ausgefüllt</li> <li>• Kreise nicht vollständig ausgefüllt</li> <li>• Kreise nicht vollständig durchtränkt (Blut nur auf der Vorderseite, auf der Rückseite wenig oder gar nichts)</li> </ul>
Mechanisch beschädigte Blutflecken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blut unsachgemäß mit Kapillare oder Kanüle aufgetragen, dabei Filterpapier angekratzt, durchstoßen oder eingerissen</li> </ul>
Nasse Blutflecken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probe vor Versand nicht ausreichend getrocknet</li> </ul>
„Ausgelaugte“, hell verfärbte, mit „Serumringen“ umgebene oder verunreinigte Blutflecken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Desinfektion der Entnahmestelle Alkohol nicht genügend abgewischt</li> <li>• Blutentnahmestelle gequetscht oder „gemolken“</li> <li>• Probe falsch getrocknet</li> </ul>
Unsichtbar verunreinigte Blutflecken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filterpapier wurde vor oder nach der Probenabnahme mit den Fingern angefasst</li> <li>• Filterpapier hatte Kontakt mit Milch- oder Stuhlresten, Alkohol, Wasser, Handlotion etc.</li> </ul>
Zu viel Probenmaterial, „gelackte“ Blutflecken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrere Blutstropfen übereinander aufgetragen</li> <li>• Kreise von Vorder- und Rückseite befüllt</li> </ul>
Dunkle Blutflecken, nicht eluierbar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probe falsch getrocknet, hitzeexponiert</li> <li>• Alte, vergessene Proben (&gt; 2 Wochen)</li> </ul>
	<i>Richtig:</i> Feld vollständig durchtränkt
	<i>Falsch:</i> „ausgelaugte“ Probe (falsch getrocknet oder verdünnt mit Alkohol, Wasser etc.)
	<i>Falsch:</i> mehrfach an gleicher Stelle betroffene Probe
	<i>Falsch:</i> zu wenig Material

## 6.5 Probenversand

Die Testkarten müssen vor dem Verpacken gut durchgetrocknet sein. Sie sollen weder einzeln noch gesammelt in Plastiktüten gelagert oder transportiert werden. In diesen kann sich eine feuchte Atmosphäre ausbilden (z.B. durch Kondenswasser), die das Probenmaterial schädigt. Wenn mehrere Karten in einem Umschlag verschickt werden, sind diese immer alternierend zu legen (nicht Blutflecken auf Blutflecken). Die Umschläge sollen noch am Tag der Probenentnahme abgeschickt werden. Der Versand der Testkarten soll so organisiert sein, dass eine zügige Ankunft im untersuchenden Labor spätestens am übernächsten Tag nach der Probenentnahme gewährleistet ist. Zeitverzögerungen beim Probenversand, z.B. durch Sammeln von Proben über mehrere Tage hinweg, sind unbedingt zu vermeiden. Die lange Dauer von der Probenentnahme bis zum Laboreingang ist derzeit eines der Hauptprobleme im Screeningprozess.

Sommerliche Temperaturen können sich nachteilig auf die Stabilität insbesondere von Enzymen (GALT, Biotinidase) auswirken. Fehlbestimmungen durch Kälteeinfluss beim Transport in Wintermonaten sind dagegen nicht zu erwarten.

Die Filterpapierkarte ist an ein zur Durchführung der notwendigen Laborleistungen nach § 23 der Kinder-Richtlinie berechtigtes Labor zu senden.

## 6.6 Befundmitteilung

Unauffällige Screening-Befunde werden der verantwortlichen ärztlichen Person zeitnah schriftlich übermittelt. Die Eltern erhalten den Befund nur auf Nachfrage von dieser. Über dieses Vorgehen sollten die Eltern bereits im Rahmen der Aufklärung informiert werden. Der Einsender muss zeitnah kontrollieren, ob zu jeder für das Screening abgenommenen Blutprobe auch ein Befund eingeht (Befundrücklaufkontrolle).

***Im Neugeborenen-Screening kann lediglich ein Erkrankungsverdacht gestellt werden, der weiter abgeklärt werden muss. Wie bei jeder Laboruntersuchung sind sowohl falsch negative als auch falsch positive Ergebnisse möglich.***

***Ein unauffälliger Befund schließt das Vorliegen von seltenen Sonderformen oder sich spät manifestierenden Varianten der gescreenten Erkrankungen nicht aus. Das Neugeborenen-Screening kann im Einzelfall eine gezielte Diagnostik nicht ersetzen.***

### 6.6.1 Pathologische Befunde

Die derzeit im Neugeborenen-Screening eingesetzten Methoden erlauben per se noch keine Diagnosestellung, sondern nur einen Krankheitsverdacht, der rasch abgeklärt werden muss. Da die Krankheiten selten sind, kann die Rücksprache (auch ohne die Personendaten des Kindes) mit einem Experten vor Information der Eltern sinnvoll sein..

Wenn der Befund des Screenings den Verdacht auf das Vorliegen einer Zielkrankheit des Neugeborenen-Screenings ergibt, wird die verantwortliche ärztliche Person informiert. Diese muss dafür sorgen, dass dem Labor eine Telefonnummer vorliegt, unter der sie bei einem pathologischen Screening-Befund sicher erreichbar ist, wenn eine umgehende medizinische Betreuung erforderlich ist. Ist die verantwortliche ärztliche Person nicht erreichbar, so kann der Befund auch einer anderen in gleicher Weise kompetenten ärztlichen Person mitgeteilt werden [15]. Die Eltern müssen dann umgehend (s. unten) von dieser ärztlichen Person informiert werden. Wird das Screening



ausnahmsweise durch die Hebamme veranlasst, hat die Laborärztin oder der Laborarzt die Eltern über das pathologische Ergebnis zu informieren (analog § 22 Abs.4 der Richtlinie).

#### Erweitertes Stoffwechsel-, endokrinologisches, SCID-, SCD- und SMA-Screening

Unter 100 Kindern mit auffälligem Befund sind 16 erkrankte Kinder zu erwarten (positiver Vorhersagewert - PPV) [16.]. Dies variiert allerdings für die einzelnen Krankheiten erheblich (3% - 100% - PPV für die einzelnen Zielkrankheiten s. Kapitel 9).

In vielen Fällen handelt es sich um ein eindeutig pathologisches Ergebnis, das das Vorliegen einer Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit anzeigt. Die Ergebnisse werden unverzüglich der verantwortlichen ärztlichen Person mitgeteilt. Diese informiert umgehend die Eltern. Dabei soll durch eine kompetente Information eine unnötige Beunruhigung vermieden, gleichzeitig aber auf eine rasche Kontrolluntersuchung hingewirkt werden. Der Befund enthält Empfehlungen für die zu ergreifenden Maßnahmen, entweder möglichst zeitnah eine Blutabnahme für das erforderliche Kontroll-Screening bzw. - wenn erforderlich - die Vorstellung in einer spezialisierten Einrichtung zu veranlassen. Namen und Telefonnummern solcher Zentren werden mitgeteilt. Basisinformationen zu den einzelnen Erkrankungen finden sich in Kapitel 9 dieser Leitlinie.

Zum anderen kann ein grenzwertiges oder, bedingt durch die normale biologische Variabilität der untersuchten Parameter, nur vorübergehend auffälliges Ergebnis vorliegen, bei dem aber eine Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. In diesen Fällen wird zunächst eine Kontrolluntersuchung zur Klärung des auffälligen Befundes angefordert.

Bei positivem Screeningbefund für Sichelzellerkrankung oder 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist aufgrund sehr hoher positiver Vorhersagewerte der hier eingesetzten Screeningverfahren immer die Vorstellung in einem spezialisierten kinderhämatologischen bzw. neuromuskulären Zentrum zu veranlassen. Die Abklärung von Kindern mit positivem SCID-Screening-Befund soll stets in spezialisierten immunologischen Einrichtungen, den CID-Zentren oder CID-Kliniken, erfolgen. Listen mit entsprechenden Einrichtungen liegen den Screening-Laboren vor. Ein Verzeichnis neuromuskulärer Zentren (SMA) ist auch einsehbar auf den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) unter [www.dgm-behandlungszentren.org](http://www.dgm-behandlungszentren.org), eine Liste immunologischer Einrichtungen (SCID) bei der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API) unter [www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de).

#### Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose

Das Labor teilt dem Einsender Befunde als positives oder negatives Ergebnis innerhalb von 14 Tagen mit (Kinder-Richtlinie Anlage 2). Einzelheiten zum Ergebnis der DNA-Mutationsanalyse oder zum verwendeten Screening-Algorithmus werden im Rahmen des Screenings nicht mitgeteilt. Die weiterführende Diagnostik bei einem positiven Ergebnis besteht in einer Chloridmessung im Schweiß (quantitative Bestimmung des Schweiß-Chloridgehalts, "Schweißtest"), die erst ab 14 Lebenstagen bei Kindern mit einem Körpergewicht über 3000 g und einem korrigierten Alter von mindestens 36 Schwangerschaftswochen zuverlässig durchgeführt werden kann [17]. Die Bestimmung der Leitfähigkeit im Schweiß reicht nicht aus. Über einen positiven Screening-Befund sollten die Eltern erst informiert werden, wenn zeitnah (am besten am nächsten Tag) ein Schweißtest durchgeführt werden kann. Auf diese Weise soll die Belastung und Beunruhigung der Eltern möglichst gering gehalten werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass nur bei jedem vierten bis fünften Kind mit positivem Screeningbefund eine Mukoviszidose diagnostiziert wird. Der Einsender informiert die Eltern



des Kindes über die Notwendigkeit, eine auf die Diagnose und Behandlung der Mukoviszidose spezialisierte Einrichtung (nach Möglichkeit ein zertifiziertes Zentrum) zur Vornahme einer Konfirmationsdiagnostik zu kontaktieren. Dazu soll der Einsender die auf Mukoviszidose spezialisierten Einrichtungen in erreichbarer Nähe benennen. Die Labore sollen entsprechende Listen vorhalten. Häufige „Störfaktoren“ und deren mögliche Auswirkungen auf das Neugeborenen-Screening sind in Tabelle 2 dargestellt (Quellen: [9] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [55])

**Tabelle 2: Störfaktoren für das Neugeborenen-Screening**

<b>Zielkrankheit</b>	<b>Mögliche Ursachen für falsch positive Befunde</b>	<b>Mögliche Ursachen für falsch negative Befunde*</b>
<b>Hypothyreose</b> (persistierend)	BE < 36 Lebensstunden, Jodkontakt des Kindes (Desinfektion, Kontrastmittel, Medikamente), Thyreostatika (Mutter) **	Frühgeburt < 32 SSW, Intensivtherapie, nach Operationen, Blut- oder Plasmaprodukte, Dopamin, Steroide, EDTA-Blut, eineiige Zwillinge
<b>AGS</b> (Adrenogenitales Syndrom)	BE < 36 Lebensstunden, Stress, Frühgeburt, EDTA-Blut	Steroidtherapie der Mutter oder des Kindes, Blut- / Plasmaprodukte (Kind), milde oder seltene Varianten des AGS (in Einzelfällen auch mit Salzverlust!)
<b>Biotinidase-Mangel</b>	Hitze- oder Desinfektionsmittel- Einwirkung auf die Probe, Frühgeburt, Ikterus	Blut- oder Plasmaprodukte
<b>Galaktosämie</b>	<i>Enzym Galaktose-Uridyl-Transferase (GALT):</i> Hitze- oder Desinfektionsmittel- Einwirkung auf die Probe, G-6-PDH- Mangel (selten), lange Transportzeit; <i>Gesamtgalaktose:</i> Leberbypass, Verunreinigung der Testkarte mit Milch	<i>Enzym GALT:</i> Bluttransfusion (Erythrozyten) <i>Gesamtgalaktose:</i> Laktosefreie Ernährung bzw. noch keine ausreichende Milchzufuhr, anhaltendes Erbrechen
<b>PKU</b> (Phenylketonurie)	Parenterale Ernährung mit Aminosäuren, Leberschaden, maternale PKU, Gabe von Trimethoprim, Verunreinigung der Testkarte mit Aspartam	BE < 36 Lebensstunden
<b>MSUD</b> (Ahornsirupkrankheit)	Parenterale Ernährung mit Aminosäuren, hohe Proteinzufuhr, Hydroxyprolinerhöhung	BE < 36 Lebensstunden
<b>GA-I</b> (Glutarazidurie Typ I)	Niereninsuffizienz	
<b>IVA</b> (Isovalerianazidurie)	Gabe von Pivalinsäure-haltigen Medika- menten (Pivmecillinam) auch über Mutter	
<b>MCAD-Mangel</b>	Gabe von Valproat, Gabe von MCT-haltiger Nahrung	BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage, hochkalorische Ernährung
<b>VLCAD-Mangel</b> <b>LCHAD-Mangel</b>	Ausgeprägter Katabolismus, längere Fastenperioden	BE > 72 Lebensstunden, kompensierte Stoffwechsellage
<b>Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)</b>	Heparinisiertes Blut/Kapillarblut	Kontamination mit fremder DNA
<b>Sichelzellkrankheit</b>	HbS-Überträgerstatus (sehr selten), möglicherweise Frühgeburt [25]	Bluttransfusion (Erythrozyten), möglicherweise Frühgeburt [26]

<b>5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)</b>		Seltene genetische Variante (Compound-Heterozygotie)
<b>Mukoviszidose (CF)</b>	BE < 12 Lebensstunden, Verunreinigung der Testkarte mit Stuhl, Frühgeburt bzw. Geburtsgewicht < 1500g, perinataler Stress, Sepsis, Hypoxie, Hypoglykämie, intensivmedizinische Behandlung, Trisomie 13, 18 und 21, Fehlbildungen und Tumore, CF-Heterozygotenstatus	Mekoniumileus, normale Pankreasfunktion trotz Mukoviszidose, bestimmte <i>CFTR</i> -Mutationen

BE: Blutentnahme; SSW: Schwangerschaftswoche p.m.

\* Unauffällige Befunde schließen das Vorliegen von seltenen Sonderformen oder sich spät manifestierenden Varianten der gescreenten Erkrankungen nicht aus (z.B. Late-Onset-Hypothyreose, AGS-Varianten, atypische MSUD, SMA mit Compound-Heterozygotie, Mukoviszidose u.a.). Deshalb muss bei entsprechenden klinischen Symptomen auch nach unauffälligem Screening immer eine gezielte Diagnostik erfolgen.

\*\* Jodkontakt und Thyreostatika können zu passagerer Hypothyreose mit vorübergehendem Behandlungsbedarf führen.

## 7 Sonderfälle

### 7.1 Besonderheiten bei Therapien des Neugeborenen

#### 7.1 Besonderheiten bei Therapien des Neugeborenen

Grundsätzlich ist die Blutprobe für das Screening regelrecht im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden abzunehmen.

Bei Neugeborenen, die Bluttransfusionen, Plasmagaben oder relevante Medikamente erhalten (z.B. Kortikosteroide, Dopamin), soll nach Möglichkeit eine erste Probe für das Screening stets vor diesen Therapien abgenommen werden, unabhängig vom Lebensalter. Wird die Screening-Blutprobe aber unter dem Einfluss dieser Maßnahmen abgenommen, müssen die Medikamente unbedingt auf der Screening-Karte vermerkt werden, da sie zu falsch positiven oder falsch negativen Befunden führen können.

**Ein Kontroll-Screening wird generell 5 Tage nach Ende der Maßnahme empfohlen.**

Weitergehende Empfehlungen des Screening-Labors sind zusätzlich zu beachten.

#### Kortikosteroidtherapie

Unter Kortikosteroidtherapie kann das Screening auf AGS falsch negative Befunde ergeben.

#### Katecholamintherapie

Unter Dopamintherapie kann das Screening auf Hypothyreose falsch negative Befunde ergeben. Inwieweit andere Katecholamine sich auf das Screening auf Hypothyreose auswirken, ist unklar.

#### Bluttransfusion, Gabe von Erythrozyten-Konzentraten oder Plasma

Während einer Behandlung mit Blut- oder Plasmaprodukten können alle gescreenten Parameter verfälscht sein. Wurde vor der Transfusion kein Screening-Blut abgenommen, so muss ggf., je nach Empfehlung des Labors, eine weitere Kontrolle zwei Monate nach der Transfusion durchgeführt werden [24] [27], zusätzlich zum Kontroll-Screening 5 Tage nach Ende der Maßnahme.

## 7.2 Besonderheiten bei kranken Müttern

In Tabelle 3 sind mütterliche Einflüsse auf den Screening-Befund dargestellt. Liegt bei der Mutter einer der aufgeführten Faktoren vor, so soll dies auf der Testkarte vermerkt werden.

**Tabelle 3: Einfluss mütterlicher Erkrankungen oder Therapie auf den Screening-Befund**

Mütterliche Bedingungen	Betroffener Parameter des Screenings	Folge
Thyreostatika, Autoimmunthyreoiditis	Erhöhtes TSH	Transiente Hypothyreose
substituierte Hypothyreose	Keine	Keine
Kortikosteroidtherapie* (auch für die Lungenreife)	Niedriges oder möglicherweise falsch normales 17-OHP; erhöhtes IRT	Supprimierte kindliche NNR-Funktion; evtl. falsch negativer Befund
AGS	Erhöhtes 17-OHP	evtl. falsch positiver Befund
Maternale PKU oder HPA unbehandelt	Erhöhtes Phenylalanin	evtl. falsch positiver Befund bei sehr früher BE
Einnahme von Pivalinsäurehaltigen Medikamenten (z.B. Pivmecillinam bei Zystitis)	Verändertes Acylcarnitin-Profil	evtl. falsch positiver Befund (IVA)

BE: Blutentnahme

\*Bei der pränatalen Verwendung von plazentagängigen Kortikosteroiden muss von einem Effekt auf den Fetus ausgegangen werden, der zu insgesamt niedrigeren 17-OHP-Spiegeln im Trockenblut und damit auch zu falsch-negativem AGS-Screening führen kann [28, 29]. Dauer und Stärke dieses Effekts sind unklar und nicht systematisch untersucht [30, 31, 32].

## 8 Qualitätssicherung des Neugeborenen-Screenings

Die Laborleistungen für das Neugeborenen-Screening dürfen nur in Laboratorien erbracht werden, denen die Genehmigung der zuständigen KV nach § 23 bzw. § 38 der Kinder-Richtlinie vorliegt. Details für die Qualitätssicherung im Labor sind in den §§ 23-26 der Kinder-Richtlinie geregelt.

Die Laboratorien sind für die optimale Einstellung der Sensitivität und Spezifität der Analyseverfahren, insbesondere die Anpassung der Cut-offs, auf die Rückmeldung der die Konfirmations-Diagnostik durchführenden Ärzte und Einrichtungen angewiesen. Daher sollten für jedes Kind, bei dem ein auffälliger Screening-Befund abgeklärt werden muss, Arztbriefe bzw. Befunde der Konfirmationsdiagnostik an die Laboratorien gesandt werden. Eine Vorlage für die Einwilligung der Eltern steht auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) zum Download zur Verfügung: <http://www.screening-dgns.de/einverstaendnis.php>.

Zusätzlich zur Qualitätssicherung der Laboratorien sollte das Neugeborenen-Screening regelmäßig evaluiert werden, insbesondere nach Aufnahme neuer Zielkrankheiten.

## 9 Kurze Beschreibung der Zielkrankheiten

Hier handelt es sich nur um eine kurze Beschreibung der Zielkrankheiten, u.a. nach Wendel/ Lindner/ Bettendorf 2009 [33] und Mayatepek et al. 2016 [34]. Weitere Informationen finden sich in Leitlinien der Fachgesellschaften. Die im Folgenden angegebenen Prävalenzen und positiv prädiktiven Werte (PPV) wurden auf Basis von 6 Mio. in Deutschland 2006-2014 geborenen Kindern berechnet [16].

***Jegliche Diagnostik, die über die Wiederholung der Untersuchung aus einer 2. Trockenblutkarte hinausgeht, soll von einem spezialisierten Zentrum veranlasst und bewertet werden, das die weitere Betreuung des Patienten übernimmt! Nach Vorliegen eines abschließenden Ergebnisses soll den Eltern ggf. eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte ärztliche Person angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.***

### 9.1 Hypothyreose

#### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der angeborenen primären Hypothyreose. Diese geht mit einer erhöhten TSH-Konzentration im Blut einher. Die häufigste Ursache (80-90%) ist eine Entwicklungsstörung der Schilddrüse, viel seltener (10-20 %) liegt eine Störung der Hormonsynthese vor.

Prävalenz: 1 : 3.400 Neugeborene.

#### Symptomatik

In der Regel sind die Kinder in den ersten Lebenstagen asymptomatisch. Symptome entwickeln sich in den ersten Lebenswochen. Diese sind Ikterus prolongatus, muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche, Nabelhernie, Makroglossie und Myxödem. Die Fontanellen bleiben weit offen und das Skeletalter ist retardiert (fehlende Ossifikationskerne in Knie und Sprunggelenk). Ohne Behandlung ist die typische Symptomatik der Hypothyreose im Alter von 3-6 Monaten mit schwerwiegender geistiger und körperlicher Entwicklungsverzögerung, Wachstumsstillstand, Muskelhypotonie, trockener Haut, großer Zunge, heiserer Stimme, Nabelhernie, Obstipation und Bradykardie nicht zu übersehen.

#### Positiver Befund aus dem Screening-Labor

Erhöhte Konzentration von TSH. Bei einem erhöhten TSH-Wert im Screening liegt in 40% der Fälle eine primäre kongenitale Hypothyreose vor.

Falsch positiver Befund: TSH ist in Proben, die in den ersten 24 Lebensstunden entnommen wurden, durch den Geburtsstress oft erhöht. Nach Jodkontamination sind transiente Hypothyreosen möglich.

Falsch negative Befunde können bei Frühgeborenen und bei schwerkranken Neugeborenen, insbesondere während Katecholamin- oder Kortikosteroidtherapie vorkommen.

Die sekundäre (zentrale) Hypothyreose und spät manifestierende Formen der Hypothyreose (auch bei Down-Syndrom [35]) können im TSH-Screening nicht entdeckt werden.

## Maßnahmen

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht und eine stationäre Behandlung ist in der Regel nicht indiziert! Eine Abklärung ist am nächsten Werktag erforderlich.***

Je nach Höhe der TSH-Konzentration sollte spätestens am nächsten Werktag die Untersuchung aus Trockenblut wiederholt und ggf. die Probenentnahme für eine Messung der Schilddrüsenhormone veranlasst werden.

Die Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht sollte in einer Einrichtung mit Schwerpunkt pädiatrische Endokrinologie erfolgen.

- Messung Schilddrüsenhormone - TSH und fT4 bzw. T4 im Serum (altersspezifische Normbereiche)
- Bei einer TSH-Konzentration im Trockenblut (Screening-Karte) von > 50 mU/L bei Reifgeborenen sollte sofort nach Entnahme der Serumproben zur Konfirmationsdiagnostik mit der Behandlung mit L-Thyroxin in einer Anfangsdosis von 50 µg/Tag bei reifen eutrophen Neugeborenen (10-15 µg/kg x d) begonnen werden.
- Sonographie der Schilddrüse.
- Bei einer TSH-Konzentration von < 50 mU/L können die Ergebnisse der Kontrolluntersuchung abgewartet werden (TSH und fT4 bzw. T4 im Serum; altersspezifische Normbereiche).

## Prognose

Entscheidend für die Prognose ist der möglichst frühzeitige Therapiebeginn. Bei rechtzeitigem Beginn der Hormonbehandlung in den ersten beiden Lebenswochen ist in der Regel mit einer normalen motorischen und geistigen Entwicklung zu rechnen.

Leitlinien:

AWMF-S2k-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose" 2010 (AWMF 027-017) – wird überarbeitet [36]

European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism 2014 [10]

## 9.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des klassischen AGS durch einen genetisch bedingten 21-Hydroxylasemangel. Folge des Defektes ist eine Nebennierenrindendysfunktion mit blockierter Cortisol-, teilweise auch mit blockierter Aldosteron-Biosynthese und gesteigerter Androgenbildung. Vor dem Enzymblock akkumuliert 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), welches beim Neugeborenen-Screening im Trockenblut bestimmt wird. Das nicht-klassische AGS und seltener Enzymstörungen werden im Screening nicht sicher erkannt.

Prävalenz: 1 : 14.700 Neugeborene.

## Symptomatik

Beim klassischen AGS hat die vermehrte Androgenbildung bei Mädchen bereits in utero eine Virilisierung des äußeren Genitales herbeigeführt (alle Praderstadien sind möglich)!

Beim klassischen AGS mit Salzverlust ist die Cortisol- und Aldosteron-Biosynthese gestört. Infolge des Aldosteronmangels entwickeln die Neugeborenen mitunter schon im Alter von einer Woche ein „Salzverlustsyndrom“. Die Kinder zeigen Gedeihstörung, Trinkschwäche, Erbrechen, Gewichtsverlust, arterielle Hypotonie, Apathie bis hin zum Schock. Es besteht eine typische Elektrolytentgleisung mit erhöhter Kalium- und verminderten Natrium- und Chloridkonzentrationen im Plasma. Hinzu kommt eine metabolische Azidose.

Beim klassischen AGS, einfach virilisierend (ohne Salzverlust), ist nur die Cortisol-Biosynthese gestört. Eine Salzverlustkrise tritt nicht auf.

Der Cortisolmangel bei den unterschiedlichen Formen des AGS kann zu einer Addison-Krise führen. Die Virilisierung des äußeren Genitales schreitet nach der Geburt voran.

## Befund aus dem Screening-Labor

Deutlich bis stark erhöhte Spiegel für 17-OHP.

Zu beachten ist, dass Frühgeborene und Neugeborene mit perinatalem Stress (erster Lebenstag, krankes Neugeborenes) deutlich höhere 17-OHP-Spiegel aufweisen als gesunde Reifgeborene.

Falsch negative Screening-Befunde können in Einzelfällen - auch bei schwerem AGS mit Salzverlust - vorkommen [21, 22], auch bei Steroidtherapie der Mutter oder des Neugeborenen.

## Maßnahmen

***Klinische Untersuchung und Blutentnahme müssen sofort nach Mitteilung eines hochgradig auffälligen Befundes, möglichst durch einen pädiatrischen Endokrinologen, erfolgen!***

Das Screening-Labor wird je nach Ausprägung der 17-OHP-Erhöhung Empfehlungen zur weiteren Diagnostik und zum weiteren Vorgehen geben.

- Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut bei leicht erhöhten Werten
- Sofortige Klinikeinweisung bei deutlich erhöhten Werten, nach Möglichkeit in eine Klinik mit einem Schwerpunkt für pädiatrische Endokrinologie
- Überprüfung von Elektrolyten, Blutzucker und Säure-Basen-Status
- Bestimmung von 17-OHP im Serum und Plasmareninaktivität
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Bestimmung der Hormonprofile in Blut / Trockenblut und/oder Urin
- Mutationsanalytik im CYP21 A2-Gen
- Bei Erhärtung des Verdachts eines AGS: Beginn der Behandlung mit Hydrocortison und 9 $\alpha$ -Fluorocortisol, evtl. zusätzliche Kochsalzgabe.

In Stresssituationen wie Operationen oder hochfieberhaften Infekten ist die Tagesdosis des Hydrocortisons mindestens zu verdreifachen. Bei anhaltendem Erbrechen muss die Therapie

intravenös erfolgen (stationär). Den Patienten muss ein Notfallausweis mit diesen Informationen ausgestellt werden.

Die umfangreichen ethischen und funktionellen Fragen bezüglich einer operativen Korrektur des äußeren Genitales bei Mädchen mit AGS sprengen den Rahmen dieser Leitlinie. Diese Beratungen sollten individuell erfolgen und Zentren mit entsprechenden pädiatrisch-endokrinologischen und auch operativen Erfahrungen vorbehalten sein [37], wie in der AMMF-S2k-Leitlinie „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ empfohlen [38].

### **Prognose**

Die Prognose des AGS ist bei frühzeitigem Therapiebeginn gut. Betroffene Kinder entwickeln sich bei bedarfsgerechter Hormonersatztherapie in der Regel normal.

Leitlinien:

AWMF-S1-Leitlinie „Adrenogenitales Syndrom“ 2010 (AWMF 027-047), zur Überarbeitung neu angemeldet unter AWMF-Reg.Nr. 174-003 [39] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-047.html>

USA: Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [40]

## **9.3 Biotinidase-Mangel**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten Biotinidase-Mangels. Biotin ist ein Vitamin, das als Kofaktor verschiedener Enzyme im Abbau organischer Säuren wirkt. Beim genetisch bedingten Defekt der Biotinidase, welche für die Rückgewinnung von Biotin erforderlich ist, kommt es in den ersten Wochen und Monaten nach der Geburt zu einer zunehmenden Biotinverarmung des Organismus. In Abhängigkeit von der Menge an Biotin in der Nahrung manifestiert sich der Stoffwechseldefekt mit einer neurologischen und dermatologischen Symptomatik.

Prävalenz: 1 : 25.000 Neugeborene (schwere Formen und Varianten).

### **Symptomatik**

Bei einem sehr schweren Biotinidase-Mangel (Enzym-Restaktivität < 1%) entwickeln Säuglinge ohne Therapie meist etwa ab dem 2. Lebensmonat erythematöse Hautveränderungen, muskuläre Hypotonie, Enzephalopathie und biochemische Auffälligkeiten (Ketoazidose, Laktatazidose, typisches Profil der organischen Säuren im Urin). Es wurden allerdings auch 2 Patienten mit früher Symptomatik bereits im Alter von 2 und 3 Wochen beschrieben [41]. Bei einer Biotinidase-Restaktivität von > 10% kann die Symptomatik ausbleiben.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Verminderte Biotinidase-Aktivität. Die Angabe erfolgt meist in Prozent der mittleren Enzymaktivität (% der Norm). Bei 0-10% Restaktivität besteht der Verdacht auf einen schweren Biotinidase-Mangel, bei 10-30% Restaktivität auf einen partiellen Biotinidase-Mangel.

## Maßnahmen

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht und eine stationäre Behandlung ist nicht indiziert! Vorstellung des Kindes am nächsten Werktag in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum.***

Das Screening-Labor wird je nach Einschränkung der Biotinidase-Aktivität Empfehlungen zur weiteren Diagnostik geben.

- Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- prompte Abklärung durch ein pädiatrisches Stoffwechselzentrum
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht durch Quantifizierung der Biotinidase-Aktivität in Plasma oder Serum.
- Schwerer Biotinidase-Mangel: Behandlung mit 5-10 mg Biotin pro Tag per os. Beim partiellen Biotinidase-Mangel wird die Supplementation mit Biotin kontrovers diskutiert.

## Prognose

Bei frühzeitiger Diagnosestellung haben Kinder mit Biotinidase-Mangel eine ausgezeichnete Prognose. Eine bedarfsgerechte Biotingabe verhindert alle klinischen und biochemischen Auffälligkeiten. Setzt die Therapie zu spät ein, drohen schwere irreversible Symptome (v.a. Hör- und Sehverluste, Entwicklungsstörungen).

## 9.4 Galaktosämie

### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der klassischen Galaktosämie auf Grund eines genetisch bedingten Defekts der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) mit einer Enzymaktivität < 1% der Norm. Infolge dieser stark verminderten Enzymaktivität akkumulieren Galaktose und die Galaktosemetabolite Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P) und Galaktitol, sobald das Neugeborene mit Milch gefüttert wird. Gal-1-P verursacht in großen Mengen etwa ab dem 4. Lebenstag eine ausgeprägte Leberfunktionsstörung, die sich zuerst in einer deutlichen Gerinnungsstörung und Hyperbilirubinämie zeigt.

Prävalenz: 1 : 75.000 Neugeborene.

Milde Varianten der Galaktosämie, die nicht unter den Begriff der klassischen Galaktosämie fallen, sind u.a. die sog. Duarte-Varianten. Bei diesen Varianten, die 10-mal häufiger als die klassische Galaktosämie vorkommen, ist die Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) in ihrer Aktivität im Gegensatz zur klassischen Galaktosämie nur gering eingeschränkt. Bei einem vom Duarte-Gendefekt betroffenen Kind liegt die GALT-Aktivität in Erythrozyten >25% der normalen Enzymaktivität. Kinder mit Duarte-Varianten entwickeln nach derzeitigem Stand der Wissenschaft unbehandelt keine Symptome und benötigen keine Behandlung, für compound heterozygote Anlagenträger ist dieses noch nicht endgültig geklärt [42, 43].

### Symptomatik der klassischen Galaktosämie

Unter Milchfütterung entwickelt sich bis zum Ende der ersten Lebenswoche eine schwere Leberfunktionsstörung. Häufige Symptome sind Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Lethargie,



Gewichtsabnahme, ein ausgeprägter Ikterus, eine Hepatomegalie, Ödeme, eine vorgewölbte Fontanelle und eine beginnende Kataraktbildung. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko zur Sepsis mit E. coli. Sehr selten kommt eine etwas leichtere Variante der klassischen Galaktosämie vor. Bei diesen Varianten treten geringere Zeichen einer Leberfunktionsstörung erst später - etwa zum Ende des ersten Lebensmonats - auf.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Deutlich verminderte Aktivität des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) und gleichzeitig stark erhöhte Konzentration von Galaktose (Galaktose + Gal-1-P) > 20 mg/dl bei normaler Ernährung. Das Screening-Labor wird in Abhängigkeit vom Befund Empfehlungen zum direkten weiteren Vorgehen geben.

### **Maßnahmen**

***Bei Verdacht auf eine klassische Galaktosämie handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!***

- unverzügliche stationäre Aufnahme des Neugeborenen in einer Kinderklinik, nach Möglichkeit in einem pädiatrischen Stoffwechsellabor
- Gerinnung (oft bereits bei sonst unauffälligem Kind deutlich eingeschränkt), Transaminasen, Bilirubin, Blutzucker und Säure-Basenstatus sind zu prüfen.
- Achtung: hohe Suszeptibilität für E. coli Sepsis
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Quantitative Bestimmung der GALT-Aktivität in Erythrozyten, Messung der G-1-P-Konzentration in Erythrozyten; Mutationsanalytik im GALT-Gen
- Unverzüglich Stopp der Milchernährung! Weitere Ernährung mit laktosefreier Milch auf Sojabasis (z.B. Humana SL, Aptamil Soja). Ggf. bei schwerer Leberfunktionsstörung supportive Therapie.

***Besteht der Verdacht auf eine Duarte-Variante ( $\geq 25\%$  GALT-Aktivität) liegt keine Notfallsituation vor.*** In diesem Fall ist keine stationäre Aufnahme erforderlich.

### **Prognose**

Auch bei frühzeitigem Therapiebeginn und konsequenter Diätführung ist die Prognose der klassischen Galaktosämie nicht so gut wie erhofft. Langzeitkomplikationen können Intelligenzdefekte unterschiedlichen Ausmaßes, schwere Sprachentwicklungsverzögerungen, Ataxie, Tremor und gestörte Pubertätsentwicklung (v.a. bei Mädchen) sein.

### **Leitlinie**

International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up (2016) [43].

## 9.5 Phenylketonurie (PKU) und milde Hyperphenylalaninämie (MHP)

### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung einer behandlungsbedürftigen Phenylketonurie aufgrund eines genetisch bedingten Defekts der Phenylalaninhydroxylase (PAH). Hyperphenylalaninämien können auch durch ebenfalls genetisch bedingte Defekte im Stoffwechsel des Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) verursacht sein, dem Kofaktor der PAH. Eine Störung des BH<sub>4</sub>-Stoffwechsels liegt bei ca. 2% der Fälle von Hyperphenylalaninämie vor [44].

Stark erhöhte Phenylalaninkonzentrationen im Blut (> 600 µmol/L) wirken toxisch auf das Gehirn. Es sind die schweren Formen des PAH-Mangels, die unbehandelt das Krankheitsbild der Phenylketonurie hervorrufen und deshalb einer frühzeitigen diätetischen Behandlung zur konstanten Absenkung des Plasmaphenylalaninspiegels bedürfen. Kein Behandlungsbedarf besteht, wenn die Phenylalaninkonzentration im Blut unter normaler Ernährung nur leicht erhöht ist (milde Hyperphenylalaninämie).

Prävalenzen: PKU: 1 : 10.000 Neugeborene; nicht behandlungsbedürftige MHP: 1 : 7.000 Neugeborene.

### Symptomatik

Säuglinge mit einem PAH-Mangel weisen trotz stark erhöhter Phenylalaninspiegel während der Neonatalperiode keine Symptome auf. Demgegenüber sind bei einer Störung im BH<sub>4</sub>-Stoffwechsel oftmals schon in den ersten Lebenstagen neurologische Symptome wie extrapyramidale Bewegungsstörungen, Temperaturregulationsstörungen und Muskelhypotonie vorhanden, die in den ersten Lebenswochen bis -monaten deutlicher werden.

### Befund aus dem Screening-Labor

Erhöhte Konzentration für Phenylalanin (Phe), erhöhter Phenylalanin/Tyrosin (Phe/Tyr) - Quotient. Bei erhöhtem Phe und erhöhtem Phe/Tyr - Quotienten liegt in über 70% eine PKU oder MHP vor.

### Maßnahmen

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht! Vorstellung des Kindes am nächsten Werktag in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum.***

Das Screening-Labor wird je nach Ausmaß der gemessenen Phenylalanin-Erhöhung die Empfehlung zur weiteren Diagnostik geben.

- Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Vorstellung am nächsten Werktag in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum zur Konfirmationsdiagnostik
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Aminosäurenanalyse im Plasma, Bestimmung der Pterin-Metabolite im Trockenblut (oder Urin), Aktivitätsbestimmung der Dihydropteridin-Reduktase (DHPR) im Trockenblut, BH<sub>4</sub>-Belastungstest.
- Bei Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Hyperphenylalaninämie oder PKU ist unmittelbar nach Abschluss der Probenentnahme für die Konfirmationsdiagnostik mit der Diättherapie zu beginnen. Zur Senkung hoher Phenylalaninkonzentrationen wird eine volladaptierte phenylalaninfreie

Flaschennahrung verabreicht. Angepasst an die Höhe der Phenylalaninkonzentration und die individuelle Phenylalanintoleranz des Patienten kann baldmöglichst Muttermilch zugefüttert werden.

Sollte sich herausstellen, dass ein Defekt im Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) - Stoffwechsel vorliegt, so ist sofort mit einer Behandlung mit Neurotransmittervorstufen (5-Hydroxytryptophan und L-DOPA/Carbidopa) zu beginnen. Diese Behandlung muss unbedingt in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum in Zusammenarbeit mit einem Neuropädiater erfolgen.

### **Prognose**

Bei frühzeitig einsetzendem Therapiebeginn und konsequenter Diätführung können sich Kinder mit klassischer PKU völlig normal entwickeln. Die Prognose der seltenen atypischen PKU-Formen durch BH<sub>4</sub>-Mangel ist weniger einheitlich [44].

### **Maternale PKU**

Hierbei handelt es sich um eine Embryofetopathie bei Schwangeren mit PKU bzw. Hyperphenylalaninämie (auch bei mildereren und asymptomatischen Formen). Dabei kann es zum Spontanabort kommen. Neugeborene (auch ohne PKU) dieser Mütter zeigen häufig intrauterin Wachstumsstörungen, die nach der Geburt fortbestehen. Bei fehlender Stoffwechseleinstellung der Mutter weisen mehr als 90 % dieser Kinder in Abhängigkeit von der Höhe der mütterlichen Plasma-Phenylalaninkonzentration eine Mikrozephalie, mentale Retardierung und/oder angeborene Herzfehler auf. Die Phenylalaninkonzentration ist kurz nach der Geburt z.T. auf hochpathologische Werte erhöht und fällt innerhalb der ersten 24 Lebensstunden in den Normbereich ab, wenn das Kind keine PKU hat.

#### Leitlinien:

AWMF-S3-Leitlinie „Phenylketonurie, Maternale Hyperphenylalaninämie, Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) – Stoffwechselstörungen“ – unter AWMF Registernummer 027-002 angemeldetes Leitlinienvorhaben.

Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria (2017) [45]

## **9.6 Ahornsirupkrankheit (MSUD)**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der Ahornsirupkrankheit (Maple Syrup Urine Disease; MSUD). Dieser liegt ein genetisch bedingter Defekt im „Verzweigtkettigen 2-Oxosäuren-Dehydrogenase-Enzymkomplex“ zugrunde. In der Folge akkumulieren die verzweigtkettigen 2-Oxosäuren (früher „ $\alpha$ -Ketosäuren“) sowie die zugehörigen Aminosäuren Leucin, Valin, Isoleucin und Alloisoleucin. Von diesen Substanzen haben Leucin und die zugehörige 2-Oxo-Isocaproinsäure in hohen Konzentrationen akute und chronische neurotoxische Wirkung.

Prävalenz 1:160.000 Neugeborene.

### **Symptomatik**

Neugeborene mit der schweren klassischen Form der MSUD werden ab dem 3.-5. Lebenstag somnolent. Zu einer Trinkschwäche gesellen sich zunehmend neurologische Symptome wie Störungen von Reflexen und Muskeltonus und als Zeichen eines Hirnödems eine vorgewölbte

Fontanelle. Charakteristisch sind eine Streckhaltung der unteren Extremitäten und ein Opisthotonus. Schließlich wird das Kind ateminsuffizient und tief komatös. Gleichzeitig mit der neurologischen Symptomatik beginnt auch der intensive süßliche, maggi- oder karamellartige Geruch des Kindes nach Ahornsirup.

Bei leichteren/atypischen Varianten unterschiedlichen Schweregrades treten neurologische Symptome entweder verzögert zum Ende der Neugeborenenphase auf oder es kommt erst ab dem Kleinkindalter während fieberhafter Erkrankungen zu rezidivierenden ketoazidotischen Zuständen mit Ataxie und Bewusstseinstörung.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Erhöhte Konzentrationen der Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Alloisoleucin (kombiniert gemessen) und meist auch für Valin.

### **Maßnahmen**

***Bei Verdacht auf Ahornsirupkrankheit handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!***

Das Screening-Labor wird je nach Höhe der im Trockenblut gemessenen Konzentration für Leucin und Isoleucin Empfehlungen zur weiteren Diagnostik geben.

- bei einer Konstellation, die eindeutig für das Vorliegen einer Ahornsirupkrankheit spricht, unverzögliche Einweisung des Neugeborenen in eine Kinderklinik, nach Möglichkeit in ein pädiatisches Stoffwechselzentrum,
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht mit Aminosäureanalyse im Plasma, Analyse der organischen Säuren im Urin, evtl. Messung der Enzymaktivität in Hautfibroblasten oder Mutationsanalyse
- Versorgung mit einer leucinfreien Nahrung und Beginn einer auf den Patienten zugeschnittenen leucin-, valin- und isoleucinarmen Ernährung (unter Verwendung spezieller Aminosäuremischungen).

### **Prognose**

Die Prognose hängt von der biologischen Restaktivität, dem Zeitpunkt des Therapiebeginns und der langfristigen Einstellung des Stoffwechsels ab. In einer Stoffwechselkrise ist die möglichst rasche Senkung der erhöhten Leucinkonzentrationen lebensrettend. Bei konsequenter Diät ist eine befriedigende geistige Entwicklung möglich.

## **9.7 Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten MCAD-Mangels. Infolge der Aktivitätsminderung des Enzyms „Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase“ können langkettige Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (gespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, nur zum Teil abgebaut werden. Dementsprechend können sie weniger Energie als

üblich liefern. Gleichzeitig ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/ Hungerperioden sind, eingeschränkt. Unter Bedingungen, bei denen der Organismus in der Energiegewinnung von der Fettsäureoxidation abhängt, z.B. während fieberhafter Erkrankungen, bei Inappetenz und Erbrechen oder auch schon bei unphysiologisch langen Nüchternphasen, können Symptome wie Übelkeit und Lethargie auftreten, die in hypoketotische Hypoglykämien und zerebralen Anfällen münden können.

Prävalenz: 1 : 10.000 Neugeborene.

### **Symptomatik**

Solange ein Kind (insbesondere auch in den ersten Lebenstagen) regelmäßig und in den altersüblichen Abständen gefüttert wird, bzw. Mahlzeiten zu sich nimmt, bleibt es in der Regel klinisch unauffällig und entwickelt sich vollkommen normal. Im Rahmen von fieberhaften Erkrankungen mit Inappetenz, Erbrechen oder Diarrhoe können lebensbedrohliche Krisen auftreten. Bei ausbleibender oder nicht ausreichender Glucosezufuhr kommt es zur schweren Hypoglykämie und in der Folge zu Koma, Krampfanfällen und Tod. In Einzelfällen kann es auch bereits in der Neugeborenenperiode zu lebensbedrohlichen Krisen kommen.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Erhöhte Konzentrationen von Octanoyl-Carnitin (C8) und anderen mittelkettigen Acylcarnitinen. Bei über der Hälfte der Kinder mit positivem Screening-Befund liegt ein MCAD-Mangel vor.

### **Maßnahmen**

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht und eine stationäre Aufnahme ist bei asymptomatischen Kindern nicht indiziert.***

***Kontakt zu Stoffwechsellabor sofort, Vorstellung am nächsten Werktag.***

***Die Eltern müssen im Rahmen der Befundmitteilung unbedingt sofort darüber aufgeklärt werden, dass ihr Kind mit Muttermilch oder üblicher Säuglingsnahrung in ausreichender Menge und in den üblichen Abständen (3-4 Stunden) versorgt werden muss.*** [8, 46].

Das Screening-Labor wird je nach Höhe der im Trockenblut gemessenen Konzentration an mittelkettigen Acylcarnitinen Empfehlungen zum weiteren Vorgehen geben:

- Bei der Vorstellung des Kindes durch die Eltern in einem pädiatrischen Stoffwechsellabor am nächsten Werktag sollten Diagnoseeröffnung, Bestätigungsdiagnostik und Besprechung von Vorsorgemaßnahmen bei Inappetenz und interkurrenten Erkrankungen sowie die Ausstellung eines Notfallausweises erfolgen.
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, organische Säuren im Urin, Mutationsanalytik im ACADM-Gen.
- Vermeidung von längeren Nüchternperioden
- Maßnahmen zur Anabolisierung bei interkurrenter Erkrankung, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall durch orale Gabe von Maltodextrin-Lösung. Gegebenenfalls ist bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen eine Glukose/Elektrolytlösung i.v. unter stationären Bedingungen zu verabreichen. CAVE: Operationen (Katabolismus-Risiko in perioperativen Nüchternphasen)!

- Optional: Substitution von Carnitin bei niedrigem freiem Plasma-Carnitinspiegel.

### **Prognose**

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen können Entgleisungen in den allermeisten Fällen vermieden werden. Die Kinder entwickeln sich dann völlig normal.

## **9.8 Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)/mTFP-Mangel**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten LCHAD/mTFP-Mangels. Infolge der Aktivitätsminderung einer oder mehrerer Funktionen des mitochondrialen Trifunktionellen Proteins (mTFP) ist die Oxidation der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (abgespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel vorwiegend im Herzmuskel, der Leber und der Skelettmuskulatur und in der Folge zu Symptomen von Seiten dieser Organe. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt. Daneben wirken die akkumulierenden Zwischenprodukte der Fettsäureoxidation toxisch auf Zellmembranen (Muskulatur, Herz) und Gehirn.

Prävalenz: 1 : 170.000 Neugeborene

### **Symptomatik**

Neugeborene mit der schwersten Ausprägung des Enzymdefekts sind schon in den ersten 2 bis 3 Lebenstagen schwer krank. Sie zeigen die Symptomatik eines Atmungskettendefekts (Mitochondriopathie) mit ausgeprägter Laktazidose und Kardiomyopathie. Kinder mit einem weniger schweren LCHAD-Mangel präsentieren sich überwiegend im zweiten Lebenshalbjahr mit der für eine Fettsäureoxidationsstörung typischen Symptomatik wie Hypoglykämien oder dem Reye-ähnlichen Syndrom (Somnolenz, Zeichen der Hepatopathie, mäßige Hyperammonämie) im Rahmen von Infekten. Auch Leberversagen oder eine rasch tödlich verlaufende Kardiomyopathie können auftreten.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Erhöhte Konzentrationen der langkettigen hydroxylierten Acylcarnitine (C14OH, C16OH, C18OH, C18:1OH).

### **Maßnahmen**

***Bei Verdacht auf einen LCHAD-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!***

Das Screening-Labor wird je nach Höhe der im Trockenblut gemessenen Konzentrationen der für den Stoffwechseldefekt spezifischen Acylcarnitine Empfehlungen zur weiteren Diagnostik geben.

- bei einer Konstellation, die hochverdächtig für das Vorliegen eines LCHAD/mTFP-Mangels ist, unverzügliche Einweisung des Neugeborenen in eine Kinderklinik, nach Möglichkeit in ein pädiatrisches Stoffwechsellabor

- Säure-Basen-Status, Laktat, Ammoniak, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Messung der Aktivität der Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im LCHAD- $\alpha$  (HADHA)-Gen (Einheitliche Mutation beim Großteil aller mitteleuropäischen Patienten) oder LCHAD- $\beta$  (HADHB)-Gen.
- Bei einem unauffälligen oder wenig akuten Verlauf: Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren. Vermeidung von längeren Nüchternperioden durch Festlegung kurzer Abstände zwischen den Mahlzeiten, ggf. nächtliche Dauersondierung über PEG-Sonde.
- Maßnahmen zur Anabolisierung bei interkurrenter Erkrankung, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall durch orale Gabe von Maltodextrin-Lösung. Gegebenenfalls ist bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen eine Glukose/Elektrolytlösung i.v. unter stationären Bedingungen zu verabreichen.
- Die Indikation zur stationären Aufnahme ist großzügig zu stellen, da oft bereits banale Infekte zu bedrohlichen Stoffwechsellentgleisungen führen können. Beeinträchtigungen des Bewusstseinszustandes treten auch ohne Hypoglykämie auf. Häusliche Blutzuckerkontrollen sind daher nicht angezeigt! CAVE: Operationen (Katabolismus-Risiko in perioperativen Nüchternphasen)!

### **Prognose**

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen können Stoffwechsel-Entgleisungen und plötzliche Todesfälle in den meisten Fällen vermieden werden. Retinale Degeneration und periphere Neuropathie können sich als Ausdruck einer toxischen Komponente entwickeln. Die Langzeitprognose hängt von der Verhinderung der sich entwickelnden Kardiomyopathie ab.

## **9.9 Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten VLCAD-Mangels. Infolge der Aktivitätsminderung des Enzyms „Very Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase“ ist die Oxidation der überlangkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel vorwiegend im Herzmuskel, der Leber und der Skelettmuskulatur und in der Folge zu Symptomen von Seiten dieser Organe. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt.

Prävalenz: 1 : 76.000 Neugeborene.

### **Symptomatik**

In seltenen Fällen kann es bereits in den ersten Lebenstagen noch ohne erkennbare kardiale Symptome zum plötzlichen Tod durch Atemstillstand kommen. Meistens fallen Patienten mit schwerer Manifestation etwa ab dem 3.- 4. Lebensmonat mit einer schweren Kardiomyopathie begleitet von

einem Reye-ähnlichen Syndrom (Somnolenz, Zeichen der Hepatopathie, mäßige Hyperammonämie) auf. Akutverläufe mit Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand sind möglich. Bei einer weiteren (hepatischen) Form kommt es etwa ab dem 2. Lebenshalbjahr zu hypoketotischen Hypoglykämien und einer hepatischen Symptomatik mit Reye-ähnlichem Syndrom. In leichteren Fällen (myopathische Form) bleiben die Kinder über lange Zeit unauffällig, bis sie unter körperlicher Belastung Zeichen rezidivierender und/oder progredienter Myopathien und Rhabdomyolysen entwickeln.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Erhöhte Konzentrationen der überlangkettigen Acylcarnitine, insbesondere C14:1–Carnitin (C14:1).

### **Maßnahmen**

***Bei hochgradigem Verdacht auf einen VLCAD-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!***

Das Screening-Labor wird je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben:

- unverzögliche Einweisung des Neugeborenen in eine Kinderklinik, nach Möglichkeit in ein pädiatrisches Stoffwechselzentrum, bei einer Konstellation, die für das Vorliegen eines VLCAD-Mangels spricht
- Säure-Basen-Status, Ammoniak, Laktat, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Messung der VLCAD-Aktivität in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im ACADVL-Gen.
- Bei Vorliegen einer schweren Symptomatik ggf. Intensivbehandlung, bei einem klinisch und laborchemisch (CK, ALT, AST) unauffälligen Verlauf: Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren und Weiterführung des Stillens (50% [8, 46]). Bei symptomatischen Patienten Muttermilch-Stopp und ausschließlich Diättherapie. Vermeidung von Nüchternperioden durch Festlegung von (kurzen) Abständen zwischen den Mahlzeiten.
- Maßnahmen zur Anabolisierung bei interkurrenter Erkrankung, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall durch orale Gabe von Maltodextrin-Lösung. Gegebenenfalls ist bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen eine Glukose/Elektrolytlösung i.v. unter stationären Bedingungen zu verabreichen.
- Die Indikation zur stationären Aufnahme ist bei den schweren Formen großzügig zu stellen, da oft bereits banale Infekte zu bedrohlichen Stoffwechselentgleisungen führen können. Beeinträchtigungen des Bewusstseinszustandes treten auch ohne Hypoglykämie auf. Häusliche Blutzuckerkontrollen sind daher nicht angezeigt!  
CAVE: Operationen (Katabolismus-Risiko in perioperativen Nüchternphasen)!

### **Prognose**

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Vermeidung kataboler Stoffwechsellagen können Stoffwechsel-Entgleisungen in den meisten Fällen vermieden werden. Die Langzeitprognose hängt von der Vermeidung der sich entwickelnden Kardiomyopathie oder Myopathie ab.



## 9.10 Carnitinzyklusdefekte

### 9.10.1 Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel

#### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten CPT I-Mangels. Aufgrund der Aktivitätsminderung des Enzyms „Carnitin-Palmitoyl-Transferase I“ ist in der Leber der Transport der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien, den Ort ihres oxidativen Abbaus, gestört. Dementsprechend wird die Oxidation der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (gespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Auch die Produktion von Ketonkörpern, die als wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/ Hungerperioden fungieren, ist stark eingeschränkt.

Prävalenz: Sehr seltene Erkrankung

#### Symptomatik

Nur in einem von insgesamt etwa 30 publizierten Fällen verstarb ein Neugeborenes ohne Vorzeichen plötzlich in der 34. Lebensstunde unter dem Bild eines Herz-Atemstillstands. In allen anderen Fällen traten Symptome erst zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat auf. Typischerweise kam es während einer interkurrenten Erkrankung zu Episoden von hypoketotischer Hypoglykämie mit Krampfanfällen, Lethargie bis hin zum Koma sowie Zeichen eines akuten Leberversagens.

#### Befund aus dem Screening-Labor

Erhöhte Konzentration des freien Carnitins, verminderte Konzentrationen der langkettigen Acylcarnitine.

#### Maßnahmen

##### ***Es handelt sich nicht um einen klinischen Notfall.***

Das Screening-Labor wird Empfehlungen zum weiteren Vorgehen geben:

- Kontakt sofort; Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut oder
- baldige Abklärung (nächst möglicher Werktag) durch ein pädiatisches Stoffwechselzentrum.
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Konzentration des freien Carnitins im Trockenblut oder Plasma erhöht (> 100 µmol/L) bei weitgehendem Fehlen von Acylcarnitinen, Messung der CPT I-Enzymaktivität in Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im CPT1A-Gen.
- Beginn einer Ernährung mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz mittelkettiger (MCT) Fette und essentieller Fettsäuren.
- Vermeidung von längeren Nüchternperioden.
- Bei Erbrechen sollte ein enterales oder parenterales kohlenhydratreiches Notfallregime Anwendung finden.

## 9.10.2 Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel

### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten CPT II-Mangels. Aufgrund der Aktivitätsminderung des Enzyms „Carnitin-Palmitoyl-Transferase II“ ist die für den oxidativen Abbau erforderliche Aktivierung der langkettigen Fettsäuren gestört. Dadurch wird die Oxidation der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (gespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Dieses führt zu einem Energiemangel vorwiegend in Herzmuskel, Leber und Skelettmuskulatur und folglich zu Symptomen dieser Organe. Als Folge der Oxidationsstörung ist die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt.

Prävalenz: Sehr seltene Erkrankung.

### Symptomatik

Bei der schweren neonatalen Form muss mit einem dramatischen lebensbedrohlichen Krankheitsbild (Herz-Atemstillstand) in den ersten Lebenstagen gerechnet werden. Die klinische Präsentation umfasst außerdem Hypoglykämien, Lethargie, Krampfanfälle, muskuläre Hypotonie, Hepatomegalie sowie Kardiomyopathie mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Es können auch Malformationen an Gehirn und Nieren (polyzystische Nieren) vorhanden sein. Die Laborbefunde deuten auf ein Reye-ähnliches Syndrom (Leberfunktionsstörungen, mäßige Hyperammonämie) hin. Bei der infantilen Form treten Symptome (Hypoglykämien, Reye-ähnliches Syndrom) erst jenseits der Neugeborenenphase auf. Bei den leichteren Formen haben Erwachsene unter körperlicher Belastung myopathische Symptome.

### Befund aus dem Screening-Labor

Erhöhte Konzentrationen der langkettigen Acylcarnitine (wie C16, C16:1, C18, C18:1 und C18:2) bei erniedrigter Konzentration des freien Carnitins (C0), erhöhter Quotient aus (C16+C18:1)/C2.

### Maßnahmen

***Bei hochgradigem Verdacht auf einen CPT II-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!***

Das Screening-Labor wird je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben:

- Bei einer Konstellation, die für das Vorliegen eines CPT II-Mangels spricht, ist die unverzögliche Einweisung des Neugeborenen in eine Kinderklinik, nach Möglichkeit in ein pädiatrisches Stoffwechselzentrum, erforderlich
- Säure-Basen-Status, Ammoniak, Laktat, Glukose, Leberfunktionstests, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Supportive Intensivbehandlung bei Vorliegen einer schweren Symptomatik. Sorgfältige Überwachung während der ersten Lebenstage. Unberechenbare Situation!
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, Messung der CPT II-Aktivität in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im CPT2-Gen

- Bei einem wenig akuten oder unauffälligen Verlauf Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren.
- Vermeidung von längeren Nüchternperioden.

### 9.10.3 Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel

#### Hintergrund

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung des genetisch bedingten CACT-Mangels. Aufgrund der Aktivitätsminderung des Enzyms „Carnitin-Acylcarnitin-Translokase“ ist der oxidative Abbau der langkettigen Fettsäuren, die im Fett der Nahrung und im (gespeicherten) Unterhautfett des Organismus enthalten sind, erheblich beeinträchtigt. Als Folge der Oxidationsstörung ist auch die Produktion von Ketonkörpern, welche wichtige Energielieferanten während längerer Nüchtern-/Hungerperioden sind, stark eingeschränkt.

Prävalenz: Sehr seltene Erkrankung.

#### Symptomatik

Bei diesem Stoffwechseldefekt muss mit einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild (Herz-Atemstillstand) in den ersten Lebenstagen gerechnet werden.

Die klinische Präsentation kann außerdem umfassen: Hypoglykämien, Enzephalopathie mit Lethargie bis hin zum Koma, muskuläre Hypotonie, Hepatomegalie, Kardiomyopathie mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Es sind auch mildere, sich später manifestierende Verläufe bekannt.

#### Befund aus dem Screening-Labor

Das Muster der Acylcarnitine ist von dem des CPT-II-Mangels nicht zu unterscheiden. Es finden sich erhöhte Konzentrationen der langkettigen Acylcarnitine (C16, C18, C18:1, C18:2) sowie der entsprechenden Dicarbonsäureverbindungen (C16-DC, C18-DC; C18:1-DC, C18:2-DC).

#### Maßnahmen

***Bei hochgradigem Verdacht auf einen CACT-Mangel handelt es sich immer um eine klinische Notfallsituation!***

Das Screening-Labor wird je nach Befund eine Empfehlung für das weitere Vorgehen geben:

- Bei einer Konstellation, die eindeutig für das Vorliegen eines CACT-Mangels spricht, ist die unverzögliche Einweisung des Neugeborenen in eine Kinderklinik, nach Möglichkeit in ein pädiatrisches Stoffwechselzentrum, erforderlich
- Säure-Basen-Status, Ammoniak, Laktat, Glukose, Leberfunktionsteste, CK, Harnsäure, Acylcarnitin-Profil
- Supportive Intensivbehandlung bei Vorliegen einer schweren Symptomatik. Sorgfältige Überwachung während der ersten Lebenstage. Unberechenbare Situation!
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Acylcarnitin-Profil im Trockenblut oder Plasma, Messung der CACT-Aktivität in Lymphozyten oder Hautfibroblasten, Mutationsanalytik im SLC25A20-Gen.

- Bei einem wenig akuten oder unauffälligen Verlauf: Beginn einer Diättherapie mit reduzierten Mengen an langkettigen Fetten unter Zusatz von MCT-Fetten und essentiellen Fettsäuren.
- Vermeidung von längeren Nüchternperioden.

## **9.11 Glutarazidurie Typ I (GA 1)**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der genetisch bedingten Glutarazidurie Typ I. Aufgrund des Aktivitätsmangels der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase akkumulieren organische Säuren, die akute und chronische neurotoxische Wirkung haben.

Prävalenz: 1 : 130.000 Neugeborene.

### **Symptomatik**

Wenn nicht bei Geburt schon ein Makrozephalus vorhanden ist, entwickelt er sich häufig in den ersten Lebenswochen. Z.T. kommt es in den ersten Lebensmonaten (nicht akut!) zu neurologischen Auffälligkeiten wie muskuläre Hypotonie, Zitterigkeit, Irritabilität und auch Erbrechen. Bei der Bildgebung des Gehirns sind schon beim Neugeborenen charakteristische Zeichen einer frontotemporalen Hirnatrophie (Bereich der Sylvischen Furche), eine verzögerte Myelinisierung und z.T. subdurale Flüssigkeitsansammlungen zu sehen. Im Alter von 2-36 Monaten (Mittel: 14 Monate) kommt es ohne Behandlung, zumeist während eines Infekts, zu einer enzephalopathischen Krise mit der Ausbildung eines irreversiblen dyston-dyskinetischen Syndroms infolge einer Striatumdegeneration.

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Erhöhte Konzentration von Glutarylcarnitin (C5DC).

### **Maßnahmen**

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht! Kontakt sofort; Vorstellung in einem pädiatrischen Stoffwechsellabor am nächsten Werktag***

- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Glutarylcarnitin im Plasma, organische Säuren im Urin, insbesondere quantitativ 3-Hydroxyglutarsäure, Bestimmung der Enzymaktivität der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase in kultivierten Hautfibroblasten oder Lymphozyten und Mutationsanalytik im GCDH-Gen sind nicht zwingend notwendig.
- Baldmöglichst Beginn einer Lysin- und Tryptophan-reduzierten Diät unter Verwendung einer Lysin-freien und Tryptophan-reduzierten Aminosäuremischung sowie Verabreichung von L-Carnitin.
- Training der Eltern im Erkennen von interkurrenten Erkrankungen mit der Gefahr einer akuten enzephalopathischen Krise, mit dem Ziel eine Striatumdegeneration mit der nachfolgenden schweren neurologischen Symptomatik zu vermeiden.
- Bei erhöhten Körpertemperaturen ist eine konsequente medikamentöse Fiebersenkung zu betreiben und auf ausreichende Kalorienzufuhr zu achten.

- Die Indikation zur stationären Aufnahme ist in den ersten 2 Lebensjahren, insbesondere bei Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen, großzügig zu stellen. In dieser Situation müssen L-Carnitin und Glucose intravenös verabreicht werden.

### **Prognose**

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter leitliniengerechter Behandlung kann in über 95% das Auftreten der enzephalopathischen Krise vermieden werden. Dann ist eine altersentsprechende motorische und geistige Entwicklung die Regel.

Sind die neurologischen Schäden bereits eingetreten, ist die Prognose nicht gut. Die Symptomatik lässt sich in der Regel trotz Therapie nicht bessern. Ein Teil der Patienten verstirbt an weiteren neurologischen Verschlechterungen bzw. damit einhergehenden Komplikationen.

AWMF-S3-Leitlinie „Glutarazidurie Typ I, Diagnostik, Therapie und Management“ (Registernummer 027 – 018) 47 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-018.html>

## **9.12 Isovalerianazidurie (IVA)**

### **Hintergrund**

Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung der genetisch bedingten Isovalerianazidurie. Aufgrund der Aktivitätsminderung der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase akkumulieren beim Neugeborenen Isovaleriansäure und Derivate, die zu einem enzephalopathischen Krankheitsbild mit metabolischer Azidose und Hyperammonämie führen können.

Prävalenz: 1 : 95.000 Neugeborene

### **Symptomatik**

Typischerweise kommt es innerhalb der ersten beiden Lebenswochen, in einigen Fällen bereits am 2. oder 3. Lebenstag, zu einem akuten Krankheitsbild mit metabolischer Azidose und z.T. Hyperammonämie. Der typische Verlauf umfasst Trinkschwäche und Erbrechen, Lethargie, progrediente neurologische Symptomatik, Dehydratation, zerebrale Krampfanfälle und Koma. Begleitet werden kann dieser krisenhafte Verlauf von einem auffälligen Schweißfußgeruch des Kindes!

### **Befund aus dem Screening-Labor**

Stark erhöhte Konzentration von Isovalerylcarnitin (C5)

### **Maßnahmen**

***Es handelt sich immer um einen klinischen Notfall!***

Wird vom Screening-Labor fallbezogen eine relativ gering erhöhte Konzentration von Isovalerylcarnitin gemeldet, kann es sich um eine leichte, möglicherweise zeitlebens asymptomatisch verlaufende Form des Stoffwechseldefekts handeln.

Das Screening-Labor wird je nach Befund Empfehlungen geben:

- sofortige Vorstellung in einer Kinderklinik, möglichst mit Pädiatrischen Stoffwechsellabor

- Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Ammoniak, Laktat, Glucose, Konzentration von Isovalerylcarnitin im Trockenblut oder Plasma, organische Säuren im Urin
- Bei schwerem Verlauf Intensiv-Therapie. Beginn einer Dauerbehandlung mit einer im Proteingehalt eingeschränkten Ernährung unter Zusatz von Carnitin und ggf. Glycin
- oder bei grenzwertigen Befunden Wiederholung der Untersuchung aus Trockenblut
- Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht: Mutationsanalytik des IVD-Gens. Die Messung der Enzymaktivität der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase in Hautfibroblasten ist nicht zwingend notwendig.
- Bei Verdacht auf eine leichtere, möglicherweise asymptomatisch verlaufende Ausprägung der Stoffwechselstörung (Isovalerylcarnitin im Blut und Isovaleriansäure-Derivate im Urin sind nur leicht erhöht!) sollte diese durch Nachweis entsprechender Mutationen im IVD-Gen bestätigt werden.
- Bei der leichten Form der Isovalerianazidämie sollte keine diätetische Therapie, sondern lediglich mit einer Substitution von Carnitin begonnen werden. Das Risiko einer metabolischen Entgleisung während interkurrenter Erkrankung ist bei dieser Form derzeit noch unklar, daher sollten die Betroffenen zum jetzigen Zeitpunkt in der Betreuung eines pädiatrischen Stoffwechselzentrums bleiben.

### **Prognose**

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und raschem Therapiebeginn sowie Vermeidung von metabolischen Entgleisungen bestehen gute Aussichten auf eine altersentsprechende motorische und geistige Entwicklung.

## **9.13 Tyrosinämie Typ I**

### **Hintergrund**

Es liegt ein genetisch bedingter Mangel des Enzyms Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH) zugrunde. Dadurch ist der Abbau der Aminosäure Tyrosin weit unten in ihrem Abbauweg blockiert. Vor dem Enzymblock akkumulieren sehr zytotoxische Metabolite wie Maleylacetoacetat und Fumarylacetoacetat. Diese verursachen eine schwere Hepatopathie und Nephropathie. Der Metabolit Succinylaceton (pathognomonisch für die Tyrosinämie Typ I) ist im Blut und im Urin erhöht vorhanden und nachweisbar.

Prävalenz: geschätzt: 1:135.000 Neugeborene

### **Symptomatik**

In Einzelfällen schon in den ersten Lebenstagen und zu über 50% in den ersten zwei Monaten entwickelt sich eine schwere Hepatopathie mit Leberinsuffizienz (neonatale Form). Bei der subakuten Form kommt es zu einer Gedeihstörung, Hepatosplenomegalie, Nephropathie und Rachitis etwa ab der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres.

### **Befund aus dem Screeninglabor**

Erhöhte Konzentration von Succinylaceton. Der Nachweis erhöhter Tyrosinkonzentrationen im Trockenblut als Marker für die Tyrosinämie Typ I wird wegen zu geringer Sensitivität nicht mehr durchgeführt.

### **Maßnahmen**

#### ***Es handelt sich um eine klinische Notfallsituation!***

Umgehende Vorstellung des Kindes (innerhalb von 24 Stunden) in einem Pädiatrischen Stoffwechsellabor zur klinischen Evaluation, Labordiagnostik (Leberfunktionstests einschließlich Gerinnungsfaktoren, AFP, Succinylaceton), Diagnoseeröffnung, Beginn der Behandlung mit NTBC (Nitisinone) und Konfirmationsdiagnostik.

### **Konfirmationsdiagnostik bei weiter bestehendem Verdacht**

- Nachweis erhöhter Konzentration von Succinylaceton in Blut und Urin
- Messung der FAH-Aktivität in Fibroblasten
- Mutationsanalytik im FAH-Gen

### **Therapie**

Behandlung der Hepatopathie. Sofortiger Behandlungsbeginn mit NTBC (Nitisinone). Außerdem phenylalanin- und tyrosinarme Diät.

### **Prognose**

Bei früherer Diagnose im Neugeborenen-Screening und konsequenter langfristiger Therapie sehr gut.

## **9.14 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)**

### **Hintergrund**

SCID sind eine heterogene Gruppe angeborener Immundefekte, bei denen zum Zeitpunkt der Geburt bereits ein schwerer Mangel an T-Zellen inkl. verminderter naiver T-Zellen und deren Biomarker, sog. T-cell receptor excision circles (TREC), besteht. Es liegt immer ein sog. kombinierter Immundefekt vor, d.h. ein Funktionsverlust der T- und B-Zell Immunität.

Neben SCID können bei Geburt auch andere angeborene (primäre) und erworbene (sekundäre) Formen von schwerem T-Zell-Mangel vorliegen. Hierzu gehören u.a. besonders schwere Manifestationen sogenannter syndromaler Immundefekte wie z.B. 22q11 Mikrodeletionssyndrom, sekundärer T-Zell-Verlust infolge anderer Organpathologien wie z.B. Hydrops fetalis, oder sehr kleine und ggf. kranke Frühgeborene mit noch nicht vollständig etablierter T-Zell-Entwicklung. Selten kann auch eine Behandlung der Mutter mit Immunsuppressiva in der Schwangerschaft (z.B. Fingolimod) zu einem in der Regel transienten T-Zell-Mangel führen [48]. Das TREC-Screening erkennt nicht alle Varianten von T-Zell-Störungen oder Immundefekten.

Ziel des Screenings auf SCID ist die Einleitung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen im präsymptomatischen Stadium. Eine langfristig wirksame Behandlung eines SCID ist nur durch Etablierung eines funktionstüchtigen Immunsystems durch eine zelluläre Therapie möglich. Etablierte kurative Therapieoptionen bestehen überwiegend in der allogenen hämatopoietischen

Stammzelltransplantation (HSZT). Für eine spezielle Gruppe der Patienten (SCID durch ADA-Defizienz) besteht die Möglichkeit einer Enzyersatztherapie sowie einer autologen Gentherapie. Das Erkennen von SCID-Patienten in einem präsymptomatischen Stadium erlaubt einen frühen Beginn prophylaktischer Maßnahmen und eine unverzügliche Vorbereitung einer HSZT. Das Überleben von SCID-Kindern kann so auf ca. 90% gesteigert werden [49,50,51].

Das therapeutische Vorgehen bei Kindern ohne SCID, aber mit anderen Ursachen eines angeboren T-Zell-Mangels, ist variabler. Dennoch bedürfen auch diese Patienten einer dringlichen immunologischen Abklärung und Betreuung in einem erfahrenen Zentrum z.B. zur Einleitung prophylaktischer Maßnahmen inkl. beispielsweise eines Verzichts auf Lebendimpfungen.

Die Prävalenz von SCID wird in Deutschland auf 1:60.000 geschätzt, die Prävalenz anderer schwerer Formen von T-Zell-Mangel auf 1:20.000.

### **Symptomatik**

Säuglinge mit kongenitalem schwerem T-Zell-Mangel sind bereits in den ersten Lebenswochen durch lebensbedrohliche Infektionen oder Autoimmunerkrankungen gefährdet. Insbesondere trifft dies für Kinder mit klassischen SCID-Erkrankungen zu. Häufig sind Pneumonien und chronische Durchfälle durch opportunistische Erreger, chronisch persistierende Infektionen durch attenuierte Erreger in Impfstoffen (z.B. Rotaviren) und Wild-Virusinfektionen (z.B. CMV) sowie mukokutane Candida-Infektionen. Vereinzelt präsentieren sich die Patienten auch mit lebensbedrohlicher Immundysregulation durch diaplazentar übertragende maternale T-Zellen (Graft-versus-Host-ähnliche Erkrankung) oder autologe T-Zellen (sog. Omenn-Syndrom). Unerkannt oder unbehandelt versterben SCID-Patienten regelmäßig innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Diagnosestellung und Therapiebeginn nach Auftreten klinischer Symptome sind mit einer Letalität >50% verbunden.

### **Befund aus dem Screeninglabor**

Kinder mit angeborenem schweren T-Zell-Mangel oder schwerem T-Zell-Naivitätsverlust zeigen stark verminderte oder fehlende T-cell receptor excision circles (TREC). Während bei klassischen SCID-Fällen die TREC oft vollständig fehlen (*urgent positive*), zeigen andere Ursachen eines angeborenen T-Zell-Mangels (z.B. syndromale Immundefekte) häufiger noch residual nachweisbare, aber dennoch stark verminderte TREC.

### **Maßnahmen**

Die Abklärung von Kindern mit positivem SCID-Screening-Befund soll in spezialisierten immunologischen Einrichtungen, den CID-Zentren oder CID-Kliniken, erfolgen. Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API), DGKJ und GPOH haben in einem gemeinsamen Prozess eine Liste mit entsprechenden Einrichtungen erstellt. Diese liegt den Screening Laboren vor und ist auf der Homepage der API einsehbar ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)). Die API unterhält eine Telefon-Hotline, die bei Fragen zum positiven SCID-Screening und sich daraus ergebenden Konsequenzen kontaktiert werden kann (0800 / 588 7975, Mo - Fr 9<sup>00</sup> - 17<sup>00</sup>).

### **Bei fehlenden TREC (*urgent positive*) handelt es sich um einen immunologischen Notfall!**

Je nach Anamnese, klinischem Phänotyp und Befund-Konstellation wird das nächst gelegene CID-Zentrum das Vorgehen zur zeitnahen Bestätigungsdiagnostik festlegen (Stufe 1 u. 2, siehe Abb. 5), inkl.

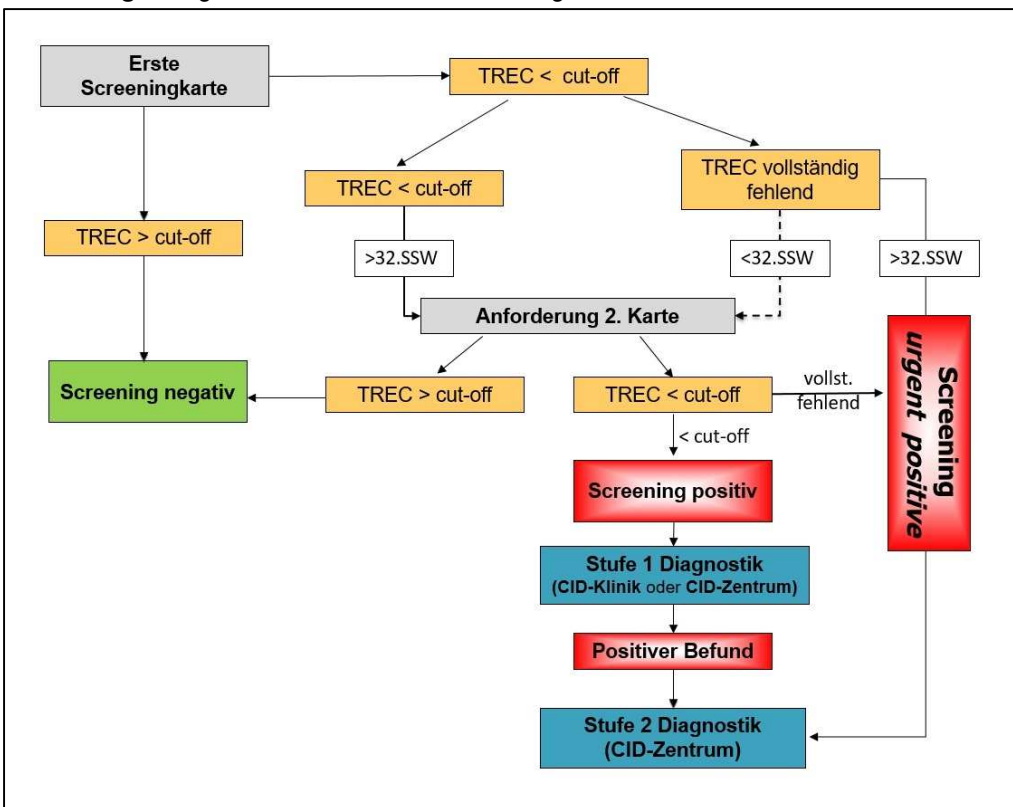


hierzu ggf. notwendiger persönlicher Vorstellung/Verlegung des Kindes und umgehend indizierter infektions-prophylaktischer Maßnahmen.

- Bei fehlendem TREC-Nachweis (*urgent positive*) soll umgehend Kontakt mit dem nächstgelegenen spezialisierten Immundefektzentrum (CID-Zentrum, Stufe 2), aufgenommen werden ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)). Während Kinder mit einem Gestationsalter von 32 Schwangerschaftswochen (SSW) oder mehr bei einem ‚*urgent positive*‘ Befund umgehend ohne Anforderung einer Zweitkarte über ein CID-Zentrum abgeklärt werden, sollte ein fehlender TREC-Nachweis bei Frühgeborenen vor vollendeten 32 SSW zunächst mittels einer Zweitkarte bestätigt werden.
- Bei stark verminderten, aber residual nachweisbaren TREC wird zunächst eine Zweitkarte angefordert. Bei positiv gescreenten Frühgeborenen vor vollendeten 32 SSW erfolgt eine Nachtestung im korrigierten Alter von 32 SSW. Frühgeborene ab 32 SSW werden wie Reifgeborene bewertet. Bestätigt sich der Befund verminderter TREC, sollte umgehend die Bestätigungsdiagnostik durch die nächstgelegene Immundefektklinik erfolgen. Neben den CID-Zentren stehen für diese Patientengruppe zusätzlich sog. CID-Kliniken zur Verfügung. Diese Einrichtungen verfügen ebenfalls über Erfahrung in der Abklärung eines angeborenen T-Zell-Mangels, sind aber keine Schwerpunktzentren für SCID. Ein Verzeichnis dieser Einrichtungen findet sich ebenfalls auf der Internetseite der API ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)).

Die strukturellen, personellen und vorzuhaltenden diagnostischen Methoden (Stufe 1 und 2, s. Abb. 5) werden aktuell unter Führung der API in einer separaten S1-Leitlinie erarbeitet.

**Abbildung 5:** Algorithmus des SCID-Screenings



## Prognose

Die Prognose eines SCID bzw. anderer Ursachen eines schweren angeborenen T-Zell-Mangels ist von vielen Faktoren abhängig und individuell sehr unterschiedlich.

1. Art der zugrundeliegenden primären oder sekundären Ursache.
2. Behandlung und Betreuung in spezialisierten immunologischen Einrichtungen
3. Zeitpunkt der Diagnosestellung und Einleitung prophylaktischer Maßnahmen. Bei klassischen SCID Erkrankungen kann hierdurch das Überleben von <50% auf >90% verbessert werden.

## 9.15 Sichelzellkrankheit (sickle cell disease, SCD)

### Hintergrund

Die Sichelzellkrankheit (sickle cell disease, SCD) ist eine durch eine autosomal-rezessiv vererbte Hämoglobin-Anomalie verursachte chronisch-progressive Multiorganerkrankung mit intermittierend krisenhaft auftretender schwerer Akutsymptomatik. Sie ist unerkannt mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter verbunden. Insbesondere Infektionen und plötzliche Hämoglobin-Abfälle sind für die Betroffenen ab dem Alter von 3 Monaten bedrohlich. Ziel des Screenings ist die präsymptomatische Initiierung prophylaktischer Maßnahmen zur Reduktion von Frühmorbidity und -mortality.

Bei der SCD hat die pathologische Hämoglobin-Variante S (HbS) einen Anteil von über 50% am Gesamt-Hämoglobin. Die strukturellen Eigenschaften des HbS führen zu Verformung der Erythrozyten („Sichelzellen“). Sichelzell-Erythrozyten verschlechtern die Fließeigenschaften des Blutes und haben eine verkürzte Lebensdauer. Durch Verschlüsse kleiner und großer Blutgefäße und chronische Hämolyse kommt es zu episodenhaft auftretenden Schmerzen („Schmerzkrisen“) und akuten und chronischen Organschäden, u.a. an Milz, Nieren, Gehirn, Lunge, Leber, Haut und Knochen. Manifestationszeitpunkt und Schweregrad der Erkrankung sind variabel. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen können auslösende Faktoren für Symptome und Komplikationen sein.

Neben der homozygoten SCD gibt es kombinierte heterozygote Formen (compound-heterozygot), die ebenfalls zum klinischen Bild der SCD führen. Häufig liegt eine Kombination mit einer  $\beta$ -Thalassämie oder einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC vor. Daneben sind weitere, seltene Kombinationen bekannt. Der Überträgerstatus (Heterozygotie) für die SCD hat im Allgemeinen keinen Krankheitswert; die Lebenserwartung von Überträgern ist normal.

Die SCD tritt in Deutschland bislang ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiärem Migrationshintergrund auf. Besonders häufig betroffen sind Menschen mit einer Herkunft aus Afrika, dem östlichen Mittelmeerraum und Indien.

Prävalenz in Deutschland geschätzt ca. 1:5000-10.000 Neugeborene

### Symptomatik

Die ersten drei Lebensmonate verlaufen in der Regel asymptomatisch, da das im Fötus überwiegend gebildete fetale Hämoglobin F (HbF) von der Anomalie nicht betroffen ist. Die Bildung von HbS beginnt erst einige Wochen vor der Geburt. Die Umstellung von HbF auf das definitive Hämoglobin (bei Gesunden HbA, bei Menschen mit Sichelzellkrankheit HbS) ist erst am Ende des ersten

Lebensjahres, manchmal erst im Laufe des zweiten Lebensjahres abgeschlossen. Symptome und Komplikationen der SCD sind, erst dann zu erwarten, wenn diese Umstellung weit fortgeschritten ist, was frühestens ab dem 4. Lebensmonat der Fall ist. Symptome sind dann:

- akute, teilweise lebensbedrohliche Anämie-Episoden durch
  - Milzsequestration (plötzlich auftretende Anämie mit rascher Vergrößerung der Milz bis zur Milzruptur)
  - akute Hämolyse (häufig aggraviert durch Infekte)
  - aplastische Krise bei Parvovirus-B19-Infektion
- Funktionsverlust der Milz (funktionelle Asplenie) mit konsekutivem Risiko fulminanter Infektionen mit bekapselten Bakterien, insbesondere Pneumokokken
- schmerzhafte Gefäßverschlusskrisen der Finger- und Zehenknochen (Hand-Fuß-Syndrom) oder auch des Stammskeletts und der langen Röhrenknochen
- zerebrovaskuläre Komplikationen, insbesondere Schlaganfälle.

### **Befund aus dem Screeninglabor**

Das pathognomonische Hämoglobin-Muster der SCD im Neugeborenen-Screening ist der Nachweis von HbS und HbF bei gleichzeitigem Fehlen des normalen adulten HbA.

Bei Compound-Heterozygotie kann ggf. noch ein weiteres Hämoglobin (z.B. HbC) oder manchmal eine HbA-Restproduktion nachweisbar sein.

Das Screening auf SCD ist sehr verlässlich. Falsch-negative und falsch-positive Befunde sind ausgesprochen selten. Das für den HbS-Trägerstatus typische Muster wird wegen des fehlenden Krankheitswertes im Screening-Befund nicht berichtet. Sehr selten kommen bei Neugeborenen mit einem HbS-Trägerstatus falsch-positive Befunde vor. Dies wird dann im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik korrigiert.

Sollten vor der Abnahme der Trockenblutprobe Erythrozyten transfundiert worden sein, ist das Screening auf SCD nicht aussagekräftig. Es muss dann zwei Monate nach der letzten Transfusion wiederholt werden.

### **Maßnahmen bei positivem Screeningbefund**

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht!***

***Information der Eltern und Vermittlung an ein kinderhämatologisches Zentrum am nächsten Werktag.***

Die Bestätigungsdiagnostik soll nur in einem ausgewiesenen kinderhämatologischen Zentrum erfolgen. Eine entsprechende von der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) ausgearbeitete Klinikliste liegt den Screeninglaboren vor.

Zur Validierung eines positiven Screeningbefundes wird im kinderhämatologischen Zentrum eine neue Blutprobe abgenommen (0,5-1 ml EDTA-Blut), in der als Bestätigungsdiagnostik entweder die Hämoglobin-Zusammensetzung erneut untersucht oder eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt wird. Das Ergebnis sollte innerhalb einer Woche, spätestens aber am 30. Lebenstag vorliegen.

Die weitere Betreuung soll sich an der AWMF-Leitlinie 025-016 Sichelzellerkrankheit orientieren [24]. Bis zum 90. Lebenstag sollen die folgenden Präventivmaßnahmen eingeleitet sein:

- Penicillin-Prophylaxe mit 2 x 200.000 IE Penicillin V pro Tag
- Sicherstellung des von der STIKO empfohlenen Impfschutzes (mindestens jeweils eine Impfung gegen Pneumokokken [PCV13] bzw. Hämophilus influenzae B)
- mindestens zwei Elternschulungen mit folgenden Inhalten:
  - Hintergrundinformationen zur SCD
  - Bedeutung der Durchführung einer regelmäßigen Penicillinprophylaxe
  - Bedeutung der Einhaltung von Impfterminen
  - Verhalten bei Fieber
  - Erkennen von klinischen Zeichen der Anämie
  - Erkennen von klinischen Zeichen der Hämolyse
  - Einweisung in die heimische Milzpalpation durch die Eltern (inkl. praktischer Übung) zur Früherkennung einer Milzsequestration
- Aushändigung eines Notfallausweises
- Aushändigung von schriftlichem Informationsmaterial (ggf. in Übersetzung)

Sollte die Bestätigungsdiagnostik nach einem positiven Screeningbefund aus irgendeinem Grund nicht bis zum 90. Lebensstag beendet sein, so sollte das Screening-positive Kind bis zum Erhalt des Befundes der Bestätigungsdiagnostik behandelt werden, als sei es an einer SCD erkrankt. Dies bedeutet insbesondere, dass eine Penicillin-Prophylaxe begonnen werden muss.

## Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Genotyp, von weiteren ererbten Faktoren sowie von Lebensbedingungen und Versorgung. Durch verbesserte Supportivtherapie und die Einführung des Medikaments Hydroxycarbamid haben sich Morbidität und Mortalität bei Patienten mit SCD speziell im frühen Kindesalter in den letzten Jahren deutlich verringert und fast alle Patienten erreichen das Erwachsenenalter. Die Lebenserwartung ist jedoch bisher auch unter den Bedingungen westlicher Gesundheitssysteme um zwei bis drei Jahrzehnte reduziert und die Lebensqualität ist häufig beeinträchtigt. Die allogene Stammzelltransplantation, derzeit einzige verfügbare kurative Therapie, kommt nicht für alle Patienten in Frage und wird bislang relativ selten eingesetzt. Mit weiteren medizinischen Fortschritten, neuen Medikamenten und gentherapeutischen Konzepten kann sich die Prognose vermutlich künftig weiter verbessern.

Literatur: [52] [53] [54]

AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankung“ [24]

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellerkrankung\\_2020-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellerkrankung_2020-12.pdf)

## 9.165q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA)

### Hintergrund

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit zunehmender Muskelschwäche unterschiedlicher Schweregrade. Bei schwerer infantiler SMA ist die Mortalität in den ersten Lebensjahren unbehandelt sehr hoch.

Ursache für die Erkrankung sind Gendefekte am SMN1-Gen auf Chromosom 5, die einen Mangel an „Survival-motor-neuron“(SMN)-Protein und damit den fortschreitenden Untergang von Motoneuronen im Rückenmark verursachen. Dies führt klinisch zu progredienter Muskelschwäche und – atrophie. Den meisten SMA-Fällen liegt eine homozygote Deletion des SMN1-Gens zugrunde. Der Überträgerstatus (Heterozygotie) für SMA hat keinen Krankheitswert.

Traditionell wird die SMA klinisch nach den erreichten motorischen Fähigkeiten in fünf Typen eingeteilt (schwerste Form Typ 0, mildeste Formen Typ IV). Inzwischen wird zunehmend eine pragmatische Einteilung in „non-sitter“, „sitter“ und „walker“ verwendet. Der Schweregrad wird beeinflusst von der individuell vorhandenen Anzahl an Kopien des sogenannten SMN2-Gens. Dieses dem SMN1-Gen benachbarte und sehr ähnliche Gen kann ebenfalls SMN-Protein produzieren, allerdings nur in geringerer Menge (etwa 10%). Je mehr SMN2-Kopien vorhanden sind, desto wahrscheinlicher ist ein späterer Krankheitsbeginn und milderer Verlauf. Die Anzahl vorhandener SMN2-Kopien wird nach auffälligem Screening bei der Bestätigungsdiagnostik ermittelt und ist maßgeblich für die Entscheidung über ein Therapie- oder Beobachtungs-Regime. Eine eindeutige Prognose des Krankheitsverlaufs lässt sich aus der Anzahl der SMN-2 Kopien jedoch nicht ableiten. Nachdem lange Zeit ausschließlich eine supportive Therapie möglich war, stehen inzwischen als kausale Therapieansätze Medikamente für die SMN2-Genmodifikation oder den Ersatz des SMN1 Gens mit einem viralen Genvektor zur Verfügung. Wiederholte Nachweise der deutlichen Verbesserung des motorischen und respiratorischen Outcomes bei präsymptomatischen Therapiebeginn unterstützten die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf SMA.

Prävalenz ca. 1 : 7000

### **Klinische Symptomatik**

Die infantile Form SMA I (meist mit zwei SMN2-Kopien) betrifft etwa 50 % der Patienten und wird unbehandelt in den ersten Lebenswochen symptomatisch. Ohne Therapie erlernen Kinder mit SMA I nie das freie Sitzen. Durch eine zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur versterben ca. 90% dieser Kinder innerhalb der ersten beiden Lebensjahre oder überleben mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. In seltenen Fällen einer SMA Typ 0 (<1%), meist mit nur einer SMN2-Kopie, liegt bereits zum Zeitpunkt der Geburt eine massive Muskelschwäche, einschließlich der Atemmuskulatur mit Notwendigkeit der Beatmung, vor. Die nicht ganz so schweren Verlaufsformen der spinalen Muskelatrophie zeigen erste Symptome nach dem 6. Lebensmonat. Je später die Erkrankung ausbricht, desto mehr motorische Fähigkeiten kann ein Kind entwickeln, und umso höher ist die Lebenserwartung.

### **Befund aus dem Screeninglabor**

Nachweis einer homozygoten Deletion von Exon 7 des SMN1-Gens mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in aus der Trockenblutkarte extrahierter DNA.

Falsch negative Befunde sind zu erwarten bei etwa 5% der Fälle, in denen die SMA durch eine andere Genveränderung als die homozygote Deletion verursacht wird (heterozygote Deletion von Exon 7 im SMN1-Gen auf einem Allel und Punktmutation auf dem anderen Allel).

Falsch positive Befunde wurden bei dieser Screeningmethode bisher nicht gefunden. Das Screening ist jedoch bei SMA aller Schweregrade, auch bei den mildesten Formen, zunächst gleichermaßen

positiv. Eine Einschätzung des Schweregrads ist erst im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik mit zusätzlicher Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien möglich.

### **Maßnahmen bei positivem Screeningbefund**

Eine klinische Notfallsituation besteht nicht.

Vorstellung in einem neuropädiatrischen Zentrum mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA innerhalb von zwei Werktagen.

Bei einem positiven Screeningbefund muss bei dieser Erkrankung keine zweite Screeningkarte abgenommen werden, sondern die Kinder sollen unmittelbar zur Bestätigungsdiagnostik und weiteren Betreuung in einer neuropädiatrischen Ambulanz mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA vorgestellt werden. Eine Liste der neuromuskulären Zentren, die als Ansprechpartner für Patienten aus dem Neugeborenen Screening zur Verfügung stehen und welche alle momentan möglichen Therapieoptionen anbieten, liegt den Screeninglaboren vor und ist einsehbar auf den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) unter [www.dgm-behandlungszentren.org](http://www.dgm-behandlungszentren.org).

Zur Bestätigungsdiagnostik wird eine zweite Blutprobe in einem humangenetischen Labor analysiert. Diese Analyse umfasst auch die Bestimmung der SMN2-Kopien-Zahl, an der sich die weitere Behandlung orientiert. Bei Kindern mit 2 oder 3 SMN2-Kopien wird den Eltern dringend geraten, schnellstmöglich eine Behandlung mit einer der zugelassenen Substanzen zu beginnen. Bei 4 SMN2-Kopien wird die Indikation einer präsymptomatischen Therapie derzeit diskutiert; in Absprache mit den Eltern kann entweder eine Behandlung innerhalb des ersten Lebensjahrs oder eine engmaschige Überwachung mit Therapiebeginn bei Auftreten erster klinischer Hinweise auf die Erkrankung durchgeführt werden. In den seltenen sehr schweren Fällen mit bereits zum Zeitpunkt der Geburt bestehender Notwendigkeit einer Beatmung kann je nach klinischem Befund auch ein rein palliativer Ansatz erwogen werden.

Die Bestätigungsdiagnostik sollte in spätestens 10 Werktagen abgeschlossen und der Befund mitgeteilt sein, um einen frühen Therapiebeginn zu ermöglichen.

### **Prognose**

Durch die inzwischen verfügbaren Therapieansätze hat sich die Prognose der SMA für die allermeisten betroffenen Kinder durchgreifend verbessert: Früher unvorstellbare motorische Entwicklungsschritte können erreicht werden, motorische Rückschritte und frühe Mortalität werden verhindert. Aufgrund der Neuartigkeit der Therapien lässt sich jedoch ihr Einfluss auf den Langzeitverlauf derzeit noch nicht beurteilen.

Literatur: [55] [56] [57]

## 9.17 Mukoviszidose (Cystische Fibrose – CF)

### Hintergrund

Die Mukoviszidose ist die häufigste lebensverkürzende, autosomal-rezessive Erkrankung in Deutschland. Als Folge einer genetisch bedingten Störung im Bereich des sogenannten Cystic Fibrosis Transmembrane Regulators (CFTR) kommt es zum Fehlen, zur verminderten Bildung oder zur verminderten Aktivität des CFTR-Proteins. Dies führt zu einem gestörten Ionentransport (Chlorid und Bikarbonat) in exokrinen Drüsen, was die Bildung von zähem Sekret zur Folge hat. Dadurch kommt es zu Obstruktionen, Entzündungen und Infektionen mit konsekutivem Umbau (Fibrose) und / oder Funktionsverlust von Organen, vor allem der Lunge und des Pankreas, aber auch der oberen Atemwege, der Leber, des Darms und der Geschlechtsorgane. Der Median des Überlebens hat sich durch Fortschritte in der medizinischen Versorgung stetig auf ca. 40 Jahre [58] erhöht. Die Prognose eines CF-Patienten hängt von einer frühzeitigen und sicheren Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Behandlung ab. Das Ziel des Screenings auf Mukoviszidose ist eine frühestmögliche präsymptomatische Therapie. Es geht somit nicht um die Abwendung einer unmittelbaren Gesundheitsgefahr, sondern um eine frühzeitige Behandlung und damit eine langfristige Verzögerung von Organschäden.

Prävalenz in Deutschland geschätzt: 1 : 4.500 Neugeborene [59].

### Symptomatik

Mit Ausnahme des Mekoniumileus haben Kinder mit Mukoviszidose direkt nach der Geburt zunächst oft keine Symptome. Die Diagnose wurde bisher klinisch aufgrund von später auftretenden Symptomen gestellt, die in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen können. Der überwiegende Anteil der Patienten in Deutschland wurde aufgrund respiratorischer und gastrointestinaler Symptome bei exokriner Pankreasinsuffizienz diagnostiziert. Ein geringer, aber zunehmender Anteil wurde erst im Jugend- und Erwachsenenalter aufgrund chronisch obstruktiver respiratorischer oder sino-pulmonaler Erkrankungen, männlicher Subfertilität, Leberzirrhose und Cholelithiasis oder chronischer Pankreatitis bei exokriner Pankreassuffizienz als Mukoviszidosepatient erkannt [60].

### Positiver Befund aus dem Screening-Labor

Bei einem positiven Befund im Screening liegt bei ca. 20% der Fälle eine Mukoviszidose vor [61]. Ein positiver Screening-Befund ergibt sich entweder durch einen IRT- Wert über der 99,9. Perzentile („Failsafe“-Verfahren oder „Safety Net“) oder beim Vorliegen einer oder zweier Mutationen auf mindestens einem Allel im *CFTR*-Gen. Das Labor teilt nur den positiven Screening-Befund mit. Es wird weder mitgeteilt, ob eine Mutationsanalyse durchgeführt wurde noch deren Ergebnis.

Kinder mit Mekoniumileus können ein falsch negatives Screening-Ergebnis haben. Deshalb sollte bei klinischem Verdacht immer eine weiterführende Konfirmationsdiagnostik erfolgen.

### Maßnahmen

***Eine klinische Notfallsituation besteht nicht!***

***Um Eltern nicht übermäßig zu verunsichern, sollte erst dann über einen positiven Screeningbefund informiert werden, wenn zeitnah auch die Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden kann*** („Schweißtest“ mit Chloridmessung, optimal ab einem Alter von 14 Tagen bzw. einem Körpergewicht von 3000 g). ***Hierzu kann vor Information der Eltern die***

**Rücksprache mit einem zertifizierten Behandlungszentrum für Mukoviszidose (CF-Zentrum) sinnvoll sein.** [62, 17]

Die Konfirmationsdiagnostik zur Abklärung eines positiven Screening-Befundes besteht aus der funktionellen Diagnostik (Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß, „Schweißtest“) und einer klinischen Evaluation des Kindes nach der S2-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ [17]. Optimal in Hinblick auf die Gewinnung von ausreichend Schweiß ist eine Durchführung des Schweißtests bei Kindern mit einem Körpergewicht über 3000g, einem korrigierten Alter ab 36

Schwangerschaftswochen und ab 14 Lebenstagen, auch wenn die Durchführung theoretisch ab 3 Lebenstagen möglich ist [17]. Der Schweißtest ist als Chloridbestimmung mittels Pilocarpin-Iontophorese gemäß der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [63] durchzuführen. Die Bestimmung der Leitfähigkeit im Schweiß reicht für die Konfirmationsdiagnostik nicht aus. Die Aussagekraft des Schweißtests hängt entscheidend von der Qualität der Durchführung, der Messung des Chloridwertes und dessen Beurteilung ab. Daher soll die Diagnostik in einer auf die Diagnostik und Behandlung von Kindern mit Mukoviszidose spezialisierten Einrichtung (CF-Zentrum) durchgeführt werden [64]. Das Labor informiert den Einsender über Zentren, die in der Nähe liegen. Einen Überblick über (zertifizierte) CF-Zentren bietet die Internetseite von Muko e.V.

(<https://www.muko.info/adressen/cf-einrichtungen> )

Bei Vorliegen eines abklärungsbedürftigen Schweißtests oder einer anderen abklärungsbedürftigen Konfirmationsdiagnostik können auf Basis entsprechender elterlicher Einwilligung, die im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik eingeholt wird, die Ergebnisse der eventuell durchgeführten DNA-Analysen direkt beim Screening-Labor, das die Analysen durchgeführt hat, von der weiterbehandelnden ärztlichen Person angefordert werden [65]. Bei unauffälligem Schweißtest werden die Befunde der Mutationsanalytik nicht mitgeteilt.

### **Prognose**

Die Prognose bei Mukoviszidose ist **von vielen Faktoren abhängig und individuell sehr unterschiedlich:**

- 1. Art der nachgewiesenen Mutationen:** Derzeit sind über 2000 Mutationen auf dem *CFTR*-Gen bekannt [66, 67]. Ca. 10-15% davon werden als Mukoviszidose-auslösende Mutationen angesehen [68]. Sie werden zudem nach der Art des Defekts bezüglich der Bildung und der Funktion der CFTR-Kanäle in 5-6 Klassen eingeteilt [69, 70, 71]. Für bestimmte Mutationen stehen mittlerweile Medikamente zur Verfügung, welche die Funktion positiv beeinflussen können.
- 2. Zeitpunkt der Diagnosestellung:** Je früher die Diagnose gestellt wird, desto eher kann die präventiv angelegte Therapie beginnen. Die Effektivität dieser Therapie entscheidet über den Verlauf und das Voranschreiten der Mukoviszidose-Erkrankung.
- 3. Spezialisierte Betreuung:** Die Betreuung von Mukoviszidose-Patienten sollte durch ein multiprofessionelles Behandler-Team erfolgen. Neben der ärztlichen Betreuung ist eine spezialisierte Ernährungsberatung, Physiotherapie, psychosoziale Betreuung und pflegerische Unterstützung notwendig, um eine möglichst optimale Versorgung zu gewährleisten und die Prognose zu verbessern. Hierzu stehen in Deutschland zertifizierte spezialisierte Behandlungszentren zur Verfügung, welche auf der Homepage des Mukoviszidose e.V. ([www.muko.info](http://www.muko.info)) aufgelistet sind.



**4. Therapeutische Maßnahmen:** Zur Therapie der Mukoviszidose gehören neben organspezifischen Maßnahmen (Lunge: Sekretolyse, Antibiotika, spezielle Physio-Atemtherapie; Pankreas: Lipase-Substitution; etc.), hochkalorischer Ernährung und Mutations-spezifischen Therapiemaßnahmen (Potentiators, Korrektoren) auch die Einhaltung spezieller Hygienemaßnahmen und bewusste sportliche Aktivität. Die Anwendung einzelner therapeutischer Maßnahmen ist immer vom individuellen Verlauf abhängig.

**5. Sozioökonomische und psychische Faktoren:** Patienten- und Elternschulung sowie Unterstützung bei der Integration in das soziale Umfeld beeinflussen die Prognose ebenso wie eine organisierte Überleitung aus der pädiatrischen in die Erwachsenenbetreuung. Angst und Depression sind sehr häufige, die Prognose negativ beeinflussende Co-Faktoren, die dementsprechend mit berücksichtigt und behandelt werden müssen.

Ein weiterer Anstieg der Lebenserwartung, derzeit im Mittel (Median) etwa 40 Jahre [58], wird durch die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose und neue therapeutische Möglichkeiten erwartet.

---

## 10. Literatur

- 1 Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA). Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie), in der Fassung vom 18. Juni 2015, zuletzt geändert am 19. Oktober 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 15.03.2018 B2, in Kraft getreten am 16. März 2018 [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL\\_Kinder\\_2017-10-19\\_iK-2018-03-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL_Kinder_2017-10-19_iK-2018-03-16.pdf)
- 2 Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) Bundesgesetzblatt 2009 Teil I Nr. 50 <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>
- 3 Gendiagnostik-Kommission (GEKO). Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Revidierte Fassung, veröffentlicht und in Kraft getreten am 17.05.2017. [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Aufklaerung\\_med\\_Zwecke\\_geaendert.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?blob=publicationFile)
- 4 Gramer G, Hoffmann GF, Nennstiel-Ratzel U. Das erweiterte Neugeborenencreening. Erfolge und neue Herausforderungen. Springer 2015
- 5 Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med.* 2002;34:127-131
- 6 Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, Roscher AA. Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. *Prev Med* 2002;34:132-137
- 7 Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit (14. Ausschuss). Drucksache 16/12713 (22.04.2009) zum Gendiagnostikgesetz (GenDG): S. 33
- 8 Spiekerkötter U. Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation. *Pädiatr Prax* 2009;73:655-669
- 9 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns; Approved Guideline. CLSI document I/LA31-A. Nebraska Department of Health & Human Services 2009
- 10 European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81:80-103
- 11 Zung A, Bier Palmon R, Golan A, Troitzky M, Eventov-Friedman S, Marom R, et al. Risk Factors for the Development of Delayed TSH Elevation in Neonatal Intensive Care Unit Newborns. *J Clin Endocrinol Metabol* 2017;102(8):3050-5
- 12 Chaudhari M, Slaughter JL. Thyroid Function in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* 2018;45(1):19-30
- 13 Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol* 2018;59(1):3-14
- 14 Holtkamp U, Klein J, Sander J, Peter M, Janzen N, Steuerwald U, Blankenstein O. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. *Clin Chem* 2008;54:602-605

- 
- 15 Gendiagnostik-Kommission (GEKO). Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG (revidierte Fassung 2017).  
[http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Aufklaerung\\_med\\_Zwecke\\_geaendert.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?_blob=publicationFile)
  - 16 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS). Nationaler Screeningreport.  
<http://www.screening-dgns.de/reports.php>
  - 17 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF-Registernummer 026-023). 2013.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-023IS\\_2k\\_Diagnose\\_der\\_Mukoviszidose\\_2013-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07.pdf)
  - 18 van Trotsenburg AS, Stoupa A, Léger J, Rohrer TR, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update. An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* **2021**, *31*: 387–419
  - 19 Steuerwald U, Schroeder C, Holtkamp U, Peter M, Sander J. Von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen. Fallgruben beim Neugeborenen-Screening. *Pädiatrie hautnah* 2011;*23*:244-50
  - 20 Stopsack M, Hammermann J. Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose. Pro und Kontra. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009;*157*:1222-1229
  - 21 Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, Vorhoff W, Woelfle J, Gohlke B. False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr* 2008;*167*:479–481
  - 22 Sydlik C, Ermer U, Odenwald B, Schmidt H. Neugeborenes mit intersexuellem Genitale bei unauffälligem Neugeborenen-Screening. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;*165*:102-106
  - 23 Abdenur JE, Chamoles NA, Geißle AE, Schenone AB, Fuertes ANJ. Diagnosis of isovaleric acidaemia by tandem mass spectrometry: False positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inher Metab Dis* 1998 (*21*) 624-30
  - 24 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)/Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“; 2020. <https://www.macpeds.com/documents/SickleCellDisease.pdf>.
  - 25 Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer* 2011; *57*(6):1039–43
  - 26 Frömmel C. Newborn Screening for Sickle Cell Disease and Other Hemoglobinopathies: A Short Review on Classical Laboratory Methods-Isoelectric Focusing, HPLC, and Capillary Electrophoresis. *Int J Neonatal Screen* 2018; *4*(4):39.
  - 27 Harms E, Olgemöller B. Neugeborenen-Screening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien. *Dtsch Arztebl* 2011;*108*:11-21
  - 28 Buyukkayhan D, Ozturk MA, Kurtoglu S, Koklu E & Yikilmaz A. Effect of antenatal betamethasone use on adrenal gland size and endogenous cortisol and 17-hydroxyprogesterone in preterm neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;*22*:1027-1031
-

- 
- 29 King JL, Naber JM, Hopkin RJ, Repaske DR, Bailey L & Leslie ND. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1038-1042
  - 30 Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM & Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004;56:701-705
  - 31 Ford LR, Willi SM, Hollis BW & Wright NM. Suppression and recovery of the neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged dexamethasone therapy. *J Pediatr* 1997;131:722-726
  - 32 Merz U, Pfäffle R, Peschgens T, Hörnchen H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants weighing < or = 1250 g: association with perinatal data and chronic lung disease. *Acta Pædiatr* 1998;87:313-317
  - 33 Wendel U, Lindner M, Bettendorf M. Neugeborenen-Screening in Deutschland: Positiver Screeningbefund – was ist zu tun? Schattauer Verlag 2009
  - 34 Mayatepek E, Distelmaier F, Ensenauer R, Schlune A, Thimm E. Angeborene Stoffwechselkrankheiten: Früherkennung, Leitsymptome und Therapieoptionen. UNI-MED Verlag 2016
  - 35 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie „Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter“ (AWMF-Registernummer 027-051) 2016. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-051l\\_S2k\\_Down-Syndrom-Kinder-Jugendliche\\_2016-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-051l_S2k_Down-Syndrom-Kinder-Jugendliche_2016-09.pdf)
  - 36 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose" (AWMF-Registernummer 027-017) 2010. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-017.html>
  - 37 Stellungnahme der Bundesärztekammer „Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Varianten/Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of Sex Development, DSD)“. *Dtsch Arztebl* 2015; DOI: 10.3238/arztebl.2015.stn\_dsd\_baek\_01 [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/BAeK-Stn\\_DSD.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/BAeK-Stn_DSD.pdf)
  - 38 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie „Varianten der Geschlechtsentwicklung (AWMF-Registernummer 174/001) 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-001.html>
  - 39 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S1-Leitlinie „Adrenogenitales Syndrom“ (AWMF-Registernummer 027-047) 2010. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-047.html>
  - 40 US Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010;95:4133-60
  - 41 Haagerup A, Andersen JB, Blichfeldt S, Christensen MF. Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:832-835
  - 42 Lynch ME, Potter NL, Coles CD, Fridovich-Keil JL. Developmental Outcomes of School-Age Children with Duarte Galactosemia: A Pilot Study. *JIMD Rep.* 2015;19:75-84
  - 43 Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grunewald S, Gubbels CS, Knerr I, Labrune P, van der Lee JH, MacDonald A, Murphy E, Portnoi PA, Ounap K, Potter NL, Rubio-Gozalbo ME, Spencer JB, Timmers I, Treacy EP, Van Calcar SC, Waisbren SE, Bosch AM. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:171-176
-

- 
- 44 Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:963-973
  - 45 van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. Key European guidelines the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:743-756.
  - 46 Spiekorkötter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:555-561
  - 47 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie „Glutarazidurie Typ I, Diagnostik, Therapie und Management“ (AWMF-Registernummer 027 – 018) 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-018.html>
  - 48 Amatuni GS, Currier RJ, Church JA et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019;143:51-63
  - 49 Heimall J, Logan BR, Cowan MJ et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017;130:2718-27
  - 50 Pai SY, Logan BR, Griffith LM et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-446
  - 51 Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011; 117:3243-6
  - 52 Lobitz S, Kunz JB, Cario H, Hakimeh D, Jarisch A, Kulozik AE, et al. Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; 68, S. 105
  - 53 Cario H, Lobitz S. Hämoglobinopathien als Herausforderung der Migrantenmedizin. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 2018; 166 (11): 968–976.
  - 54 Cario H, Lobitz S. Was ist neu in der Diagnostik und Therapie der Hämoglobinopathien? *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2019; 144 (11): 719–723.
  - 55 Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Nennstiel U, Schara U et al. Neugeborenen-Screening auf spinale Muskelatrophie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; 29(4):343.
  - 56 Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(2):109–17.
  - 57 Eisenkölbl A. Neue Therapiemöglichkeiten der spinalen Muskelatrophie. *Paediatr. Paedolog.* 2021; 56(2):59–66.
  - 58 Sens B, Stern M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011. Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Mukoviszidose e.V. und Mukoviszidose Institut gGmbH, editors. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2012.
  - 59 Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Happich M, Kulozik AE, Stopsack M, Gahr M, Hoffmann GF, Mall MA. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:655-64
  - 60 Nährlich L., Zimmer K.-P. Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose: Lasst uns beginnen! *Dtsch Arztebl* 2013;110(20):354–5
  - 61 Sommerburg O, Stahl M, Hammermann J, Okun JG, Kulozik A, Hoffmann G, Mall M. Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose in Deutschland: Vergleich des neuen Screening-Protokolls mit einem Alternativprotokoll. *Klin Pädiatr* 2017;229(2),59-66.
-

- 
- 62 Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Jurca M, Fingerhut R, Kuehni CE; Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Newborn screening for cystic fibrosis - The parent perspective. J Cyst Fibros. 2016;15(4):443-51
- 63 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline-Third Edition. Wayne, PA, USA 2009.
- 64 Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, Sommerburg O, Accurso FJ, Davies JC, Rock MJ. Sanders DB, Wilschanski M, Sermet-Gaudelus I, Blau H, Gartner S., McColley SA. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. J Pediatr 2017;181S:S33-44
- 65 Gendiagnostik-Kommission (GEKO). 10. Mitteilung über die Heranziehung von Ergebnissen der DNA-Analysen aus genetischen Reihenuntersuchungen auf Mukoviszidose bei Neugeborenen (2015)  
[http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO\\_Mitteilungen\\_10.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_10.html)
- 66 World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis 2004.  
<http://www.who.int/genomics/publications/reports/en/index.html>
- 67 Cystic Fibrosis Mutation Database <http://www.genet.sickkids.on.ca>
- 68 US Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins University. CFTR2 website (Clinical and Functional Translation of CFTR). <http://www.cftr2.org>
- 69 Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993;73:1251-4
- 70 Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2005;352:1992-2001
- 71 Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications towards genotype-based CF therapies. Int J Biochem Cell Biol 2014;52:94-102

**Versionsnummer: 4.2**

**Erstveröffentlichung: 1997**

**Überarbeitung von: 02/2019**

**Nächste Überprüfung geplant: 02/2024**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**